

ISSN 2409-2231



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
**ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА
В МЕДИЦИНЕ**

RESEARCH' n PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

том 1. № 1

2014

Москва / Moscow

MUTARS®

Модульная онкологическая и ревизионная система
компоненты с серебряным и металлокерамическим покрытием



implantcast GmbH
Lüneburger Schanze 26, 21614 Buxtehude
+ 49 4161 744-0
info@implantcast.de

Российское бюро implantcast GmbH: ООО «ИмплантКаст»
119049, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 23, 1 этаж, +7 (495) 663 63 82, info@implantcast-rus.com

МОДУЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ

www.implantcast.de

Вступительное слово главного редактора

Уважаемые коллеги, друзья!



2014 год оказался богат на события и перемены. На новый уровень вышел процесс реорганизации системы здравоохранения Российской Федерации, и для нас большая честь не просто быть свидетелями существенных организационных, исследовательских, научных изменений, но и являться их частью.

Новый профессиональный журнал «Исследования и практика в медицине», первый номер которого Вы держите в руках, является результатом совместных усилий специалистов Федерального медицинского исследовательского центра Минздрава России, в мае 2014 года объединившего в себе три ведущих российских института в области онкологии и урологии. Наша общая задача — осмыслить на страницах журнала современные тенденции в медицине, проблемы и решения в области охраны здоровья человека в современном мире, проанализировать процесс глубокой реорганизации здравоохранения. Я надеюсь, «Исследования и практика в медицине» станет свободной интернациональной площадкой для обсуждения новых идей и направлений в медицинской науке и практике, публикации научных достижений российских и зарубежных учёных, их совместных работ.

Отрадно осознавать, что идея этого проекта нашла поддержку у наших друзей из многих стран, а в редакционную коллегию журнала вошли ученые с мировым именем, наши коллеги не только из России, но и со всего мира. Учитывая этот факт, журнал будет издаваться на двух языках — русском и английском, согласно общепринятым зарубежным публикационным стандартам, в бумажной и электронной версии.

Мы приглашаем коллег стать не только активными читателями, но и нашими соавторами. Страницы «Исследований и практики в медицине» открыты для всех, кто ищет и находит интересные решения многогранных задач, стоящих перед современной медициной.

С уважением и готовностью к сотрудничеству,

A stylized, handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, connected strokes.

Главный редактор, чл.-корр. РАН, д. м.н., проф
Генеральный директор
ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» МЗ РФ
А. Д. Каприн

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

RESEARCH'n PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

Produced with the support of the Hertsen Federal Medical Research Centre
of the Ministry of Health of the Russian Federation

EDITOR-IN-CHIEF

A.D.Kaprin
M.D., RAS Corr. Mem., Prof.,
Moscow, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

A.A.Kostin
M.D., Prof., Moscow, Russia

EDITOR

A.S.Kalpinskiy
Ph.D., Moscow, Russia

L.E. Salnikova
Dr. Sci. (Biol.), Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

A.Y. Abramov
Ph.D., Moscow, Russia

B.Ya. Alekseev
M.D., Prof., Moscow, Russia

V.N. Galkin
M.D., Prof., Moscow, Russia

O.V. Gridnev
Ph.D., Moscow, Russia

A. Kadioglu
M.D., Prof., Istanbul, Turkey

M. Kasler
M.D., Prof., Budapest, Hungary

K. Mammen
M.D., Prof., Ludhiana, India

L.Yu. Morgunov
M.D., Prof., Moscow, Russia

N.Olgun
M.D., Prof., Budapest, Hungary

R. Rienmueller
M.D., Prof., Graz, Austria

N.I. Rozhkova
M.D., Prof., Moscow, Russia

A.P. Seltsovskiy
Professor, Moscow, Russia

A. Vuksanovic
M.D., Prof., N. Beograd, Serbia

E.A. Yumatov
M.D., Prof., Moscow, Russia

C. Zielinski
Prof. Dr. Dr.h.c., Vienna, Austria

Managing editor

S.V. Semchik

Designer

S.I. Khodosov

Translator

E.A. Kirpa

Publisher: «Quasar»

31/2, 1 Vladimirskaia, 111401,
Moscow, Russia

EDITORIAL OFFICE

3, 2 Botkinsky proezd, 125284,
Russia, Moscow
e-mail: info@rpmj.ru
phone: +7 495 741-9010

Printed by «P-Centre»
129515 Moscow,
st. Akademika Koroljova, 13.
Submitted for publication 19.12.2014

Registered by the Federal Service
for Supervision of Communications,
Information Technology and
Communications.

PI № FS 77-58913, 05.08. 2014, print
EL №FS 77-58914, 05.08. 2014 online

Circulation of 1000 copies, quarterly.
Free price.

Founders:
A.D.Kaprin,
A.A.Kostin, E.V.Kazmenko



www.rpmj.ru



РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

Выходит при поддержке Федерального государственного бюджетного учреждения
«Федеральный медицинский исследовательский центр имени П. А. Герцена»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

А.Д. Каприн
д.м.н., профессор,
член-корр РАН. Москва, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

А.А. Костин
д.м.н., профессор Москва, Россия

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

А.С. Калпинский
к.м.н., Москва, Россия

Л.Е. Сальникова
д.б.н., Москва, Россия

РЕДКОЛЛЕГИЯ

А.Ю. Абрамов
к.м.н., Москва, Россия

Б.Я. Алексеев
д.м.н., профессор, Москва, Россия

А. Виксанович
д.м.н., профессор, Белград, Сербия

В.Н. Галкин
д.м.н., профессор, Москва, Россия

О.В. Гриднев
к.м.н., Москва, Россия

А. Кадиогул
д.м.н., профессор, Стамбул, Турция

М. Каслер
д.м.н., профессор, Будапешт,
Венгрия

К. Маммен
д.м.н., профессор, Лудхиана, Индия

Л.Ю. Моргунов
д.м.н., профессор, Москва, Россия

Н.Олгун
д.м.н., профессор, Будапешт,
Венгрия

Р. Райенмюллер
д.м.н., профессор, Грац, Австрия

Н.И. Рожкова
д.м.н., профессор, Москва, Россия

А.П. Сельцовский
профессор, Москва, Россия

Е.А. Юматов
д.м.н., профессор. Москва, Россия

К. Целинский
д.м.н., профессор, Вена, Австрия

Ответственный за выпуск

С.В. Семчик

Дизайнер

С.И. Ходосов

Перевод

Е. А. Кирпа

Издатель: ООО «Квазар»

111401, Россия, Москва,
ул. 1-ая Владимирская, 31 стр. 2

АДРЕС РЕДАКЦИИ

125284, Россия, Москва,
2-ой Боткинский проезд, дом 3
E-mail: info@rpmj.ru
Телефон: +7 495 741-9010
www.rpmj.ru

Отпечатано в типографии
«П-Центр»
129515 Москва,
ул. Академика Королева,13.
Подписано в печать 19.12.2014

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций

ПИ № ФС 77-58913
от 05.08.2014 — печатное издание

Эл № ФС 77-58914
от 05.08.2014 — сетевое издание.

Тираж 1000 экз, ежеквартально.
Цена свободная.

Учредители: А.Д. Каприн,
А.А. Костин, Е.В. Казыменко
За достоверность сведений,
указанных в рекламных
объявлениях, ответственность
несут рекламодатели.

Точка зрения редакции может не
совпадать с мнением авторов.



www.rpmj.ru



CONTENTS

Original Articles

Oncology

- Modern possibilities of import substitution in the treatment of pain syndrome in cancer patients
Abuzarova G.R., Alekseeva G.S., Sarmanaeva R.R., Dushakova L.V.
..... 8

- Surgical treatment of patients with resectable non small cell lung cancer
Kolbanov K.I., Trakhtenberg A.Kh., Pikin O.V., Glushko V.A., Ryabov A.B.
..... 16

Mammalogy

- Recurrence of breast cancer after subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction
Zikiryakhodzaev A.D., Rasskazova E.A.
..... 24

Radiation Therapy

- Low power brachytherapy in combined treatment in patients with intermediate risk of localized prostate cancer
Biryukov V.A., Karyakin O.B., Morov O.V., Lepilina O.G., Neledov D.V., Sanin D.B., Grishin G.N., Kalinina M.S.
..... 29

Molecular Medicine

- Influence of *APOE* genotypes on biochemical indices of iron and lipid metabolism in patients with the endometrium neoplastic diseases and healthy women
Ivanova T.A., Poluektova M.V., Khorokhorina V.A., Vorob'eva O.A., Chirkova T.V., Mkrtchyan L.S., Sychenkova N.I., Krikunova L.I., Ryabchenko N.I.
..... 35

