

14. Brocklehurst P. Interventions for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. // Cochrane Database Syst Rev. — 2002. — CD000102.
15. Lehtovirta Paivi, Skogberg Kirsi, Salo Eeva et al. Pregnancy outcome among HIV-infected women in the Helsinki metropolitan area // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. — 2005. — Vol. 84, № 10. — P. 945.
16. Press release EURO/19/04. Injecting drug use drives the HIV/AIDS epidemic in Eastern Europe and central Asia. Over 80% of those infected are under 30. [Электронный ресурс] — 2004. — Режим доступа: <http://www.unaids.org/wad2004/report.html>.
17. Landesman Sheldon H., Kalish Leslie A., Burns David N. et al. Obstetrical Factors and the Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 from Mother to Child // New English Journal of Medicine. — 1996. — Vol. 334, № 25. — P. 1617–1623.
18. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial // The Lancet. — 1999. — Vol. 353, № 9158. — P. 1035–1039.
19. The International Perinatal HIV Group. The Mode of Delivery and the Risk of Vertical Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 — A Meta-Analysis of 15 Prospective Cohort Studies. // New English Journal of Medicine. — 1999. — Vol. 340, № 13. — P. 977–987.
20. Trinh Duong, A E Ades, Diana M. Gibb et al. Vertical transmission rates for HIV in the British Isles: estimates based on surveillance data // British Medical Journal. — 1999. — Vol. 319. — P. 1227–1229.

Поступила 23.02.2006

#### УДК 616.34

### РАК ПРЯМОЙ КИШКИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОРФОГЕНЕЗЕ, ОСОБЕННОСТЯХ ПРОГРЕССИИ, ПРОГНОЗЕ (литературный обзор)

С.Л. Ачинович, О.А. Голубев

Гомельский областной клинический онкологический диспансер  
Гомельский государственный медицинский университет

Рак прямой кишки составляет от 4 до 6% по отношению ко всем злокачественным новообразованиям человека. Во многих индустриально развитых странах отмечается рост заболеваемости раком прямой кишки. В обзоре представлены современные представления о патологической анатомии, морфогенезе и прогнозе данной опухоли, показаны перспективы изучения паренхиматозного и стромального компонентов рака прямой кишки для уточнения прогноза жизни больных.

Ключевые слова: рак прямой кишки, морфогенез, прогноз

### CANCER OF THE RECTUM: MODERN REPRESENTATIONS ABOUT MORPHOGENESIS, FEATURES OF THE PROGRESSION, THE PROGNOSIS (literary review)

S.L. Achinovich, O.A. Golubev

Gomel Regional Clinical Oncological Clinic  
Gomel State Medical University

The cancer of rectum makes from 4 up to 6 % under the attitude(relation) to all malignant lesions the person. In many countries growth of disease by a cancer of rectum is marked. In the review modern representations about pathological anatomy are submitted, morphogenesis and the forecast of the given tumour, prospects of studying tumor cells and stromal components of a cancer of rectum for specification of the prognosis of life of patients are shown.

Key words: cancer of rectum, morphogenesis, prognosis.

#### Введение

Рак прямой кишки (РПК) является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований человека и занимает важное место в структуре

онкологической заболеваемости. При этом наиболее значительные показатели заболеваемости РПК отмечаются в экономически развитых странах — США, Канаде, странах Западной Европы и России [11]. В США в

2001 г. зарегистрировано 37 200 вновь выявленных случаев РПК и 5600 случаев смерти от РПК, что составляет 5% всех смертей от злокачественных новообразований [1, 16]. Заболеваемость РПК в Республике Беларусь в 1993 г. составила 13,7 на 100 000 жителей и 16,8 — в 2002 г. В 2003 г. показатель смертности населения Беларуси от РПК составил 11,1 на 100 000 населения [3].

#### **Гистологические характеристики паренхиматозного компонента РПК**

В современной гистологической классификации РПК выделяют 9 основных форм.

*Аденокарцинома* — встречается в 78–80% случаев, в гистологических микропрепаратах представлена тубулярными, ацинозными, криброзными и другими структурами [4].

*Слизистая аденокарцинома* — диагностируется значительно реже (10–11% случаев). Очаги слизееобразования, как правило, составляют более 50% опухолевой массы.

*Перстневидноклеточная карцинома* — составляет от 2 до 4% всех наблюдений РПК. Важно, что более чем 50% опухолевой массы должно быть представлено классическими перстневидными клетками.

