

ОБЩАЯ ОНКОЛОГИЯ

ДИАГНОСТИКА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ПРИНЦИПЫ, ОСОБЕННОСТИ И МЕТОДЫ

Д.А.Алиев, М.К.Мамедов

Авторы: Алиев Джамиль Азиз оглы, академик
Мамедов Мурад Кияс оглы, профессор

Материалы лекций, представленных слушателям
на кафедре онкологии Азербайджанского института
усовершенствования врачей им.А.Алиева

Рецензент: заслуженный деятель науки,
профессор А.Х.Керимов

Рекомендовано к печати Ученым советом
Национального центра онкологии

ВВЕДЕНИЕ

История клинической онкологии показывает, что на всем протяжении ее развития важнейшей практической задачей было стремление к созданию системы распознавания злокачественных опухолей (ЗО) у человека. Именно эта задача служила мощным стимулом к детальному и всестороннему исследованию феномена опухолевого роста с тем, чтобы, в первую очередь, найти те его проявления, которые могли бы стать индикатором, способным своевременно сообщить о появлении в организме растущей ЗО.

Особое место онкологических заболеваний (ОЗ) во всей патологии человека предопределяется рядом вполне объективных причин.

В первую очередь, отметим, что в большинстве случаев ЗО появляются без видимых причин и нередко обнаруживаются на фоне полного здоровья, иногда при обследовании по поводу другого заболевания. Более того, развитие ЗО на протяжении длительного периода может не сопровождаться какими-либо внешними, а тем более, патогномичными признаками.

Чаще всего наличие опухолевого роста в организме проявляет себя медленно, в форме постепенно едва заметно нарастающих по выраженности, но неспецифических по характеру симптомов, причем, проявляющихся по-разному при ЗО различного происхождения и локализации. В то же время опорные клинические признаки, позволяющие обоснованно заподозрить наличие у пациента того или иного ОЗ появляются значительно позже.

Между тем, давно и хорошо известно, что шансы на высокую эффективность лечения ОЗ и излечение больных наиболее высоки в начальных стадиях этих заболеваний. Эта закономерность объясняет почему на протяжении всей истории онкологии врачи стремились найти методы, позволяющие обнаруживать ОЗ на тех стадиях, когда они поддаются лечению. По мере совершенствования методов лечения ОЗ во второй половине XX в в отношении ОЗ стали использовать категории "ранней" и "своевременной" диагностики.

Под "ранней диагностикой" понимали распознавание ОЗ на тех стадиях, когда начатое лечение гарантирует излечение пациентов и ликвидацию опухолевого процесса в организме. В то же время, "своевременная диагностика - это распознавание ОЗ на тех стадиях, на которых его лечение способно обеспечить излечение подавляющего большинства больных".

Надо признать, что интенсивное развитие науки и усилия ученых многих стран позволили к настоящему времени создать логически построенную и научно обоснованную систему выявления ОЗ. Эта система построена на преимущественном обследовании пациента с помощью клинических, инструментальных и лабораторных методов выявления в организме либо самой ЗО, либо каких-то косвенных признаков ее присутствия и развития в организме.

На протяжении многих лет эта система совершенствуется за счет использования все новых и более совершенных методов исследования пациентов, а ее диагностические возможности расширяются и развиваются по вектору от "своевременной" в направлении "ранней" диагностики ОЗ.

Не удивительно, что современный врач, работающий в области клинической онкологии и диагностики ОЗ помимо глубоких и обширных профессиональных знаний, обязан иметь и широкие представления о теоретических основах тех методов, с помощью которых сегодня осуществляется диагностика ОЗ.

ПРИНЦИПЫ И ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ОЗ. Учитывая, что главной особенностью ОЗ является наличие в организме растущих (и распространяющихся по нему) ЗО, диагностика этих заболеваний сводится к решению двух принципиальных задач: 1) обнаружению в организме опухолей и 2) доказательству их принадлежности к ЗО.

Однако, после получения утвердительного ответа на эти задачи онкологу необходимо решить еще 3 важные задачи и, в том числе: 1) определить биологические свойства ЗО и оценить степень ее развития и распространения в организме; 2) определить структурнофункциональное состояние важнейших систем обеспечения организма пациента и 3) на основе ответов на последние две задачи объективно оценить перспективы лечения конкретного пациента и выбрать оптимальный индивидуализированный подход к его лечению.

В основе диагностики лежит клинический анализ, построенный на тщательном выяснении жалоб больного, изучении анамнеза болезни и жизни, осмотре и подробном физикальном обследовании пациента.

Следует иметь ввиду, что если диагностика наружно расположенных ЗО, поддающихся "визуальной" идентификации не представляет особых трудностей, то в случае ЗО, расположенных во внутренних органах и толще тканей, корректная и точная диагностика может оказаться сопряженной со значительными техническими трудностями.

Анализ полученных данных, взвешенная оценка выявленных симптомов с выделением ведущих синдромов - важный этап диагностики, позволяющий предположить наличие у пациента конкретной нозологической формы ЗО, определить круг дифференциально-диагностического поиска, наметить план рационального лабораторного и инструментального обследования пациента и, тем самым, подготовить пространство и плоскость, в которых будет решаться вопрос о выборе адекватного лечения конкретного пациента.

КЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Несмотря на появление новых инструментальных и лабораторных методов диагностики, бесспорно достаточно информативных, во многих случаях постановку диагноза предопределяет именно классическое тщательное обследование больного.

Нет необходимости напоминать, что арсенал клинических методов обследования больных заимствован из практики обследования пациентов с внутренними и хирургическими болезнями, а его применение в онкологии каких-либо особенностей не имеет.

Вместе с тем, при обследовании пациентов, у которых даже лишь теоретически может иметься ОЗ, важнейшим компонентом стратегии применения клинических методов должна становиться "онкологическая настороженность" врача.

Онкологическая настороженность - это позиция врача, в силу которой при выявлении у пациента любых подозрительных (в отношении ОЗ) или даже нехарактерных для предполагаемой патологии симптомов, он обязан, в первую очередь: 1) полагать, что эти симптомы являются проявлением ОЗ и 2) использовать все имеющиеся средства для исключения возможности наличия у пациента ОЗ.

Обследуя пациента, врач должен не только смотреть, но и видеть, не только слушать, но и слышать, а также уметь сопоставлять факты. Диагностические ошибки нередко порождаются невниманием, не наблюдательностью, а ведь единственный признак, не распознанный врачом, может оказаться решающим в диагностике.

В данном контексте уместно вспомнить два важных момента, связанных с имеющими значение для диагностики ОЗ косвенными признаками, из которых первый связан с "синдромом малых признаков", а второй, с так называемыми, "паранеопластическими синдромами". Заметим, что и первый, и второй вероятно являются проявлениями системного действия ЗО на организм, формирующего одно из звеньев патогенеза ОЗ.

"Синдром малых признаков" ОЗ впервые еще в 50-х гг XX в описан С.А.Савицким при раке желудка как сочетание немотивированной слабости, утомляемости, нарушение сна, психологической депрессии, ухудшения аппетита и снижение веса. Позднее аналогичные проявления были описаны у многих пациентов с другими ОЗ: раком легкого, кишечника, печени и др. Обратив внимание на такие, хотя и неспецифические симптомы, врач обязан допустить их связь с наличием у пациента ОЗ и начать его целенаправленный поиск у каждого из пациентов с таким синдромом.

Паранеопластические синдромы (ПНС) - это группа особых патологических процессов, развивающихся у пациентов параллельно со ЗО (para-neoplasia - вокруг новообразования).

ПНС могут развиваться в любой стадии ОЗ, но чаще в поздних стадиях, иногда, выступая в роли "маски", под которой скрываются ранние формы ОЗ.

Порой ПНС бывают первым клиническим проявлением ЗО и выявляются задолго до всех опорных признаков заболевания.

ПНС весьма многочисленны (не менее 20) и полиморфны, но неспецифичны. Описан целый ряд состояний и проявлений, относящихся к ПНС. Чаще всего выделяют 4 группы ПНС: кожные, эндокринные, неврологические и гематологические.

Среди эндокринных ПНС часто выявляются гиперкортицизм, карциноидный синдром, синдром неадекватной продукции адреналина, гиперкальциемия и др. К гематологическим ПНС относят полицитемию, гранулоцитоз и др. Однако в диагностическом отношении наиболее важна группа "кожных" ПНС, к которым относят дерматомиозит, псориаз, герпетиформный дерматит и др.

Типичным "кожным" ПНС является *acanthosis nigricans*, дерматоз в форме гиперпигментации на складках кожи. Он выявляется почти у 2/3 пациентов с раком, чаще желудка и поджелудочной железы, реже легких, а у женщин - яичника, молочной железы и лимфомы. Важно, что у большинства больных он появляется до других проявлений ЗО и такие больные чаще сначала обращаются к дерматологу. Поэтому выявление у пациента этого дерматоза даже при отсутствии жалоб диктует необходимость тщательного обследования у онколога.

Сказанное в равной степени относится и к другим ПНС, которые нередко остаются без внимания врачей или не оцениваются ими в должной мере. При наличии у врача должной онкологической настороженности выявление разного рода ПНС, особенно, когда еще нет объективных данных о ЗО, может, в некоторой степени, помочь в своевременной и, даже, в ранней диагностике ЗО.

ОПРОС БОЛЬНОГО. Опрос включает выяснение жалоб, истории настоящего заболевания (*anamnesis morbi*) и истории жизни больного (*anamnesis vitae*). Во время опроса врач видит лицо пациента, его позу, цвет кожных покровов, пульсацию сосудов, деформацию суставов, отеки и др. Он оценивает личность больного и определяет его способность адекватно отвечать на поставленные вопросы.

ЖАЛОБЫ. Опрос больного начинается с выяснения жалоб. Пациент сам должен передать те ощущения и обстоятельства, которые привели его к врачу. По ходу изложения больным жалоб врач задает дополнительные вопросы и детализирует особенности их проявлений. При опросе больных необходимо уточнение наличия жалоб, общих для многих заболеваний: слабость, нарушение сна, повышение температуры тела, похудение, снижение аппетита и др. Одна из таких жалоб после выяснения данных анамнеза и физикального обследования может стать решающей в определении основного заболевания.

АНАМНЕЗ НАСТОЯЩЕГО ЗАБОЛЕВАНИЯ. Врач интересуется самым началом болезни, когда появились первые проявления патологии, часто не имеющие ничего общего с настоящей клинической картиной ни по локализации, ни по симптоматике. Врач год за годом прослеживает вместе с больным развитие болезни, частоту и характеристику обострений, длительность ремиссий, время появления новых симптомов болезни. Особенно тщательно

рассматривают последний период болезни перед настоящим обращением к врачу.

АНАНЕЗ ЖИЗНИ. Прежде всего уточняются факторы, существенные для всех пациентов, независимо от патологии. Они включают данные о месте и обстоятельствах рождения, условиях жизни в разные периоды, образовании, семейном положении, образе жизни и др. Важно выяснение профессиональной деятельности больного и связь работы с какой-либо профессиональной вредностью (химические вещества, иррадиация, вибрация, переохлаждение и др.), стрессы и др. Выясняется состояние половой функции у мужчин и гинекологический анамнез у женщин.

Выясняются вопросы о вредных привычках, каждая из которых может быть определяющим фактором риска в развитии и тяжести течения различных предшествующих и сопутствующих заболеваний.

ФИЗИКАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ. Синонимом общего названия этих методов является не "физические", а "врачебные" методы" поскольку они связаны с английским словом physician (врач).

Они включают: осмотр, пальпацию, перкуссию и аускультацию, а условием их успешного применения является то, что онколог должен четко представлять себе, что он ждет от их применения и что он ищет и, надеется, увидеть и услышать при обследовании пациента.

1. Осмотр. Корректно проведенный осмотр позволяет обнаружить увеличение лимфатических узлов, которое может говорить об их опухолевом поражении (лимфопролиферативном заболевании, метастазах различных ЗО) или возникать вследствие воспалительного процесса.

При осмотре больных с опухолям костей и мягких тканей, в зависимости от локализации опухоли, можно обнаружить асимметрию грудной клетки, шеи, увеличение в объеме и деформацию конечностей, ограничение объема движений в суставах. Увеличение живота можно наблюдать при неорганных забрюшинных опухолях, асците и др.

Непосредственно к этой части исследования примыкают взвешивание пациента и определение его роста - полученные данные позволяют определить такой показатель, как "индекс массы тела". Его вычисляют путем деления "массы тела" в (кг) на квадрат роста пациента (в метрах).

Наконец, в случаях упоминавшихся выше, "визуально обнаруживаемых" ЗО важное значение приобретает и детальное описание Status localis (morbi) или "места локализации (болезни), т.е. опухолевого поражения. Эта часть осмотра особо важна при раке молочной железы, при ЗО, расположенных на коже и видимых слизистых оболочках.

В отдельных случаях тщательный осмотр позволяет обнаружить признаки предопухолевой патологии, что может уточнять направление поиска опухолевого процесса.

2. Пальпация. Проводится методично, начиная с головы, шеи и опускаясь на грудную клетку, живот, поясничную область, ноги. При пальпации в области волосистой части головы можно определить болезненные места, неровности

поверхности, очаги размягчения, характерные для миеломной болезни, ощупывание шеи подтверждает увеличение щитовидной железы.

Обнаружение припухлости в костях может оказаться первым симптомом ЗО костей и хрящей, а выявление увеличенных лимфатических узлов может стать одним из первых симптомов лимфом, лимфолейкоза, саркоидоза, ЗО и др. Важное значение пальпация приобретает как метод обнаружения поверхностно расположенных "сторожевых" (сигнальных) лимфатических узлов (узел Зоргиуса при раке молочной железы, узел Вирхова при раке желудка и др.)

3. Перкуссия в сочетании с осмотром и пальпацией позволяет получить максимум данных о состоянии легких, оценить размеры сердца, печени, селезенки, выявить скопление жидкости в плевре, перикарде, брюшной полости (тупой перкуторный звук).