Reviews

- Screening for early detection of breast cancer
Rasskazova E.A., Rozhkov N.I.
..... 45

- Spontaneous miscarriage: state study questions
Borovkova E.I., Martynova I.V.
..... 52

- Possibilities of systemic radionuclide therapy in palliative treatment of patients with metastatic bones disease
Kaprin A.D., Kostin A.A., Leontyev A.V., Lazutina T.N., Pylova I.V., Dushakova L.V.
..... 57

- Pleiotropic effects of metformin
Morgunov L.Yu.
..... 62

- Hormone therapy with usage of agonists and antagonists of luteinizing hormone releasing hormone in patients with prostate cancer
Nyushko K.M., Krashennnikov A.A., Golovaschenko M.P., Kaprin A.D.
..... 69

Clinical Case Reports

- Solitary Fibrous Tumor of the Kidney
Kaprin A.D., Kostin A.A., Vorobiev N.V., Nyushkov K.M., Tolkachev A.O., Mouradian A.G.
..... 74

- Combined treatment of renal cell carcinoma metastasis located in the humerus with reconstructive plastic surgery stage
Ivanov S.A., Klimenko A.A., Kurilchik A.A., Starodubtsev A.L., Kaprin A.D.
..... 80

Health Organization

- The overview of the main stages of outpatient care in Russia
Gridnev O.V.
..... 84

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оригинальные статьи

Онкология

Современные возможности импортозамещения в лечении болевых синдромов у онкологических больных Абузарова Г. Р., Алексеева Г. С., Сарманаева Р. Р., Душакова Л. В.	8
--	---

Хирургическое лечение больных резектабельным немелкоклеточным раком легкого Колбанов К. И., Трахтенберг А. Х., Пикин О. В., Рябов А. Б., Глушко В. А.	16
---	----

Маммология

Рецидивы рака молочной железы после подкожных радикальных мастэктомий с одномоментной реконструкцией. Зикиряходжаев А. Д., Рассказова Е. А.	24
---	----

Лучевая терапия

Низкомощностная брахитерапия в комбинированном лечении пациентов с промежуточным риском локализованного рака предстательной железы Бирюков В. А., Карякин О. Б., Мороз О. В., Лепилина О. Г., Неледов Д. В., Санин Д. Б., Гришин Г. Н., Калинина М. С.	29
--	----

Молекулярная медицина

Влияние генотипов APOE на биохимические показатели метаболизма железа и липидов у больных неопластическими заболеваниями эндометрия и здоровых женщин Иванова Т. А., Полуэктова М. В., Хорохорина В. А., Воробьева О. А., Чиркова Т. В., Мкртчян Л. С., Сыченкова Н. И., Крикунова Л. И., Рябченко Н. И.	35
--	----

Обзоры

Скрининг для ранней диагностики рака молочной железы Рассказова Е. А., Рожкова Н. И.	45
---	----

Самопроизвольный выкидыш: состояние изученности вопроса Боровкова Е. И., Мартынова И. В.	52
---	----

Возможности системной радионуклидной терапии в паллиативном лечении больных с метастатическим поражением костей Каприн А. Д., Костин А. А., Леонтьев А. В., Лазутина Т. Н., Пылова И. В., Душакова Л. В.	57
---	----

Плейотропные эффекты метформина Моргунев Л. Ю.	62
---	----

Гормональная терапия с использованием агонистов и антагонистов лютеинизирующего гормона релизинг гормона у больных раком предстательной железы Нюшко К. М., Крашенинников А. А., Головащенко М. П., Каприн А. Д.	69
---	----

Клинические наблюдения

Солитарная фиброзная опухоль почки Каприн А. Д., Костин А. А., Воробьев Н. В., Нюшко К. М., Толкачев А. О., Мурадян А. Г.	74
--	----

Комбинированное лечение метастаза почечно-клеточного рака в плечевой кости с реконструктивно-пластическим хирургическим этапом Иванов С. А., Клименко А. А., Курильчик А. А., Стародубцев А. Л., Каприн А. Д.	80
---	----

Организация здравоохранения

Обзор основных этапов организации амбулаторно-поликлинической помощи в России Гриднев О. В.	84
---	----



СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Абузарова Г.Р.¹, Алексеева Г.С.², Сарманаева Р.Р.¹, Душакова Л.В.²

¹ МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

125284, Российская Федерация, Москва, 2-ой Боткинский проезд, дом 3

² ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России (Обнинск, Российская Федерация)
249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Ключевые слова:

импортозамещение, просидол, терапия хронического болевого синдрома у онкологических больных

Keywords:

import substitution, prosidol, chronic pain syndrome in cancer patients

Резюме:

Цель. Оценить эффективность и безопасность просидола в защитных таблетках в терапии хронического болевого синдрома у онкологических больных.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось у 152 онкологических пациентов с хроническими болевыми синдромами, вызванными злокачественными новообразованиями. Объективизация интенсивности боли проводилась по 5-балльной шкале вербальных оценок (ШВО), оценивали состояние физической активности больных по 5-балльной шкале ECOG, объективизировали психический статус и ночной сон: 0-боли нет; 1 — слабая боль; 2 — умеренная боль; 3 — сильная боль; 4 балла — нестерпимая боль. Регистрировали продолжительность анальгетического эффекта просидола, рассчитывали разовые и суточные дозы анальгетика в динамике на этапах терапии и его побочные эффекты. Результаты исследования оценивались на этапах: 1 — исходный, до начала лечения, 2 — первые сутки терапии, 3-завершение подбора дозы анальгетика (3–4 сутки), 4 — через неделю после начала лечения, 5 — через 2 недели после начала лечения, 6 — в конце 3-й недели лечения.

Результаты. Начальная разовая доза просидола буккального (20 мг) вызвала эффективную анальгезию через 10–45 (21,3±8,9) мин. после приема первой дозы и продолжалась от 1 до 8 (6,0±1,8) часов: у 21,8% пациентов — полное устранение боли (более, чем на 50% от исходного уровня); у 63,6% — боль уменьшилась на 30–50%; уменьшение боли менее 30% — у 14,6% больных. В целом выявлено достоверное снижение интенсивности боли с 2,47±0,37 до 0,5±0,30 балла ВАШ ($p<0,05$). Случаев неэффективности препарата не отмечено. Все пациенты продолжали терапию просидолом после завершения 3-х недельного периода исследования. Начальная средняя суточная доза просидола составила 82,2 ± 9,7 мг, на 1-й неделе терапии — 112,3±16 мг, к концу 3-й недели повысилась до 148,2±57 мг/сут. Переносимость препарата расценивалась, как хорошая. Побочные эффекты: сонливость и тошнота у большинства отмечались на 1–3 сут. терапии были выражены умеренно или слабо у 85% больных (сонливость — 62,3%, тошнота — 27,3%, рвота — 15%; сухость во рту — 65,5%, головокружение — 27,6%). Ночной сон стабилизировался у 85% (относительно 13% — на исходном этапе); число больных с явлениями депрессии уменьшилось в 1,8–2,2 раза.

Заключение. Просидол буккальный в суточной дозе от 60 до 200 мг в обеспечивает эффективную анальгезию у большинства онкологических больных с хроническим болевым синдромом от умеренного до сильного при умеренно выраженных побочных эффектах, которые не опасны, хорошо поддаются медикаментозной коррекции. Просидол в сублингвальных таблетках обладает основными свойствами, предъявляемыми современной медициной к опиоидным для терапии хронической раковой боли: он эффективен, безопасен, лучше, чем другие наркотики переносится пациентами, удобен для самостоятельного применения тяжелобольными в амбулаторных и домашних условиях. Недостатком просидола буккального является кратковременность эффекта (в среднем 4 ч)

Для корреспонденции:

Абузарова Гузаль Рафаиловна — д.м.н., руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России
Адрес: 125284, Российская Федерация, Москва, 2-ой Боткинский проезд, дом 3
Телефон: + 7 (495) 945-88-55,
e-mail: abuzarova_mnioi@bk.ru
Статья поступила 12.11.2014,
принята к печати 12.12.2014

For correspondence:

Abuzarova Guzal Rafailovna, MD, head of center of oncological palliative care of Moscow Oncology Institute of the Hertsen FMRC MH RF
3, 2 Botkinskiy proezd, 125284,
Russian Federation, Moscow
Tel: + 7 (495) 945-88-55,
e-mail: abuzarova_mnioi@bk.ru

MODERN POSSIBILITIES OF IMPORT SUBSTITUTION IN THE TREATMENT OF PAIN SYNDROME IN CANCER PATIENTS

Abuzarova G.R.¹, Alekseeva G.S.², Sarmanaeva R.R.¹, Dushakova L.V.²

¹ Moscow Oncology Institute of the Hertsen FMRC MH RF (Moscow, Russian Federation) 3, 2 Botkinskiy proezd, 125284, Russian Federation, Moscow

² Hertsen FMRC MH RF (Obninsk, Russian Federation) 4, st. Korolev, 249036, Russian Federation, Kaluga region, Obninsk

Abstract:

Objective. To evaluate the efficacy and safety of prosidol in cheek tablets in the treatment of chronic pain syndrome in cancer patients.