*Плоскоклеточный рак* (1–2% случаев) — представлен клетками плоского эпителия, в которых обнаруживаются гранулы кератогиалина и межклеточные мостики.

*Железисто-плоскоклеточный рак* (0,03–0,05% случаев) — формируется двумя гистологическими типами: аденокарциномой и плоскоклеточным раком. В комплексах, представленных плоскоклеточным раком, обнаруживаются межклеточные мостики и кератин.

*Мелкоклеточный рак* — встречается редко. Обычно имеет такое же гистологическое строение, как и мелкоклеточный рак легкого, является разновидностью нейроэндокринных карцином.

*Аденокарциноид* (сочетание аденокарциномы и карциноида) — встречается крайне редко.

*Недифференцированный рак* (0,5–1% случаев) — состоит из мономорфных или полиморфных клеток без признаков гистологической дифференцировки.

*Неклассифицируемый рак* — злокачественная эпителиальная опухоль, которая не может быть отнесена ни к одной из указанных выше категорий опухолей.

Гистологическая дифференцировка выстилки желез карциномы может варьиро-

вать от высокого цилиндрического эпителия с признаками атипии, полиморфизма, инвазивного роста до анапластических клеточных масс. Почти все РПК вырабатывают в разных количествах слизь [4].

#### **Гистологические характеристики стромального компонента РПК**

При светооптической микроскопии строма РПК практически не отличается от обычной соединительной ткани, за исключением наличия очаговой или диффузной лимфоцитарной либо лимфо-гистиоцитарной инфильтрации. В строме РПК определяются признаки десмоплазии [12]. Важно, что всегда должны оцениваться распространенность и активность процессов ангиогенеза, так как возможность ангиогенного метастазирования появляется, когда опухоль достигает в размере 1 мм и начинается процесс ангиогенеза. При этом часто образуются участки некроза параллельно кровеносному сосуду и отделяются от него полосой 1–2 мм жизнеспособных атипичных клеток.

#### **Иммуногистохимические характеристики паренхиматозного компонента РПК**

Клетки РПК экспрессируют при иммунотипировании цитокератины № 8, 18, 19. При иммуноцитохимическом исследовании в опухолевых клетках определяются различные эпитопы СЕА. Моноклональные антитела В72.3 взаимодействуют с клетками РПК в 94% случаев [2]. Изредка в типичных аденокарциномах с помощью иммуногистохимического анализа выявляются клетки с эндокринной дифференцировкой (хромогранин А-позитивные). Наличие повышенного количества таких клеток (более 1 клетки на 1 кв.мм) связано с неблагоприятным прогнозом [12]. Некоторые исследования подтверждают, что метаплазия слизистой толстой кишки с формированием клеток Панета является предраковым процессом (мутации K-ras выявлен в 28,9%) [41].

#### **Иммуногистохимические характеристики стромального компонента**

В строме РПК можно обнаружить коллаген IV типа, ламинин, тенасцин [26]. В составе круглоклеточной инфильтрации определяются Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки (VS 38с), макрофаги (CD68+), нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты [2].

Нарушение регуляции экспрессии эпителиальных кадгеринов облегчает освобождение

ние опухолевых клеток из первичного узла и проникновение в строму. Клетки РПК экспрессируют интегрины, которые являются рецепторами для таких компонентов внеклеточного матрикса, как фибронектин, ламинин, коллагены [26]. На ранних этапах опухолевой инвазии коллагеназа IV типа расщепляет коллаген IV типа базальных мембран эпителия и сосудистой стенки. Большое значение при расщеплении внеклеточного матрикса имеют катепсин Д и урокиназа.

### **Современные представления о факторах прогноза**

Прогностические факторы условно разделяют на связанные с опухолью, организмом пациента и проведенным лечением [12].

#### *Общие опухолевые факторы:*

Прогноз у больных с радикально удаленной неоплазмой зависит от степени анатомического распространения процесса, классифицированного по системе TNM и степени гистологической злокачественности [8, 17, 19, 21, 22]. При распространении опухоли только на слизистый и подслизистый слои пятилетняя выживаемость при РПК составляет 88,4%, при инфильтрации мышечной оболочки — 67%, при врастании в параректальную клетчатку — 49,6% [50]. Наличие сосудистой инвазии увеличивает риск рецидива и ухудшает прогноз у пациентов в стадии Dukes B [24]. При однофакторном анализе выживаемости было установлено, что более 5 лет прожило 62,3% больных, у которых протяженность опухоли была менее 5 см, и 53,5% — при больших ее размерах [4]. На исход болезни влияет количество пораженных лимфоузлов (ЛУ), а также их локализация: параректальная, окружающая прямую кишку, или вдоль сосудов [38]. Для достоверного выявления метастазов необходимо исследовать минимум 12 регионарных ЛУ. При исследовании 5 и менее ЛУ метастазы рака выявляются в 20,7% случаев. При исследовании 5–11 ЛУ — в 37,8%, при исследовании 12–20 ЛУ — до 44,8% случаев [12]. Пятилетняя выживаемость больных с метастазами в ЛУ составляет 40,1%, а среди лиц, не имевших метастазов в регионарных ЛУ — 70,1% [4].

