

УДК 616.329-018.73-072.1

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К
ХЕМОПРОФИЛАКТИКЕ
АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПИЩЕВОДА**

Корочанская Наталья Всеволодовна, д.м.н.,
профессор
*МУЗ Городская больница № 2 (КМЛДО),
Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

Мазо Владимир Кимович, д.м.н., профессор
ГУ НИИ титания РАМН, Москва, Россия

Шабанова Наталья Евгеньевна
*МУЗ Городская больница № 2 (КМЛДО),,
Краснодар, Россия*

В статье представлен обзор литературы по хемопрфилактике аденокарциномы пищевода и проанализированы собственные результаты определения содержания селена в сыворотке крови у больных с пищеводом Барретта.

Ключевые слова: ХЕМОПРОФИЛАКТИКА
АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПИЩЕВОДА, СЕЛЕН,
ПИЩЕВОД БАРРЕТТА

UDC 616.329-018.73-072.1

**MODERN APPROACHES TO
CHEMOPROPHYLAXIS OF ESOPHAGEAL
ADENOCARCYNOMA**

Korochanskaya Natalia Vsevolodovna, MD, prof.

*City Hospital # 2 (KMMDA), Kuban State Medical
University, Krasnodar, Russia*

Mazo Vladimir Kimovich, MD, Prof.
SU Research inst. RAMS, Moscow, Russia

Shabanova Natal'a Evgenievna
City Hospital # 2 (KMMDA), Krasnodar, Russia

The review of esophageal adenocarcinoma prophylaxis is presented. The results obtained of determination of selenium in blood sera in patients with Barrett esophagus were displayed.

Key words: CHEMOPROPHYLAXIS OF
ESOPHAGEAL ADENO- CARCINOMA,
SELENIUM, BARRETT ESOPHAGUS.

Проблема аденокарциномы пищевода (АКП) в последние годы привлекает пристальное внимание исследователей в связи с ее быстрым ростом во всем мире. Так с 1976 по 1990 годы частота АКП в США утроилась, увеличиваясь ежегодно в среднем на 10% и составляя наиболее высокий темп прироста среди всех онкологических заболеваний [1]. АКП характеризуется плохим прогнозом. Согласно недавним публикациям Национального института рака США, пятилетняя выживаемость при этом заболевании составляет около 10%. Наиболее важный прогностический фактор – стадия диагностики заболевания [1]. В этой связи большой интерес представляют алгоритмы динамического наблюдения и лечения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), осложненной пищеводом Барретта (ПБ) – предраковым заболеванием, характеризующимся замещением многослойного эпителия пищевода цилиндрическим кишечным эпителием [2].

При ПБ важно, чтобы профилактические меры были назначены до того момента, как произойдут необратимые генетические или эпигенетические сдвиги. Beer и Stoner [3] предлагают следующие направления хемопревенции АКП: ингибиторы пролиферации клеток, ингибиторы метаболической активации прокарциногенов, диетические факторы и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Основываясь на представленной концепции можно предложить несколько профилактических направлений: ингибиторы ключевых ферментов метаболизма арахидоновой кислоты, таких как PLA₂, 5-Lox, LTA₄H, 12-Lox; антагонисты эйкозаноидных рецепторов; антиоксиданты. Комбинация воздействий с различными механизмами действия может оказывать синергический, аддитивный или компенсаторный эффекты, например, комбинация НПВП и антиоксидантов; комбинация ингибиторов Cox2 и 5-Lox; комбинация Cox2 ингибиторов и гастропротекторов простагландинов E агонистов или коктейль нескольких химических веществ.

Не теряют своего значения рекомендации по образу жизни и питанию, направленные на профилактику АКП, которые могут быть сформулированы следующим образом: исключить переедание и ожирение; предотвращать перегрузку тканей железом за счет ограничения красного мяса и других продуктов, обогащенных железом; употреблять больше растительной пищи, обогащенной клетчаткой; прекратить курить и снизить употребление алкоголя. Лица с ГЭРБ должны наблюдаться гастроэнтерологами, принимать антисекреторные препараты и ограничить прием медикаментов, расслабляющих нижний пищеводный сфинктер.