Material and methods. The study was conducted at 152 cancer patients with chronic pain syndrome caused by malignant neoplasms. The objectification of pain intensity was conducted on a 5 — point verbal scale assessments (SVA), assessed the state of physical activity of patients on a 5-point scale ECOG, objectified the mental status and a night's sleep: 0—no pain; 1 — slight pain; 2 — moderate pain; 3 — severe pain; 4 points unbearable pain. We registered the duration of analgesic effect of prosidol, calculated single and daily doses of analgesic in the dynamics on the stages of therapy and its side effects. The results of the study were assessed on stages: 1 — initial, before treatment, 2 — first day of therapy, 3 — completion of the selection of doses of analgesic (3–4 days), 4 — a week after the start of treatment, 5–2 weeks after the start of treatment, 6 — at the end of the 3rd week of treatment.

Results. Initial single dose of buccal prosidol (20 mg) caused effective analgesia after 10 to 45 (21,3±8,9) minutes after the first dose and lasted from 1 to 8 (6,0±1,8) hours: 21.8% of patients complete elimination of pain (more than 50% from baseline); in 63.6% of the pain was reduced by 30–50%; reduction of pain less than 30% —

in 14.6% of patients. In General, a significant decrease in the intensity of pain with 2,47±0.37 to 0.5 to ±0.30 VAS score ($p<0.05$). The failures of the drug were observed. All patients continued prosidol therapy after a 3-week study period. The initial average daily dose of prosidol was 82.2 ± 9,7 mg; 1 week of therapy — 112,3±16 mg, by the end of the 3rd week increased to 148,2±57 mg/day mg Tolerability was judged as good. Side effects: drowsiness and nausea most noted for 1–3 days of therapy was expressed moderately or weakly in 85% of patients (drowsiness of 62.3%, nausea is 27.3%, vomiting in 15%; dry mouth is 65.5%, dizziness) to 27.6%). Night sleep was stabilized at 85% (relative to 13% in the initial stage); the number of patients with symptoms of depression decreased in 1.8–2.2 times.

Conclusion. Buccal Procridol in a daily dose of from 60 to 200 mg provides effective analgesia in the majority of cancer patients with moderate to strong chronic pain at moderately pronounced side effects which are not dangerous, respond well to medical treatment. Procrida in sublingual tablets possesses the basic properties required of modern medicine to opioid therapy for chronic cancer pain: it is effective, safe, better tolerated than other drugs, convenient for the independent application of patients in outpatient and home. The lack of buccal prosidol is the short duration of effects (average 4 hours).

В 1986 г Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) наряду с задачей раннего выявления злокачественных новообразований (ЗНО) впервые провозгласила необходимость оказания паллиативной помощи и полноценного обезболивания пациентам генерализованными опухолевыми процессами.

Почти 30 лет тому назад, в 1986 г ВОЗ выпустила первое руководство, содержащее методику снятия болевых синдромов у онкологических больных «Обезболивание при раке», в которой были изложены принципы обезболивания при онкологических заболеваниях, включая применение трехступенчатой «лестницы обезболивания». Эта методика разрабатывалась коллективом специалистов Секции онкологии ВОЗ и была направлена на разработку национальных программ борьбы с ЗНО в мировом масштабе, поскольку многие пациенты с генерализованными формами опухолей нуждаются в паллиативном лечении, а обезболивающая терапия является важнейшим его звеном. Опиоидные анальгетики в неинвазивных формах были провозглашены основным средством терапии боли у большинства онкологических больных с рас-

пространенными формами ЗНО. Основным препаратом тогда был признан морфин в лекарственных формах для приема через рот (таблетки, раствор, сироп).

Руководство ВОЗ неоднократно дополнялось и переиздавалось, но основные его постулаты оставались неизменными: «через рот» (неинвазивно), «по часам», «по восходящей», «индивидуально» и «с вниманием к деталям».

С точки зрения ВОЗ в каждой стране должен иметься в наличии сильнодействующий опиоидный анальгетик, который был бы легко доступен для пациентов и широко применялся во всех условиях от стационаров до ухода на дому. Кроме базовых препаратов, предложенных ВОЗ для обезболивания (морфин, бупренорфин, фентанил, оксикодон, гидроморфон и метадон) предлагалось применять опиоидные анальгетики с учетом региональных или национальных особенностей, то есть те препараты, которые производятся или имеются в наличии в соответствующих странах.

С этой точки зрения в России имеется свой опиоидный анальгетик, который производится из отечественного сы-

рья, поскольку полностью синтезируется у нас в стране — просидол (пропионилфенилтоксиэтилпиперидин). Хотя анальгетический эффект этого препарата несколько ниже, чем у «золотого стандарта» — морфина, однако это не может принизить его уникальных свойств, как лучшего препарата для инициации опиоидной терапии, препарата для поддержания анальгезии при хронической боли и лечения прорывов боли на фоне приема других более сильных опиоидных анальгетиков (ТТС фентанила и морфина сульфата в таблетках продленного действия-МСТ). Следует учесть, что просидол, в сравнении с морфином, характеризуется лучшей переносимостью, меньшим числом и выраженностью побочных эффектов.

Терапия наркотиками не представляет больших проблем, если пациент находится в стационаре под наблюдением врачей-специалистов, которые назначают пациенту необходимый препарат и контролируют процесс лечения боли. При амбулаторной терапии, особенно у находящегося дома пациента, на первый план выходят эффективность и безопасность обезболивания наркотическим анальгетиком. Поэтому актуально иметь для такой терапии хорошо переносимые препараты, которые в лечебных дозах не могут оказать депрессивного действия на жизненно важные функции. Известно, что сильные наркотические анальгетики, такие как морфин, фентанил, при назначении изнуренному болью пациенту, после устранения боли, выполняющей роль активирующего фактора, могут вызвать глубокую центральную депрессию, опасную для жизни [1,2]. Безопасным опиоидом в этом отношении является трамадол, однако он недостаточен для устранения сильной боли [3,4].

С позиций изложенного, оригинальный отечественный опиоид — просидол несомненно будет востребован в нашей клинической практике, особенно в свете наметившейся тенденции отечественной медицины на импортозамещение.

Препарат просидол

При разработке новых производных пиперидина Новокузнецкий Научно Исследовательский Химико-Фармацевтический институт в сотрудничестве с Институтом Химических наук МН АН республики Казахстан создали принципиально новую субстанцию (гидрохлорид 1-(2-этоксил)-4-фенил-4-пропионил-оксипиперидин) и назвали ее просидол [5,6].

Просидол представляет собой агонист опиоидных мю-рецепторов, по силе анальгетического действия превосходит препараты второй ступени (по классификации ВОЗ) кодеин и трамадол и уступает анальгетикам третьей ступени морфину, фентанилу и бупренорфину [7,8,9,3]. Производство просидола осуществляет ФГУП «Государственный завод медицинских препаратов». С мая 1993 г. просидол разрешен к клиническому применению в виде 1% раствора (ампулы по 1,0 мл) для инъекций и зашечных таблеток по 20 мг. Просидол относится к наркотическим средствам [10,9,11].

После успешного завершения ряда экспериментальных работ на животных была доказана безопасность парентерального применения просидола для человека [12,13,14,5,15,16,17,18,19,20,21]. В клинике исследованы

болеутоляющие свойства просидола при терапии хронического болевого синдрома (ХБС) в дооперационном периоде у больных с ишемическими болями в нижних конечностях [22,23]. Просидол вводили внутривенно и внутримышечно. В ходе исследований было выяснено, что при отличных анальгетических свойствах просидол также вызывает уменьшение периферического сосудистого сопротивления, увеличение объемной скорости кровотока сосудов в ишемизированной конечности с одновременным улучшением микроциркуляции в ней.

В многочисленных клинических исследованиях подтверждена высокая эффективность просидола как опиоидного анальгетика в большой и малой хирургии: для премедикации, в качестве анальгетического компонента общей анестезии, для послеоперационного обезболивания. Препарат с успехом применяли при ишемических болях в конечностях, при травмах и для купирования острого болевого синдрома при инфаркте миокарда, почечной, печеночной, кишечной колике и др.) [24,9,25,26,6]. Несмотря на это парентеральная форма просидола не нашла широкого применения, поскольку не имела значительных преимуществ перед инъекционным промедолом.

