

5. Клинико-морфологические особенности язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей / Ю. А. Лысыков [и др.] // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 2. — С. 38–42.
6. Филин, В. А. Клинико-морфологические особенности течения поражений гастродуоденальной зоны у детей и подростков, проживающих в Астраханском регионе / В. А. Филин, О. И. Супрун // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 2. — С. 127–130.
7. Роль морфологических исследований в выборе тактики патогенетического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей и подростков / Л. Н. Цветкова [и др.] // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 2. — С. 32–40.
8. Курилович, С. А. Некоторые итоги и перспективы изучения *Helicobacter pylori*-инфекции в Западной Сибири / С. А. Курилович, О. В. Решетников, Л. Г. Шлыкова // Педиатрия. — 2002. — № 2 (приложение). — С. 65–71.
9. The effects of environmental factors on the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in inhabitants of Lublin province / K. Celinski [et al.] // Ann. Agric. Environ. Med. — 2006. — Vol. 13. — P. 185–191.
10. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report / P. Malfertheiner [et al.] // Gut. — 2007. — Vol. 56, № 6. — P. 772–781.
11. Момыналиев, К. Т. Макро- и микробиологическая ассоциированность бактерии / К. Т. Момыналиев // Биотехнология. Теория и практика. — 2009. — № 2. — С. 28–47.
12. Распространенность *Helicobacter pylori* и ГЭРБ у монголоидов и европеоидов Восточной Сибири / В. В. Цуканов [и др.] // РЖГГК. — 2009. — Т. 19, № 3. — С. 38–41.
13. Креймер, В. Д. Об эндоскопической визуализации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при различной хронической патологии / В. Д. Креймер, Е. А. Коган, В. П. Тюрин // РЖГГК. — 2008. — Т. 18, № 4. — С. 74–76.

Поступила 06.11.2012

УДК 616 – 07 – 006:615. 07 (476.2) (476.5)
**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАЦИОНАЛЬНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕАКТИВОВ
 ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ
 ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ**

¹А. Ю. Крылов, ²С. Л. Ачинович, ³С. В. Малашенко, ⁴Е. Ю. Крылов

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

²Гомельский областной клинический онкологический диспансер

³Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро

⁴Витебский государственный медицинский университет

Цель: сравнительное изучение гастроинтестинальных стромальных опухолей в Гомельской и Витебской областях и фармакоэкономический анализ эффективности использования иммуногистохимических реактивов, применяемых для выявления гастроинтестинальных стромальных опухолей (CD-117) и таргетного препарата иматиниб (Glivec) применяемого для лечения неоперабельных форм этих новообразований.

Материалы и методы. В работе использован архивный материал за период 2010–2011 гг. Проведен клинико-морфологический анализ экспрессии CD-117 в мезенхимальных опухолях желудочно-кишечного тракта. Рациональность использования реактивов для диагностики гастроинтестинальных стромальных опухолей и лекарственных препаратов для их таргетной терапии, проведен по накладным на закупку этого реактива и препарата иматиниб (Glivec). Оценка морфологических параметров проводилась с использованием светового оптического микроскопа «CarlZeiss» Axioscop 40 при увеличении 100, 200 и 400. Статистический анализ результатов исследования был выполнен с использованием аналитического пакета «Statistica» 6.0.

Результаты. Установлено, что частота выявления гастроинтестинальных стромальных опухолей и возраст пациентов соответствуют литературным данным для других стран при более частой их диагностике в Гомельской области. Кроме того, показано, что отмечается избыточная закупка антител к CD-117 в изучаемых регионах.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, иммуногистохимическая диагностика, фармакоэкономический анализ.

**PHARMAECONOMIC ANALYSIS OF APPLICATION RATIONALITY
 OF REAGENTS FOR DIAGNOSIS AND DRUGS FOR TARGET THERAPY
 OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS**

¹A. Yu. Krylov, ²S. L. Achinovich, ³S. V. Malashenko, ⁴E. Yu. Krylov

¹Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk

²Gomel Regional Clinical Oncologic Dispensary

³Vitebsk Regional Clinical Pathologicoanatomic Bureau

⁴Vitebsk State Medical University, Vitebsk

Objective: The comparative study of gastrointestinal stromal tumors in Gomel and Vitebsk regions and pharmacoeconomic analysis of the effectiveness of immunohistochemical reagents used for detection of gastrointestinal stromal tumors (CD-117) and the targeted medication Imatinib (Glivec) for treatment of inoperable forms of these tumors.