Диета, физическая активность и курение признаны наиболее важными модифицируемыми факторами риска рака любой локализации. В 1997 году международная группа [4] пришла к заключению, что прием овощей снижает риск рака ротовой полости, глотки, пищевода, легких, толстой и прямой кишок и, возможно, риск развития рака печени, яичников, эндометрия, шейки матки, простаты, щитовидной железы и почек. В 1998 году комиссия Chief Medical Officer's Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy, Великобритания [5] пришла к сходным выводам.

Мета-анализ, опубликованный в Cochrane Reviews Vjelakovic G и соавторами [6], включает 20 рандомизированных исследований (211 818 участников), в том числе 12 исследований по бета-каротину, 4 – по витамину А, 8 – по витамину С, 10 – по витамину Е и 9 исследований по селену. Качество исследований в целом было высоким, гетерогенность варьировала от низкой до умеренной. Согласно этому мета-анализу, введение антиоксидантов в пищу существенно не влияло на риск гастроинтестинального рака (ОШ 0.94, 95% ДИ 0.83 до 1.06). Бета-каротин потенциально увеличивал, а селен потенциально снижал риск канцерогенеза. Таким образом авторы делают вывод, что только селен

может оказывать профилактический эффект в отношении рака желудочно-кишечного тракта.

Более недавно Cochrane Reviews опубликовал мета-анализ тех же авторов [7], проведших анализ 67 рандомизированных исследований, включающих 232 550 участников, 68 111 из которых имели различные заболевания (желудочно-кишечные, кардиологические, неврологические, глазные, дерматологические, ревматические, почечные, эндокринологические или неспецифические). В целом обогащение пищи антиоксидантами существенно не влияло на смертность. Дифференцированный анализ эффектов антиоксидантов показал, что значимо увеличивали смертность витамин А (ОШ 1.16, 95% ДИ 1.10 до 1.24), бета-каротин (ОШ 1.07, 95% ДИ 1.02 до 1.11) и витамин Е (ОШ 1.04, 95% ДИ 1.01 до 1.07), не оказывал существенного влияния витамин С (ОШ 1.06, 95% ДИ 0.94 до 1.20), снижение смертности под влиянием селена было статистически недостоверным (ОШ 0.90, 95% ДИ 0.80 до 1.01).

Витамин Е и селен – хорошо известные антиоксиданты. Экспериментальные исследования на животных, эпидемиологические и клинические наблюдения свидетельствуют, что витамин Е снижает риск возникновения опухолей различных локализаций [8]. Селен является эссенциальным фактором глутатион пероксидазы, которая свободные радикалы кислорода и органические пероксидазы. Обогащение пищи селеном ингибирует развитие рака, индуцированного химическими канцерогенами или вирусами у животных [9]. Обратная корреляционная связь отмечена между уровнем селена в почве или диете и смертностью от рака в различных регионах мира [10]. В ряде проспективных исследованиях также было продемонстрировано, что лица с низким уровнем селена в сыворотке крови находятся в группе риска по развитию рака [11, 12].

Витамин Е и селен, применяемые в комбинации, выступают как синергисты в отношении профилактики раковой трансформации [13]. Chung S. Yang и соавторы [14] в Китае изучали протективный эффект нутритивной поддержки в отношении рака пищевода и желудка. Китайская Академия медицинских наук и Национальный институт рака США проспективно наблюдали 29 584 человек, разбитых на 8 рандомизированных групп: получающих плацебо или 1) ретинол и цинк; 2) рибофлавин и ниацин; 3) витамин С и молибден; 4) витамин Е, β -каротин и селен. В 4 группе отмечено существенное снижение смертности от рака желудка, в первую очередь, от аденокарциномы кардии.

Вместе с тем следует отметить, что еще не подобраны дозы селена (химическая формула и количество), которые были бы безопасны и эффективны в снижении риска заболеваемости раком. Duffield-Lillico, A. J., и соавторы [15] продемонстрировало протективное действие селена у лиц с уровнем селена менее 106 мкг/л и не выше, чем 123 мкг/л. Подобного уровня не достигает 52% взрослого населения США [16]. Для достижения безопасного (с точки зрения риска раковой трансформации) уровня селена необходима нутритивная поддержка селен-метионинсодержащими продуктами в дозе, не превышающей 100 мкг селена в сутки. Об этом свидетельствуют эмпирические тесты, поскольку известно, что минимально эффективная доза является и наиболее безопасной.