Одним из важнейших качеств просидола является наличие универсальной неинвазивной формы — зашечные таблетки, поэтому, созданный отечественными учеными опиоидный анальгетик просидол заслуживает специального внимания, как препарат для длительной терапии хронической боли у онкологических больных [7,8,12,13,14,15,16,17,3,4].

Просидол успешно применяется в практике МНИОИ им. П. А. Герцена для лечения сильного ХБС у онкологических больных.

Материалы и методы исследования

В данной работе обобщается опыт длительной терапии просидолом буккальным (Пб) у 578 пациентов с подробным анализом, выполненным у 152 пациентов в рамках диссертационного исследования. [7,8].

Большинству пациентов — 107 (70,4%) проводилась симптоматическая терапия просидолом на фоне генерализации опухолевого процесса, остальные 45 больных (29,6%) получали просидол в качестве адъювантного анальгетического средства в процессе проведения противоопухолевой химио- или лучевой терапии. Все исследованные больные до начала исследования имели ХБС продолжительностью от 14 до 730 дней, по поводу которого получали неопиоидные анальгетики, опиоиды (трамадол, просидол) или сочетанную противоболевую терапию. ХБС был обусловлен поражением органов пищеварения (25%), молочных желез (18,7%), мочеполовой (16,2%), дыхательной (12,8%) и других систем (27,3%) и носил соматический, висцеральный или смешанный характер.

Учитывая этические факторы, а также состояние онкологических больных, мы применяли только неинвазивные диагностические методы. Оценку интенсивности боли в динамике проводили по шкале вербальных оценок (ШВО): 0-боли нет; 1 — слабая боль; 2 — умеренная боль; 3 — сильная боль; 4 балла нестерпимая боль. Реги-

стрировали время и длительность максимального анальгетического эффекта просидола, рассчитывали разовые и суточные дозы анальгетика в динамике на этапах терапии. Оценивали состояние физической активности больных по 5-балльной шкале (1-нормальная активность, 2-несколько снижена, 3-умеренно снижена (постельный режим менее 50% дневного времени), 4-значительно снижена (постельный режим более 50% дневного времени), 5-полный постельный режим. Психический статус пациентов характеризовали по критериям: нормальный психический статус, умеренная депрессия, выраженная депрессия. Ночной сон оценивали как хороший (6–8 ч.), удовлетворительный (4–6 ч.), плохой (менее 4 ч.). Проводилась оценка побочных эффектов просидола по частоте (%) и степени выраженности в баллах: 0-нет, 1-легкая, 2-умеренная, 3 балла — сильная степень выраженности.

Результаты исследования оценивались на этапах:

1. исходный, до начала лечения,
2. первые сутки терапии,
3. завершение подбора дозы анальгетика (3–4 сутки),
4. через неделю после начала лечения,
5. через 2 недели после начала лечения,
6. в конце 3-й недели лечения.

Результаты.

Эффективность анальгезии.

Исходная интенсивность боли на фоне прежней терапии у половины пациентов (53,2%) соответствовала сильной или очень сильной (3–4 балла по ШВО), у 37,2% — умеренной (2 балла) и у 9,6% слабой (1 балл). Средний показатель уровня боли составил $2,47 \pm 0,37$ баллов, т.е. был выше среднего.

Оценку анальгетического эффекта первой дозы препарата проводили только у тех 53 больных, которые не принимали наркотические анальгетики до включения в исследование и не получали одновременно лучевую или химиотерапию. Начальная разовая доза впервые назначенного просидола составила 20 мг у 51 больного (96,2%) и 40 мг у 2 больных (3,8%). Анальгетическое действие просидола буккального развивалось через 10–45 ($21,3 \pm 8,9$) мин. после приема первой дозы и про-

должалось от 1 до 8 ($6,0 \pm 1,8$) часов. Значительная вариабельность времени наступления анальгезии может быть связана с индивидуальными особенностями всасывания препарата слизистой оболочкой рта с одной стороны, и характера ХБС с другой стороны.

У 21,8% пациентов первая же доза просидола вызвала полное устранение боли, сопровождавшейся снижением ее интенсивности от исходного уровня более чем на 2 балла по ШВО. У 63,6% больных интенсивность боли снизилась на 1,5–2 балла и не превысила степени слабой (хороший эффект). Удовлетворительный эффект (уменьшение сильной на 1 балл, т.е. до степени умеренной) после приема Пб был констатирован у 14,6% больных.

В целом у этой группы пациентов произошло достоверное снижение интенсивности боли с $2,47 \pm 0,37$ до $0,5 \pm 0,30$ балла ($p < 0,05$), т.е. до незначительной. Случаев неэффективности препарата не отмечено. Все пациенты продолжали терапию просидолом после завершения 3-х недельного периода исследования. Начальная средняя суточная доза просидола в 1-е сутки терапии составила $82,2 \pm 9,7$ мг и при дальнейшем титровании до достижения оптимального эффекта к концу первой недели терапии повысилась до $112,3 \pm 16$ мг, сохраняясь на аналогичном уровне на 2-й неделе лечения. К концу 3-й недели произошло повышение анальгетической дозы до $148,2 \pm 57$ мг/сут, что может быть проявлением как нарастающей интенсивности ХБС, так и формирующейся толерантности к опиоиду (таблица 1.).

Нами был выполнен сравнительный анализ динамики доз Пб у трех групп больных, представленных в таблице.

В группе больных, получавших предшествующую терапию наркотическими анальгетиками ($n=44$), суточные дозы просидола были выше, чем у рассмотренных выше, ранее лечившихся неопиоидными анальгетиками и имевшими менее выраженный ХБС. Анализ динамики доз в этой группе показал, что начальная средняя суточная доза просидола составляла $114,5 \pm 15,8$ мг и повысилась через 2 недели терапии до $150,9 \pm 21,7$ мг (см. таблицу 1). Большая часть пациентов этой группы была переведена на более мощные наркотические анальгетики в связи с нарастанием ХБС. Максимальная суточная доза проси-

Таблица 1

Динамика суточных доз Пб на этапах терапии у разных групп больных ($n=152$)

Группы больных	Среднесуточные дозы на этапах исследования (мг) и их прирост в % к первым суткам исследования				
	сутки		недели		
	1-е	3-и	1-я	2-я	3-я
Больные без противо-опухолевого лечения, впервые получившие Пб ($n=53$)	$82,18 \pm 9,66$	$96,36 \pm 18,89$ (+17,3)	$112,25 \pm 16,14$ * (+20,0)	$116,36 \pm 14,33$ * (+41,6)	$148,18 \pm 57,31$ * (80,3)
Больные, получавшие Пб на фоне противоопухолевого лечения ($n=45$)	$75,17 \pm 15,07$	$96,55 \pm 17,45$ (+28,4)	$94,40 \pm 12,45$ (+25,6)	$95,02 \pm 10,89$ * (+26,4)	$86,67 \pm 16,19$ (+15,3)
Больные исходно получавшие наркотические анальгетики (в том числе просидол буккальный) ($n=44$)	$114,48 \pm 15,77$ (100%)	$140,00 \pm 26,67$ (+22,3)	$144,44 \pm 17,31$ (+26,2)	$150,91 \pm 21,66$ * (+31,8)	- -

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к исходному этапу.

дола буккального в этой группе достигала 320 мг.

В группе больных (n=45), у которых Пб был назначен для купирования боли, вызванной противоопухолевым лечением, требовались меньшие дозы препарата, чем в двух других группах (см. таблицу), причем к 3-й неделе лечения просидолом его доза не только не возрастала, но имела тенденцию к снижению, благодаря реализации эффекта противоопухолевой терапии и снижению интенсивности ХБС (в отличие от прогрессирования ХБС в двух других группах). К этому времени просидол у этих пациентов был отменен и заменен слабым опиоидом трамадолом или неопиоидными анальгетиками, без симптомов отмены. На примере рассматриваемой группы можно говорить об отсутствии четких признаков толерантности и зависимости просидола по истечении 3 недель лечения.

На фоне проводимого противоопухолевого лечения и адекватно подобранной анальгетической терапии просидолом улучшались показатели качества жизни большинства больных всех 3-х подгрупп. Это проявлялось прекращением или уменьшением боли до незначительной на этапах терапии, улучшением продолжительности качества ночного сна, увеличением объема движений.

Побочные эффекты.