С помощью многофакторного анализа была показана независимая прогностическая значимость различий между низкой и высокой степенью злокачественности. В

одном из исследований из 419 пациентов пятилетний период пережили 74,7% больных, у которых опухоль имела строение высокодифференцированной аденокарциномы, 68,3% больных — с умереннодифференцированной, 38% — с низкодифференцированной, 40,3% — со слизистой аденокарциномой, 35,7% — с перстневидноклеточным раком [17].

Опухолевая обструкция и перфорация оказывают независимое неблагоприятное влияние на отдаленные результаты лечения [34]. Гистологический характер роста на границах опухоли может быть экспансивный или инфильтративный. Экспансивный вариант рассматривается как независимый фактор благоприятного прогноза [25].

Метастазы в ЛУ при РПК чаще всего небольших размеров, более 90% метастазов — менее 10 мм и 70% — менее чем 5 мм. Число метастатически измененных ЛУ и общее количество исследованных ЛУ является значимыми прогностическими факторами [38]. Микрметастазы РПК (размером до 2 мм, определяемые иммуногистохимическим или методом амплификации генов, выявляются с частотой от 25 до 70% в лимфоузлах, которые при рутинном микроскопическом исследовании были идентифицированы как интактные от метастазов. Данные о прогностическом значении микрметастазов в ЛУ недостаточно изучены и противоречивы. Большое значение придается исследованию так называемых сторожевых ЛУ, выявляемых специальными методами при срочном интраоперационном исследовании [20]. Риск выявления метастазов в регионарных ЛУ при отсутствии их в сторожевых ЛУ менее 5%. Большинство авторов рекомендуют исследовать от 15 до 30 ЛУ [20, 38, 45]. Предоперационная лучевая терапия крупными фракциями не влияет существенно на статус регионарных ЛУ при РПК, а после облучения по протоколу (РОД 2 Гр, СОД 45 Гр в течение 5 недель перед операцией) количество метастатических изменений ЛУ становится значительно меньше. После предоперационной химиолучевой терапии РПК 2–3 стадии в регионарных ЛУ при рТО метастазы были выявлены в 2%, рТ1 — 15%, рТ2 — 17%, рТ3 — 38%, рТ4 — 33% [12].

Наличие мутации в кодоне 12 Kirsten-gas является маркером прогрессирования и

неблагоприятного прогноза у пациентов с РПК и ассоциируется с высоким риском развития метастазов в ЛУ [39]. Пониженная секреция муцина, являющегося продуктом гена MUC-2, расположенного на 11 хромосомах, чаще выявляется в плохо дифференцированных РПК. Гиперэкспрессия с-тус и потеря гетерозиготности в 2p, 3p, 5q, 17p и 18q в спорадическом РПК ассоциируется с плохим прогнозом [6, 43]. Микросателлитная нестабильность генома чаще встречалась в муцинозных карциномах и коррелировала с худшим прогнозом [15]. Дефицит коррекции ошибок ДНК-полимеразы, генетическая нестабильность, толерантность к цитотоксическому действию алкилирующих агентов, понижение частоты индуцированного апоптоза коррелирует с неблагоприятным прогнозом [11].

Анеуплоидия и высокий пролиферативный индекс (суммированный процент клеток в S, G2 и M-фазах цикла) ассоциировались с плохим прогнозом [30, 34, 36]. Выявление в крови пациента методом непрямой полимеразной цепной реакции маркера опухолевых клеток и — РНК, ассоциированного с опухолью антигена L6, ассоциируется с метастатическим генотипом РПК и ухудшает прогноз [1].