Materials and Methods. We used archival material for the period 2010–2011. The clinical and morphological analysis of CD 117 expression was conducted in human mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. The rationality of the use of reagents for diagnosis of gastrointestinal stromal tumors and drugs for targeted therapy was evaluated on the invoices for the purchase of the reagents and the drug Imatinib (Glivec). The morphological parameters were assessed by the light optical microscope «CarlZeiss» Axioscop 40 with an increase of 100, 200 and 400. The results of the study were statistically analyzed using the analytical package «Statistica» 6.0.

Results. The incidence of gastrointestinal stromal tumors and the patient age correspond to the published data for other countries with their more frequent diagnosis in Gomel region. In addition, the excess procurement of antibodies to CD-117 is observed in the studied regions.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, immunohistochemical diagnosis, pharmacoeconomic analysis.

Введение

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) были введены в классификацию ВОЗ в 2000 году благодаря развитию молекулярно-генетических исследований. Большинство из них локализуется в различных отделах желудочно-кишечного тракта. Наиболее частая их локализация желудок — 60–70 %, тонкая кишка — 20–30 %, толстая кишка и пищевод — менее 10 % [1].

Рутинная гистологическая диагностика этих новообразований практически не возможна, т. к. по своей гистологической структуре они могут скрываться под маской лейомиом, лейомиосарком, параганглиом, карциноидов и гломус-ангиом. На препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, можно лишь заподозрить ГИСО, что служит показанием для проведения иммуногистохимического исследования. Иммуногистохимическим маркером ГИСО является CD-117, который экспрессируется в клетках опухоли в 95 % случаев. При неоперабельных и диссеминированных ГИСО, при которых эффективность традиционных цитостатиков крайне низка, в качестве химиотерапии первой линии успешно используется импортный таргетный препарат иматиниб (Glivec), конкурентный ингибитор рецепторных тирозинкиназ. Клиническое улучшение регистрируется с 1-й недели лечения, а объективный эффект достигается в первые 1–3 месяца. Общая эффективность применения иматиниба (вплоть до обратного развития метастазов) при лечении больных с ГИСО составляет 62–69 % [2]. Экспрессия CD-117 является прямым показанием для назначения этого препарата.

Цель исследования

Сравнительное изучение гастроинтестинальных стромальных опухолей в Гомельской и Витебской областях с фармакоэкономическим анализом эффективности использования иммуногистохимических реактивов, применяемых для выявления ГИСО (CD-117) и таргетного препарата иматиниб (Glivec) для лечения неоперабельных форм этих новообразований.

Материалы и методы исследования

В работе использован архивный материал из УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро» и У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» за период 2010–2011 гг. Проведен клинико-морфологический анализ экспрессии CD-117 в мезенхимальных опухолях желудочно-кишечного тракта. Рациональность

использования реактивов для диагностики ГИСО и лекарственных препаратов для их таргетной терапии, за изучаемый период, проведен по накладным на закупку этого реактива в УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро» и препарата иматиниб (Glivec) в УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер», У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер».

Для иммуногистохимического исследования из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 4–5 мкм, переносили на предметные стекла, покрытые L-полилизинном. Срезы высушивали в вертикальном положении 18 часов при комнатной температуре и помещали в термостат на 30 мин при температуре 60 °С. После этого депарафинировали срезы в ксилоле (в батарее из 2 емкостей по 15 минут в каждой), проводили через 96° этиловый спирт (в батарее из 2 емкостей по 1 минуте в каждой) и 70° этиловый спирт (в батарее из 2 емкостей: в первой — 1 минуту, во второй — 4 минуты). Предметные стекла со срезами переносили в цитратный буфер pH 6.0 и помещали в водяную баню при температуре 98 °С на 30 мин. Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы обрабатывали 3 % перекисью водорода в течение 15 минут и после промывки в Трис-буфере (Tris Buffered Saline pH 7,5) на них наносили первичные антитела к CD117 (клон A4502) в разведении 1:200. Срезы инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре. В качестве визуализирующей системы использовали комплекс вторичных антител EnVision фирмы «DAKO» с диаминобензидином. Затем срезы промывали проточной водой, проводили окрашивание гематоксилином и заключали в полистирол.

Опухоль считалась *отрицательной* при отсутствии мембранного и цитоплазматического окрашивания или при окрашивании менее 10 % клеток:

- опухоль оценивалась в 1 балл (1+) при окрашивании мембран и цитоплазмы от 10 до 25 % клеток;
- в 2 балла (2+) — при окрашивании мембран и цитоплазмы от 26 до 50 % клеток;
- в 3 балла (3+) — при окрашивании мембран и цитоплазмы более чем у 51 % клеток.

Оценка морфологических параметров проводилась с использованием светового оптического микроскопа «CarlZeiss» Axioscop 40 при увеличении 100, 200 и 400.

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с использованием аналитического пакета «Statistica» 6.0.