В хемопрофилактическом действии селена выделяют несколько возможных механизмов [17]: 1) селен-содержащие компоненты могут повышать активность глутатион пероксидазы, которая катализирует редукцию H_2O_2 и органических гидропероксидаз [18]; 2) селен индуцирует апоптоз раковых клеток [19]; 3) селен влияет на метаболизм некоторых химических карциногенов [20]; 4) селен ингибирует синтез простагландина E_2 в толстой кишке и активность тимидинкиназы в

опухолевых клетках грудных желез; 5) селен участвует в регуляции иммунной активности (McKenzie, R.C et al., 1998); 6) селен оказывает прооксидантное действие на опухолевые клетки [21].

Материал и методы.

Нами было проведено комплексное исследование и динамическое диспансерное наблюдение 42 больных ГЭРБ, в том числе 15 пациентов с ПБ, находившихся на лечении в МУЗ Городская больница №2 «Краснодарское многопрофильное лечебно – диагностическое объединение» в 2007 – 2010 годах. Контрольную группу составили 24 добровольца (12 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 26 до 55 лет – коллеги, у которых по результатам многочисленных исследований, включая лабораторные и инструментальные, не было выявлено патологии внутренних органов.

В результате проспективного динамического наблюдения и обследования нами были выделены 3 группы пациентов. В 1-ю группу (14 человек) вошли больные, у которых выявлена неэрозивная форма (НЭРБ) заболевания, во вторую – включены пациенты с рефлюкс–эзофагитом со стадиями А и В по Лос-Анжелесской классификации (n=13). Третья группа была представлена пациентами, у которых выявили ПБ (15 человек).

В исследование включались больные с клинической картиной ГЭРБ и длительностью анамнеза заболевания более пяти лет. Все пациенты получали консервативную терапию ингибиторами протонной помпы (омепразол 40 мг/сутки на протяжении 4-8 недель при обострении и далее поддерживающую терапию в дозе 20 мг/сутки). Диагноз ГЭРБ устанавливали клинически, на основании опроса, эзофагогастродуоденоскопии и суточной рН-метрии, ПБ – на основании хромокопии с раствором метиленового синего 1% или раствора Люголя 1% и их комбинации, подтверждали гистологически. Уровень качества жизни определяли согласно опроснику SF-36.

Таблица 1- Клиническая характеристика обследованных групп

| Группа пациентов | Общее число пациентов | В том числе мужчин | В том числе женщин | Возраст пациентов |
|--------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| Контрольная группа | 24 | 12 | 12 | 25 - 59 |
| НЭРБ | 14 | 5 | 9 | 24 - 77 |
| Эрозивный эзофагит | 13 | 9 | 4 | 30 - 67 |
| ПБ | 15 | 11 | 4 | 22 - 70 |
| Всего | 66 | 37 | 29 | 22 - 77 |

Исследование нутритивного статуса проводили в НИИ питания РАМН г. Москвы. Для определения содержания селена в сыворотке крови пациентов использовали микрофлуориметрический метод с незначительными изменениями. Имеющиеся образцы стандартов (раствор селенита натрия с содержанием селена от 20 до 100 нг в одной пробе) и 0,3 – 0,5 мл сыворотки крови обрабатывали смесью 8:15 хлорной (концентрированной) и азотной (63%) кислот один час при 120⁰С, далее один час при 150⁰С и четыре часа при 200⁰С. Температуру снижали до 150⁰С и к пробам добавляли по 100 мкл 30% НО, и, после охлаждения до 110⁰С 1,0 мл 6NHCl. Пробы охлаждали до комнатной температуры, добавляли 1,0 мл воды, 0,5 мл 1,25% №2ЭДТА и нейтрализовали избыток кислот 50% от насыщения раствором NY₄OH (приблизительно 1,5 мл на 1 пробу) до перехода окраски пурпурная – желтая по универсальному индикатору (рН=2). Готовили 0,1% раствор 2,3=диаминонафталина в 0,1 N HCl, экстрагировали его 2 раза 50% по объему гексаном и фильтровали через бумажный фильтр. По 1,0 мл полученного реагента (хранился в темноте, при -20⁰С не более одной недели) добавляли к анализируемым пробам, инкубировали 30 мин при 50⁰С, экстрагировали 1,0 мл гексана и флуорометрировали гексановую фазу на приборе «Perkm - Elmer» (США) при длине волны возбуждения 376 нм и эмиссии – 520 нм. Определяли содержание селена в сыворотке крови по стандартному графику.