*Факторы прогноза, связанные с паренхиматозным компонентом опухоли:*

Гистологическая форма опухоли является независимым прогностическим фактором [4]. Редко встречающиеся типы, такие как перстневидный, мелкоклеточный или недифференцированный рак отличаются высокой степенью злокачественности и имеют неблагоприятный прогноз. Перстневидноклеточные РПК отличаются более агрессивным течением по сравнению с муцинозными РПК [27]. Установлено несоответствие дифференцировки РПК на световом и электронно-микроскопическом уровне. У больных с неблагоприятным прогнозом при ультраструктурном исследовании клетки типа бокаловидных энтероцитов и эндокринных встречались в 2,5–5 раз чаще, чем у лиц с хорошими отдаленными результатами [4]. В последние годы активно изучается прогностическое значение биологических и молекулярных факторов, являющихся маркерами опухолевого роста. Повышенный уровень карцино-эмбрионального антигена СЕА до операции (>5мг/л) при

РПК ассоциируется с менее благоприятным прогнозом. Выявляется корреляция между уровнем СЕА и стадией опухолевого процесса [1, 42]. Повышенный уровень ассоциированного с опухолью антигена СА-19-9 имеет отрицательное прогностическое значение [1]. Гиперэкспрессия EGFR опухолевыми клетками ассоциируется с поздними стадиями и метастатическим фенотипом РПК. Статус EGFR в первичной опухоли не коррелирует с экспрессией EGFR в метастатических узлах, чем объясняются не всегда успешные результаты лечения РПК с помощью рекомбинантных химерных моноклональных антител к EGFR (например, цетуксимаб) [37]. Повышенный уровень экспрессии гормона роста GHR коррелировал с плохим прогнозом [48]. Ближайшие лимфогенные метастазы РПК обладают более агрессивными свойствами. Выявленные различия в накоплении конечных продуктов гликолиза и активности двух форм ЛДГ свидетельствуют о преобладании в первичных опухолях признаков гетерогенности, повышающих резистентность опухолевых клеток к лечебным воздействиям [7]. Диагностическим маркером РПК с агрессивным течением и высоким риском метастазирования является генерация специфических моноклональных антител из группы протеин-тирозиновых фосфорилраз PRL-1, PRL-3 [41]. При иммуногистохимическом исследовании нескольких маркеров установлено, что одновременное выявление в СЕА, PCNA, p53 в ткани РПК коррелирует с плохим прогнозом [28]. Считается, что аккумуляция мутированного протеина p53 в ткани опухоли является отрицательным прогностическим фактором РПК и опухолях левой половины толстой кишки, в то время как для опухолей правой половины толстой кишки такой закономерности выявлено не было [33].

Слабая экспрессия протеинов Ku-70 и Ku-86, участвующих в репарации ДНК, в ткани РПК, свидетельствует о высокой чувствительности новообразования к облучению [9]. Повышенная экспрессия протеина, препятствующего апоптозу Mcl-1, коррелирует с неблагоприятным прогнозом. Приводятся данные об улучшении результатов лечения больных с повышенным уровнем Mcl-1 при использовании адьювантной химиолучевой терапии, но другие

исследования этого не подтверждают. Необходимо дальнейшее изучение и выявление подгрупп пациентов, у которых адъювантное лечение может быть эффективным [35, 40]. Важное прогностическое значение имеет определение индекса апоптоза в опухолевой ткани [13].

По отдельным данным подтверждается независимая прогностическая ценность экспрессии ST13, гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора, пониженной активности EphB рецептора, экспрессии циклооксигеназы-2, Р-гликопротеина, Е-кадгерина, AgNOR, фосфолипазы С, металлотронеина, ингибитора плазминогена PAI-1, гастрин-рецептора, рецептора gp78 (AMF), протеина, секретируемого клетками карциномы толстого кишечника CCSP-2, коррелирующих с повышенной биологической агрессивностью РПК [5, 8, 26, 32, 36, 44, 46, 47, 48].

*Факторы прогноза, связанные со стромальным компонентом:*

Выраженная периопухолевая лимфоидная инфильтрация в наиболее глубокой точке инвазии и наличие лимфоидных агрегатов в окружающих тканях являются независимыми благоприятными прогностическими факторами [12]. Имеются данные о прогностическом значении дендритических клеток, положительно реагирующих с протеином S-100 при иммуногистохимическом исследовании. Если у больных РПК число таких клеток в гистологическом препарате в 10 полях зрения при большом увеличении составляет более 30, отмечается возрастание пятилетней выживаемости и более редкое возникновение метастазов [12]. Выраженная инфильтрация эозинофильными лейкоцитами стромы РПК является позитивным прогностическим фактором. Продукция интерлейкина-2 стромальными клетками активирует эозинофильные лейкоциты и препятствует инвазии стромы клетками РПК [23]. Низкий уровень интерлейкина-2 в строме и повышенная экспрессия CD-25 рецептора для выявления интерлейкина-2 в строме опухоли относятся к отрицательным прогностическим параметрам РПК [8]. Высокая плотность микрососудов в ткани РПК коррелирует с плохим прогнозом [10]. Для подсчета плотности микрососудов иммуногистохимическим методом определяют экспрессию CD31, CD34. Выявление сосу-