4. Аускультация. Она завершает физикальное обследование больного, когда врач уже может составить представление о характере болезни, поэтому выслушивание проводят целенаправленно для уточнения имеющихся диагностических предположений.

Грамотный опрос больного в сочетании с внимательным осмотром и анализом данных, полученных при использовании всех физикальных методов обследования, нередко позволяет врачу вплотную подойти к постановке правильного диагноза, значительно сузить круг дифференциально-диагностического поиска, сократить объем исследований, сделав их более целенаправленными.

Признаем, что на данном этапе развития медицины реальное значение этих методов относительно снизилось из-за того, что в клинической сфере их успешно "потеснили" более совершенные и бесспорно более информативные инструментальные и лабораторные методы диагностики.

Вместе с тем, даже сегодня востребованность "классических" методов обследования остается высокой, а их корректное применение в онкологии, с одной стороны, облегчает и ускоряет постановку диагноза, а с другой стороны, позволяет врачу определить общее состояние организма пациента и оценить его адаптационно-компенсаторные возможности и способность перенести адекватную противоопухолевую терапию.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Абсолютное большинство ЗО, не доступных визуальному выявлению, не имеет каких-либо специфических (патогномоничных) клинических симптомов и, в силу этого на начальных этапах развития часто принимается за другие (неопухолевые) заболевания. В этих случаях особое диагностическое значение приобретает большая группа методов, условно объединяемых под названием "интроскопия".

Интроскопия охватывает два типа методов, использование которых требует наличия у врача соответствующих "инструментов":

1) эндоскопические методы, обеспечивающие непосредственную визуализацию опухолевого процесса с помощью специальных светоптических приборов и иных приспособлений - "эндоскопов"; и 2) лучевые методы, с помощью которых, для визуализации появившейся ЗО используются различные излучения, улавливаемые и регистрируемые специальными приборами и аппаратами.

МЕТОДЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Формально эти методы можно отнести к осмотру пациента, осуществленному в реальном времени с помощью специального прибора.

Первые эндоскопы, позволившие прижизненно осмотреть внутренние поверхности дыхательных и мочевыводящих путей и пищеварительного тракта были разработаны еще в конце XIX в. Таковыми были ректороманоскопы (для осмотра прямой и толстой кишок), цистоскопы (для осмотра полости мочевого), эзофагоскопы и гастроскопы (для осмотра просвета пищевода и желудка). Они представляли собой металлические трубки, снабженные автономными системами освещения и осмотра. Однако из-за примитивности конструкции их применение требовало особых навыков у врача и носило эпизодический характер.

В 1952 г британский физик Нариндер Капани продемонстрировал возможность передачи света вдоль прозрачных стеклянных или пластиковых нитей на значительные расстояния. В 1956 г он назвал такие нити *fiber optic* "оптическое волокно".

Уже в 1957 г американские гастроэнтеролог Б.Хиршовиц и физик Л.Кертис сконструировали фиброоптический гастроскоп, отличавшийся гибкостью, а в 1960 г в США появился первый коммерческий фиброгастроскоп. На протяжении 60-х гг было налажено производство целого семейства "гибких" фиброэндоскопов: в 1962 г - фиброгастроуденоскопов, в 1965 г - фиброколоноскопов, а в 1968 - фибробронхоскопов. Эти разработки оказались революционными и вскоре благодаря "гибким" эндоскопам визуализация полостей внутренних органов стала не просто рутинной методикой, но и неотъемлемым компонентом комплекса диагностических процедур в медицине, главное, в онкологической клинике.

Современные эндоскопы представляют собой высокопрецизионные приборы, снабженные осветительно-оптической и эргономной манипуляционной системой дистантного управления, позволяющей не только вести фотофиксацию и видеорегистрацию процесса осмотра объектов, но и производить биопсию.

Значение эндоскопических методов особенно велико в ранней диагностике ОЗ, поскольку они позволяют резко повысить выявляемость ЗО в полых органах (скрытых от визуальной идентификации в просветах дыхательных путей, пищеварительного тракта и мочевыводящих органов) на самых ранних фазах их развития.

В этих органах формирование очагов предрака и раннего рака происходят, как правило, в поверхностных слоях слизистых оболочек. На начальных стадиях развития ЗО их размеры составляют миллиметры и даже сотни микрометров. Поэтому из всех существующих методов ранней диагностики опухолей, поражающих слизистую оболочку полых органов, ведущим остается эндоскопическое исследование.

Усовершенствование эндоскопической техники позволило качественно изменить этот вид диагностического исследования в сторону целенаправленного поиска и выявления "малой" онкологической патологии. Благодаря появлению

сверхтонких эндоскопов (до 1-1,5мм), для исследования стали доступными практически все отделы дыхательных и мочевыводящих путей и пищеварительного тракта.

Более того, быстро прогрессировал и совершенствовался принципиально новый метод исследования желудочно-кишечного тракта - капсульная эндоскопия. В последнее десятилетие все шире начинает использоваться и диагностическая техника, сочетающая в себе возможности рентгеноэндоскопии, эндоскопии и эхографии, эндоскопии и флуоресцентно-спектроскопического анализа изображения.

Сегодня эндоскопическое исследование в онкологии позволяет решать следующие задачи: 1) поиск и выявление предраковых изменений слизистой оболочки с формированием групп высокого риска для последующего динамического наблюдения и лечения; 2) диагностика "скрытых" и "малых" начальных форм ЗО; 3) определение формы роста ЗО и уточнение местной распространенности ЗО; 4) оценка эффективности хирургического, лекарственного или лучевого лечения ОЗ и 5) качественный динамический контроль за пациентами с целью раннего выявления местного рецидива или метастатической ЗО.

В основе выявления "малых" форм ЗО путем эндоскопии лежит знание их семиотики, зон наиболее частой локализации, характерных фоновых заболеваний, вероятности первично-множественного, мультицентричного опухолевого поражения органа.

Современный арсенал диагностических эндоскопических исследований позволяет с высокой долей вероятности решать следующие вопросы при диагностике и лечении больных с начальными формами рака: 1) выявление макро- и микроочагов предопухолевой и опухолевой патологии в слизистой оболочке; 2) дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных опухолей; 3) определение размеров ЗО и глубины инвазии и 4) выбор метода лечения - эндоскопический, хирургический или лучевой.

Эндоскопия имеет исключительно важное значение и как средство для получения из зоны поражения (возможно, из ЗО) материала, который исследуется с помощью гистологического или цитологического методов. Наличие в эндоскопе специальных "рабочих" каналов позволяет проводить "прицельный" забор материала (ножевая или брашбиопсия) для последующего морфологического исследования.

Основным направлением в модернизации эндоскопической аппаратуры остается повышение возможностей для выявления и верификации "скрытой" предопухолевой патологии и "скрытых" начальных форм ЗО слизистой оболочки органов дыхательных путей, пищеварительного тракта и других полых органов. В настоящее время применяется ряд усовершенствованных методов эндоскопической диагностики ЗО.

В последние годы наблюдается качественное изменение эндоскопической диагностики ранних форм ЗО, переход на микроскопический, спектроскопический и ультразвуковой уровень с созданием нового симптомокомплекса микропризнаков заболевания. Это в свою очередь требует

от врача-эндоскописта более глубоких знаний патоморфологии, оптической спектроскопии и ультразвуковой диагностики ЗО.

Накапливаемый в мире опыт по внутрипросветной видеоэндоскопической хирургии при раннем раке полых органов указывает на весьма обнадеживающие перспективы этого метода лечения. Безусловно, по мере накопления клинического опыта будут пересматриваться и уточняться показания и противопоказания, совершенствоваться методики, повышаться их безопасность.

Здесь же надо отметить, что совершенствование "жестких" эндоскопов на основе использования в них технических достижений "гибкой" эндоскопии (системы освещения и визуализации и др.) привело к созданию семейства лапароскопов — сложных высокоточных приборов, позволяющих визуализировать опухоли в брюшной полости.

МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

В зависимости от природы используемых излучений, направляемых и регулируемых врачом различают методы, основанные на использовании: а) ионизирующих излучений и б) неионизирующих (электромагнитных и иных) излучений.

К методам лучевой диагностики на основе ионизирующих излучений относятся: 1) рентгенологические (рентгенографический и рентгеноскопический) методы; 2) компьютерная томография (КТ) и 3) радионуклидное сканирование (РНС) и 4) позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

К методам лучевой диагностики на основе неионизирующих излучений относятся: 1) магнитно-резонансная томография (МРТ); 2) термография и 3) ультразвуковое исследование (УЗИ). Первые 2 метода основаны на использовании электромагнитного и инфракрасного излучений, а 3-й - на использовании механических (звуковых) волн.

Таблица 1. Классификация методов лучевой диагностики

Методы лучевой диагностики	Используемое излучение
рентгенологический	ионизирующее излучение
компьютерная томография	
радионуклидное сканирование	
позитронно-эмиссионная томография	
магнитно-резонансная томография	электромагнитное излучение
термография	инфракрасное излучение
ультразвуковое исследование	механические волны

Если термография используется лишь при определенных ЗО и как диагностический метод не имеет универсального значения, то остальные методы значительно обогатили арсенал современной онкологии и расширили возможности ранней диагностики ОЗ.

Задачами методов лучевой диагностики в онкологической практике являются: 1) первичная диагностика - выявление опухолей и определение их локализации; 2) определение характера опухолей (доброкачественности или злокачественности); 3) выявление стадий ЗО путем оценки степени их местной распространенности, обнаружение регионарных и отдаленных метастазов; 4) интервенционная диагностика - **контроль пункция и биопсия** ЗО для морфологической верификации процесса; 5) топометрия: разметка для планирования объема различных видов лечения; 6) оценка результатов лечения - уточнение степени регрессии ЗО, радикальности лечения, выявления рецидивов заболевания и 8) проведение лечебных манипуляций под контролем методов лучевой диагностики.

Долгие годы в онкологии в лучевой диагностике доминировал принцип последовательного перехода от простой методики исследования к более сложным методам. Сейчас чаще применяют наиболее результативные, в том числе дорогостоящие методы или их сочетание, чтобы получить в максимально короткие сроки информативные данные.

Соответственно, внедрение в практику новых методов существенно изменило тактику обследования пациентов при поражении различных органов и систем, а в некоторых ситуациях исключило из диагностического алгоритма применение менее информативных методик.

Однако, даже КТ, МРТ и ПЭТ, как и другие методы, имеют свои разрешающие возможности и ограничения, а их диагностическая эффективность при решении различных задач неоднозначна.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД. Этот метод успешно применяется во многих отраслях клинической медицины уже более 120 лет и сегодня это общедоступный, широко распространенный в лечебных учреждениях диагностический метод.

Первоначально с помощью этого метода выявляли только опухоли костей и органов дыхания (в основном, рак легкого), которые идентифицировали по образуемым ими теням на экране или снимках.

После 1908 г когда для контрастирования контуров ЗО была использована водная суспензия сульфата бария рентгенологический метод стали использовать и для визуализации рака пищевода и желудка путем идентификация локальных дефектов "наполнения" или "уплотнения тканей". В настоящее время рентгенологическая семиотика ОЗ большинства внутренних органов и функциональных систем описана в деталях.

Благодаря различиям в контрастности нормальных тканей можно проводить обычные (безконтрастные) исследования ряда мягких тканей, например, маммографию и др.

После 1912 г исследования стали проводить в сочетании с искусственной пневматизацией плевральной полости (наложение пневмоторакса) и брюшной полости (путем наложения пневмоперитонеума). В качестве контрастирующих газов используют воздух, кислород, закись азота и др., которые вводят в замкнутые полости. Применение традиционного просвечивания в сочетании с использованием методов контрастирования расширило возможности выявления ЗО внутренних органов и, в частности, органов мочеполовой и эндокринной систем.

Показаниями для применения этих методов считаются: 1) диагностика опухолевого заболевания при наличии клинических проявлений или при подозрении на опухолевый процесс; 2) уточняющая диагностика - оценка индивидуальных особенностей заболевания и состояния пациента для выбора рационального вида лечения у лиц с уже выявленной опухолевой патологией и 3) выявление опухолевых изменений различных локализаций в рамках диспансерного обследования.

Цель этих исследований является установление локализации и границы опухолевого процесса, осуществлять динамическое наблюдение в процессе лечения и в послеоперационном периоде.

Противопоказания для применения рентгенологических методов могут быть: 1) беременность, если пациентка планирует ее сохранить; 2) ранее проведенные рентгеновские исследования, если документация информативна и их давность не превышает допустимых сроков; 3) маточные кровотечения и 4) непереносимость контрастных веществ на основе йода.

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ (КТ). Корректнее говорить о "рентгеновской компьютерной томографии", поскольку в прошлом существовал "чисто" рентгенологический метод "томография" - он позволял получать послойные (но нечеткие) изображения исследуемых органов за счет синхронного перемещения источника лучей и экрана.

Разработка КТ стала возможным благодаря персональному компьютеру с помощью которого на основе рентгенологического метода был создан более совершенный диагностический метод - КТ. Первые компьютерные томографы появились в 1973 г, а в 1979 г создателям метода А.Кормаку и Г.Хаунсфилду вручили Нобелевскую премию.

Компьютерная обработка изображений, полученных при рентгенологическом исследовании позволяла получать изображения, на которых различимы границы между разными мягкими тканями, которые на мониторе томографа имеют форму черно-белых изображений различного оттенка. Для усиления различий в плотности тканей при КТ иногда вводят йодсодержащие контрастные препараты.

Внедрение КТ уже в середине 70-х гг XX в обеспечило революционный сдвиг в лучевой диагностике во многих областях медицины и, в том числе, в онкологии. КТ позволяет выявлять ЗО достаточно малых размеров, расположенные во многих частях организма.