Полученные величины корректировали с учетом процента открытия селена в пробах сыворотки, который определяли с использованием стандартной сыворотки с известным содержанием селена. Процент открытия варьировал в разных сериях определений в пределах 70 – 80%.

Обеспеченность селеном у больных определяли по показателю его уровня в сыворотке крови, который в настоящее время рассматривается как один из наиболее адекватных и допускающих однозначную интерпретацию. Сыворотку получали из крови больных, собранной натощак, как правило, в ходе рутинного клинического биохимического анализа крови, проводившегося по медицинским показаниям. Критерии отнесения больного к той или иной группе по уровню обеспеченности селеном были следующими: уровень менее 70 мкг/л – глубокий дефицит; от 70 до 90 мкг/л – легкая форма дефицита; от 90 до 115 мкг/л – субоптимальная обеспеченность; от 115 до 130 мкг/л – физиологический оптимум и более 130 мкг/л – избыток над физиологическим оптимумом.

Результаты исследования.

Показатели обеспеченности селеном в группах представлены в таблице 2.

Таблица 2- Распределение пациентов обследованных групп по показателю обеспеченности селеном

| | Уровень селена сыворотки, мкг/л | Контрольная группа | 1 группа | 2 группа | 3 группа |
|-------------------------------|---------------------------------|--------------------|-----------|-----------|-----------|
| Глубокий дефицит | < 70 | 1 (4,17) | 4 (28,6)* | 5 (38,5)* | 1 (6,7) |
| Легкий дефицит | 70 – 90 | 15 (62,5) | 5 (35,7) | 7 (53,8) | 10 (66,6) |
| Субоптимальная обеспеченность | 90 – 115 | 8 (33,33) | 5 (35,7) | 1 (7,7) | 3 (20) |
| Оптимальная обеспеченность | 115 – 130 | - | - | - | 1 (6,7) |
| Всего пациентов | | 24 (100) | 14 (100) | 13 (100) | 15 (100) |

Примечание: * представлены достоверные ($p < 0,05$) отличия от контрольной группы.

У больных НЭРБ сниженный статус селена выявлен у 9 из 14 (64,3%) человек, во второй группе – у 12 из 13 (93,3%) и среди пациентов с ПБ – у 11 из 15 (73,3%) пациентов. Глубокий дефицит селена достоверно чаще, чем в контрольной группе, встречался у лиц с неэрозивными и эрозивными формами ГЭРБ, но не с ПБ. Вместе с тем, оптимальный уровень обеспеченностью селеном отмечен в группе лиц с ПБ только у одного пациента.

Таблица 3 - Корреляционный анализ уровня селена в сыворотке крови, клинических характеристик обследованных и уровня их качества жизни

| Показатели | Уровень селена в сыворотке крови | |
|------------------------------|----------------------------------|----------|
| | R | p |
| Частота изжоги | -0,108623 | 0,493505 |
| Частота обострений в год | -0,055012 | 0,729328 |
| Физическая работоспособность | 0,060027 | 0,705714 |
| Физическое состояние | 0,104324 | 0,510865 |
| Эмоциональное состояние | 0,089133 | 0,574571 |
| Жизнеспособность | 0,080762 | 0,611150 |
| Психическое здоровье | 0,032051 | 0,840307 |
| Социальная роль | 0,187075 | 0,235503 |
| Болевой синдром | 0,186898 | 0,235952 |
| Общее здоровье | -0,045274 | 0,775872 |

Из таблицы 3 видно, что мы не выявили корреляционных взаимосвязей между клиническими характеристиками (частота изжоги и частота обострений в году), параметрами КЖ и уровнем селена в сыворотке крови.

Заключение. Исследования роли селена в профилактике АКП и прогрессировании ПБ являются весьма перспективным. Необходимы дальнейшие крупномасштабные эпидемиологические, клинические и экспериментальные исследования для уточнения механизмов канцерпревенции и патогенетического обоснования алгоритмов хемофилактики.