дистого эндотелиального фактора роста и гепатоцитарного ростового фактора ухудшает прогноз РПК. Имеются сообщения о прямо пропорциональной зависимости между степенью экспрессии васкулярного эндотелиального фактора роста VEGF, количеством макрофагов в строме опухоли (СД 68+) и высокой плотностью микрососудов [10]. Выраженная инвазия венозных сосудов в сочетании с нарушением экспрессии p21 (WAF1/CIP1) связывается с наличием метастазов в лимфоузлах и печени [31].

Данные многофакторного анализа свидетельствуют о том, что венозная инвазия является независимым неблагоприятным прогностическим фактором [42]. Независимым маркером неблагоприятного прогноза и возникновения метастазов в печени является инвазия экстрамуральных вен [34]. Как показывает многофакторный анализ [29], лимфатическая и перинеуральная инвазия имеют независимую прогностическую ценность. Некоторые исследователи подтверждают независимую прогностическую ценность экспрессии коллагена IV типа, желатиназы, ламинина, тенасцина, коррелирующих с повышенной агрессивностью РПК [26]. Имеются указания на прямую корреляцию между степенью лимфоидной инфильтрации стромы опухоли, количеством лимфоцитов в периферической крови, шириной тимус-зависимой зоны (паракортикальная и перифолликулярные области) ЛУ и продолжительностью жизни больных РПК, а также обратную коррелятивную связь со степенью васкуляризации опухоли и митотической активностью РПК [10].

*Анализ прогностической значимости факторов, связанных с организмом пациента:*

Анализ показал, что женщины имеют лучший прогноз, чем мужчины. Более низкие показатели выживаемости отмечены у больных моложе 40 лет и старше 70–80 лет, так как в молодом возрасте наблюдается высокий процент более агрессивных форм заболевания [12].

Различия в прогнозе в зависимости от расы, по данным исследователей США, являются, вероятно, отражением неодинакового социально-экономического статуса [1]. Длительность анамнеза не оказывает существенного влияния на послеоперационный прогноз [12].

*Факторы, связанные с лечением:*

Большинство авторов считают, что выживаемость ухудшается при неполном

удалении дренирующих лимфоузлов, диссеминации опухолевых клеток во время операции, неадекватной резекции первичной опухоли [20]. Ряд исследователей отмечают ухудшение прогноза после гемотрансфузий во время операции, другие не считают доказанным тот факт, что угнетение иммунной системы после гемотрансфузии снижает показатели выживаемости [12].