Результаты и обсуждение

В 2010–2011 годах иммуногистохимическое определение CD-117 было проведено в 36 случа-

ях (22 случая из Гомельской области и 14 — из Витебской) опухолей различных отделов желудочно-кишечного тракта, в которых после морфологического исследования при окраске гематоксилином и эозином предполагался диагноз ГИСО. Клинически данные случаи расценивались как полип, опухоль, рак, лейомиома, лимфома, саркома, подозрение на ГИСО. При гистологической окраске гематоксилином и эозином данные образования были представлены мезенхимальными опухолями, которые имели некоторые морфологические отличия по сравнению с классическими опухолями с гладкомышечной дифференцировкой. Так, в исследовании С. Н. Рябцевой и соавт. (2010 г.), при сравнительной оценке веретеновидных клеток ГИСО и клеток гладкомышечных новообразований подчеркивается важное значение морфометрического анализа средней площади цитоплазмы и ядра для веретеновидных клеток.

Для ГИСО характерно крупное ядро и узкая цитоплазма, для клеток гладкомышечных новообразований — узкое ядро и широкая цитоплазма. Из 93 случаев мезенхимальных опухолей желудочно-кишечного тракта, 2 случая CD-117-негативных опухолей на основании этого признака, а также особенностей гистоархитектоники было отнесено к ГИСО, без проведения молекулярно-генетического анализа и электронной микроскопии [3].

Из всех изученных нами 36 новообразований в 25 (69,4%) случаях была определена позитивная реакция к CD-117, и они были расценены как ГИСО (рисунки 1 и 2). В 11 (30,6 %) случаях, когда реакция была негативной, предполагаемый диагноз ГИСО был снят.

В Гомельской области иммуногистохимическая экспрессия к CD-117 была выявлена в 17 (77,3 %) случаях; в Витебской области в 8 случаях (57,1 %). Негативная реакция к CD-117 определялась в 5 (22,7 %) и 6 (42,9 %) случаях соответственно.

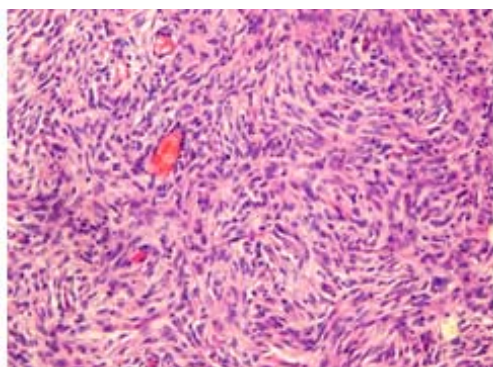


Рисунок 1 — Мягкотканая опухоль желудка, подозрительная на ГИСО. Гематоксилин и эозин. ×200.

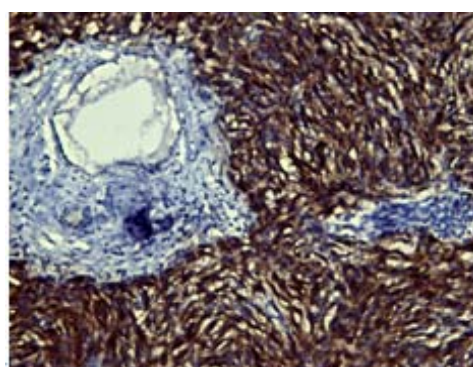


Рисунок 2 — Эта же опухоль, положительная реакция опухолевых клеток на CD-117. ×200.

У жителей Гомельской области ГИСО локализовались в 10 случаях в желудке, в 5 — в тонкой кишке и по одному случаю в пищеводе и толстой кишке. У жителей Витебской области данная опухоль обнаружена в желудке в 3 случаях, в 4 — в тонкой кишке и один случай был представлен внеорганный опухолью

брюшной полости. Гендерная структура пациентов с ГИСО представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов с диагнозом ГИСО в Гомельской области составил 56,6 лет (у мужчин — 59,3 года, у женщин — 54,8 лет). В Витебской области — 64,3 года (66,6 лет и 62,8 лет соответственно).

Таблица 1 — Гендерная структура пациентов с ГИСО в Витебской и Гомельской областях

Пол	Витебская область абс./%		Гомельская область абс./%		χ^2	p
Мужской	3	37,5	7	41,2		
Женский	5	62,5	10	58,8		
Всего	8	100	17	100	—	—

При статистической обработке данных с использованием критерия χ^2 статистически значимых различий по полу в исследуемых регионах выявлено небыло.