Литература

1. Farrow D.C. and Vaughan T.L. (1996) Determinants of survival following the diagnosis of esophageal adenocarcinoma (United States). *Cancer Causes Control*, 7, 322–327.
2. Kruse P., Boesby S., Bernstein I.T. and Anderso I.B. (1993) Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Scand. J. Gastroentrol.*, 28, 193–196.
3. Beer D.G. and Stoner G.D. (1998) Clinical models of chemoprevention for the esophagus. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.*, 112, 1055–1077.
4. World Cancer Research Fund. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 1997.
5. COMA. Report of the Working Group on Diet and Cancer. Nutritional aspects of the development of cancer. London: Stationery Office, 1998.
6. Bjelakovic G., Nikolova D., Simonetti R.G, Gluud C. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers//Cochrane Reviews. – 2004.
7. Bjelakovic G, Nikolova D., Gluud L.L, Simonetti R.G, Gluud C Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases// Cochrane Reviews. – 2008.
8. Patterson R.E., White E., Kristal A.R., Neuhouser M.L. and Potter J.D. (1997) Vitamin supplements and cancer risk: the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control*, 8, 786–802.
9. Ip C., Birringer M., Block E., Kotrebai M., Tyson J. F., Uden P. C. & Lisk D. J. (2000b) Chemical speciation influences comparative activity of selenium-enriched garlic and yeast in mammary cancer prevention. *J. Agric. Food Chem.* 48:4452-4459.
10. Yu S.Y., Chu Y.J., Gong X.L. and Hou C. (1985) Regional variation of cancer mortality and its relation to selenium levels in China. *Biol. Trace Element Res.*, 7, 21–29.
11. Clark L.C., Combs G.F., Turnbull B.W., Slate E.H., Chalker D.K., Chow J., Davis L.S., Glover R.A., Graham G.F., Gross E.G. et al. (1996) Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. *J. Am. Med. Assoc.*, 276, 1957–1963.
12. Van der Brandt P.A., Goldbohm R.A., van Veer P., Bode P., Dorant E., Hermus R.J. and Sturmans F. (1993) A prospective cohort study on selenium status and the risk of lung cancer. *Cancer Res.*, 53, 4860–4865.
13. Bartfay W.J., Hou D., Brittenham G.M., Bartfay E., Sole M.J., Lehotay D. and Liu P.P. (1998) The synergistic effects of vitamin E and selenium in iron-overloaded mouse hearts. *Can. J. Cardiol.*, 14, 937–941.
14. Chung S. Yang Vitamin Nutrition and Gastroesophageal Cancer//*Journal of Nutrition*. 2000;130:338S-339S.
15. Duffield-Lillico A. J., Dalkin B. L., Reid M. E., Turnbull B. W., Combs G. F., Jr Slate, E. H., Marshall J. R. & Clark L. C. (2003) Selenium supplementation, baseline plasma selenium status, and influence on prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *Br. J. Urol.* 91:608-612.
16. Niskar A. S., Paschal D. C., Kieszak S. M., Flegal K. M., Bowman B., Gunther E. W., Pike J. J., Rubin C., Sampson E. J. & McGeehin M. (2003) Serum selenium levels in the US population. *Biol. Trace Elem. Res.* 91:1-10.
17. El-BayoumyK., UpadhyayaP., ChaeY.-H., SohnO.-S., RaoC.V., FialaE. and ReddyB.S. (1995) Chemoprevention of cancer by organoselenium compounds. *J. Cell. Biochem. Suppl.*, 22, 92–100.
18. Reddy B.S., Sugie S., Maruyama H. and Marra P. (1988) Effect of dietary excess of inorganic selenium during initiation and postinitiation phases of colon carcinogenesis in F344 rats. *Cancer Res.*, 48, 1777–1780.

19. Zhu Z., Kimura M., Itokawa Y., Aoki T., Takahashi J.A., Nakatsu S., Oda Y. and Kikuchi H. (1996) Apoptosis induced by selenium in human glioma cell lines. *Biol. Trace Elem. Res.*, 54, 123–134.
20. Combs G.F. and Combs S.B. (1986) *The Role of Selenium in Nutrition*. Academic Press, Orlando, FL.
21. Seko Y. and Imura N. (1997) Active oxygen generation as a possible mechanism of selenium toxicity. *Biomed. Environ. Sci.*, 10, 333–339.