### Заключение

Таким образом, по современным представлениям, важнейшими факторами, определяющими возможную прогрессию и результаты лечения больных РПК, являются радикальность оперативного вмешательства и степень распространенности опухолевого процесса. Следует учитывать и другие маркеры: степень гистологической злокачественности, инвазию сосудов, локализацию первичной опухоли, гистологический характер роста на границах опухоли, наличие перитуморозных лимфоидных клеток, уровень СЕА, локальную диссеминацию опухолевых клеток. Необходимо дальнейшее изучение прогностической значимости биологических и молекулярных маркеров для оптимизации результатов диагностики и лечения больных РПК. Вероятно, что детальное исследование тканевых процессов в до сих пор мало изученной строме различных гистологических типов РПК позволит уточнить звенья морфогенеза и выявить новые факторы прогноза жизни больных.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Вашиакмадзе Л.А., Хомяков В.Н., Сидоров Д.В. Диагностика и лечение рака прямой кишки: современное состояние проблемы // Рос. онкол. журнал. — 1999. — № 6. — С. 47–54.
2. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей / Под ред. Глузмана Д.Ф. — Киев, 2003. — 204 с.
3. Злокачественные новообразования в Беларуси 1994–2003 гг. / Под ред. Граковича А.А., Залуцкого И.В. — Мн., 2004. — 56 с.
4. Кныш В.И. Рак ободочной и прямой кишки. — М., 1997. — 127 с.
5. Кобяков Д.С., Климачев В.В. Автоматизированный количественный анализ ядрышковых организаторов в эпителиальных опухолях толстой кишки // IX Российский онкологический конгресс, 22–24 ноября 2005 г., Москва. Тез. докл. — М., 2005. — С. 190.
6. Мустафина Р.Х., Арзыкулов Ж.А., Избаганбеков Н.А. и др. Нарушение соотношения процессов гликолиза в первичных опухолях прямой кишки и их метастазах // IX Российский онкологический конгресс, 22–24 ноября 2005 г., Москва. Тез. докл. — М., 2005. — С. 192–193.
7. Намазов Ф.Р., Мамедов А.М., Гасанов И.А. и др. Клиническая прогрессия и морфологический статус рака прямой кишки (РПК): корреляционно-статистический анализ // М-лы III съезда онкологов и радиологов СНГ, Минск 25–28 мая 2004 г. — Мн.: Тонпик, 2004. — Ч. 1. — С. 314.
8. Пожарисский К.М., Леенман Е.Е. Прогностическое и предсказательное значение иммуногистохимических маркеров при онкологических заболеваниях // М-лы III съезда онкологов и радиологов СНГ, Минск 25–28 мая 2004 г. — Мн.: Тонпик, 2004. — Ч. 1. — С. 113–116.
9. Сорокин Б.В., Гунина Л.М., Лисняк И.А. Прогностические факторы при лечении местно-распространенного рака прямой кишки // М-лы III съезда онкологов и радиологов СНГ, Минск 25–28 мая 2004 г. — Мн.: Тонпик, 2004 — Ч. 2. — С. 165.
10. Тронов В.А., Крамаренко И.И., Карпунин А.В. Рак толстой кишки: дефицит репарации, нестабильность генома, устойчивость к апоптозу, оценка риска развития заболевания // Вопр. онкол. — 2005. — Т. 51, № 2. — С. 159–167.
11. Факторы прогноза в онкологии. Пер. с англ.; под ред. В.Е. Кратенка. — Мн.: БелЦМТ, 1999. — 34 с.
12. Adeyemo D., Imtiaz F., Toffa S. et al. Antioxidants enhance the susceptibility of colon carcinoma cells to 5-fluorouracil by augmenting the induction of the bax protein // Cancer Lett. — 2001. — Vol. 164. — P. 77–84.
13. Akerley W.L., Moritz T.E., Ryan L.S. et al. Racial comparison of outcome of male department of Veterans Affairs patients with lung and colon cancer // Arch. Intern. Med. — 1993. — Vol. 153. — P. 1681–1688.
14. Alexander J., Watanabe T., Wu T.T. et al. Histopathological identification of colon cancer with microsatellite instability // Am. J. Pathol. — 2001. — Vol. 158. — P. 527–535.
15. American Cancer Society. Special Section: Obesity // Cancer Facts and Figures. — 2001. — P. 20.
16. Battle E., Bacani J., Begthel H. et al. EphB receptor activity suppresses colorectal cancer progression // Nature. — 2005. — Vol. 435. — P. 1126–1130.
17. Beral D.L., Monson J.R. Is local excision of T2/T3 rectal cancers adequate? // Recent. Results Cancer Res. — 2005. — Vol. 165. — P. 120–135.
18. Charbit L., Perchaud F., Penna Ch. Lymph nodes and rectal cancer // J. Chir. — 2005. — Vol. 142. — P. 85–92.
19. Chmielarz A., Kryj M., Wloch J. et al. Prognostic factors for the time of occurrence and dynamics of distant metastases and local recurrences after radical treatment in patients with rectal cancer // Med. Sci Monit. — 2001. — Vol. 7. — P. 1263–1269.
20. Dent O.F., Chapuis P.H., Bokey E.L., Newland R.C. Methodology and reporting in studies of local recur-

rence after curative excision of the rectum for cancer // Br. J. Surg. — 2001. — Vol. 88. — P. 1476–1480.

21. *Fernandez-Acenero M.J., Galindo-Gallego M., Sanz J. et al.* Prognostic influence of tumor-associated eosinophilic infiltrate in colorectal carcinoma // Cancer. — 2000. — Vol. 88. — P. 1544–1548.

22. *Harrison J.C., Dean P.J., Zeky F. et al.* From Dukes through Jass: pathological prognostic indicators in rectal cancer // Hum. Pathol. — 1994. — Vol. 25. — P. 498–505.

