

№ 22

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

СОГЛАСОВАНО

УТВЕРЖДАЮ

НАЧАЛЬНИК УПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ
И ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ
МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА

_____ В.И. Сергиенко

_____ В.И. Стародубов

28 ноября 1997 г.

2 декабря 1997 г.

**ПРИМЕНЕНИЕ БИОАКТИВНЫХ ПИЩЕВЫХ
ДОБАВОК КЛАМИН И ФИТОЛОН
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
И ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

Методические рекомендации № 97/118

Рецензенты: проф., зав. кафедрой онкологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова В.И. Столяров; проф., зав. кафедрой онкологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова В.Г. Лемехов; проф., зав. лабораторией модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена Р.И. Якубовская

В методических рекомендациях показано использование новых отечественных препаратов кламин и фитолон для профилактики и лечения предраковых заболеваний и состояний молочной железы и желудочно-кишечного тракта под контролем динамики промежуточных биомаркеров повышенного онкологического риска. Кламин и фитолон производятся Петербургской научно-производственной фирмой ТОО «Фитолон». Представлены апробированные схемы и методы обследований при применении кламина и фитолона у пациентов из групп риска рака молочной железы: клиническая симптоматика, эхография, маммография, пункционная биопсия с цитологическим анализом материала, анализ гормонального баланса и обменных показателей; а также групп риска рака желудка, толстой кишки, ротовой полости и пищевода: клиническая симптоматика, эндоскопические исследования с биопсией, патоморфологический, цитологический и цитоморфометрический анализ биопсийного материала, оценка пролиферативной активности клеток, анализ рН и нитрозирующей способности желудочного сока, активности пепсиноген-пепсина в слизистой оболочке и желудочном соке, определение инвазии *Helicobacter pylori* и др. Представлены результаты изучения кламина и фитолона, свидетельствующие о перспективности применения данных препаратов для профилактики рака молочной железы и органов желудочно-кишечного тракта. Методические рекомендации рассчитаны на врачей-онкологов, хирургов и терапевтов, занимающихся диспансерным наблюдением и лечением предопухолевых заболеваний.

Учреждение-разработчик: Научно-исследовательский институт онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Минздрава РФ.

Авторы: к.м.н. В.Г.Беспалов, проф., д.м.н. В.А.Александров, к.м.н. Н.Ю.Бараш, проф., д.м.н. А.С.Барчук, к.м.н. В.Б.Гамаюнова, к.м.н. М.Л.Гельфонд, к.м.н. И.К.Евсеева, к.м.н. О.А.Иванова, д.м.н. В.П.Калиновский, д.м.н. В.И.Новик, к.м.н. А.И.Овсянников, проф., д.м.н. В.Ф.Семиглазов, д.м.н. И.И.Семенов, к.м.н. А.М.Щербаков, д.м.н. О.Ф.Чепик

ФОРМУЛА МЕТОДА

Впервые на основании обобщения результатов собственных исследований и клинического опыта даются рекомендации по использованию новых отечественных препаратов кламин (Патент РФ № 2034560 от 10 мая 1995 г. «Средство для профилактики рака «Кламин») и фитолон (Патент РФ № 2031654 от 27 марта 1995 г. «Средство "Фитолон" и "Фитолон-М" для профилактики злокачественных новообразований») для профилактики и лечения предраковых заболеваний и состояний молочной железы и органов желудочно-кишечного тракта под контролем динамики промежуточных биомаркеров повышенного онкологического риска.

ХАРАКТЕРИСТИКА РЕКОМЕНДУЕМЫХ ПРЕПАРАТОВ

КЛАМИН

Кламин вырабатывается из липидной фракции бурых морских водорослей — ламинария сахаристая (*Laminaria saccharina* (L.) Lamour) и микрокристаллической целлюлозы. В медицинской практике разрешен к применению в виде таблетированной биологически активной добавки к пище (ТУ 9362-005-11152173-95; Гигиенический сертификат Госкомсанэпиднадзора РФ № 1П-11/100 от 10.02.1995 г.). Выпускается в таблетках, покрытых оболочкой желтого или светло-зеленого цвета. Действующими веществами препарата являются липидный комплекс ламинарии и пищевой энтеросорбент микрокристаллическая целлюлоза. Таблетка кламина массой 0,6–0,7 г содержит липидный комплекс ламинарии в количестве 16–17%, микрокристаллическую целлюлозу — около 50%, крахмал — 28–29%, другие компоненты для формирования таблеток. Содержание биологически активных веществ (в мг к 1 таблетке кламина): натриевые соли полиненасыщенных жирных кислот, главным образом, омега-3 типа — 46,0–59,2; натрия хлорофиллин и другие производные хлорофилла — 3,0–7,0; макро- и микроэлементы (калий, кальций, йод, магний, марганец, железо, цинк, кобальт, медь, серебро, селен и др.) 10,4–14,6. Содержание йода в кламине — около 150 мкг/г (2 таблетки кламина обеспечивают минимальную суточную потребность взрослого человека в йоде). В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что кламин и/или его действующие вещества оказывают антиканцерогенный эффект на развитие злокачественных опухолей молочной железы, толстой кишки, пищевода, кожи, шейки матки. Препарат также нормализует липидный обмен, снижает повышенный уровень холестерина и липидов в крови, обладает иммуностимулирующими и гепатопротекторными свойствами, способен стимулировать кроветворение, усиливает функцию щитовидной железы, имеет энтеросорбирующий и легкий слабительный эффекты. Назначают кламин внутрь за 30 минут до еды по 1–2 таблетки в день курсами от 1 до 6 месяцев.