Широкие возможности метода КТ подняли топическую диагностику ЗО на новый уровень. Важнейшие достоинства КТ - высокая информативность в детекции и оценке распространенности ЗО, в первую очередь, в костях и легочной ткани. Однако, КТ-исследование сопровождается облучением пациента в дозе около 10 мЗв. Вместе с тем, однократное КТ-исследование полностью безопасно.

Прямых противопоказаний к использованию КТ не существует (кроме беременности), однако в случаях, когда необходимо использование контрастных препаратов, ограничения связаны с наличием: 1) аллергических реакций на йодсодержащие препараты; 2) тяжелой почечной и печеночной недостаточности; 3) сахарного диабета (декомпенсированные формы) и 4) тиреотоксических реакций.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ (МРТ). В начале 80-х гг XX в стал использоваться метод инструментальной диагностики ЗО, названный ЯМР (ядерно-магнитной резонансной) томографией", т.к. он базировался на феномене ядерного магнитного резонанса.

МРТ основана на регистрации (с помощью аппарата - МРТ-томографа) электромагнитного "ответа" ядер, находящихся в тканях обследуемого пациента, атомов водорода, помещенного в сильное магнитное поле. Такой "ответ" преобразуется в трехмерное томографическое изображение, называемое МРТ-томограммой.

МРТ - высокоинформативный диагностический метод, ставший неотъемлемой частью диагностического процесса в онкологии. За создание МРТ П.Лотербуру и П.Мэнсфильду в 2003 г присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине.

МРТ по диагностическим возможностям близка к КТ и позволяет определить не только место расположения ЗО, но и оценить ее плотность и микроструктуру. МРТ чаще используется для визуализации мягких тканей, но уступает КТ при визуализации костных структур. Недостатком МРТ считают и большую длительность исследования, что ограничивает обследование тяжелых больных. Для внутривенного контрастного усиления изображения при МРТ используют растворы неионных парамагнитных контрастных средств на основе гадолиния.

МРТ выгодно отличается от КТ тем, что исключает ионизирующее облучение пациента и строго говоря относится к лучевой диагностике лишь формально. МРТ не имеет ограничений в плоскости исследования, что позволяет получать многоплоскостные изображения, оптимизируя визуализацию патологического процесса, т.е. точнее решать вопросы топической диагностики. МРТ позволяет детализировать и оценивать все компоненты ЗО (солидный компонент, зоны распада, кровоизлияние, кисты и отеки) и отличать их от окружающих неизмененных тканей.

К противопоказаниям МРТ относятся: наличие ферромагнитных имплантов (искусственный водитель ритма, металлические клипсы на сосудах и др.); клаустрофобия; состояние пациентов, требующее мероприятий по поддержанию жизнедеятельности, в случаях отсутствия в отделении МРТ, специально адаптированного к электромагнитным полям оборудования (аппарат искусственной вентиляции легких).

Таким образом, КТ и МРТ позволяют не только выявлять патологические процессы, определять их **топику** и распространенность относительно окружающих их органов, тканей и структур, но и проводить дифференциальную диагностику.

МЕТОДЫ РАДИОНУКЛИДНОЙ ДИАГНОСТИКИ. Хотя по широте применения в онкологической клинике эти методы уступают КТ и МРТ, они являются важной частью всего диагностического арсенала онкологии.

Теоретической предтечей радионуклидной диагностики (прежде ее называли радиоизотопной диагностикой) стала выявленная еще в начале 50-х гг XX в в экспериментах на животных возможность распознавать некоторые ЗО, основываясь на их способности накапливать в своих клетках некоторые из радионуклидов. Но практическое применение этих разработок в клинику началось позднее, когда для этого сложились 3 объективные предпосылки.

Во-первых, в начале 50-х гг было налажено промышленное производство радионуклидов, пригодных для безопасного введения в организм человека: ими

стали изотопы иода-131 и золота-198. фосфор- 32, Cr-51 и др - их называли "трейсерами". Кроме того, были найдены вещества, легко связывающиеся с "трейсерами": альбумин и некоторые красители (бенгальский розовый и др.). Будучи парентерально введены в организм они распределялись по организму и преимущественно скапливались только в его определенных частях.

Во-вторых, были разработаны высокочувствительные радиометрические приборы, позволяющие с высокой точностью создавать двумерные картины (на бумаге) распределения радионуклидов по организму человека. Первый такой прибор, созданный в США еще в 1951 г был назван "сцинтиляционными сканнерами". Однако наиболее совершенный автоматический сканер, разработанный Х.Энгером в 1959 г, был снабжен системой фоторегистрации результатов и обладал наибольшей чувствительностью. Его называли сцинтиляционный гамма-камерой, а метод его использования называли "сцинтиграфией". На полученных картинах ("сцинтиграммах") выявлялись "горячие" зоны (где скапливались радионуклиды) и "холодные" зоны.

В-третьих, к середине 50-х гг в наблюдениях на добровольцах были идентифицированы органы и ткани, избирательно накапливающие определенные вещества (белки, красители др.), в состав которых могли быть введены соответствующие радионуклиды.

Эти предпосылки способствовали разработке в середине 60-х гг и внедрению в клинику метода "радионуклидного сканирования", который позволял эффективно и на ранних стадиях выявлять некоторые ЗО кожи, щитовидной железы, печени и других органов. Дальнейшее развитие методики привело к тому, что к концу 70-х гг использование радионуклидов в онкологической клинике стало самостоятельным направлением инструментальной диагностики - радионуклидной сцинтиграфия. Для проведения таких исследований стали применяться и другие радионуклиды - технеций-99, индий-111, галлий-67 и др.

В конце 80-х гг был разработан новый метод - иммуносцинтиграфии, основанный на использовании трейсеров, связанных с моноклональными антителами к антигенам клеток ЗО. Это исключительно чувствительный метод топической диагностики ЗО, который позволяет визуализировать даже единичные опухолевые клетки, вынесенные из первичной ЗО за ее пределы (микрометастазы).

Надо отметить и то, что сегодня радиометрические методы нашли применение и в лабораторной диагностике ЗО в форме различных вариантов "лигандного иммуноанализа", которого мы коснемся ниже.

ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ. Методика позитронной-эмиссионной томографии (ПЭТ), разработанная еще в 1976 г в США, основана на регистрации процесса аннигиляции (взаимного уничтожения) позитронов и электронов, испускаемых радиоактивным позитронизлучающий изотопом, который вводится в организм пациента до проведения исследования.

ПЭТ представляет собой вариант радионуклидной диагностики, позволяющий визуализировать процесс распределения в теле человека радионуклида, входящего в состав фармакологического препарата (специально синтезируемого для этой цели) – наиболее удобными в этом отношении

оказались вещества, содержащие короткоживущие радиоактивные изотопы C-11, N-13, O-15 или F-18.

Однако широкое применение в онкологии нашел разработанный в 90-е гг XX в диагностический метод, основанный на ПЭТ, в сочетании с КТ. Такое совмещение обеспечило революционный прогресс в диагностике, поскольку ПЭТ позволяет улавливать фотоны, возникшие при распаде атомов радионуклидов, а КТ обеспечивает построение послойной модели тела. Метод ПЭТ-КТ позволяет не только с большей точностью установить наличие и стадию онкологического заболевания, но и снизить количество проводимых инвазивных диагностических процедур.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА. Принцип ультразвуковой диагностики основан на акустическом сопротивлении исследуемых тканей. Чем оно выше (например, у костных структур или жировой ткани), тем интенсивнее отражение ультразвуковых волн и тем светлее исследуемый участок выглядит на сканограмме. Наименьшим сопротивлением обладает жидкость, которая выглядит на сканограммах темной.

Первые приборы, для ультразвуковой диагностики были сконструированы в США в середине 60-х гг XX в, но широкому кругу онкологов стали доступны лишь в конце 70-х гг XX в. Сегодня ультразвуковое исследование - одно из ведущих и наиболее популярных диагностических методов первичной и уточняющей диагностики.

При УЗИ больных с ОЗ врач решает следующие задачи: 1) выявляет наличие патологического процесса (первичная диагностика); 2) выявляет исходную локализацию процесса (первичная диагностика); 3) определяет характер процесса: опухоль или не опухоль (дифференциальная диагностика); 4) определяет морфологическую природу опухоли (первичная и дифференциальная диагностика, морфологическая верификация); 5) выявляет местную распространенность опухоли (уточняющая диагностика - определение категории Т по классификации TNM); 6) выявляет метастатическое поражение лимфатических узлов (уточняющая диагностика - определение категории N по классификации TNM); 7) выявляет отдаленные метастазы (уточняющая диагностика - определение категории М по классификации TNM); 8) выявляет жидкость в серозных полостях; 9) диагностирует осложнения ОЗ; 10) выявляет сопутствующие заболевания, уточняет их стадию, влияние на течение процесса и возможность лечения, возможное влияние на подготовку к операции и течение послеоперационного периода; 11) определяет динамику опухолевого процесса во время и после лечения и 12) позволяет исключить опухолевый и банальный тромбоз.

Отдельно отметим диагностические манипуляции, относящиеся к планированию и/или выполнению лечебных воздействий, в том числе, на: 1) малоинвазивных лечебных манипуляциях под контролем УЗИ; 2) интраоперационной диагностике (в том числе внутримышечном исследовании) и 3) разметке ЗО перед операцией, лучевой терапией.

Преимущества УЗИ считают: 1) отсутствие каких-либо противопоказаний к проведению УЗИ; 2) достоверность получаемых результатов; 3) неинвазивность;

4) доступность; 5) безопасность; 6) отсутствие ионизирующего излучения; 7) возможность повторного (неоднократного применения и 8) возможность его использования для планирования объема хирургического и консервативного лечения, выявления рецидива заболевания и осложнений терапии.

Исследование проводят как через кожные покровы, так и с применением полостных датчиков (эндовагинального, эндоректального, чреспищеводного). Широко применяют интраоперационное УЗИ, позволяющее эффективно проводить ревизию и выявлять метастазы ЗО, не выявленные на дооперационном этапе.

ТЕРМОГРАФИЯ. Медицинская термография (тепловидение) - это метод регистрации естественного теплового излучения тела человека в невидимой инфракрасной области спектра, способный выявлять даже незначительные изменения температуры обследуемой области тела.

Канадец Р.Лаусон обнаружил локальное усиление интенсивности инфракрасного излучения (в форме повышения температуры) на участке кожи в области проекции рака молочной железы. В 1957 г он разработал прибор "тепловизор", использование которого в диагностике стали называть "термографией". Первоначально ее применяли для диагностики ЗО только молочной железы и использовали в практике на протяжении 70-х гг.

Однако в 80-е гг XX в, в условиях интенсивного развития рентгенологических и ультразвуковых методов, термография стала использоваться значительно реже. Только в начале XXI в, после создания высокопрецизионной регистрирующей аппаратуры, термография, постепенно возвращалась на утраченные позиции.

Сегодня термография уже находит широкое применение в диагностике опухолей покровных тканей. С ее помощью опухоли молочной и щитовидной желез удается обнаружить гораздо раньше, чем при рентгенологическом исследовании. Она пригодна и для диагностики метастазов ЗО в регионарные лимфатические узлы. Предлагается ее использовать и для контроля эффективности терапии ЗО.

Термография обладает рядом преимуществ перед рентгеновским и инвазивными методами диагностики. Прежде всего, это достаточно простой и нетрудоемкий в использовании неинвазивный метод, не причиняющий никакого вреда и дискомфорта пациентам.

Ее применение не сопровождается лучевой нагрузкой и она безопасна как при однократном, так и при повторных использованиях. Она применима даже во время беременности и при обследовании маленьких детей. Исследование не требует прямого контакта с пациентом и предотвращает возможное распространение инфекций. Высказаны предложения о возможности проведении термографических скринингов. Вместе с тем, пока термография используется значительно реже других лучевых методов диагностики.

Совокупность кратко охарактеризованных выше инструментальных методов формирует основу современной лучевой диагностики, значение которой в клинической онкологии, трудно переоценить.

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Все лабораторные методы, ныне применяемые при обследовании онкологических больных в зависимости от целей применения, можно условно разделить на: 1) диагностические (основные) и 2) вспомогательные (дополнительные).

Таблица 2. Классификация лабораторных методов, используемых в клинической онкологии

Морфологические методы		Гистологические методы Цитологические методы
Диагностические (основные)	Молекулярно-генетические методы	Цитогенетические методы Гибридизация <i>in situ</i> , ПЦР и другие технологии
	Аналитические методы	Поиск опухолеассоциированных маркеров в крови
Вспомогательные (дополнительные)	Клинические методы	анализ клеток и объектов
	Биохимические методы	анализ веществ в сыворотке
	Серологические методы	анализ антигенов и антител
	Иммунологические методы	анализ иммуноцитов крови

Выделяют 3 группы диагностических методов: 1) морфологические (гистологические и цитологические); 2) молекулярно-генетические и 3) аналитико-диагностические.

Первые две группы методов были охарактеризованы выше. Третья группа методов позволяет выявлять в крови пациентов вещества, регулярно (и часто) обнаруживаемых в организме у лиц с определенными ZO. Выявление этих веществ, условно обозначаемых, как "опухолеассоциированные маркеры"(ОАМ), облегчает постановку диагноза ОЗ, а периодическое определение в процессе наблюдения позволяет косвенно мониторировать характер развитие ОЗ в реальном времени.

Вспомогательные лабораторные методы имеют важное значение, поскольку обеспечивают врача информацией, позволяющей объективно оценить у обследуемых пациентов состояние организма в целом и его важнейших систем жизнеобеспечения и мониторировать эти показатели на протяжении всего пребывания больного под наблюдением.

МЕТОДЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Хотя морфологические методы включены в число лабораторных методов, используемых при обследовании больных ОЗ, их значение в онкологии сегодня, как и в прошлом, исключительно велико.

Основу гистологического метода диагностики ОЗ, как главного морфологического метода, составляют визуально-микроскопические исследования тонких и сверхтонких срезов тканей опухолей в виде фиксированных препаратов на предметных стеклах, окрашенных разными красителями по соответствующим методикам.