23. *Hermanek P.J., Wielbelt H., Riedl S. et al.* Langzeitergebnisse der chirurgischen Therapie des Colonicarcinoms. Ergebnisse der Studiengruppe Kolorektales Karzinom (SGKRK) // Chirurg. — 1994. — Vol. 65. — P. 287–297.

24. *Jeziorska M., Haboubi N.Y., Schofield P.F. et al.* Distribution of gelatinase B (MMP-9) and type 4 collagen in colorectal carcinoma // Int. J. Colorect. Dis. — 1994. — Vol. 9. — P. 141–148.

25. *Kang H., O'Connell J.B., Maggard V.A. et al.* A 10-year outcomes evaluation of mucinous and signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum // Dis. Colon Rectum — 2005. — Vol. 48. — P. 1161–1168.

26. *Kazama Y., Watanabe T., Kanazawa T. et al.* Mucinous carcinomas of the colon and rectum show higher rates of microsatellite instability and lower rates of chromosomal instability: a study matched for T classification and tumor location // Cancer. — 2005. — Vol. 103. — P. 2023–2029.

27. *Li J., Guo K., Koh V.W. et al.* Generation of PRL-3- and PRL-1-specific monoclonal antibodies as potential diagnostic markers for cancer metastases // Clin. Cancer Res. — 2005. — Vol. 11. — P. 2195–2204.

28. *Meguerditchian A.N., Bairati I., Lagace R. et al.* Prognostic significance of lymphovascular invasion in surgically cured rectal carcinoma // Am. J. Surg. — 2005. — Vol. 189. — P. 707–713.

29. *Michelassi F., Ewing C., Montag A. et al.* Prognostic significance of ploidy determination in rectal cancer // Hepatogastroenterology. — 1992. — Vol. 39. — P. 222–225.

30. *Mitomi H., Mori A., Kanazawa H. et al.* Venous invasion and down-regulation of p 21 (WAF1/CIP1) are associated with metastasis in colorectal carcinomas // Hepatogastroenterology — 2005. — Vol. 52. — P. 1421–1426.

31. *Nakomori S., Watanabe H., Kameyama M. et al.* Expression of autocrine motility factor receptor in colorectal cancer as a predictor for disease recurrence // Cancer. — 1994 — Vol. 74. — P. 1855–1862.

32. *Ratto C., Sofo L., Ippoliti M. et al.* Prognostic factors in colorectal cancer // Dis. Colon Rectum — 1998. — Vol. 1. — P. 1033–1049.

33. *Reipert B.M., Tanneberger S., Pannetta A. et al.*

Increase in autoantibodies against FAS (CD95) during carcinogenesis in the human colon: a hope for the immunoprevention of cancer? // Cancer Immunol. Immunother. — 2005. — Vol. 54. — P. 1038–1042.

34. *Salud A., Porcel J.M., Raikundalia B. et al.* Prognostic significance of DNA ploidy, S-phase fraction, and P-glycoprotein expression in colorectal cancer // J. Surg. Onkol. — 1999. — Vol. 72. — P. 167–174.

35. *Scartozzi M., Bearzi I., Berardi R. et al.* Epidermal growth factor receptor (EGFR) status in primary colorectal tumors does not correlate with EGFR expression in related metastatic sites: implications for treatment with EGFR-targeted monoclonal antibodies // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 248.

36. *Szynglarewicz B., Grzebieniak Z., Forgacz J. et al.* Prognostic significance of clinical and pathomorphological factors in colorectal cancer: a uni- and multivariate analysis // Merkuriusz Lek. — 2004. — Vol. 17. — P. 586–289.

37. *Thebo J.S., Senagore A.J., Reinhold D.S., et al.* Molecular staging of colorectal cancer // Dis. Colon Rectum. — 2000. — Vol. 43. — P. 155–162.

38. *Ulrich-Pur H., Erovic B.M., Soleiman A. et al.* Changes in Mcl-1 expression in rectal cancer in relation to neo-adjuvant radiotherapy // Wien Klin. Wochenschr. — 2005. — Vol. 117. — P. 136–140.

39. *Veingerl B.* Serum carcinoembryonic antigen levels in patients operated for colorectal carcinoma // Wien Klin. Wochenschr. — 2001. — Vol. 113. — P. 32–38.

40. *Wada R., Yamaguchi T., Tadokoro K. et al.* Colonic Paneth cell metaplasia is pre-neoplastic condition of colonic cancer or not? // J. Carcinog. — 2005. — Vol. 4. — P. 5.