ФИТОЛОН

Фитолон и Фитолон-М вырабатываются из липидной фракции бурых морских водорослей — ламинария сахаристая (*Laminaria saccharina* (L.) Lamourg). В медицинской практике разрешен к применению в виде лечебно-профилактической добавки к пище (ТУ 9362-004-11152173-95; Гигиенический сертификат Госкомсанэпиднадзора РФ № 1П-11/101 от 10.02.1995 г.). Выпускается в виде спиртового раствора зеленого цвета. Действующими веществами препарата являются медные производные хлорофилла и микроэлементы (калий, кальций, йод, магний, марганец, железо, цинк, кобальт, медь, серебро, селен и др.). Массовая доля медных производных хлорофилла в препарате 0,03—0,06 %, объемная доля этилового спирта 86,0—95,0 %. Содержание йода в фитолоне — около 13 мкг/1 мл. Фитолон-М содержит мятный ароматизатор, фитолон не содержит ароматизатора. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что медные производные хлорофилла оказывают антиканцерогенный эффект на развитие некоторых злокачественных опухолей. Фитолон обладает выраженными гемостимулирующими свойствами, иммуностимулирующим действием, усиливает функцию щитовидной железы, имеет противовоспалительный, антиоксидантный и антимикробный эффекты. Назначают фитолон по 25—60 капель на 1/4 стакана воды за 30 минут до еды 2—3 раза в день курсами от 1 до 3 месяцев.

Кламин и фитолон производятся Петербургской научно-производственной фирмой ТОО «Фитолон» совместно с фармацевтическими АО «АЙ СИ ЭН Октябрь» и НПФ «Фаркос».

ПРЕДОПУХОЛЕВЫЕ СОСТОЯНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак молочной железы находится на первом месте в структуре онкологической заболеваемости у женщин, и частота его неуклонно растет. Препараты кламин и фитолон показаны для применения в группах риска рака молочной железы. В настоящее время определены несколько десятков факторов риска рака молочной железы, которые делят на 4 группы. Факторы репродуктивной системы: раннее менархе (до 12—13 лет) и поздняя менопауза (после 50 лет), отсутствие беременностей и родов, поздние первые роды (после 30 лет); гиперпластические и воспалительные гинекологические заболевания (кисты яичников, железистая гиперплазия эндометрия, фибромиома матки, хроническое воспаление придатков, эндометриоз). Эндокринно-метаболические факторы и хронические заболевания: ожирение, сахарный диабет второго типа, заболевания печени, заболевания щитовидной железы, дисгормональные гиперплазии молочных желез (фиброаденоматоз), гиперэстрогения, гиперпролактинемия, гипотиреоз. Генетические факторы: рак молочной железы у кровных родственников, в том числе семейный рак молочной железы, ряд генетических синдромов, сопровождающихся возникновением рака

молочной железы. Факторы внешней среды и стиля жизни: воздействие ионизирующей радиации и химических канцерогенов, избыточное потребление алкоголя, повышенное содержание в пище жиров, животных белков и калорий. Почти все известные факторы риска обладают сравнительно слабой ассоциативной связью с развитием рака молочной железы, предлагаемые методики формирования групп риска рака молочной железы путем математической оценки сочетаний, комбинаций или всего комплекса факторов риска пока не нашли широкого применения в практике здравоохранения. Наиболее значимыми факторами риска являются рак молочной железы у матери и/или сестры и атипичская пролиферация эпителия молочной железы. Морфологически различают протоковую или дольковую гиперплазию, атипичскую гиперплазию и карциному *in situ*. Гиперплазия эпителия с атипией расценивается сегодня как морфологический предрак молочной железы. При оценке индивидуального риска следует учитывать возраст женщины, количество имеющихся факторов риска и значимость каждого фактора, после чего решать вопрос о необходимости диспансерного наблюдения и медикаментозного лечения. На наш взгляд, несмотря на ряд неизученных вопросов, следует шире применять в группах риска рака молочной железы нетоксичные безвредные средства, о которых имеются сведения, что они могут нормализовать различные нарушения, повышающие риск рака данной локализации. В качестве таких средств мы предлагаем назначать кламин и фитолон, как в виде монотерапии, так и при комплексном лечении диффузного фиброаденоматоза молочных желез.