Систематическое изучение ЗО с помощью микроскопа было начато в середине XIX в такими учеными как К.Рокитанский, Р.Вирхов, Ю. Конгейм и др. Благодаря этим исследованиям уже к началу XX в было детально описано большинство ныне известных злокачественных и доброкачественных опухолей человека. Периодическое обобщение результатов этих и последующих исследований имело важнейшее значение для формирования онкологии, как науки. И вот почему.

1. Этот процесс создал теоретическую базу, легшую в основу патоморфологической диагностики опухолей и их классификации.

2. Сопоставление результатов морфологического исследования опухолевых тканей и клеток с результатами клинических наблюдений за пациентами обеспечило получение информации, позволяющей дать обстоятельную и сохраняющую значение до сегодняшнего дня клиникопатологическую (нозологическую) характеристику большинству ОЗ.

3. Обобщение результатов морфологического изучения опухолей привело к формированию того специфического набора терминов, который поныне составляет основу профессиональной лексики онкологов.

Иначе говоря, морфологические методы, ставшие первыми лабораторными методами диагностики опухолей, и сегодня остаются исключительно важными.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ. Позволяют определить степень морфологического сходства клеток и тканей опухоли не только с предполагаемыми исходными нормальными клетками и тканью, но и возможными доброкачественными опухолями и пролифератами неопухолевой природы: атипическими разрастаниями при воспалении и патологической регенерации, метаплазии, дисгормональные гиперплазии и др.

Большинство опухолей имеют достаточно характерное строение, свойственное каждому органу и ткани, которая позволяет определить ее гистогенез и, даже, по особенностям строения метастаза выяснить расположение первичного опухолевого очага. Однако, нередко опухоли, возникшие из разных тканей, становятся неотличимыми друг от друга из-за однотипности форм роста, "недодифференцировки" клеточных элементов и т.д. В этих случаях по виду несомненно опухолевых клеток трудно, а порой, и невозможно судить об их тканевой принадлежности.

Трудности могут возникнуть и при гистологическом исследовании опухолевой ткани у больных, уже получивших противоопухолевое лечение, без

предварительной гистологической верификации диагноза. В этой ситуации опухолевые клетки могут еще в большей степени утратить присущую им форму (феномен "лечебного патоморфоза").

Важнейшими задачами гистологического исследования являются: установление опухолевой природы поражения, факта наличия в опухолевой ткани морфологического атипизма (наличие опухолевых клеток), определения типа ткани, из которой исходит опухолевый рост (гистогенез опухоли), определение доброкачественности или злокачественности опухоли и выяснение особенностей архитектоники опухолевой ткани и ее клеточного состава.

Вместе с тем, гистологические методы, применяемые уже почти два столетия, в настоящее время остаются наиболее достоверными методами диагностики всех ОЗ - это нашло отражение в известной идиоме: "без гистологического диагноза нет диагноза (опухоли) вообще". И действительно, с их помощью правильный диагноз ЗО может быть поставлен почти в 99% случаев.

Этими методами успешно исследуются материалы, полученные: в ходе лечебно-диагностической хирургической операции (операционный материал), выполненной с диагностической целью, или биопсии, которая может быть пункционной или трепанной (биопсийный материал), а также в ходе проведения эндоскопических исследований с взятием биоптата.

Эти методы позволяют более точно диагностировать вид опухоли, от которого зависит скорость ее роста и формирование метастаз и рецидивов, а также чувствительность к терапевтическим воздействиям. Именно поэтому гистологический диагноз опухоли имеет первостепенное значение для выбора стратегии лечения, позволяя, во многих случаях, оптимизировать и индивидуализировать выбор метода лечения и определить тактику его применения.

Морфологическое исследование подразделяют на макроскопическое и микроскопическое, интраоперационное срочное и плановое исследования.

Этап макроскопической оценки патологических процессов исключительно важен для полноценного морфологического анализа как самого очага поражения, так и окружающих тканей.

Целью срочного морфологического исследования является определение характера процесса (неопухолевый или опухолевый, злокачественный или доброкачественный), установление предварительного диагноза, степени распространенности процесса, определение объема операции, исследование края резекции.

Срочное гистологическое исследование проводят на срезах замороженных тканей, получаемых с помощью криостата. Срезы окрашивают гематоксилином-эозином и исследуют в световом микроскопе.

Плановое морфологическое исследование проводят на операционном и биопсийном материале с целью установления диагноза в соответствии с общепринятыми классификациями и оценки морфологических факторов прогноза. Обследуемый материал подвергается традиционной гистологической обработке. Такая обработка может осуществляться как в ручном, так и в

автоматическом режиме при помощи проводящих аппаратов различного типа и заливочных станций. Использование автоматов позволяет получать стандартизированный материал высокого качества, пригодный для последующих молекулярно-биологических исследований.

При решении сложных диагностических задач могут использоваться другие методы морфологического исследования, а именно морфометрия (определение соотношений размеров разных компонентов клетки) и гистохимические исследования. Эти и другие методики дают возможность более точно диагностировать вид опухоли, что в ряде случаев весьма важно для выбора лечебной тактики.

Как известно, гистологический тип опухоли, во многом, определяет скорость ее роста, чувствительность к терапевтическим воздействиям, способность давать метастазы и рецидивы, а локализация первичного очага может облегчить прогнозирование характера клинического течения и даже прогноза. Поэтому гистологический диагноз ОЗ имеет первостепенное значение для выбора стратегии лечения.

Наконец, за последние годы в онкоморфологии все шире используется и метод электронной микроскопии, позволяющий изучать ультраструктурные особенности клеток ЗО с целью дифференциальной диагностики. Современные электронные микроскопы, в едином комплексе с компьютерной техникой, позволяют строить трехмерные изображения клеточных ультраструктур и изучать химический состав ультратонких срезов.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ. Предтечей создания основы для этих методов стала разработка в США в 1941 г А.Кунсом методики связывания антител с флуорохромами - использование таких "меченных" антител для обработки микроскопических препаратов позволяло при просмотре их в люминисцентном микроскопе обнаруживать антигены, соответствующие названным антителам и определять их локализацию в этих препаратах.

Однако, возможности применения этого метода для морфологического исследования опухолевых клеток и тканей значительно возросли после появления в 1975 г технологии получения моноклональных антител, позволяющих различать между собой не только антигены, но и их отдельные эпитопы. В итоге, в настоящее время используемые в онкологии иммуногистохимические методы играют решающую роль в уточняющей диагностике, позволяя при низкодифференцированных вариантах опухолей обнаружить некоторые маркерные признаки клеточно-тканевой принадлежности опухоли и даже различить тонкие иммунологические особенности опухолей одного типа.

Иммуногистохимический метод позволяет точно определять иммунофенотип опухоли, проводить дифференциальную диагностику и определение гистогенеза опухоли, исследовать биологические свойства опухолей и молекулярно-биологические факторы прогноза, определять чувствительность к препаратам таргетной терапии.

Ныне существует несколько сотен различных поли- и моноклональных антител, выявляющих экспрессию различных белков гликопротеинов,

связанных с определенными типами нормальных и малигнизированных клеток, и несколько высокочувствительных типов систем выявления комплекса антиген-антитело с флюоресцентными и хромогенными метками.

Достоинствами иммуногистохимического метода считают его высокую чувствительность и специфичность, достоверность, воспроизводимость результатов, универсальность, возможность автоматизации с помощью специальной аппаратуры.

Для дифференциальной диагностики используют цитоспецифические и тканеспецифические антигены, онкофетальные антигены. При проведении дифференциальной диагностики сначала проводят рутинное морфологическое исследование, позволяющее сформировать конкретную иммуногистохимическую панель антител, которая определяется задачей исследования.

Сегодня иммуногистохимическое исследование является неотъемлемой частью диагностики лимфопролиферативных заболеваний как для верификации диагноза, так и для определения иммунофенотипа лимфомы, что позволяет использовать адекватную программу химиотерапии.

Другим важным аспектом применения иммуногистохимического исследования считают изучение широкой панели прогностических маркёров, позволяющих оценить биологическую агрессивность опухоли. К примеру, отсутствие в опухолевых клетках рецепторов соответствующих гормонов утрачивает смысл назначения пациентам антигормональных (антиэстрогенных или антиандрогенных) препаратов.

С появлением таргетных химиопрепаратов более значимым разделом иммуногистохимического исследования становится определение чувствительности ЗО к этим препаратам, так называемая фармакодиагностика. Это определение гормонозависимости опухолей, т.е. выявление: 1) рецепторов эстрогенов и прогестеронов при раке молочной железы и эндометрии; 2) рецепторов андрогенов при раке простаты; 3) гиперэкспрессии онкопротеина HER2/new при раке молочной железы для назначения лечения трастузумабом (герцептином); 4) уровня экспрессии CD20 - при В-клеточных лимфомах для лечения ритуксимабом (мабтерой); 5) CD117/c-kit при лечении гастроинтестинальных стромальных ЗО иматинибом (гливеком) и 6) VEGF - при лечении аденокарцином различных локализаций бевацизумабом (авастином*).

В заключении надо особо подчеркнуть, что на современном этапе развития онкологии одно из ведущих мест среди морфологических методов диагностики заняли молекулярно-генетические методы. Однако, учитывая идеологическую специфику этих методов, более детально мы рассмотрим их ниже.

МЕТОДЫ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ. Теоретические основы использования этих методов сформировались еще в начале XX в в клинической гематологии, в которой даже окончательный диагноз известных в то время лейкозов ставился на основании цитологического исследования клеток периферической крови (гемограммы) и/или клеток костного мозга (миелограммы). Сегодня эти же методы в гематологии столь же важны как и в прошлом.

Первое применение цитологической диагностики в онкологии связано с греческим морфологом Г.Папаниколау, который в 1928 г в США использовал его для раннего выявления рака шейки матки. Позднее были продемонстрированы его немалые диагностические возможности и с середины 40-х гг XX в этот простой метод, названный "рап-тестом", стал применяться во всем мире для скрининга этой ЗО.

Цитологическая диагностика ЗО основана на визуально-микроскопической идентификации атипических (опухолевых) клеток в препаратах. Она основана на выявлении в материале типичных цитологических признаков, отличающих клетки ЗО от нормальных. Значение метода состоит в том, что используя его удастся значительно ускорить и облегчить верификацию предварительного диагноза.

Такое исследование осуществляется с помощью 3 методов.

1. Контактный метод (метод мазки-отпечатков) основан на исследовании предметных стекол, приведенных в прямой контакт с изъязвленной поверхностью ЗО или с тампонами и шпателями, предварительно соприкасавшимися с тканями ЗО.

2. Эксфолиативный метод - исследование препаратов, приготовленных из биологического материала, потенциально содержащего клетки ЗО, "слушивающиеся" с ее поверхности. Исследоваться могут мокрота, слюна, моча, экссудаты и даже промывные воды, полученные при эндоскопических манипуляциях.

3. Пункционный метод основан на исследовании препаратов, изготовленных из пунктатов различных участков тканей и органов, в которых предположительно могут находиться опухолевые клетки. При этом, материал для исследования получают путем пункции с помощью различных игл, иногда специально изготовленными для этой цели. На современном уровне хирургии пункциям доступны практически все органы и области человеческого тела.

Сегодня можно говорить о том, что эти исследования по сравнению с гистологическими исследованиями, технически проще, менее продолжительны и менее травматичны.

Цитологическая диагностика ЗО основана на 3 принципах: 1) определяется разница клеточного состава в норме и патологии; 2) оценивается не одна отдельно взятая клетка, а совокупности клеток в препарате и 3) каждое исследование завершается формулировкой заключения.

Заключение формулируют по совокупности признаков при достаточном количестве клеточного материала. При этом, важнейшее значение имеет корректность процедуры взятия материала - попытка оценить мазок по неадекватно взятому материалу — наиболее частая причина ошибочных заключений.

Цитологическое заключение не только констатирует наличие ЗО, но и указывает ее гистологический тип и степень дифференцировки согласно общепринятым международным классификациям. Критерием достоверности цитологического метода служат результаты сопоставления с плановым гистологическим исследованием и клиническим течением заболевания.

Основные задачи цитологической диагностики: 1) формулировка заключения до лечения; 2) интраоперационная срочная диагностика; 3) контроль эффективности лечения по оценке степени патоморфоза; 4) оценка важнейших факторов прогноза.

Роль цитологии возрастает при разработке показаний к расширенным лимфоаденэктомиям и при исследовании "сторожевых" или сигнальных лимфатических узлов. Достоверность срочного исследования по выявлению метастазов в лимфатических узлах составляет 97-99%.

Ныне цитология располагает рядом методик приготовления и окраски препаратов и их исследования с помощью световой, люминесцентной, поляризационной и даже электронной микроскопии. Но при наличии опыта, исследование правильно изготовленного цитологического препарата позволяет, даже только при помощи обычного микроскопа поставить правильный диагноз почти в 95% всех случаев.

Ведущие эксперты считают, что решить проблему ранней диагностики целого ряда ОЗ без использования цитологических исследований не представляется реально возможным.

ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Эти исследования, основанные на тех же идеологических и методологических принципах, нередко могут становиться решающими в дифференциальной диагностике ЗО, когда при рутинном исследовании возникают непреодолимые трудности для установления гистогенеза отдельных ЗО, определения источника метастазирования или при трактовке характера первичномножественных поражений. Иммуноцитохимическое исследование может помочь и в определении источника метастазирования при невыявленном первичном очаге.

Иммуноцитохимия наиболее широко применяется для иммунофенотипирования лимфом, без чего невозможно начать лечение. Перспективным считают использование цитологического метода с проточной цитофлюориметрией в диагностике лимфом. Достоверность метода в диагностике лимфом повышается до 98%.