Начало терапии Пб наряду с хорошей анальгезией сопровождалось седативным эффектом (сонливостью), особенно в первые сутки терапии, но у большинства пациентов сонливость была преходящей и не превышала степени «слабой» (1 балл), уменьшаясь на этапах дальнейшей терапии. У 15% больных отмечена более выраженная сонливость (2 балла). Она стала причиной отсутствия существенного увеличения показателей общей физической активности (несмотря на хорошую анальгезию) за счет увеличения времени дневного отдыха. Вместе с тем, у пациентов, получавших просидол на фоне противоопухолевого лечения, произошло достоверное увеличение показателей физической активности в связи с отсутствием у этих пациентов существенной седации на фоне приема меньших доз Пб.

Важным показателем качества жизни инкурабельного пациента является состояние ночного сна. До начала приема просидола свой сон как хороший оценивали единичные пациенты (от 1,8% до 13,8% в разных группах), но уже в 1-е сутки терапии благодаря хорошей анальгезии и седации доля пациентов, имевших полноценный ночной сон, возросла до 51–59%, а к 2-й неделе до 78–85%.

Параллельно с этим происходило уменьшение числа больных со значительно выраженной психической депрессией (с 32% до 18%) и с умеренной депрессией (с 50,5% до 33,3%) и возрастало число больных с нормализацией психического состояния (с 17,5% до 48,5%).

При тщательном анализе частоты проявления и выраженности побочных эффектов просидола установлено, что в целом они были выявлены у 85% больных. Степень выраженности их была слабой и умеренной в отношении сонливости, наблюдавшейся у 62,3% больных, тошноты (27,3%), сухости во рту (65,5%), головокружения (27,6%). Эти явления возникали в 1–5-е сутки от начала лечения, в дальнейшем на этапах терапии они

нивелировались и не требовали отмены Пб. При этом следует отметить, что в аналогичной группе больных, получавших промедол, побочные эффекты выявлены у всех 100% пациентов, и их выраженность была больше, до максимального проявления в 3 балла, причем многие из неприятных симптомов сохранялись и на 3-ей неделе лечения. Несмотря на хорошие показатели обезболивания в группе с промедолом побочные эффекты этого препарата впервые проявились или усилились у всех больных уже с первых суток.

Эпизоды рвоты при приеме просидола были редкими и проявлялись только в самом начале терапии у 12–18% больных разных групп и хорошо поддавались коррекции разовым назначением метоклопрамида (10–30 мг). Заметного нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта не отмечено.

Ни у одного пациента, в том числе у получавших значительные дозы Пб (240–320 мг) не зарегистрировано случаев угнетения дыхания и кровообращения. Местная переносимость таблеток просидола хорошая. Случаев отмены препарата из-за плохой общей или местной переносимости в наших наблюдениях не было.

Наряду с приведенным анализом эффективности и переносимости просидола, выполненного в рамках специального научного исследования у 152 пациентов, мы располагаем вторым большим опытом рутинного применения этого хорошо себя зарекомендовавшего анальгетика, причем многие онкологические пациенты получали длительную терапию просидолом и благодаря ее эффективности и хорошей переносимости даже смогли временно вернуться к профессиональной деятельности.

В литературе описан случай обезболивания просидолом больного с прогрессирующим раком легкого в течение 245 дней [3]. К концу этого срока доза просидола буккального составила 300 мг/сут при очень хорошей переносимости, но в связи с усилением ХБС дальнейшее увеличение дозы Пб сочли нецелесообразным и дальнейшую терапию боли в течение оставшихся месяцев жизни больного проводили более мощным опиоидом — бупренорфином в подъязычных таблетках. В период терапии этот пациент, художник по профессии, сохранял активность и работоспособность, написал несколько картин, одну из которых подарил институту. Просидол он носил в кармане и принимал по 3 таблетки (60 мг) каждые 5 часов, был удовлетворен лечением и своей независимостью от медицинского персонала.

Эффективность, безопасность и удобная универсальная форма просидола буккального при лечении ХБС от умеренного до сильного — главные преимущества этого анальгетика. Определенным его недостатком является относительно кратковременный эффект, который в большинстве случаев составляет 4–5 часов, причем его продолжительность широко варьирует у разных пациентов: от 2 до 8 часов. В этом отношении Пб уступает опиоидам в специальных формах пролонгированного действия — морфину в таблетках ретард (продолжительность действия 12 часов) и трансдермальным терапевтическим системам фентанила и бупренорфина (72 часа). В то же время преимущество отечественного Пб перед этими дорогостоящими и дефицитными зарубежными

препаратами состоит в его доступной стоимости, что в сложных экономических условиях нашей страны могло бы в значительной степени улучшить состояние лекарственной помощи больным с сильной хронической болью. Однако просидол остается мало востребованным онкологической и аптечной службами, хотя он производится в России в достаточном количестве. Продолжает превалировать рутинная инвазивная тактика обезболивания онкологических больных инъекциями наркотиков (промедол, морфин, омнопон), которые представляют дополнительную нагрузку для тяжелых больных, выполняются нерегулярно, не создают постоянной анальгезии и экономически такая тактика тоже неоправдана.

В настоящее время просидол внесен в соответствующий список лекарственных средств «льготного отпуска», и врачи онкологи имеют возможность назначить и выписать просидол по установленным для наркотиков правилам нуждающемуся в обезболивании онкологическому больному. Это один из наиболее безопасных наркотических анальгетиков, который может применяться пациентом самостоятельно в домашних условиях в дозах, рекомендованных врачом. При проведении противоболевой терапии врачам следует руководствоваться методическими указаниями, утвержденными Минздравсоцразвития РФ и Постоянным комитетом по контролю наркотиков 2005 г. [11], а также подробной инструкцией, которая сопровождает препарат.

Особые свойства просидола буккального — быстрое всасывание через слизистую полости рта с развитием мощного анальгетического действия без опасных побочных эффектов могут быть также полезными при разных видах острой боли, в частности послеоперационной и связанной с разными инвазивными вмешательствами. Просидол буккальный можно рассматривать как альтернативное инъекционным наркотикам быстродействующее неинвазивное противошоковое средство у раненых и пострадавших с острой травмой при их транспортировке, в том числе в медицине катастроф и военно-полевой хирургии.

Таким образом, просидол может иметь широкие показания не только в онкологии, но и в хирургии, травматологии, а также в разных областях неотложной медицины, сопряженных с сильной болью. Актуальным для онкологии является создание лекарственной формы просидола продленного действия.

Выводы

Оригинальный отечественный опиоид просидол имеет универсальную неинвазивную лекарственную форму в виде защечных таблеток, удобную для самостоятельного применения пациентами в любых условиях, обеспечивает хорошую анальгезию у большинства онкологических больных с хроническим болевым синдромом от умеренного до сильного.

Побочные эффекты анальгетической дозы просидола (разовая 20–40 мг, суточная 60–200 мг) не опасны, при необходимости хорошо поддаются медикаментозной коррекции и нивелируются в течение первой недели приема препарата.

Просидол в сублингвальных таблетках представляет разумную альтернативу традиционному промедолу в виде таблеток внутрь и инъекций благодаря универсальной неинвазивной лекарственной форме и лучшей переносимости терапии при аналогичном анальгетическом эффекте.

Просидол в сублингвальных таблетках обладает основными свойствами, предъявляемыми современной медициной к опиоидным для терапии хронической раковой боли: он эффективен, безопасен, лучше, чем другие наркотики переносится пациентами, удобен для самостоятельного применения тяжелобольными в амбулаторных и домашних условиях. Недостатком просидола буккального является кратковременность эффекта (в среднем 4 ч).

В заключение следует сказать, что производство просидола возобновлено на ГосЗМП, уже произведено достаточное его количество для оптовых закупок, и после утверждения структуры цены в начале 2015 года мы сможем получить этот препарат и применять его для терапии боли.