При назначении профилактических препаратов, таких как кламин и фитолон, в группах риска следует руководствоваться какими-либо критериями их эффективности. В качестве таких критериев в настоящее время можно рекомендовать динамику т.н. промежуточных биомаркеров повышенного риска рака молочной железы. Нами апробирован и рекомендуется для практического применения комплекс обследований пациенток из групп риска рака молочной железы. При наблюдении за женщинами в пременопаузе первичные и повторные обследования необходимо проводить в один и тот же день овариального цикла, мы использовали 7—8-й день цикла.

КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА С ОЦЕНКОЙ СИМПТОМОВ ГИПЕРЭСТРОГЕНИИ И ФИБРОАДЕНОМАТОЗА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ (МАСТОПАТИИ)

К клиническим признакам перевеса эстрогенов у женщин в пременопаузе относятся сухая кожа, избыточная масса тела, длительность овариального цикла более 28 дней, длительность менструаций более 4 дней, обильные менструации, удлинение первой фазы овариального цикла и ановуляторные циклы, выраженный синдром предменструального напряжения, выраженные явления альгодисменореи, ранний токсикоз беременных в анамнезе, кисты яичников, железистая гиперплазия эндо-

метрия, фибромиомы матки. Полезным для клинической оценки гормонального профиля женщины является метод измерения базальной температуры каждое утро в прямой кишке в течение 2-3 овариальных циклов с построением графиков температуры. В норме графики имеют характерную двухфазную форму с резким повышением температуры в день овуляции; об явлениях гиперэстрогении свидетельствуют удлинение 1 фазы более низкой температуры, отсутствие резкого скачка температуры, ановуляторные циклы без изменения температуры. Для клинической оценки гормонального профиля можно также рекомендовать кольпоцитологию, оптимальным является анализ 4 мазков: 2 — в первой фазе и 2 — во второй фазе овариального цикла. Мастопатия и наиболее частая ее форма фибroadеноматоз — одно из наиболее распространенных заболеваний, которые по данным разных исследований встречаются у 20–60% женщин старше 30 лет. Сегодня фибroadеноматоз молочных желез расценивается как один из факторов риска рака молочной железы. Положительную динамику клинических симптомов гиперэстрогении и фибroadеноматоза молочных желез следует расценивать как благоприятные эффекты при применении профилактических препаратов.

МАММОГРАФИЧЕСКОЕ И ЭХОГРАФИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

При наблюдении за женщинами пременопаузального возраста, необходимости частых повторных обследований предпочтительным является эхографическое исследование. Эхография позволяет выявить и измерить объем кист в молочных железах, что нередко встречается при фибroadеноматозе. Показано, что крупнокистозные формы фибroadеноматоза молочных желез, обнаружение геморрагического содержимого в кистах более существенно повышают риск рака молочной железы, чем обычные формы фибroadеноматоза. Эхографическое исследование молочных желез рекомендуется проводить на аппаратах типа «ССD-650» фирмы «Алока» механическим секторным датчиком 7,5 МГц в реальном масштабе времени вдоль радиарных линий, сходящихся к соску. При определении кистовидных образований датчик ставится непосредственно над ними, после чего выполняются продольные и поперечные срезы. Проводится измерение наибольших размеров кисты в обеих молочных железах в трех проекциях (вертикальный, поперечный и переднезадний) и ее объем по заложенной в аппарате программы. Выявленные изменения фиксируются с помощью принтера на термобумаге с целью определения эхографической динамики при повторных обследованиях. Эхографическими симптомами кист в молочной железе являются анэхогенность, однородные внутренние сигналы, правильная форма, ровный контур, четкий контур, дорсальное усиление эхосигнала, латеральные акустические тени. Эхографическими симптомами фибroadеном в молочной железе являются пониженная эхогенность, однородные внутренние сигналы, овоидная форма, ровный контур, четкий контур, центральная акустиче-

ская тень, латеральные акустические тени, симметричные латеральные тени, слабое дорсальное усиление сигнала.