Завершая краткую характеристику морфологических методов диагностики опухолей, надо подчеркнуть, что современная патоморфология оснащена на качественно новом техническом уровне, располагает свето-оптической, сканирующей и иммуногистохимической электронной микроскопией, проточной цитометрией, молекулярно-генетическими методами и другими инновационными технологиями. Поэтому она по-прежнему играет главную роль в установлении "окончательного" диагноза онкологических заболеваний.

В настоящее время имеются возможности, позволяющие осуществлять диагностику "раннего" рака с поверхностной локализацией и, в первую очередь, тех его форм, которые официально признаются "доинвазивным" раком, т.е. cancer in situ.

Значение морфологических исследований в диагностике ОЗ демонстрируется тем, что сегодня существует категория, как "клиническая морфология опухолей", которая отражает ту часть морфологии ЗО, которую клиницист

обязан знать и хорошо ориентироваться в клиническом значении конкретных морфологических диагнозов.

Таким образом, тесно связанная с клинической онкологией, современная патоморфология, оснащенная на качественно новом техническом уровне, как и прежде играет ведущую роль не только в постановке "окончательного" диагноза опухолевых процессов, но и важного метода научного исследования как в клинической, так и экспериментальной онкологии.

МЕТОДЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Термин "молекулярно-генетическая диагностика" в клинической онкологии стал использоваться в конце 80-х гг XX в, т.е. в период когда были разработаны технологии идентификации отдельных генов вирусов, присутствующих в геномах опухолевых и нормальных клеток. Однако хронологически первыми исследованиями, в которых определялись генетические особенности опухолевого процесса и организмов пациентов, оказались цитогенетические исследования.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Их проведение в медицине началось после установление точного числа хромосом (1956 г) и разработки первой классификации хромосом кариотипа человека (1960 г).

В онкологии эти методы стали использовать с начала 60-х гг после внедрения метода дифференциального окрашивания хромосом и анализа растянутых "прометафазных хромосом".

С их помощью было доказано, что генетический материал тканей ЗО имеет ряд кариологических отличий от материала здоровых тканей. В клетках ЗО часто обнаруживалось изменение числа хромосом (анеуплоидия) и выявлялись крупные "поломки" в локусах хромосом: их выпадение (делеция), перемещение в пределах одной хромосомы (транспозиция) и с хромосомы на хромосому (транслокация) и др. Такие изменения регулярно ассоциировались с ретинобластомой, нефробластомой и некоторыми другими ЗО.

Эти методы впервые позволили адекватно оценить роль наследственных факторов в этиопатогенезе ЗО. Были составлены таблицы хромосомных aberrаций (нарушений), характерных для ряда ОЗ человека. Однако, ныне цитогенетический метод в клинической онкологии применяют реже - он уступил позиции более современным методам и, в первую очередь методам (тестам), основанным на технологии гибридизации цепей молекул ДНК.

ТЕСТЫ НА ОСНОВЕ ГИБРИДИЗАЦИИ ДНК. Первые тест-системы на основе феномена молекулярной гибридизации ДНК для генетического анализа в онкологии были разработаны в середине 70-х гг XX в. При этом, образование гибридной молекулы ДНК верифицировалось с помощью люминисцентного микроскопа. Метод называли "флуоресценции в месте гибридизации" - fluorescence in situ hybridisation (FISH).

В начале 90-гг XX в были разработаны несколько вариантов таких методов, объединенных в группу доступных методов "гибридизации in situ" обозначенных аббревиатурой "ISH-тесты". Они были основаны на гибридизации комплементарных зондов, специфичных для участков ДНК, с их мишенью внутри клетки не позволяли с высокой точностью определять локализацию ДНК внутри клеток.

ISH-тесты стали удобным инструментом в исследованиях клеток, а также в диагностических приложениях, поскольку они предоставляют ценную количественную информацию о распределении (даже пространственном) нуклеиновых кислот на поверхности и внутри отдельных клеток, в составе хромосом и органелл.

В онкологии широкое распространение получил вариант FISH, воспроизводимый в сочетании с традиционной иммуногистохимической техникой. Он позволял по "свечению" клеток оценивать амплификацию тех или иных генов в клетках на срезах не только "свежих" препаратов но, и "архивных" парафиновых гистологических блоков.

Достоинство ISH-методов перед иммуногистохимическим исследованием состояло в том, что если последнее позволяло обнаружить белки, специфичные для того или иного типа ЗО, в то время как ISH -методы позволяют выявить генетические различия между ЗО.

ТЕСТЫ НА ОСНОВЕ АМПЛИФИКАЦИИ ДНК. Они основаны на принципе полимеразной амплификации ДНК, позволяющей получить *in vitro* любой последовательности ДНК в течение нескольких часов в количествах, превышающих исходную в сотни миллионов раз. Теоретическая модель этого процесса - polymerase chain reaction" (PCR) или "полимеразная цепная реакция" (ПЦР), которая была разработана в 1983 г (за ее разработку автор получил Нобелевскую премию).

Главное достоинство ПЦР - возможность выявления единственной уникальной нуклеотидной последовательности, в то время как метод гибридизации требует, чтобы мишень присутствовала в образце в нескольких десятках копий.

С помощью ПЦР можно не только специфически амплифицировать определенную последовательность ДНК, но и с высокой точностью определить ее внутриклеточную локализацию. Этот вариант метода, названный "in situ PCR" (IS-PCR) оказался неоценимым как в исследовании функций некоторых генов и, в том числе, отвечающих за чувствительность к лекарственным препаратам.

Особо результативным применение методов ПЦР оказалось в онкологии. Сегодня они позволяют не только углубленно исследовать молекулярные механизмы канцерогенеза, но решать конкретные диагностические задачи, например, выявлять микрометастазы ЗО и проводить типирование опухолей разного гистогенеза и лейкозов. С их помощью осуществляется идентификация и количественная оценка экспрессии отдельных генов, что имеет важное значение для оценки прогноза опухолей и индивидуализации подбора больных для лечения современными биотехнологическими препаратами.

Используя ПЦР легко определяют функциональное состояние онкогенов и генов-супрессоров (например, генов p16, p53 и др.) и, тем самым количественно характеризуют риск возникновения той или иной ЗО у конкретного индивидуума. Результаты таких исследований приобретают важное значение в случаях, когда фенотипические и генеалогические данные косвенно позволяют подозревать у обследуемого лица наличие выраженной предрасположенности к данному онкологическому заболеванию.

В диагностике онкологических заболеваний ПЦР позволяет выявлять генетические изменения, специфичные для определенных опухолей и помогает поставить точный диагноз в случаях, когда другие методы недостаточно информативны и необходимо определение чувствительности к ряду таргетных

препаратов. Факт существования коммерческих диагностических наборов для индикации и количественной оценки в пробах опухолеспецифической ДНК уже сегодня позволяет выделить новое направление диагностики, именуемого "генной диагностикой".

ТЕСТЫ НА ОСНОВЕ СЕКВЕНИРОВАНИЯ ДНК. Расширение спектра задач онкогенетики стимулировало разработку еще одной совершенной технологии, как секвенирование ДНК (от лат. *sequentum* - последовательность.).

Секвенирование - это биохимический метод расшифровки первичной структуры определенных участков ДНК. Учитывая, что гены сформированы коллинеарно расположенными нуклеотидами, секвенирование ДНК позволяет определять последовательность генов.

Именно поэтому его результаты позволяют выявлять любые изменения первичной структуры ДНК, по существу, являющиеся мутациями.

Практическое использование секвенирования ДНК стало возможным лишь после 1987 г, когда появился первый секвенатор - высокопрецизионный наукоемкий прибор, автоматизировавший процесс секвенирования. За минувшие годы были созданы секвенаторы нескольких поколений, что выразилось в неуклонном повышении качества проводимых с их помощью исследований. Однако, и сегодня секвенатор является сложным и достаточно дорогим прибором и доступен лишь для крупных учреждений.

В дальнейшем появились современные методы секвенирования, то есть расшифровки нуклеотидных последовательностей в ДНК. Благодаря этому ученые смогли накопить колоссальную базу данных о строении ДНК разных биологических объектов, в том числе ЗО.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ. В 90-е гг XX появились первые коммерческие диагностические наборы для индикации и количественного определения в пробах опухолеспецифической ДНК. Это дало основание для выделения нового направления диагностики, именуемого "генной диагностикой".

Совершенствование этого подхода привело к появлению целого семейства амплификационных методов и различных технологий секвенирования - их применение в онкологии существенно расширило возможности молекулярной диагностики и "открыло" ей путь в клиническую практику.

Еще 20 лет назад говорили о пяти направлениях генной диагностики: 1) диагностика наследственных форм опухолей; 2) выявление молекулярных маркеров неблагоприятного прогноза; 3) выявление молекулярных микрометастазов; 4) выявление ранних маркеров опухолевого роста и 5) выявление ДНК-маркеров повышенного риска появления определенного типа ЗО.

Сегодня наиболее интенсивно развиваются еще четыре направления генной диагностики.

1. Ранняя диагностика ЗО используется для обследования лишь лиц с высоким риском появления ЗО. Она выявляет дополнительные факторы онкологического риска и, главное: 1) наличие в геноме наследственных "раковых" мутаций; 2) неблагоприятное в онкологическом отношении сочетание

аллелей некоторых полиморфных генов и 3) хронические инфекции, вызванные потенциально онкогенными вирусами.

Обнаружение упомянутых факторов указывают на необходимость более тщательного и углубленного обследования этих лиц с помощью соответствующих клинико-лабораторных и инструментальных методов для выявления признаков ОЗ.

2. Диагностика семейных "раковых" синдромов. Хотя их частота в среднем не превышает 1% от общего числа онкологических заболеваний, но при раке молочной железы и толстой кишки и некоторых других опухолях их доля может превысить 5% и даже более. Их причиной является "носительство" соответствующих "раковых" мутаций - лица с такими мутациями, до определенного момента остающиеся здоровыми, обладают фатально увеличенным риском появления ЗО, оцениваемым 85-100%.

Для выявления некоторых "раковых" мутаций предложены относительно более доступные методические подходы. К примеру, в основе одного из таких методов, лежит тот факт, что мутации в генах BRCA1 и BRCA2, вызывающие повышенный риск рака молочной железы, зачастую располагаются в одних и тех же участках гена. Разработаны и аналогичные методы детекции других "раковых" мутаций, не требующие полного секвенирования генов: мутации генов наследственного неполипозного рака толстой кишки (MSH2, и др.): мутации в гене APC, ассоциированных с множественным аденоматозным полипозом толстой кишки и др.

3. "Доклиническая диагностика" опухолей. Методы определения онкоопасных транслокаций применяются при необходимости проведения дифференциальной диагностики между различными опухолями, например, при первично-множественных ЗО, когда надо отличить первичную опухоль от метастазов другой ЗО или лимфомы от неопухолевого заболевания. Сегодня эти подходы, наравне с цитологическими методами уже широко используются для типирования лейкозов и лимфом.

Солидные ЗО генетически более гетерогенны, что затрудняет определение в них генетических изменений. Тем не менее, некоторые генетические методы их индикации уже используются в клинической практике. Так, например, в современных клиниках, диагностируя рак молочной железы, всегда оценивают активность гена HER2.

4. Индивидуализация лечения онкологических больных. Частые побочные эффекты лечения ограничивают возможность его продолжения или вынуждают снизить его интенсивность. Это ставит вопрос о выборе такого метода, который обеспечил бы максимальный лечебный эффект с минимальными побочными эффектами. Для осуществления такого выбора также привлекают молекулярно-генетические методы.

Особое значение этот подход обрел в эпоху применения "таргетные" противоопухолевые препараты, назначать которых имело смысл лишь при наличии в опухоли определенных молекулярных "мишеней". Типичный пример такой "мишени" – гиперэкспрессированный или амплифицированный ген, детерминирующий белок рецепторов эпидермального фактора роста (Her2) -

очевидно, что назначение соответствующего таргетного препарата (герцептина) становится обоснованным лишь при обнаружении этой "мишени".

Завершая обзор методов молекулярно-генетической диагностики, отметим, что сегодня генетическое тестирование в онкологии, в широком смысле, объединяет несколько групп лабораторных методов, в основе которых лежит исследование ДНК нормальных и, главное, опухолевых клеток с целью выявления в ней, тех или иных, структурных или функциональных изменений, связанных с канцерогенезом и особенностями роста и метастазирования опухолей с целью не только уточнения диагноза, но и оптимизации и индивидуализации лечения и профилактики онкологических заболеваний.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫХ МАРКЕРОВ.

В 1847 г лондонский врач Генри Бенс-Джонс обнаружил, что в моче большинства больных миеломной болезнью регулярно выявляется белок - позднее его назвали "белком Бенс Джонса". Намного позже этот белок обнаружили и в крови этих больных. Иначе говоря, этот белок стал исторически первым биохимическим маркером конкретного онкологического заболевания.

В 1962 г Г.И.Абелев обнаружил в сыворотке крови мышей и крыс с гепатомой эмбриональный альфа-глобулин, который был описан еще в 1944 г американским биохимиком Ч.Педерсоном и позднее назван альфа-фетопротеином (АФП). В 1965 г Ю.С.Татаринов выявил АФП в сыворотке крови больных гепатоцеллюлярным раком. В 1965 г П.Голд и С.Фридман описали другой эмбриональный белок в крови больных раком прямой кишки и назвали его раково-эмбриональным антигеном (РЭА). Оба опухолевых белка были отнесены к "антигенам", поскольку они были идентифицированы с помощью иммунологических методов.

Эти открытия положили начало идентификации и характеристике различных компонентов крови человека, связанных с ЗО и потому объединенных под рубрикой "опухолеассоциированных маркеров" (ОАМ) или "онкологических маркеров" (онкомаркеров) – последние рассматриваются как маркеры, указывающие на наличие в организме ЗО.

Поиск абсолютного большинства ОАМ проводится в сыворотке крови, а эти исследования осуществляют с помощью либо иммуноферентного, либо иммунохемилюминисцентного методов.