По данным Финского ракового регистра, частота клинически злокачественных ГИСО составляет около 4,0 случаев на 1 млн жителей Юж-

ной Финляндии. Заболеваемость в юго-западных районах Швеции составляет 14,5 на 1 млн, в Голландии 12,7 на 1 млн, в Исландии 11,0 на 1 млн жителей. В США этот показатель значительно выше: 10–20 случаев на 1 млн населения в год. ГИСО наиболее часто встречаются у пациентов от 40 до 80 лет с медианой возраста 58 лет

[1, 4]. Население Витебской области на 1 января 2012 года составило 1 214 000 человек, Гомельской области — 1 429 000. Расчет интенсивного показателя заболеваемости показал, что частота выявления ГИСО в данных регионах составляет соответственно 6,6 и 11,9 на 1 млн человек.

В связи с введением «Алгоритмов диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями» с обязательным определением CD-117 для верификации ГИСО, в 2008 г. УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро» закуплено 0,2 мл концентрированных антител по цене 327,746 евро на 600 исследований, цена одного исследования составила 0,546 евро. Кроме того, при определении CD-117 были использованы и другие реактивы, которые применяются при иммуногистохимическом исследовании: буфер 500 мл, цена 551,0 евро, одно определение — 1,47 евро, визуализирующая система (EnVision) цена — 4648,0 евро, одно определение — 4,225 евро, диаминобензидин + цена — 97,95 евро, одно исследование — 0,06 евро.

Таким образом, цена одного определения CD-117 составила 6,3 евро. В У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» за этот же период были закуплены концентрированные антитела для определения CD-117 на 400 исследований (236,6 евро). В обеих областях закуплено антител к CD-117 на 1000 исследований на сумму 564,3 евро. В тоже время иммуногистохимическое определение CD-117 было проведено в 36 случаях, стоимость антител для которых, составила 16,6 евро.

При наличии экспрессии к CD-117 пациентам назначался препарат иматиниб (Glivec) в адьювантном режиме ежедневно 100 мг по 4 таблетки в день. Стоимость одной упаковки (120 таблеток по 100 мг) составила 738,2 евро. Стоимость лечения одного пациента в год — 8858,4 евро.

В настоящее время в УЗ «Витебский областной клинический областной диспансер» лечение данным препаратом проходят 8 человек. Гистологическое подозрение на ГИСО было отвергнуто в 6 случаях, что позволило сэкономить 53 150,4 евро в год. В У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» отрицательная

реакция на CD-117 отмечена в 5 наблюдениях. В настоящее время лечение иматинибом проводится одному больному, остальные пациенты направлены в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова».

Заключение

Таким образом, на основании анализа изученных материалов частота выявления ГИСО и возраст больных в Витебской и Гомельской областях соответствуют литературным данным о частоте диагностики данного заболевания в других странах. При этом в Гомельской области была отмечена несколько большая частота их выявления. Анализ гендерной структуры ГИСО в изучаемых регионах не показал статистически значимых различий.

Имуногистохимическое выявление CD-117 при подозрении на ГИСО позволяет четко определить количество пациентов, нуждающихся в применении дорогостоящей, но высокоэффективной таргетной терапии с применением импортного препарата иматиниб (Glivec). Анализ количества проведенных иммуногистохимических исследований CD-117, а так же количество закупленных антител и других реактивов для иммуногистохимических исследований в 2010–2011 гг. указывает на то, что они были закуплены в избытке. В последующем следует планировать приобретение антител к CD-117 централизованно, с последующим распределением на областные отделы онкоморфологии в количестве на 30–50 исследований. В тоже время финансовые потери компенсировались за счет точной диагностики ГИСО, что позволило назначать дорогостоящую таргетную терапию иматинибом только CD-117 положительным больным.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Hamilton, S. R. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System / S. R. Hamilton, L. A. Aaltonen // World Health Organization Classification of Tumours, Lyon. — 2000. — P. 62–65.
2. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта // Д. Е. Мацко [и др.] // Арх. пат. — 2008. — Приложение, 20 с.
3. Сравнительная морфологическая характеристика гастроинтестинальных стромальных опухолей и гладкомышечных новообразований / С. Н. Рябцева [и др.] // Онкологический журнал. — 2010. — Т. 4, № 2 (14). — С. 50–52.
4. Joensuu, H. Gastrointestinal stromal tumour (GIST) / H. Joensuu // Annals of Oncology. — 2006. — Vol. 17. — P. 280–286.

Поступила 28.06.2012

УДК 616.992.282:616.24:616-006

КЛИНИКО–МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ С ПОРАЖЕНИЕМ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ПАЦЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

¹И. Ю. Лендина, ¹В. В. Макарцова, ²Л. А. Мартемьянова

¹Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель
²Гомельский государственный медицинский университет

Цель исследования: определить роль системных микозов в морфогенезе гемобластозов и прогнозе для пациентов с онкогематологической патологией.