Повторные маммографические исследования женщин молодого возраста только с целью оценки динамики фибroadеноматозных изменений в отличие от эхографии не рекомендуются. Повторные маммографические исследования более целесообразно проводить женщинам старших возрастных групп. В некоторых странах в качестве метода скрининга проводится маммографическое обследование 1 раз в 2 года всех женщин в возрасте старше 50 лет, а у женщин с выявленной патологией даже чаще. Маммографическое исследование рекомендуется выполнять на маммографах типа «Вертикс-М» фирмы «Сименс». При анализе рентгенограмм рекомендуется оценивать структуру железы, ее плотность (в том числе в соответствии с классификацией Вольфа), наличие патологических очагов, их количество и локализацию, размеры, форму. Можно рекомендовать оценку плотности маммограмм в зависимости от количества «протоковой компоненты» или «маммографической дисплазии». Линейные тени, радиально расходящиеся от соска, классифицируются как «протоковое преобладание». Участки рентгенологических уплотнений узловой, бляшкообразной или другой нелинейной формы классифицируются как «маммографическая дисплазия».

Уменьшение количества и размеров кист в молочных железах по данным эхографии, уменьшение плотности маммограмм, «протокового преобладания» и «маммографической дисплазии» следует трактовать как положительную динамику.

ПУНКЦИОННАЯ БИОПСИЯ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БИОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА С ОЦЕНКОЙ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК

Морфологическая оценка пролиферативной активности и атипичности клеток эпителия протоков и долек молочной железы является наиболее информативным промежуточным биомаркером повышенного онкологического риска рака молочной железы. Однако при работе с пациентками из групп повышенного риска представляет большие сложности набор адекватного материала. При обычной пункционной биопсии можно получить материал только для цитологического анализа, нередко в мазках отсутствуют эпителиальные клетки. Повторное использование троакаров с целью получения большего количества материала является слишком травматичным и поэтому неприемлемо. Рекомендуется для повышения информативности пункционной биопсии проводить биопсию опухолевидных образований под эхографическим контролем, использовать иглы с мандреном, который следует вынимать после прохождения подкожной жировой клетчатки. Определенную информацию может дать анализ содержимого больших кист, эвакуируемого при пункционной биопсии. Рекомендуется проводить цитологический анализ клеточного материала после центрифугирования жидкого содержимого. В некоторых исследо-

ваниях выявлено, что повышение в жидкости кист соотношения ионов K^+/Na^+ более 1,5 ассоциируется с более высоким риском рака молочной железы, поэтому измерение K^+ и Na^+ в жидкости кисты можно рекомендовать как один из промежуточных биомаркеров. Уменьшение пролиферативной активности и степени атипии эпителия, отсутствие атипии в повторных мазках при цитологическом анализе, уменьшение соотношения K^+/Na^+ в жидкости кист молочных желез следует расценивать как положительную динамику.

АНАЛИЗ ГОРМОНАЛЬНОГО БАЛАНСА И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Рак молочной железы является гормонозависимым заболеванием и ему нередко предшествуют длительные гормональные нарушения. Рекомендуется в группах риска оценивать в сыворотке крови радиоиммунными методами с помощью стандартных наборов эстрадиол, фолликулостимулирующий гормон, пролактин, лютеинизирующий гормон, ТЗ, Т4, тиреотропный гормон, инсулин натощак. Наибольшее значение в этиопатогенезе рака молочной железы имеет гиперэстрогения, тем не менее часто у пациенток из группы риска общий уровень эстрадиола не превышает нормальных показателей. Рекомендуется при наличии соответствующих наборов оценивать уровни свободного эстрадиола и эстрадиола, связанного с альбумином, 4-гидроксиэстрогенов и 2-гидроксиэстрогенов. Показано, что увеличение свободного и связанного с альбумином эстрадиола, усиление 4-гидроксилирования эстрогенов повышает риск рака молочной железы. Нормализацию баланса половых и тиреоидных гормонов, уменьшение уровня инсулина натощак следует расценивать как положительную динамику.

У пациенток из группы риска рака молочной железы нередко нарушен липидный и углеводный обмен, страдают функции печени. В связи с этим рекомендуется проводить биохимический анализ обменных показателей в сыворотке крови стандартными методами: холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой и высокой плотности, общие липиды, глюкоза, сахарная кривая, креатинин, трансаминазы и пр. Нормализацию обменных показателей следует расценивать как положительную динамику.