ОАМ - это пептиды или сложные белки, синтез которых усиливается в опухолевых или окружающих ЗО нормальных клетках. Ими могут быть вещества разной природы: гормоны, ферменты, метаболиты. Концентрация ОАМ может коррелировать с массой ЗО, ее пролиферативной активностью, а иногда, со степенью ее злокачественности.

Вместе с тем, ОАМ в лабораторной диагностике называют только те вещества, концентрация которых в биологических жидкостях (крови, моче, асцитической жидкости и др.) повышается при развитии ЗО и может рассматриваться лишь как дополнительное подтверждение диагноза определенного ОЗ. Вместе с тем, обнаружение ОАМ, само по себе, не является основанием, для постановки диагноза этого ОЗ.

Тем не менее, поиск и выявление конкретных ОАМ у проходящих обследование пациентов может оказаться полезным, в силу следующих 4 соображений.

Во-первых, их выявление у лиц с клиническими признаками, подозрительными для онколога может подтвердить наличие у пациента определенного ОЗ и облегчить дифференциальную диагностику доброкачественных опухолей и ЗО (уточнение диагноза).

Во-вторых, их обнаружение и определение концентрации в крови может дать дополнительную информацию о степени распространенности ОЗ, а в некоторых случаях информацию даже о его прогнозе (дополняющая диагностика).

В-третьих, большую клиническую ценность может обеспечить динамическое определение ОАМ у пациентов после окончания их лечения (мониторинг эффективности лечения).

Результаты такого мониторинга могут стать основанием для:

1) вывода об успешности проведенного лечения (если уровень ОАМ снизился) или 2) подозрения о развитии рецидива ОЗ, причем раньше других методов диагностики (если уровень ОАМ увеличился).

В-четвертых, при обследовании больших количеств людей для выявления лиц, имеющих повышенный риск возникновения определенных ОЗ: проводя скрининг на избранные ОАМ, можно выделить группу лиц, у которых риск наличия ОЗ наиболее высок (диагностический скрининг). Пример такого подхода - определение у мужчин старше 50 лет простатспецифического антигена.

Диагностическую значимость ОАМ определяют его чувствительность и специфичность.

Чувствительность ОАМ - процентное выражение доли истинно положительных результатов теста в группе онкологических больных. Но в реальности появление (или повышение уровня) в крови ОАМ может происходить при нескольких разных ОЗ.

Специфичность ОАМ - процентное выражение доли истинно отрицательных результатов теста в группе здоровых людей и пациентов с доброкачественными опухолями. В действительности, результаты поиска ОАМ могут оказаться положительными у части здоровых лиц. Такие ситуации снижают диагностическую ценность конкретного ОАМ.

В силу последнего, используется еще одна характеристика ОАМ - дискриминационный уровень ОАМ - это допускаемая верхняя граница его концентрации в крови у здоровых людей. Иногда для повышения специфичности результата определения ОАМ, эту границу у здоровых лиц искусственно повышают.

Очевидно, что если бы специфичность и чувствительность ОАМ составляли 100%, то его можно считать "идеальным" ОАМ. Однако до настоящего времени такой ОАМ не найден, а к нему только приближаются лишь единичные ОАМ. Более того, в реальности, уровни известных ныне ОАМ могут повышаться и при доброкачественных опухолях и иных заболеваниях.

Поэтому ОАМ можно рассматривать как опухолевый, если при заданном дискриминационном уровне его специфичность составляет не менее 90%: а чувствительность превышает 50%. Вместе с тем, существует "серая зона" - обозначающая диапазон концентраций ОАМ, в который попадают значения, характерные для пациентов с доброкачественными опухолями и неонкологическими заболеваниями. В этой зоне дифференциальная лабораторная диагностика затруднена.

Ниже приведена таблица, в которой перечислены опухолеассоциированные маркеры, широко применяемые в клинической онкологии.

Таблица 3. Опухولةассоциированные маркёры, клинически значимые для опухолей основных локализаций

Локализация карциномы	Опухولةассоциированные маркёры
Рак молочной железы	СА 15-3, РЭА, СА 72-4
Опухологи яичников	СА 125, СА 19-9, HE4, СА 72-4
Опухологи яичек	бета-ХГЧ, АФП
Рак шейки матки	SCC, РЭА
Рак пищевода и вульвы	SCC
Рак эндометрия	СА 125, СА 19-9, РЭА, СА 72-4
Рак желудка	СА 72-4, РЭА, СА 19-9
Колоректальный рак	РЭА, СА 19-9, СА 72-4
Рак поджелудочной железы	СА 19-9, СА 242
Рак мочевого пузыря	UBC, ВТА, Cyfra 21-1, SCC
Рак почки	SCC, СА 125
Рак предстательной железы	ПСАобщ, ПСАсвоб / ПСАобщ
Рак легкого	НСЕ, РЭА, Cyfra 21, SCC, СА 72-4
Рак щитовидной железы	ТТГ Кальцитонин, РЭА
Метастазы в костной ткани	Bone TRAP-5b Меланома S-100
Меланома	S-100
Опухологи головы и шеи	Cyfra 21-1, SCC
Опухологи лимфоидного генеза	бета-2-микроглобулин

Ниже мы приводим краткую характеристику двадцати ОАМ, которые наиболее часто применяются в клинической практике.

1. АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИН (АФП) - гликопротеин, уровень которого может умеренно повышаться у курящих, беременных и при гепатитах.

Повышение отмечается при: гепатоцеллюлярных раках (у 90% больных). При них уровень АФП в крови высок и часто коррелирует с размерами растущих ЗО и эффективностью терапии. Снижение уровня после удаления ЗО благоприятным признаком.

Может повышаться и при герминогенных ЗО яичников и несеминозных ЗО яичка, а также при других ЗО: раке молочной железы, легкого, толстой кишки.

2. РАКОВЫЙ ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ АНТИГЕН (РЭА) эмбриональный белок, определяемый в крови плода, у курящих и употребляющих алкоголь.

Повышен у 50-90% больных раком желудка и колоректальным раком и раком легкого, у 30-50% больных ЗО молочной железы, головы и шеи и у 25% больных с саркомами. Уровень часто повышен у больных раком поджелудочной железы, матки, предстательной железы, яичника и медуллярным раком щитовидной железы. В то же время, его уровень может повышаться у 20-50% больных неонкологическими болезнями.

3. ПРОСТАТСПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТИГЕН (ПСА). Значительное повышение уровня ПСА обнаруживают при раке простаты и при ее дисплазии.

Определение ПСА используют в скрининге рака простаты, уточнение стадии процесса, оценке эффективности лечения и раннем выявлении рецидивов.

4. РАКОВЫЙ АНТИГЕН СА-125 (carbohydrate antigen 125) - это гликопротеин клеток эндометрия и используемый как ОАМ рака яичников и его метастазов.

Уровень может повышаться и при раке матки, молочной железы, легкого, поджелудочной железы, желудка и печени. Может незначительно повышаться при беременности, при аутоиммунных заболеваниях, хроническом гепатите и циррозе печени.

5. РАКОВЫЙ АНТИГЕН СА 15-3 - это гликопротеин, используемый в качестве ОАМ рака молочной железы и его метастазов.

Повышен более чем у 85% больных распространенным раком молочной железы и у 20% больных при I-II стадии этой ЗО. Уровень коррелирует со степенью дифференцировки и злокачественности этих опухолей. Иногда повышается на поздних стадиях рака легкого, печени, матки и яичников. Может умеренно повышаться при беременности, при мастопатии и доброкачественных опухолях молочных желез.

6. РАКОВЫЙ АНТИГЕН 19-9 (СА 19-9) - это онкофетальный белок, считающийся ОАМ рака поджелудочной железы: он повышен у 75% больных, но корреляции между его уровнем и массой ЗО нет.

Может умеренно повышаться при раке желудка, желчного пузыря и желчных путей, простаты и их метастазах в печень. Используется для мониторинга этих ЗО при оценке эффективности терапии. Может повышаться и при воспалительных болезнях органов пищеварения.

7. РАКОВЫЙ АНТИГЕН 72-4 (СА 72-4) - онкофетальный гликопротеин, являющийся ОАМ рака желудка и муцинозного рака яичника. При раке желудка рекомендуют сочетанное определение вместе с РЭА, а при раке яичника - сочетанное определение вместе с СА 125.

8. АНТИГЕН ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА - Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC) - гликопротеин, являющийся ОАМ плоскоклеточных раков. Повышен при раке шейки матки (до 85%), пищевода (70%), носоглотки (до 60%), языка (45%), вульвы (40%). Используют для мониторинга течения этих ЗО. Может умеренно повышаться при почечной недостаточности, гепатобилиарной патологии, псориазе, экземе и др.

9. БЕЛОК 4 ЭПИДЕРМИСА ЧЕЛОВЕКА - Human Epididymis Protein 4 (HE4) - считается ОАМ рака яичника, эндометрия и мезотелиомы и некоторых других ЗО. HE4, как ОАМ, более чувствителен при начальных стадиях рака яичника, чем СА 125.

10. ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДОТРОПИН - гормон, используемый в качестве ОАМ при трофобластических опухолях (как доброкачественных, так и злокачественных), хорионкарцином яичка или плаценты, хорионаденом, семином. Высокочувствителен при всех трофобластических опухолях и широко используется в их диагностике.

11. НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЕНОЛАЗА (НСЕ) - изофермент енолазы, используемый как ОАМ одной из опухолей нейроэндокринного происхождения - мелкоклеточного рака легкого.

12. ЦИТОКЕРАТИН-ФРАГМЕНТ 19 (CYFRA) - фрагмент одного из каркасных белков клетки, используемый в качестве ОАМ ЗО эпителиального гистогенеза - немелкоклеточного и плоскоклеточного раков легких, а также рака мочевого пузыря.

13. БЕТА-2-МИКРОГЛОБУЛИН (Б-2-М) используется как ОАМ множественной миеломы и неходжкинских лимфом. Реже применяют для мониторинга ходжскинской лимфомы и лейкозов. Уровень возрастает и при аутоиммунных заболеваниях и иммунодепрессии.

14. КАЛЫЦИТОНИН (КТ) - используется как ОАМ медуллярного рака щитовидной железы. Повышение отмечается также и при ЗО молочной железы, желудка, почек, печени и при многих других ЗО.

15. ТИРКОГЛОБУЛИН (ТГ) - йодсодержащий гликопротеин щитовидной железы, используемый как ОАМ папиллярного рака щитовидной железы и для мониторинга метастазов этой опухоли в легкие и кости.

16. БЕЛОК S-100. Его уровень в крови повышается при меланоме, некоторых опухолях нервной ткани некоторых типов, гистиоцитозе Х, хондробластоме, миксоме, раке щитовидной железы и пищевода и используется в качестве ОАМ при меланоме.

17. КОСТНАЯ ТАРТРАТРЕЗИСТЕНТНАЯ КИСЛАЯ ФОСФОТАЗА 5b - Tartrate-resistant Acid Phosphatase-Sb, Bone (TRAP-5b) - фермент, продуцируемый остеокластами в процессе резорбции кости. Уровень повышается при метастатическом поражении костей, при костной локализации множественной миеломы и при первичных опухолях костей.

18. МУЦИНОПОДОБНАЯ КАРЦИНОМА АНТИГЕН. Используется как ОАМ рака молочной железы. Часто повышение его уровня коррелирует со стадией ОЗ. Повышение регистрируется и у беременных и в 20% случаев доброкачественных заболеваний печени и мастопатий. Для повышения чувствительности определяют МСА в комбинации с РЭА.

19. АНТИГЕН РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ Urinary Bladder Cancer (UBC) - используется как ОАМ рака мочевого пузыря: чувствительность у первичных больных достигает 90%, а уровень отражает стадию ЗО и пролиферативную активность ее клеток.

20. АНТИГЕН РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ Bladder Tumor Antigen (ВТА) считается ОАМ рака мочевого пузыря. Чувствительность у первичных больных до 70%. Может использоваться для уточняющей диагностики и при оценке эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов рака мочевого пузыря.

В заключении заметим, что корректное применение перечисленных выше ОАМ для улучшения диагностики и дифференциальной диагностики и контроля отдаленных результатов лечения целого ряда ОЗ.

Итак, завершив краткую характеристику диагностических лабораторных методов, можно заключить, что ни один из методов из группы диагностических не может претендовать на роль определяющего и надежного способа диагностики онкологических заболеваний. Только комплексное (одновременное или последовательное) применение нескольких диагностических подходов, лежащее в основе обследования больных, позволяет решать конкретные диагностические задачи.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ

То, что онкология, как наука, стремительно развивалась в период стремительной научно-технической революции позволило привлечь к решению проблем диагностики онкологических заболеваний все достижения технического прогресса и завершилось в диагностику принципиально новых, вновь созданных методов исследования пациентов: эндоскопического исследования полых органов и методов лучевой интроскопии.

С другой стороны, период стремительного развития онкологии пришелся на время расцвета фундаментальных биомедицинских наук: цитология, биохимия, генетика, вирусология, молекулярная биология и иммунология. Поэтому не удивительно, что любое открытие в этих науках тысячи исследователей немедленно "примеряли" к проблемам онкологии и пытались с их помощью решить главную задачу - создать универсальный метод для установления диагноза онкологических заболеваний.

Тем не менее, интенсивные изыскания всякий раз показали, что некоторые из предложенных методов, так или иначе, облегчали решение диагностических задач в онкологии. Однако, ни один из них не позволял однозначно и надежно поставить диагноз ОЗ и не мог быть принят в качестве надежного способа их распознавания. Иными словами, эти методы имели лишь вспомогательное значение.

Вместе с тем, исследователям удалось разработать лабораторные методы, результаты которых оказались весьма полезными если не в уточнении диагноза, то в объективной оценке состояния организма онкологического больного. И сегодня корректное применение таких методов обрело статус одного из важнейших компонентов диагностики ОЗ, вообще.