Список литературы:

1. Обезболивание при раке и паллиативное лечение: доклад комитета экспертов ВОЗ [Доклад]. - Женева : Всемирная организация здравоохранения, 1992. - стр. 76.
2. Обезболивание при раке. - Женева : Всемирная организация здравоохранения, 1992. - стр. 76.
3. Осипова Н.А., Новиков Г.А., Прохоров Б.М. Хронический болевой синдром в онкологии [Книга]. - М : Медицина, 1998. - стр. 187.
4. Осипова Н.А., Новиков Г.А., Прохоров Б.М., и др. Фармакотерапия хронического болевого синдрома у онкологических больных // Пособие для врачей. - М : МЗ РФ, 1997 г. - стр. 27.
5. Журбанов Б.А., Пралиев К.Д., Нурмухаметова Б.И., и др. Буккальные лекарственные формы анальгетика просидола [Журнал] // Хим.-фармац. журн. - 1993 г. - Т. 8. - стр. 38-40.
6. Хиленко Ж.Н., Моисеева Л.М. Просидол - новое лекарственное средство. Фармакология, клиника // Сб. науч. труд. «Патофизиология и фармакология боли». - М : [б.н.], 1993 г. - стр. 149.
7. Абузарова Г.Р. Оригинальный отечественный опиоид просидол в лечении болевых синдромов [Журнал] // Анестезиология и реаниматология. - 2001 г. - Т. 5. - стр. 74-77.
8. Абузарова Г.Р. Просидол в лечении хронического болевого синдрома у онкологических больных // Автореф. дисс. канд. мед. наук. - М : [б.н.], 2001 г.
9. Новиков Г.А. Основы паллиативной помощи онкологическим больным с хронической болью // Автореф. дисс. доктора мед. наук. - М : [б.н.], 1994 г.
10. Бабаян Э.А., Гаевский А.В., Бардин Е.В. Правовые аспекты оборота наркотических, психотропных, сильнодействующих, ядовитых веществ и прекурсоров. Нормативные документы. Методические материалы. Ответы на вопросы [Книга]. - М : Международный центр финансово-экономического развития, 2000. - стр. 440.
11. Осипова Г.Р., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы клинического применения наркотических и ненаркотических анальгетических средств при острой и хронической боли // Методические указания МЗ и СР РФ. - М : [б.н.], 2005 г. - стр. 80.
12. Брюзгин В.В. Хронический болевой синдром у онкологических больных [Книга]. - М : Сб. науч. трудов «Патофизиология и фармакология боли», 1993. - стр. 61.
13. Брюзгин В.В., Стрелкова Р.М. Новый отечественный анальгетик просидол и его место в лечении хронической боли у онкологических больных [Раздел книги] // Сб. науч. трудов «Новое в онкологии». - Воронеж : [б.н.], 1997. - Т. 2. - стр. 212-215.
14. Брюзгин В.В. Новые возможности и перспективы лечения хронического болевого синдрома у онкологических больных [Журнал] // Фарматека. - 1998 г. - Т. 2. - стр. 34-35.
15. Исакова М.Е., Павлова З.В. Лечение болевого синдрома у онкологических больных [Книга]. - М : Медицина, 1980. - стр. 128.
16. Исакова М.Е., Павлова З.В., Лактионов К.П. Просидол - новый перспективный анальгетик в онкологии [Журнал] // Впервые в медицине. - 1995 г. - Т. 1. - стр. 34.
17. Исакова М.Е., Павлова З.В., Цирихов С.М., Глазова Л.В. Новый анальгетик центрального действия просидол в онкологии [Конференция] // Тез. докл. 1-го Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - 1992. - стр. 145.
18. Куриленко В.М., Михайлова Н.Н., Слепушкин В.Д., Уланова Е.В. Изучение новой лекарственной формы просидола на экспериментальной модели травматического шока [Конференция] // Тез. докл. Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины катастроф». - Новосибирск : [б.н.], 1994. - стр. 56-57.
19. Лукьянова М.С., Баева Т.Н., Иванова Р.А. Фармакокинетика и распределение просидола в тканях органов экспериментальных животных [Конференция] // Тез. докл. 2-й конференции Российской ассоции по изучению боли, 12-15 сент. 1995 г. - М : [б.н.], 1995. - стр. 203-204.
20. Моисеева Л.М., Мальцева Л.Ф., Романова Т.В. и др. Изучение специфической активности и токсичности просидола на неполовозрелых животных [Конференция] // Тез. докл. 2-й конференции Российской ассоции по изучению боли, 12-15 сент. 1995 г. - М : [б.н.], 1995. - стр. 308-309.
21. Моисеева Л.М., Хиленко Ж.Н., Куриленко В.М. и др. Фармакологическое изучение новой лекарственной формы просидола для буккального применения [Раздел книги] // Сб. науч. труд. «Патофизиология и фармакология боли». - М : [б.н.], 1993. - стр. 142.
22. Брянская А.П. Лечение хронического болевого синдрома просидолом у больных с ишемическими болями в нижних конечностях // Автореф. дисс. канд. мед. наук. - СПб : [б.н.], 1995 г.
23. Брянская Ф.П., Страшнов В.И., Дубиткайтис А.Ю. Оценка болеутоляющего действия просидола при купировании хронического болевого синдрома в дооперационном периоде у больных с ишемическими болями в нижних конечностях [Конференция] // Тез. докл. 2-й конференции Российской ассоции по изучению боли, 12-15 сент. 1995 г. - М : [б.н.], 1995. - стр. 143-147.
24. Никода В.В. Применение отечественного анальгетика просидола в послеоперационном периоде [Журнал] // Анестезиология и реаниматология. - 1997 г. - Т. 5. - стр. 102-103.
25. Осипова Н.А., Новиков Г.А., Ветшева М.А., Прохоров Б.М., и др. Первый опыт применения нового отечественного наркотического анальгетика просидола в онкологии [Журнал] // Анестезиология и реаниматология. - 1994 г. - Т. 4. - стр. 53-57.
26. Поляков В.С. Просидол - новый высокоэффективный анальгетик [Журнал] // Фарматека. - 1994 г. - Т. 4. - стр. 9-11.

Информация о соавторах:

1. Алексеева Галина Сергеевна, доктор медицинских наук, заместитель генерального директора по лечебной работе ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
2. Сарманаева Регина Рашитовна, врач центра паллиативной помощи онкологическим больным ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» - филиал ФГБУ «ФМИЦ им. Герцена» Министерства Здравоохранения РФ
3. Душакова Любовь Владимировна, документовед отделения диагностики и лечения ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России и по совместительству - заведующая лабораторией кафедры Урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета Медицинского института РУДН.

References:

1. Obezbolivanie pri rake i palliativnoe lechenie: doklad komiteta jekspertov VOZ [Doklad]. - Zheneva : Vsemirnaja organizacija zdravoohraneniya, 1992. - str. 76.
2. Obezbolivanie pri rake. - Zheneva : Vsemirnaja organizacija zdravoohraneniya, 1992. - str. 76.
3. Osipova N.A., Novikov G.A., Prohorov B.M. Hronicheskiy bolevoy sindrom v onkologii [Kniga]. - M : Medicina, 1998. - str. 187.
4. Osipova N.A., Novikov G.A., Prohorov B.M., i dr. Farmakoterapiya hronicheskogo bolevogo sindroma u onkologicheskikh bol'nyh // Posobie dlja vrachej. - M : MZ RF, 1997 g. - str. 27.
5. Zhurbanov B.A., Praliev K.D., Nurmuhabetova B.I., i dr. Bukkal'nye lekarstvennye formy analgetika prosidola [Zhurnal] // Him.-farmac. zhurn. - 1993 g. - T. 8. - str. 38-40.
6. Hilenko Zh.N., Moiseeva L.M. Prosidol - novoe lekarstvennoe credstvo. Farmakologiya, klinika // Sb. nauch. trud. «Patofiziologiya i farmakologiya boli». - M : [b.n.], 1993 g. - str. 149.
7. Abuzarova G.R. Original'nyj otechestvennyj opioid prosidol v lechenii bolevykh sindromov [Zhurnal] // Anesteziologiya i reanimatologiya. - 2001 g. - T. 5. - str. 74-77.
8. Abuzarova G.R. Prosidol v lechenii hronicheskogo bolevogo sindroma u onkologicheskikh bol'nyh // Avtoref. diss. kand. med. nauk. - M : [b.n.], 2001 g.
9. Novikov G.A. Osnovy palliativnoj pomoshhi onkologicheskim bol'nym s hronicheskoy bol'ju // Avtoref. diss. doktora med. nauk. - M : [b.n.], 1994 g.
10. Babajan Je.A., Gaevskij A.V., Bardin E.V. Pravovye aspekty oborota narkoticheskikh, psihotropnykh, sil'nodejstvujushhih, jadovitykh veshhestv i prekursorov. Normativnye dokumenty. Metodicheskie materialy. Otvet na voprosy [Kniga]. - M : Mezhdunarodnyj centr finansovo-jekonomicheskogo razvitiya, 2000. - str. 440.
11. Osipova G.R., Abuzarova G.R., Petrova V.V. Principy klinicheskogo primeneniya narkoticheskikh i nenarkoticheskikh anal'geticheskikh sredstv pri ostroj i hronicheskoy boli // Metodicheskie ukazaniya MZ i SR RF. - M : [b.n.], 2005 g. - str. 80.
12. Brjuzgin V.V. Hronicheskiy bolevoy sindrom u onkologicheskikh bol'nyh [Kniga]. - M : Sb.nauch.trudov «Patofiziologiya i farmakologiya boli», 1993. - str. 61.
13. Brjuzgin V.V., Strelkova R.M. Novyj otechestvennyj analgetik prosidol i ego mesto v lechenii hronicheskoy boli u onkologicheskikh bol'nyh [Razdel knigi] // Sb.nauchn.trudov «Novoe v onkologii». - Voronezh : [b.n.], 1997. - T. 2. - str. 212-215.
14. Brjuzgin V.V. Novye vozmozhnosti i perspektivy lecheniya hronicheskogo bolevogo sindroma u onkologicheskikh bol'nyh [Zhurnal] // Farmateka. - 1998 g. - T. 2. - str. 34-35.
15. Isakova M.E., Pavlova Z.V. Lechenie bolevogo sindroma u onkologicheskikh bo'nyh [Kniga]. - M : Medicina, 1980. - str. 128.
16. Isakova M.E., Pavlova Z.V., Laktionov K.P. Prosidol – novyj perspektivnyj analgetik v onkologii [Zhurnal] // Vpervye v medicine. - 1995 g. - T. 1. - str. 34.
17. Isakova M.E., Pavlova Z.V., Cirihev S.M., Glazova L.V. Novyj analgetik central'nogo dejstviya prosidol v onkologii [Konferencija] // Tez. dokl. 1-go Rossijskogo nacial'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo». - 1992. - str. 145.
18. Kurilenko V.M., Mihajlova N.N., Slepishkin V.D., Ulanova E.V. Izuchenie novoj lekarstvennoj formy prosidola na jeksperimental'noj modeli travmaticheskogo shoka [Konferencija] // Tez. dokl. Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Aktual'nye voprosy mediciny katastrof». - Novosibirsk : [b.n.], 1994. - str. 56-57.
19. Luk'janova M.S., Baeva T.N., Ivanova R.A. Farmakokinetika i raspredelenie prosidola v tkanjah organov jeksperimenta'nyh zhivotnyh [Konferencija] // Tez. dokl. 2-j konferencii Rossijskoj asscii po izucheniju boli, 12-15 sent. 1995 g. - M : [b.n.], 1995. - str. 203-204.
20. Moiseeva L.M., Mal'ceva L.F., Romanova T.V. i dr. Izuchenie specificheskoy aktivnosti i toksichnosti prosidola na nepolovozrelykh zhivotnyh [Konferencija] // Tez. dokl. 2-j konferencii Rossijskoj asscii po izucheniju boli, 12-15 sent. 1995 g. - M : [b.n.], 1995. - str. 308-309.
21. Moiseeva L.M., Hilenko Zh.N., Kurilenko V.M. i dr. Farmakologicheskoe izuchenie novoj lekarstvennoj formy prosidola dlja bukkal'nogo primeneniya [Razdel knigi] // Sb.nauch.trud. «Patofiziologiya i farmakologiya boli». - M : [b.n.], 1993. - str.142.
22. Brjanskaja A.P. Lechenie hronicheskogo bolevogo sindroma prosilom u bol'nyh u bol'nyh s ishemicheskimi boljami v nizhnih konechnostjah // Avtoref. diss. kand. med. nauk. - SPb : [b.n.], 1995 g.
23. Brjanskaja F.P., Strashnov V.I., Dubitkajis A.Ju. Ocenka boleutoljajushhego dejstviya prosidola pri kupirovanii hronicheskogo bolevogo sindroma v dooperacionnom periode u bol'nyh s ishemicheskimi boljami v nizhnih konechnostjah [Konferencija] // Tez. dokl. 2-j konferencii Rossijskoj asscii po izucheniju boli, 12-15 sent. 1995 g. - M : [b.n.], 1995. - str. 143-147.
24. Nikoda V.V. Primenenie otechestvennogo anal'getika prosidola v posleoperacionnom periode [Zhurnal] // Anesteziologiya i reanimatologiya. - 1997 g. - T. 5. - str. 102-103.
25. Osipova N.A., Novikov G.A., Vetsheva M.A., Prohorov B.M., i dr. Pervyj opyt primeneniya novogo otechestvennogo narkoticheskogo analgetika prosidola v onkologii [Zhurnal] // Anesteziologiya i reanimatologiya. - 1994 g. - T. 4. - str. 53-57.
26. Poljakov V.S. Prosidol – novyj vysokoeffektivnyj analgetik [Zhurnal] // Farmateka. - 1994 g. - T. 4. - str. 9-11.

Informacion about co-authors:

1. Alekseeva Galina Sergeevna, MD, deputy director for clinical work, of P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute of the P.A. Herzen Federal Medical Research Center of Ministry of Health, Russian Federation
2. Sarmanaeva Regina Rashitovna, physician of center of oncological palliative care of P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute of the P.A. Herzen Federal Medical Research Center of Ministry of Health, Russian Federation
3. Dushakova Lybov Vladimirovna, separation, document the diagnosis and treatment Moscow Oncology Institute of the Hertsen FMRC MH RF, Head of the Laboratory of the Department of Urology and Surgical Nephrology oncurology with the course of the Medical Faculty of the Medical Institute of People's Friendship University.



Ключевые слова:

немелкоклеточный рак легкого, хирургическое и комбинированное лечение, факторы прогноза

Keywords:

non-small cell lung cancer, surgical and combined treatment, prognostic factors

Для корреспонденции:

Колбанов Константин Иванович,
доктор медицинских наук, старший научный
сотрудник торакального отделения отдела
торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ
им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ
им. П. А. Герцена» Минздрава России
Адрес: 125284, Российская Федерация, Москва,
2-й Боткинский проезд, д. 3.
Телефон: +7 (916) 503-29-05,
e-mail: kolbanovf@yandex.ru
Статья поступила 15.11.2014
Принята к печати 12.12.2014

For correspondence:

Kolbanov Konstantin Ivanovich,
MD, senior researcher of thoracic department of
thoracoabdominal division Moscow Oncology Institute
of the Hertsen FMRC MH RF
3, 2 Botkinskiy proezd, Moscow,
Russian Federation, Moscow
Tel: +7 (916) 503-29-05,
e-mail: kolbanovf@yandex.ru

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Колбанов К.И., Трахтенберг А.Х., Пикин О.В., Рябов А.Б., Глушко В.А.

МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России
(Москва, Российская Федерация)
125284, Российская Федерация, Москва, 2-ой Боткинский проезд, дом 3

Резюме:

Цель исследования. Изучение отдаленных результатов лечения больных резектабельным немелкоклеточным раком легкого с использованием хирургического метода позволило уточнить факторы прогноза.

Материалы и методы. Проведен анализ хирургического и комбинированного лечения 1420 больных немелкоклеточным раком легкого. У 42,7% пациентов регионарные метастазы не выявлены, у 28,1% — имелось поражение внутрилегочных и/или корневых узлов (N1), а у 28,9% — средостенных (N2). Радикальные операции выполнены 92,8% больным. Послеоперационные осложнения диагностированы у 22,2%. Летальность — 3,0%.

Основные результаты. Общая пятилетняя выживаемость больных после радикального лечения составила $42,0 \pm 1,6\%$, паллиативного — $19,8 \pm 3,3\%$. При радикальном лечении более 5 лет пережили $65,0 \pm 3,6\%$ больных IA стадии, $54,5 \pm 3,4\%$ — IB, $49,0 \pm 5,2\%$ — IIA, $40,8 \pm 4,0\%$ — IIB, $18,8 \pm 2,5\%$ — IIIA и $13,4 \pm 5,8\%$ — IIIB. У больных с N0 отдаленные результаты лечения были выше при плоскоклеточном раке ($62,1 \pm 3,5\%$), чем аденогенном ($52,5 \pm 4,6\%$ $p=0,048$) и крупноклеточном ($45,5 \pm 7,7\%$, $p=0,008$) и в целом составили $58,4 \pm 2,4\%$. Показатели пятилетней выживаемости после радикального комбинированного лечения у больных при N+ были ниже ($30,9 \pm 2,3\%$) и зависели от уровня поражения узлов (N1 или N2), заинтересованности зон средостения, морфологической структуры опухоли, а также объема операции.

Заключение. Радикальное хирургическое и комбинированное лечение (с послеоперационной лучевой терапией) может быть проведено большинству больных резектабельным немелкоклеточным раком легкого с удовлетворительными отдаленными результатами. Основными факторами прогноза следует считать характер лечения, стадию заболевания, особенно состояние регионарных внутригрудных лимфатических узлов. К дополнительным неблагоприятным прогностическим факторам у больных при N0 относится аденогенный и крупноклеточный морфологический тип рака, при N1 — величина опухоли T4 и крупноклеточный рак, а N2 — метастазы в нескольких или всех зонах средостения и объеме операции билобэктомия.

SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH RESECTABLE NON SMALL CELL LUNG CANCER

Kolbanov K.I., Trakhtenberg A.Kh., Pikin O.V., Glushko V.A., Ryabov A.B.