Кламин при применении у пациенток с кистозным фиброаденоматозом молочных желез по 1 таблетке 3 раза в день в течение 3—4 месяцев приводил к уменьшению клинических симптомов гиперэстрогении: ослаблял масталгии и синдром предменструального напряжения, уменьшал болезненность менструаций и их продолжительность; у некоторых пациенток на фоне приема кламина уменьшалась длительность изначально увеличенного овариального цикла, а также регрессировали пальпаторные симптомы фиброаденоматоза молочных желез. В результате лечения кламином у большинства пациенток наблюдалась регрессия кист в молочных железах по данным эхографии. У некоторых больных наблюдался лечебный эффект кламина на гиперпролиферирующий эпителий молочной же-

лезы по данным цитологического анализа пункционных биопсий. Кламин стимулировал выработку тиреоидных гормонов при явлениях гипотиреоза, в некоторых случаях в результате длительного приема препарата отмечалась нормализация баланса половых гормонов. Кламин улучшал показатели липидного обмена и проявлял тенденцию к гипогликемическому эффекту. Фитолон при применении у пациенток из группы риска рака молочной железы по 30—40 капель 3 раза в день в течение 3—4 месяцев также, как и кламин, давал положительную динамику вышеупомянутых показателей, хотя эффекты его были более слабыми.

Механизмы действия кламина и фитолон являются многосторонними. Прием 2—3 таблеток кламина обеспечивает суточную потребность организма в йоде, с этим может быть связана нормализация баланса тиреоидных и половых гормонов. Полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 типа, содержащиеся в кламине, являются предшественниками простагландинов, нормализуют баланс половых гормонов и липидный обмен. Энтеросорбент микрокристаллическая целлюлоза, содержащаяся в кламине, сорбирует на себе и выводит с фекалиями эстрогены, выделяемые с желчью, чем ослабляет явления т.н. рециркуляции эстрогенов. Мы рекомендуем применение кламина и фитолон у пациенток из групп риска рака молочной железы как в виде монотерапии, так и при комплексном лечении, например, фиброаденоматоза молочных желез. Диспансерное наблюдение и комплексное обследование рекомендуется проводить с интервалом 3—6 месяцев.

ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СОСТОЯНИЯ ЖЕЛУДКА

Рак желудка в России находится на 2 месте в структуре онкологической заболеваемости как у мужчин, так и у женщин, несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости в последние годы. Препараты кламин и фитолон показаны для применения в группах риска рака желудка. Клинически к предраковым заболеваниям желудка относят хронический атрофический гастрит, хронический атрофически-гиперпластический гастрит, полипы (гиперпластические и аденоматозные), язвенную болезнь желудка, болезнь Менетрие (складчатый гастрит). Гистопатологически предраковыми изменениями признают дисплазию и кишечную метаплазию слизистой оболочки желудка. Факторами риска рака желудка являются высокая рН и повышенная нитрозирующая способность желудочного сока, угнетение активности гена пепсиногена и выработки пепсина, антигены сульфомуцина и Льюиса в слизистом секрете, инвазия *Helicobacter pylori*; семейный рак желудка; повышенное потребление нитратов и нитритов, поваренной соли, копченых, консервированных и недоброкачественных продуктов, белковой пищи после высокотермической обработки, скудное питание, недостаточное потребление белков, овощей и фруктов. В качестве критериев эффектов применения препаратов можно рекомендовать динамику промежуточных биомаркеров по-

ские пленки с каплями пробы и стандартного пепсина с известным содержанием фермента ставят в термостат при 37 °С на 70 минут. Для определения содержания пепсина в исследуемой пробе на фотопленке находят ту пробу, которая еще разжижает желатин, тогда как следующая — более разведенная — этого действия не оказывает. Сопоставив результаты с аналогичными пробами серии стандартного пепсина, где концентрация фермента известна, устанавливают содержание пепсина в желудочном соке и экстракте белков слизистой оболочки желудка. Улучшение выработки пепсина слизистой оболочкой желудка свидетельствует о положительной динамике.

ИНВАЗИЯ *HELICOBACTER PYLORI*

Наличие инвазии *Helicobacter pylori* в желудочном содержимом сегодня рассматривается как причинный и/или способствующий фактор возникновения рака желудка. Это обстоятельство заставляет включить в программу обследования и мониторинга больных из группы риска рака желудка обязательную диагностику *Helicobacter pylori* и соответствующее специфическое лечение. Для диагностики *Helicobacter pylori* в обычной практике чаще всего пользуются быстрым уреазным методом, который позволяет дать ответ в пределах нескольких часов. Этот метод основан на том, что *Helicobacter pylori* разлагает мочевины до углекислого газа и аммиака, приводя к сдвигу pH среды, которое регистрируется по изменению цвета индикаторной жидкости. Чувствительность и специфичность этого теста выше 90%. На этом принципе выпускаются ряд диагностических наборов, например де-Нол тест (Яманучи Юроп), активно распространяемый в России. Обычно уреазный тест проводят путем помещения биоптата (из стенки желудка, язвы и пр.) в пробирку с 0,1 мл модифицированной среды Кристенсена (мочевины 6,0 г, 0,5% водного раствора фенолрота 10 мл, 0,01 М фосфатного буфера с pH 6,5 до 100 мл). Результаты (порозовение при положительной пробе) регистрируют через 2, 4 и 18 часов инкубации при комнатной температуре. Излечение инвазии *Helicobacter pylori* нередко само по себе приводит к положительной динамике промежуточных биомаркеров риска рака желудка.

НИТРОЗИРУЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА

Определение нитрозирующей способности желудочного сока как фактора онкологического риска относится к относительно новым тестам, который целесообразно использовать среди больных с предопухольными заболеваниями желудка. Этот тест позволяет определить потенциально повышенную способность организма к эндогенному синтезу канцерогенных нитрозосоединений из поступающих извне предшественников, — с одной стороны; нитритов и нитратов и, с другой, вторичных и третичных аминов, постоянно присутствующих в пищевых продуктах, напитках и некоторых лекарственных препаратах. Рекомендуется определять нитро-

зирующую активность желудочного сока в пробах, взятых натощак. Методика предусматривает измерение количества базальных нитрозаминов (по наличию нитрозодиметиламина) без добавления каких-либо веществ, а также концентрацию синтезированных нитрозаминов после добавления отдельно трех аминов — диметиламина, амидопирина и морфолина в пробу желудочного сока объемом 1 мл. В качестве нитрозирующего компонента используется натрия нитрит. Предшественники вводятся в реакционную среду в следующих концентрациях: для любого амина — 50 мкл 0,1 М раствора, а натрия нитрита — 100 мкл 0,1 М раствора. Введенные в среду реагенты инкубируются в течение 30 мин при 37 °С. После этого производится экстракция образовавшегося нитрозамина хлористым метилом и очищенный экстракт анализируется на газожидкостной хроматографической установке типа Rockard с хемилюминисцентным детектором ТЕА-502. Чувствительность установки составляет 1 нг нитрозодиметиламина в введенной пробе. Количество базального или синтезированного нитрозамина определяют по соотношению на хроматограмме площадей пиков исследуемого нитрозамина и внутреннего стандарта, в качестве которого используют нитрозодипропиламин, с вычетом количества нитрозамина, содержащегося в нативном желудочном соке. Уменьшение нитрозирующей активности желудочного сока в процессе мониторинга свидетельствует о положительной динамике.

Кламин назначался больным хроническим атрофическим гастритом и с другой предраковой патологией по 2 таблетки 3 раза в день до еды в течение 6—12 месяцев. Первые положительные сдвиги появлялись лишь через 3 месяца, а комплексное улучшение проанализированных показателей — через 6 месяцев непрерывного приема препарата. У всех больных, принимавших кламин, отмечено общее улучшение самочувствия, уменьшение общего желудочного дискомфорта, существенное снижение интенсивности жалоб; у большинства больных отмечалась положительная динамика эндоскопической картины. По данным патоморфологического анализа биопсий и цитологического анализа мазков в результате лечения кламином у большей части больных с кишечной метаплазией и с дисплазией эпителия желез при повторных исследованиях данные патологические изменения не выявлялись, что свидетельствует о нормализации предраковых изменений эпителия слизистой оболочки желудка. В проведенных цитоморфометрических исследованиях выявлена способность кламина к нормализации пролиферативной активности клеток слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите и полипах желудка, что проявлялось в усилении пролиферативной активности клеток атрофической слизистой оболочки желудка, и, наоборот, угнетении пролиферативной активности клеток полипов желудка. У большинства больных применение кламина нормализовало pH желудочного сока и улучшало секрецию пепсиногена-пепсина по данным анализов желудочного сока и экстракта белков слизистой оболочки желудка, уменьшало

нитрозирующую способность желудочного сока. Фитолон назначался больным хроническим атрофическим гастритом и с другой предраковой патологией по 40—50 капель 3 раза в день до еды в течение 3—6 месяцев. Длительное применение фитолон приводило к уменьшению клинической симптоматики, положительной эндоскопической динамике, регрессии явлений дисплазии эпителия, уменьшению рН желудочного сока, оказывало лечебный эффект на проявления пернициозной анемии, нередко имеющейся у больных атрофическим гастритом. Механизмы нормализующего действия кламина и фитолон на патологически измененную слизистую оболочку желудка, вероятно, обусловлены содержащимися в этих препаратах хлорофиллином и комплексом микроэлементов. Фитолон также обладает антимикробной активностью. В связи с этим можно рекомендовать его применение для профилактики рецидивирования инвазии *Helicobacter pylori* после проведенного специфического лечения. Мы рекомендуем применение кламина и фитолон у больных из групп риска рака желудка как в виде монотерапии, так и при комплексном лечении предраковых заболеваний. Диспансерное наблюдение и комплексное обследование рекомендуется проводить с интервалом 6—12 месяцев.

ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СОСТОЯНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Рак толстой (прямой и ободочной) кишки входит в первую пятерку наиболее распространенных злокачественных опухолей в России. В группах риска рака толстой кишки показано применение препарата кламин. В настоящее время предраковым заболеванием толстой кишки считаются аденоматозные полипы, которые встречаются у 5—10% лиц старше 40 лет. Наиболее часто встречаются спорадические полипы, реже — семейный полипоз толстой кишки. Факторами риска рака толстой кишки являются полипы и рак толстой кишки у родственников, некоторые генетические синдромы: запоры, дисбактериоз, хронические колиты, язвенный колит, болезнь Крона, дивертикулы кишки, геморрой, холецистэктомия в анамнезе, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, гормональные нарушения, отсутствие беременностей и родов, рак молочной железы, эндометрия и яичников; гиподинамия, высококалорийная пища, избыточное потребление жира и холестеринсодержащих продуктов, красного мяса и белковых продуктов после высокотемпературной обработки, алкоголя и пива, недостаточное потребление пищевых волокон, фруктов и овощей, кальция с молочными продуктами. Нами апробирован и рекомендуется для практического применения комплекс обследований пациентов из групп риска рака толстой кишки при применении профилактических препаратов по динамике промежуточных биомаркеров повышенного риска.

КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА С ОЦЕНКОЙ ФУНКЦИИ КИШЕЧНИКА

Ослабление клинической симптоматики хронических заболеваний толстой кишки, нормализация стула и явлений дисбактериоза свидетельствуют о положительной динамике при проведении профилактических мероприятий.

РЕКТОРОМАНОСКОПИЯ ИЛИ КОЛОНОСКОПИЯ С ИЗМЕРЕНИЕМ РАЗМЕРОВ ПОЛИПОВ ПРИ ИХ ОБНАРУЖЕНИИ

Несомненным достоинством колоноскопии является возможность не только выявления, но и лечения предраковой патологии толстой кишки. В настоящее время широко практикуется электроэксцизия во время колоноскопии большинства полипов, диаметр которых превышает 1 см, а также полипов с очагами карциномы *in situ*, т.е. в данном случае колоноскопия имеет как диагностический, так и лечебно-профилактический характер. Если по каким-либо причинам полип не удаляется во время колоноскопии, то рекомендуется производить его биопсию; у больных из группы риска можно рекомендовать также производить для исследований биопсию, браш-биопсию, отпечаток из макроскопически неизменных наиболее уязвимых мест толстой кишки: ректосигмоидный отдел, сигмовидная кишка, селезеночный и печеночный изгибы или илеоцекальный угол. Эндоскопическим критерием эффективности профилактических воздействия является полная или частичная регрессия полипов, отсутствие рецидивирования полипов толстой кишки.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БИОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА

Патоморфологический и цитологический анализ биопсийного материала позволяет определить гистологический характер полипа, а также выявить дисплазию эпителия слизистой оболочки толстой кишки и оценить ее степень. Морфологически так же как и в желудке, в группе эпителиальных полипов толстой кишки выделяются аденоматозный и гиперпластический варианты. Дисплазия эпителия слизистой оболочки является предраковым изменением толстой кишки.

Общепризнанным морфологическим маркером повышенного риска рака толстой кишки является гиперпролиферация эпителия слизистой. Проллиферативную активность эпителия слизистой оболочки толстой кишки можно определить различными методами, большинство из которых требуют хорошей оснащенности. Как и для желудка, мы рекомендуем для оценки пролиферативной активности окрашивать или перекрашивать цитологические препараты по Фельгену и последующий анализ морфометрических и денситометрических параметров ядер клеток с помощью телевизионного анализатора микроизображений, основанного на базе персонального компьютера, и соответствующей программы. Производится измерение площади ядер, средней оптической плотности их ок-

раски, стандартных отклонений оптической плотности и интегральной оптической плотности, или содержание ДНК. За диплоидный стандарт принимают значение количества ДНК ядер лимфоцитов в тех же препаратах. Измерения выполняются с микрообъективом $\times 40$ и встроенным зеленым светофильтром на микроскопе при использовании телевизионной камеры. Составленная программа включает калибровку системы для получения морфометрических данных непосредственно в микрометрах, а также фотометрическую калибровку, предусматривающую компенсацию темного тона, учет влияния бликов в оптике и неравномерности освещения поля зрения. При необходимости в процессе измерения выполняется редактирование изображения для разделения соприкасающихся ядер. Результаты измерений обрабатываются с помощью программы Statgraphics. Производится также анализ распределения количества ДНК в соответствии с данными диплоидного стандарта. Пролиферативную активность клеток слизистой оболочки толстой кишки можно определить также с помощью гистоавторадиографии путем исследования распределения ДНК-синтезирующих клеток на гистоавторадиограммах биоптатов, проинкубированных с меченым тритием тимидином. При повышенном риске рака толстой кишки наблюдается расширение пролиферативной зоны или увеличение общего индекса метки.