Будучи вспомогательными, они используются не для постановки диагноза ОЗ, как таковых, но обеспечивают врача той ценной информацией, на основании которой можно объективно оценить морфофункциональное состояние важнейших систем жизнеобеспечения организма и общее состояние организма, в целом. Именно в этом состоит значение таких лабораторных методов.

К этим методам относятся: 1) общеклинические или клинико-лабораторные; 2) биохимические; 3) иммунологические и 4) методы диагностики вторичных инфекций. Эти методы позволяют объективно оценить статус больных: клинический, метаболический и иммунологический.

ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Это группа анализов, позволяющих получить важнейшую информацию о физико-химических свойствах и микроскопическом составе биологического материала пациентов. Результаты этих исследований помогают получить важнейшую информацию о состоянии организма пациента и позволяют отслеживать особенности изменения показателей в процессе динамического наблюдения за больными.

К этим методам относятся методы определения традиционных показателей периферической крови и мочи, а иногда и других биожидкостей. В онкологии с

помощью этих лабораторных методов в абсолютном большинстве случаев исследуются кровь и моча.

Хотя результаты этих исследований в онкологической клинике не имеют прямого диагностического значения, они занимают важное место в обследовании онкологических больных, поскольку их результаты помогают объективизации оценки состояния их организма, а также определению возможности и перспективности применения тех или иных методов лечения.

Несмотря на то, что как правило, на ранних, а иногда, и на более поздних стадиях развития опухолей картина крови остается неизменной, по мере роста ЗО и усиления ее системного действия на костный мозг происходит изменение показателей и периферической крови по типу ранее упоминавшихся анемическо-гипоксического или миелодиспластического синдромов.

При этом, важнейшими показателями анализа крови является содержание в ней гемоглобина и количества эритроцитов, т.е. показателей, от которых прямо зависит важнейшее условие жизнедеятельности организма - обеспечение его достаточным количеством кислорода. Следует помнить, что на ранних стадиях ЗО а, иногда, и в более поздних стадиях, морфологическая картина крови обычно остается неизменной, т.е. количество эритроцитов (как и прочих форменных элементов) соответствует норме. В более поздних стадиях растущей ЗО появляются постепенно нарастающие отклонения от нормы из-за угнетения эритропоэза и других ростков костного мозга.

Обнаружение повышенной скорости оседания эритроцитов (СОЭ), косвенно указывающей на изменение соотношения альбуминов и глобулинов крови, всегда вызывает у врача настороженность, поскольку у онкологических больных оно может указывать на интенсивное развитие опухолевого процесса или присоединение к основному заболеванию вторичных инфекций.

Подсчет количества лейкоцитов в периферической крови используется в онкологии уже более 100 лет, с того времени когда еще в XIX в. был выявлен основной патологический субстрат лейкозов.

Сегодня гиперлейкоцитоз остается одним из опорных индикаторных признаков, заслуживающих внимания, поскольку он, особенно, в сочетании с повышенной СОЭ, может косвенно указывать не только на активное течение онкологического заболевания, но и на присоединение интеркуррентной инфекции.

Не менее важное значение имеет и лейкоцитопения: значительное снижение числа лейкоцитов в периферической крови не только указывает на понижение реактивности, но и ставит под серьезное сомнение возможность проведения химиотерапии из-за риска развития миелодепрессии и, что особенно опасно, такого ее грозного осложнения как фебрильная нейтропения. При наличии, сегодня, возможности рационального применения колониестимулирующих факторов для стимуляции лейкоцитопоеза, оценка степени лейкоцитопении приобретает первостепенное значение как фактора, определяющего оптимальные дозы и режимы введения этих препаратов.

Анализ лейкоцитарной "формулы", отражающей процентное соотношение разных типов лейкоцитов, отличающихся по морфологии и имеющих различные

тинкториальные свойства (обнаруженная П.Эрлихом еще в конце XIX в способность разных лейкоцитов по разному окрашиваться кислыми и основными красителями). Введенный в клиническую медицину еще в 20-е гг прошлого века В.Шиллингом, он нашел применение и в онкологии. Он представляет весьма простой способ получения немаловажной информации, косвенно отражающей состояние и некоторые особенности иммунобиологической реактивности организма больного. Так, выявление дегенеративного сдвига "влево" в этой формуле должно настораживать врача в отношении истощения адаптивного потенциала организма пациента и побуждать его к выяснению причин развития такого состояния.

Здесь же надо упомянуть о значении миелограммы, показатели которой отличаются исключительной ценностью при диагностике лейкозов и мониторинге процесса генерализации лимфом.

Не менее важными являются и показатели коагулограммы, без которой становятся весьма рискованными любые хирургические вмешательства. Коагулологический контроль позволяет своевременно принять соответствующие меры при появлении признаков угрозы развития такого тяжелого осложнения как синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), известный еще под названием тромбгеморрагического синдрома. Кроме того, высказано мнение о том, что определив содержание в крови некоторых компонентов свертывающей и "анти-свертывающей" систем крови, можно составить суждение об относительном риске формирования метастазов, хотя такая возможность пока представляется лишь гипотетической, поскольку данные о связи процесса метастазирования и указанных компонентов этих систем пока остаются предметом изучения.

В заключение отметим, что на современном этапе большинство общеклинических анализов крови поддаются автоматизации и с этой целью во многих крупных клиниках уже широко используется специальное оборудование и приборы - анализаторы крови, применение которых значительно облегчает проведение таких исследований.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ. Значение этих методов при обследовании онкологических больных достаточно велико, поскольку у них очень часто выявляется отклонения целого ряда показателей, отражающих состояние у них обмена веществ.

Во-первых, это объясняется тем, что эти больные относятся к средней и старшей возрастной групп, для которых характерно частое наличие у них "болезней цивилизации"- ожирения, атеросклероза, артериальной гипертензии и сахарного диабета, являющиеся компонентами "метаболического синдрома". Отмечая этот факт, нельзя не вспомнить, что развитие этого синдрома и, особенно, на фоне гипокинезии, прямо приводит к формированию предрасположенности опухолевого роста и повышению риска возникновения ОЗ.

Во-вторых, ОЗ, оказывая на организм не только локальное, но и системное действия, выступает как мощный дезинтегратор обмена веществ в организме больного и вызывает значительные изменения метаболизма.

Между тем, изменение соответствующих биохимических показателей, порой, приобретает важное клинико-диагностическое и даже прогностическое значение, поскольку по характеру изменения некоторых биохимических показателей крови удастся объективно судить о функциональном состоянии жизненно важных органов и систем и принимать его во внимание при планировании противоопухолевой терапии или при комплексном мониторинге ее результатов.

Оценивая значение биохимических методов в обследовании онкологических больных, в первую очередь, надо отметить, что с их помощью удастся объективно оценить состояния метаболического гомеостаза в организме больных ЗО.

Метаболический гомеостаз сводится к поддержанию постоянства основных физико-химических показателей биожидкостей организма и, в том числе, концентраций физиологически значимых веществ в клетках, основных тканях и биожидкостях. Ясно, что важнейшей биожидкостью организма является кровь, которая обеспечивает метаболический обмен между клетками организма и внешней средой. Поэтому считается, что химический состав крови способен прямо, или, как минимум, опосредованно, отражать состав лимфы и тканевых жидкостей в различных частях тела. Поэтому клиницисты нередко упрощенно трактуют метаболический гомеостаз как поддержание основных физико-химических свойств крови.

Эта трактовка позволяет, исследуя состав только крови, получать информацию о состоянии метаболизма в организме, в целом. Иначе говоря, оценивая отдельные звенья метаболического гомеостаза по соответствующим показателям крови можно достаточно объективно судить о морфо-функциональном состоянии не только важнейших систем жизнеобеспечения, но и даже отдельных органов.

Наиболее часто в онкологической клинике используют определение в крови пациентов концентрации белка, альбумина, глюкозы, холестерина, липидных фракций, билирубина и его фракций, креатинина, мочевины, а также активности таких ферментов как лактатдегидрогеназа, аланин- и аспартат-аминотрансферазы, щелочная и кислая фосфатазы, гамма-глутамил-транспептидаза и креатинфосфокиназа.

Результаты такого комплексного биохимического исследования крови, в большинстве случаев, позволяют, не только составить определенное суждение о состоянии углеводного, липидного обмена и минерального обмена, а также представление о функции печени, почек и органов кровообращения, но и динамически мониторировать функциональное состояние отдельных органов и систем в процессе проведения адекватной противоопухолевой и иной терапии.

Большое практическое значение имеет и оценка состояния в организме водно-электролитного баланса и минерального обмена, применяемая для мониторинга состояния метаболического гомеостаза и, особенно, после хирургических операций и даже сеансов (курсов) консервативного лечения больных.

Соответственно, выявление сдвигов биохимических показателей, отражающих изменение функционального состояния печени или почек, ставят под сомнение возможность хирургических операций и проведения высокодозной химиотерапии из-за угрозы развития печеночной или почечной недостаточности.

Такая информация приобретает исключительно важное клиническое значение, поскольку она, в комплексе с результатами других методов обследования больных позволяет реально оценить состояние организма пациента и риск развития тех или иных органных или системных осложнений, которые могут возникнуть у него в связи с применением тех или других лечебных воздействий (хирургическая операция, химиогормональное лечение и др.).

Уровень гормонов в крови всех пациентов определяют очень редко. Однако, если речь идет о больных с потенциально гормонозависимыми опухолями, определение соответствующих гормонов в крови приобретает существенное значение. Такая ситуация возникает при определении в крови уровня эстрогенов в крови больных раком молочной железы и уровня андрогенов у больных раком простаты: известно, что повышение уровня этих гормонов выступает как один из факторов быстрого прогрессирования этих заболеваний.

Очевидно, в повышении этих гормонов возникает вопрос о назначении таким больным антиэстрогенных и антиандрогенных лекарственных препаратов.

Важное значение может иметь и оценка состояния биохимической системы детоксикации и антиоксидантной защиты, играющей существенную роль в поддержании метаболического гомеостаза и формировании устойчивости организма к различным воздействиям. Эта система обеспечивает обезвреживание свободно-радикальных и перекисных соединений, как эндогенных, образовавшихся в процессе жизнедеятельности организма, так и экзогенных ксенобиотиков, попавших в организм в процессе лечения и, в том числе, лекарственных препаратов.

Несостоятельность антиоксидантной защиты является пусковым механизмом различных метаболических нарушений, в результате чего снижаются белоксинтезирующие процессы, нарушаются биохимические, сигнальные, адгезивные процессы и, соответственно, физиологические функции клеток. Эти процессы характеризуют глубокие токсикозы, которые при наличии ОЗ способствуют ускорению роста и метастазирования ЗО. Поэтому лучевое и лекарственное лечение, не сопровождающееся детоксицирующей терапией, у онкологических больных может приводить к развитию тяжелых токсикозов, прогрессированию опухолевого процесса или даже к появлению вторичных ЗО.

Именно поэтому определение в крови компонентов этой системы (главное, глутатиона и ряда сопряженных с ним ферментов) также приобретает трудно оценимое практическое значение.

Завершая рассмотрение биохимических методов, отметим, что современный этап их использования отличается все расширяющимся внедрением в клиническую практику автоматизированных систем для мультипараметрного исследования крови с использованием коммерческих наборов всех реактивов и

автоматическим учетом результатов с помощью биохимических анализаторов разнообразных конструкций.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ. На протяжении 60-70 гг XX в были разработаны лабораторные методы, позволяющие оценивать состояние клеток и гуморальных факторов иммунной системы. Среди них были методы подсчета в крови различных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, оценка бласт-образующей активности этих клеток в ответ на стимуляцию митогенов, определение в крови уровней IgG, IgM и IgA, а также определение активности системы комплемента.

Однако, наблюдения за онкологическими больными, которые были обследованы с помощью этих методов, вопреки ожиданиям, показали, что реальная информативность этих методов весьма ограничена. Именно поэтому поголовное иммунологическое обследование всех онкологических больных практически не проводится.

В то же время, в онкологической клинике иммунологические исследования проводятся по конкретным показаниям и, как правило, только с применением лишь определенных методов. Среди них важнейшими считаются методы идентификации макрофагов (МФ), нейтрофилов (НФ) и, особенно, естественных киллерных клеток (ЕКК), поскольку именно эти клетки, играют решающую роль в обеспечении иммунологически обусловленной защите организма от опухолевого роста.

Подсчет количества этих клеток можно осуществить в мазках крови, обработанных соответствующими моноклональными антителами к этим клеткам, связанных с флуоресцирующей меткой. Методика реализуется с помощью люминисцентного микроскопа, а МФ и ЕКК идентифицируются по специфическому свечению.

Однако, легче использовать менее точные, но более доступные методы, пригодные для использования в клинической практике подсчет моноцитов (по сути МФ) в обычных мазках крови и определение количества ЕКК путем подсчета "больших гранулосодержащих лимфоцитов" в мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе. Снижение числа этих клеток в крови может расцениваться как косвенный признак депрессии противоопухолевой резистентности.

Для клинической практики в онкологической клинике наиболее информативными могут считаться: оценка фагоцитарно-метаболической активности НФ с помощью теста по восстановлению нитросинего тетразолия *in vitro* (НСТ-тест) и, особенно, тест по оценке цитотоксической активности ЕКК в отношении аллогенных "клеток-мишеней". Определив результаты НСТ-теста и интенсивность цитотоксического теста можно составить объективное суждение о функциональном состоянии не только врожденного иммунитета, но и всей иммунной системы, в целом.

Реже в клинике применяются методы определения в крови различных цитокинов (интерферонов, интерлейкинов и др.) или их растворимых рецепторов. Но такие исследования проводятся на основе реагентов из соответствующих коммерческих диагностических наборов. Более того, с этой

целью в крупных клиниках используются приборы - проточные цитометры с лазерной регистрацией результатов.