41. *Waisberg J., Contim-Neto L., Oliveira Mda S. et al.* Determination of carcinoembryonic antigen levels in peripheral and draining venous blood in patients with colorectal carcinoma // Arg. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 41. — P. 88–92.

42. *Wang I., Patel U., Ghoch L. et al.* Mutation in the nm23 gene is associated with metastasis in colorectal cancer // Cancer Res. — 1993. — Vol. 53. — P. 717–720.

43. *Wang L.B., Zheng S., Zhong S.Z. et al.* Expression of ST13 in colorectal cancer and adjacent normal tissues // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11. — P. 336–339.

44. *Wang F.L., Pan Z.Z., Wan D.S.* Mapping the sentinel lymph node ex vivo and finding the micrometastasis by CK-immunostaining in carcinoma of the colon and rectum // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. — 2005. — Vol. 43. — P. 994–997.

45. *Waters G.S., Geisinger K.R., Garske D.D. et al.* Sentinel lymph node mapping for carcinoma of the colon: a pilot study // Am. Surg. — 2000. — Vol. 66. — P. 943–945.

46. Wood T.F., Saha S., Morton D.L. et al. Validation of lymphatic mapping in colorectal cancer: in vivo, ex vivo, and laparoscopic techniques // *Ann. Surg. Oncol.* — 2001. — Vol. 8. — P. 150–157.

47. Sylvester P.A., Myerscough N., Warren B.F. et al. Differential expression of the chromosome 11 mucin genes in colorectal cancer // *J. Pathol.* — 2001. — Vol. 195. — P. 327–335.

48. Yamac D., Celenkoglu G., Coskun U. et al. Prognostic importance of COX-2 expression in patients

with colorectal cancer // *Pathol. Res. Pract.* — 2005. — Vol. 201. — P. 497–502.

49. Yang X., Lin F., Xu Z. et al. Growth hormone receptor expression in human colorectal cancer // *Dig. Dis. Sci.* — 2004. — Vol. 49. — P. 1493–1498.

50. Yang X., Lin F., Xu Z. et al. Expression of granulocyte colony stimulating factor receptor in human colorectal cancer // *Postgrad. Med. J.* — 2005. — Vol. 81. — P. 333–337.

*Поступила 23.02.2006*

**УДК 616.831-005.8-008.918-085**

**АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ  
В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЛАКУНАРНОГО ИНФАРКТА МОЗГА**

**И.А. Гончар, С.А. Лихачев, Г.К. Недзведь**

**Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии**

Приведены диагностические признаки лакунарного ишемического инсульта согласно критериям TOAST. Изложены принципы проведения реперфузионной и нейропротекторной терапии в остром периоде заболевания. Разработан дифференцированный подход к проведению антигипертензивной терапии при лакунарном инфаркте мозга в зависимости от периода инсульта с учетом основных гипотензивных лекарственных препаратов, доступных к применению в стационарах Республики Беларусь.

Ключевые слова: лакунарный инфаркт мозга, ишемический инсульт, диагностические критерии, антигипертензивная терапия

**TREATMENT OF HYPERTENSION  
IN PATIENTS WITH ACUTE LACUNAR STROKE**

**I.A. Gontschar, S.A. Likhachev, G.K. Nedzvedz**

**Republic Research-Clinical Center of the Neurology and Neurosurgery**

The diagnostic signs of the lacunar stroke according TOAST criteria have been described. The principles of the reperfusion and neuroprotection in acute period of the disease are presented. The differential approach to the management of hypertension in lacunar stroke depending on the time of the stroke onset in accordance with the basic antihypertensive medications, available in the clinics of Republic of Belarus, has been worked out.

Key words: lacunar ischemic stroke, cerebral infarct, diagnostic criteria, treatment of hypertension.

Лакунарные инфаркты (ЛИ) мозга, или малые глубинные инфаркты развиваются в результате микроангиопатии, эшелонированного церебрального атеросклероза, микроэмболий, васкулитов. Удельный вес этой сосудистой патологии составляет около 15% среди всех видов ишемического инсульта [7]. Ряд ангионеврологов полагают, что реальная частота лакунарных инсультов значительно выше, так как в 80% случаев они протекают бессимптомно [14]. На

практике лакунарное повреждение мозга часто диагностируют ретроспективно по результатам нейровизуализационного исследования, при котором характерные сосудистые очаги являются случайной находкой, указывая на перенесенный инсульт.

Артериальная гипертензия (АГ) — независимый фактор риска основных патогенетических вариантов ишемического инсульта: лакунарного, атеротромботического и кардиоэмболического [2]. Существует