Биохимическим методом, отражающим пролиферативную активность клеток, является определение активности фермента орнитиндекарбоксилазы. Для определения активности орнитиндекарбоксилазы в цитозоле можно рекомендовать радиометрический метод. Биоптаты перед определением можно хранить в жидком азоте. Бесклеточная система содержит в качестве источника фермента экстракт анализируемых клеток, а в качестве субстрата — DL-1-14C-орнитингидрохлорид. Реакцию оценивают по уровню высвобождения $^{14}\text{SO}_2$ за 90 минут инкубации при 37°C после связывания выделяющегося газа на фильтрах, смоченных 20% раствором КОН. Радиоактивность образцов определяют на сцинтилляционном счетчике. Уменьшение пролиферативной активности клеток слизистой оболочки толстой кишки можно расценивать как положительную динамику.

В качестве промежуточного биомаркера можно рекомендовать определение уровня продуктов дегидроксилирования желчных кислот в фекалиях, уменьшение количества которых свидетельствует о положительной динамике. У больных из группы риска рака толстой кишки рекомендуется также проводить анализ показателей липидного и углеводного обмена в сыворотке крови, анализ гормонального баланса у женщин, также как в группе риска рака молочной железы, стандартными методами. Нормализацию обменных показателей и гормонального баланса следует расценивать как положительную динамику.

Кламин назначали больным из группы риска рака толстой кишки по 2 таблетки 3 раза в день в течение 3—6 месяцев. При этом у большинства больных наблюдали нормализацию стула, лечебный эффект при за-

порах и дисбактериозе. В некоторых случаях при повторных колоноскопиях в результате длительного приема кламина отмечали полную или частичную регрессию полипов толстой кишки. У ряда больных с гиперпролиферацией эпителия слизистой оболочки толстой кишки на фоне приема кламина отмечено подавление пролиферативной активности. Кламин также улучшал показатели липидного и углеводного обмена. Лечебные эффекты кламина в данном случае можно связать с действием энтеросорбента микрокристаллической целлюлозы, макро- и микроэлементов кальция, калия, йода, селена и др., а также с антиоксидантной, цитодифференцирующей и противовоспалительной активностью хлорофиллина и полиненасыщенных жирных кислот омега-3 типа. Мы рекомендуем применение кламина у больных из группы риска рака толстой кишки в виде монотерапии и при комплексном лечении предраковых заболеваний. Диспансерное наблюдение и комплексное обследование рекомендуется проводить с интервалом 6—12 месяцев.

ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ И ПИЩЕВОДА

При данной патологии имеется небольшой опыт использования препаратов кламин и фитолон. Получен положительный эффект применения кламина и фитолона у больных красным плоским лишаем и лейкоплакией слизистой оболочки ротовой полости, являющимися предраковыми заболеваниями для данной локализации. Общее лечение включало: кламин — по 2 таблетки 2 раза в день или фитолон — по 50—60 капель 2—3 раза в день через час после еды. Продолжительность курса лечения — 1,5—2 месяца. Для получения стойкого результата требовалось 2—3 курса с перерывами в 10—14 дней. Лечение также включало санацию полости рта, устранение местных травмирующих факторов, прекращение курения. У большинства больных при таком лечении удалось добиться полной или частичной регрессии патологических изменений.

Кламин также назначался по 2 таблетки 3 раза в день в течение 3—6 месяцев больным с предраковым заболеванием пищевода: хроническим атрофическим язвенным эзофагитом. Применение кламина привело к существенной положительной динамике при повторных эзофагоскопических исследованиях. Можно рекомендовать применение кламина и фитолона больным из групп риска рака ротовой полости и пищевода. В качестве промежуточных биомаркеров для оценки эффективности лечения данными препаратами можно рекомендовать оценку динамики предраковых изменений по данным визуальных осмотров ротовой полости и эзофагоскопии, патоморфологический, цитологический и цитоморфометрический анализ биопсийного материала с оценкой степени дисплазии эпителия и пролиферативной активности клеток вышеописанными методами для желудочно-кишечного тракта.