ДИАГНОСТИКА ВТОРИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ. Клиницисты знают, что интеркуррентные инфекционные заболевания, широко распространенные среди пациентов с ОЗ оказывают негативное влияние как на характер течения ОЗ и эффективность их лечения, так и на их прогноз. Более того, нередко наличие таких заболеваний у больных может лимитировать объем адекватной противоопухолевой терапии, и, порой, прямо препятствовать возможности проведения такой терапии.

Поэтому в настоящее время раннее выявление и начало лечения сопутствующих инфекций у онкологических больных считается важной частью всего комплекса лечебных мероприятий. Поэтому, используемые с этой целью лабораторные методы считаются важным компонентом лабораторной диагностики, вообще.

Такими, в первую очередь, признаются бактериологические (микологические и паразитологические) и серологические методы.

Однако, следует иметь ввиду, что бактериологическое исследование материалов, полученных у больных ОЗ, проводится лишь по клиническим показаниям и, в частности, в ситуациях, когда у пациентов появляются признаки развития клинически значимой инфекционной патологии. Основной целью такого исследования является таксономическая идентификация выявленных бактерий - возбудителей вторичных инфекций и, главное, определение их чувствительности к антибиотикам и иным противомикробным (антимикотическим) средствам.

Следует принять во внимание тот факт, что в крупных онкологических стационарах регулярно (несколько раз в год) проводится обязательная микробиологическая "разведка", в ходе которой определяются и выделяются микроорганизмы, обитающие в объектах окружающей среды, находящихся в этих стационарах. Иначе говоря, определяется госпитальная микрофлора, постоянно присутствующая в каждом из стационаров и характеризующаяся определенным видовым составом, часто специфичного для каждого стационара.

Благодаря таким исследованиям накапливается информация о преобладающем видовом составе микрофлоры (бактерий и грибов), характерной для данной клиники. Наличие же такой информации, позволяет уже а priori предусмотреть наиболее вероятный видовой состав микробиоты, характерной для онкологических больных, находящихся в каждой из этих клиник и избавляет от необходимости постоянно бактериологически обследовать всех больных, находящихся в клинике.

Диагностику вирусных инфекций у онкологических больных практически всегда осуществляют с помощью адекватных серологических методов и, чаще всего, иммуноферментного метода, позволяющего с высокой точностью выявлять вирусные антигены и антитела к ним.

Лишь в особых случаях наличие той или иной вирусной инфекции приходится подтверждать с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР),

также воспроизводимой на основе коммерческих наборов реагентов для молекулярной диагностики этих инфекций и с помощью специального прибора "термосайклера" (амплификатора).

При этом, все больные ОЗ, госпитализируемые в профильные стационары серологически обследуются на наличие у них в крови специфических маркеров инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусами гепатитов В и С (ВГВ и ВГС).

Помимо эпидемиологической целесообразности, проведение таких исследований обусловлено тем, что эти инфекции даже при субклиническом течении способны отягощать течение ОЗ и ограничивать возможности их адекватного лечения.

* * *

Особенностью использования лабораторных методов в клинической онкологии надо признать то, что оно базируется на особой идеологии, сформировавшейся на основе представлений о биологии опухолей и их патогенном и ином действии на организм и отличающейся от принципов применения этих методов в других областях медицины.

Кратко охарактеризовав основные группы лабораторных методов, нашедших, то или иное, применение в клинической онкологии, необходимо вновь подчеркнуть, что несмотря на наличие большого числа таких методов, ни один из них пока не может претендовать на роль определяющего и надежного способа диагностики ОЗ.

Только комплексное одновременное или последовательное применение нескольких диагностических подходов, лежащее в основе современного подхода к обследованию больных, позволяет решать конкретные диагностические задачи. Очевидно, что важным условием для этого является комплексное и рациональное применение всех необходимых в каждом клиническом случае современных инструментальных и лабораторных методов.

Из изложенного выше вытекают три основных вывода. Во-первых, значение большинства лабораторных методов не должно переоцениваться, поскольку ни один из них (исключая гистологическое исследование) не может дать результат, достаточный для постановки окончательного диагноза.

В то же время, применение некоторых лабораторных методов может обеспечить получение данных, которые с позиции онкологической настороженности могут указывать на необходимость более детального клинического или инструментального обследования пациента.

Во-вторых, учитывая трудности в распознавании ЗО внутренних органов, применение лабораторных методов становится весьма полезным, а дальнейшее совершенствование этих методов должно быть признано весьма перспективным.

В-третьих, только комплексное применение нескольких лабораторно-диагностических подходов и только совместно со всеми другими и, прежде всего, современными инструментальными методами, позволяет успешно решать конкретные диагностические задачи, стоящие перед онкологом-клиницистом.

При этом, нельзя не признать право исследователей продолжить изыскания новых и более информативных лабораторных методов, пригодных для раннего выявления в организме ЗО на основе обнаружения новых, но пока неизвестных биологических проявлений жизнедеятельности опухолевых клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, комплекс диагностических исследований, которые используется для обследования онкологических больных, сегодня представлен как клиническими, инструментальными и лабораторными методами. Именно этот диагностический комплекс позволяет получить информацию об особенностях опухолевого процесса и о состоянии организма в целом у каждого пациента. И именно на основе этой информации и, опираясь на свои профессиональные знания, врач может избрать рациональную стратегию лечения больного и на определенном этапе использовать индивидуализированную и, даже, персонифицированную тактику противоопухолевого и поддерживающего лечения.

Диагностика ОЗ осуществляется на основе опыта, накопленного в области диагностики других заболеваний и основана на рациональном использовании всех имеющихся возможностей, средств и методов для обследования пациентов. Поэтому общие принципы применения клинических и большинства инструментальных и лабораторных методов в онкологии не имеют принципиальных отличий от таковых при их использовании в других областях медицины.

Вместе с тем, поскольку ОЗ в патологии человека отводят особое место, стратегия и тактика применения этих методов отличается рядом особенностей, которые необходимо принимать во внимание.

Но главной особенностью диагностики в онкологии является лишь "онкологическая настороженность", которая сводится к тезису о том, что "любой даже неспецифический симптом и любое соматическое заболевание, на первый взгляд не связанное с опухолевым процессом, в итоге, может быть обусловлен наличием у пациента ЗО".

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев К.М., Мамедов Г.М. Полувековой путь развития рентгеновской компьютерной томографии. // Азерб. Ж. онкологии, 2021, №2, с.45-46;
2. Абдуллаев К.М., Мамедов Г.М. О первом этапе применения метода рентгеновской томографии. // Азерб. Ж. онкологии, 2022, №1, с.79-80;
3. Абдурасулов Д.М. Паранеопластические синдромы. Ташкент: Медицина, 1983, 311 с.
4. Алиев Д.А., Мамедов М.К. Субклиническая патология печени у онкологических больных. Баку: Элм, 2008, 324 с
5. Алиев Д.А., Наджафов Т.К., Оруджли Р.Н. Применение опухолевых маркеров в клинической онкологии. // Азерб. Ж. онкологии, 1998, №1, с.3-9
6. Алиев Д.А., Джафаров Р.Д., Наджафов Т.К. Диагностика и лечение рака молочной железы. Баку: Элм, 1993, 120 с
7. Баранов А.В., Вахрушев Д.В. Некоторые особенности высокотехнологических методов диагностики в ядерной медицине. // Политика и управление в здравоохранении, 2011, №4, с.53-56;
8. Гнатышак А.И. Учебное пособие по общей клинической онкологии. М.: Медицина, 1975. 216 с
9. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология. Учебник. М: Геотар-Медиа, 2011, 911 с.
10. Инфекции в онкологии. Под ред. М.И.Давыдова, Н.В.Дмитриевой. М.:Практическая медицина, 2009, 490 с.;
11. Исаев И.Г., Мамедов Г.М. О технических инновациях, обеспечивших создание базиса для формирования современной ядерной медицины. // Биомедицина, 2021, №4, с.33-35;
12. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам исследования. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2017, 800 с.;
13. Клиническая онкология. Под ред. Н.И.Блохина, Б.Е.Петрона. М.: Медицина, 1979, в 2 т.
14. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. Под ред. В.М.Моисеенко, Е.Н.Имянитов, К.М.Пожарисский. СПб: Н-Л, 2014, 701 с
15. Маевский Е.И., Хижняк Л.Н., Смуров С.В., Хижняк Е.П. Настоящее и будущее инфракрасной термографии. // Известия института инженерной физики, 2015, №1, с.2-12;
16. Мамедов Г.М., Абдуллаев К.М. К 100 летию разработки метода рентгеновской томографии. // Биомедицина, 2021, №4, с.36-37;
17. Мамедов Г.М., Абдуллаев К.М. Рентгенологическое обследование в современной онкологии, как первый этап лучевой диагностики распространенных онкологических заболеваний. // Современные достижения азерб. медицины, 2024, №2, с.56-60

18. Мамедов Г.М., Кулиева Н.Г., Кулиева А.О. Радионуклиды, конъюгированные с антителами, как основа новых перспективных направлений развития ядерной медицины. // Азерб. Ж. онкологии, 2024, №1, с.92-94.
19. Мамедов М.К. О проблеме инфекций в клинической онкологии. // Азерб. Ж. онкологии, 2005, №1, с.110-119;
20. Мамедов М.К. Клиническое значение лабораторных методов диагностики в онкологии. // Азерб. Ж. онкологии, 2004, №1, с.162-170;
21. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Ахундова Д.М. Модификация метода подсчета естественных киллерных клеток в периферической крови. // Здоровье (Баку), 2004, №5, с.59-61
22. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Успехи лабораторной и инструментальной диагностики как прямые стимулы развития клинической гепатологии. // Биомедицина, 2020, №3, с.29-36;
23. Мамедов М.К., Кребс Р. Методы твердофазного иммуноферментного анализа. Теория и практика. М.: Кристалл, 1999, 100 с.
24. Мамедов М.К., Халафова Л.П. Микотические инфекции у онкологических больных как возможная причина развития субклинических дисфункций печени. // Азерб. Ж. онкологии, 2022, №2, с.103-105;
25. Мамедов М.К., Зейналов Р.С., Гиясбейли С.Р. Об основных этапах развития технологий генетического (цитогенетического и молекулярного) тестирования и их применение в клинической и профилактической онкологии. // Азерб. Ж. онкологии, 2024, №1, с.24-33.
26. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Ахундова Д.М. Модификация метода подсчета естественных киллерных клеток в периферической крови. // Здоровье (Баку), 2004, №5, с.59-61
27. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Гудратов Н.О., Мамедов Г.М. Клеточная цитотоксичность иммуноцитов и методические подходы к ее оценке *in vitro*. // Биомедицина, 2022, №1, с.14-23;
28. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Гудратов Н.О., Мамедов Г.М. Использование инфекционно-инокуляционного теста для оценки состояния врожденного иммунитета *in vivo*. // Азерб. Ж. онкологии, 2022, №2, с.97-99;
29. Мамедов М.К., Ф.А.Гулиев, Халафова Л.П., Джавадзаде С.Н. Особенности взаимосвязи параметров госпитальной микрофлоры и микробиоты больных, находящихся в онкологическом стационаре. // Соврем. достижения азербайджанской медицины, 2023, №3, с.56-60;
30. Морозов А.М., Мохов Е.М., Кадыков В.А., Панова А.В. Медицинская термография: возможности и перспективы. // Казанский Мед. Ж, 2018, №2, с.264-270;
31. Общая онкология. Под ред. Н.П.Напалкова. Л.: Медицина, 1989, 550 с;
32. Онкология. Национальное руководство. Под ред. В.И.Чиссова и М.И.Давыдова. М.: Геотар-Медиа, 2019, 565 с.

33. Петерсон Б.Е. Онкология. М.: Медицина, 1980, 640 с.
34. Ранняя онкологическая патология. Под ред. Б.Е.Петерсона и В.И.Чиссова. М.: Медицина, 1985, 319 с
35. Руководство по ранней диагностке рака. Под ред. Э.Круг и др. Женева, 2024, 38 с.
36. Тагизаде Р.К., Мамедов Г.М. О месте иммунологических методов в исследовании онкологических больных. // Азерб. Ж. онкологии, 2024, №2, с.82-83
37. Тимофеев А.А., Фесенко Е.И., Черняк О.С. История и основа ультразвукового метода обследования. // Челюстно-лицевая хирургия и хирургическая стоматология, 2016, №1, с.96-99
38. Черноруцкий М.В. Диагностика внутренних болезней. Л.: Медгиз, 1938, 512 с.
39. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Избранные лекции по клинической онкологии. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2018, 929 с;
40. Энциклопедия клинической онкологии: основные средства и методы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Под ред.М.И.Давыдова. М.: РЛС, 2004, 1457 с.

Использованные сокращения

ВГВ - вирус гепатита В

ВГС - вирус гепатита С

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВПЧ - вирус папилломы человека

ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр

ГЦР - гепатоцеллюлярный рак (печени)

НК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗО - злокачественные опухоли

ЕПР - естественная противоопухолевая резистентность

ОАМ - опухольассоциированный маркер

ОЗ - онкологические заболевания

ПЦР - полимеразная цепная реакция

S u m m a r y

Diagnostics of oncological diseases:
principles, features and methods

J.A.Aliyev, M.K.Mamedov

The paper contains basic information concerning main principles and features of diagnostics of oncological diseases and brief information about clinical, instrumental and laboratorial methods which are applied in detection of tumours and diagnostics of oncological diseases.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Ведение.....	
Методы клинической диагностики.....	
Методы инструментальной диагностики.....	
методы эндоскопической диагностики.....	
методы лучевой диагностики.....	
Методы лабораторной диагностики.....	
методы морфологической диагностики.....	
определение опухоляссоциированных маркеров.....	
Вспомогательная лабораторная диагностика.....	
общеклинические исследования.....	
биохимические исследования	
иммунологические исследования.....	
диагностика вторичных инфекций.....	
Заключение.....	
Использованная литература.....	