Moscow Oncology Institute of the Hertsen FMRC MH RF (Moscow, Russian Federation)
3, 2 Botkinskiy proezd, 125284, Russian Federation, Moscow

Abstract:

Objective. Study based on long-term results of treatment of patients with resectable non-small cell lung cancer using surgical method specified prognostic factors.

Materials and methods. The analysis of surgical and multimodal treatment in 1420 patients with NSCLC. In 42.7% of patients metastases in the lymph nodes were absent in 28.1% revealed bronchopulmonary defeat and root nodes (N1),

while 28.9% - mediastinal (N2). Radical surgery performed 92.8% of patients. Postoperative complications were diagnosed in 22.2%. The case fatality rate - 3.0%.

Results. The overall five-year survival of patients after radical treatment was $42,0 \pm 1,6\%$, palliative - $19,8 \pm 3,3\%$. When radical treatment for more than 5 years experienced a $65,0 \pm 3,6\%$ of patients with stage IA, $54,5 \pm 3,4\%$ - IB, $49,0 \pm 5,2\%$ - IIA, $40,8 \pm 4,0\%$ - IIB, $18,8 \pm 2,5\%$ - IIIA and $13,4 \pm 5,8\%$ - IIIB. In patients with N0 long-term results of treatment amounted to $58,4 \pm 2,4\%$, were higher in squamous cell carcinoma ($62,1 \pm 3,5\%$), than adenocarcinoma ($52,5 \pm 4,6\%$ $p = 0.048$) and large-cancer ($45,5 \pm 7,7\%$, $p = 0.008$). Indicators of five-year survival after radical combined treatment in patients with N + were lower ($30,9 \pm 2,3\%$) and depended on the

level of the lesion nodes (N1 or N2), interest areas of the mediastinum, the morphological structure of the tumor, as well as the volume of transactions.

Conclusions. Radical surgical and combined treatment (with postoperative radiotherapy) can be carried out by most of the patients with resectable non-small cell lung cancer with satisfactory long-term results. The main prognostic factors should be considered the type of the treatment, stage of disease, especially the state of regional hilar lymph nodes. Additional adverse prognostic factor in patients with N0 is adenogenous and macrocellular morphological type of cancer, at N1 - T4 tumors and macrocellular carcinoma, and N2 - Metastasis in some or all areas of the mediastinum and the volume of surgery - bilobectomy.

Введение

Рак лёгкого — наиболее распространённое в мировой популяции злокачественное новообразование.

По данным статистических отчетов за 2013 год в России зарегистрированы 56051 больных с впервые выявленной злокачественной опухолью трахеи, бронхов и легких. Среди мужчин, страдающих злокачественными опухолями различных локализаций, данная патология составила 18,4%, а среди женщин — 3,8%. Удельный вес пациентов с I стадией заболевания составил 11,1%, со II — 14,5%, III — 31,5% и IV — 39,4%. Противоопухолевое радикальное лечение в отчетном году завершено у 12926 (23,0%) больных, из них хирургический метод применен у 53,1% пациентов, комбинированный и комплексный — у 41,0%, химиолучевой — у 5,9% [1].

Общепризнанным, стандартизированным методом лечения больных с резектабельными формами немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), дающим реальные перспективы излечения, является хирургический [2,3]. Использование консервативных методов противоопухолевого лечения в комбинации с радикальной операцией улучшает отдаленные результаты при местно-распространенных стадиях заболевания [4,5,6,7].

Общероссийских статистических показателей выживаемости больных раком легкого с учетом метода лечения или стадии заболевания нет. В целом более 5 лет переживают 39,3% больных от числа стоящих на учете в конце года анализируемого периода [1].

Имеющиеся научные публикации отдельных центров по оказанию специализированной и высокотехнологичной онкологической помощи позволяют судить об эффективности применяемых методов лечения в отдельно взятых учреждениях или географических регионах. К факторам, влияющим на прогноз лечения, принято относить морфологический тип опухоли, ее размер, состояние регионарных лимфатических узлов, наличие гематогенных метастазов.

По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина, на отдаленные результаты лечения 2365 радикально оперированных больных НМРЛ достоверно влияли степень радикальности вмешательства, дифференцировка плоскоклеточного рака и возраст пациентов. Основным фактором прогноза

остается распространенность опухолевого процесса: пятилетняя выживаемость пациентов с I стадией заболевания составила 48,8%, со II — 32,4% и III — 21,0% [8].

Применение послеоперационной лучевой терапий у 2464 больных НМРЛ с метастазами во внутригрудных лимфатических узлах существенно не повлияло на отдаленные результаты. Полученные показатели лечения в РНЦ Рентгенодиагностики свидетельствуют о лучшей выживаемости больных при поражении узлов группы N1 (39,8%), нежели N2 (5,5%) [9].

Цель исследования

Оценить отдаленные результаты лечения больных резектабельным немелкоклеточным раком легкого с использованием хирургического метода. Уточнить значимые факторы прогноза.

Материалы и методы

В анализ включено 1420 больных немелкоклеточным раком легкого, оперированных в МНИОИ им П.А. Герцена с 1980 по 2008 гг. (пробные торакотомии не учитывали). Большую часть оперированных составили мужчины (89,8%), средний возраст которых 59 лет. Опухоль одинаково часто локализовалась в правом и левом легком: у 720 (50,7%) и у 700 (49,3%) больных соответственно. В целом чаще (55,6%) диагностировали периферическую клинично-анатомическую форму опухоли, которая преобладала среди пациентов с относительно ранними стадиями (66,7%) заболевания, у женщин (87,1%). По данным послеоперационного гистологического исследования у 607 (42,7%) пациентов метастазы во внутригрудных лимфатических узлах отсутствовали, у 399 (28,1%) было поражены только внутрилегочные и/или корневые, а у 411 (28,9%) — средостенные (табл. 1.).

В соответствии с Международной гистологической классификации (2004 г) у 63,7% больных опухоль легкого была представлена плоскоклеточным, у 23,7% — аденогенным, у 7,3% — крупноклеточным, у 3,6% — диморфным (адено-плоскоклеточным) и у 1,7% — редкими формами рака бронхиальных желез (мукоэпидермоидный и аденокистозный).

Радикальные операции выполнены у 1318 (92,8%) больных. Комбинированный характер вмешательства потребовался 503 (35,4%) больным: резекцию соседних структур и органов осуществляли чаще при пневмонэктомии (48,0%), чем при лоб/билобэктомии (27,7%). Всем больным обязательно выполняли медиастинальную лимфаденэктомию.

Послеоперационные осложнения диагностированы у 315 (22,2%) больных, у части из них имелось сочетание нескольких. Летальность составила 3,0%.

Статистический анализ данных был нами проведен с помощью программы SPSS, версия 19 (USA).

При отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах (N0) и радикальной операции (R0) дополнительное противоопухолевое лечение не проводили (n=559).

Показанием к комбинированному лечению, как и большинство исследователей, несмотря на радикальный характер операции, считали наличие метастазов во внутригрудных лимфатических узлах (N1, N2). В качестве второго этапа лечения применяли дистанционную лучевую терапию с дневным дроблением дозы до СОД 46 Гр.

С учетом послеоперационной летальности, возникших осложнений и общего неудовлетворительного состояния отдельных пациентов план комбинированного лечения был реализован у 608 радикально оперированных. У 334 из них метастазы локализовались только во вну-

тригочных и/или корневых лимфатических узлах (N1), а у 274 — в средостенных (N2).

Таким образом, радикальное лечение выполнено у 1167 (82,2%), паллиативное — у 210 пациентов. В последней группе 64 (30,5%) больным после паллиативных операций проведена лучевая терапия по радикальной программе на остаточную (край резекции, неудаленные лимфатические узлы) опухоль.

Результаты исследования

В целом общая выживаемость больных после радикального лечения составила (n=1167) составила $42,0 \pm 1,6\%$, паллиативного (n=210) — $19,8 \pm 3,3\%$.

Стадия заболевания на сегодняшний день остается основным прогностическим фактором радикального лечения. Общая 5-летняя выживаемость больных НМРЛ IA стадии составила $65,0 \pm 3,6\%$; IB — $54,5 \pm 3,4\%$; IIA — $49,0 \pm 5,2\%$; IIB — $40,8 \pm 4,0\%$; IIIA — $18,8 \pm 2,5\%$ и IIIB — $13,4 \pm 5,8\%$ (рис. 1).

Статистически значимое снижение показателей по отношению к IA стадии наблюдается при IIA ($p=0,017$, $OR=1,549$, 95%ДИ 1,080–2,221), IIB ($p=0,001$, $OR=1,673$, 95%ДИ 1,242–2,252), IIIA ($p<0,001$, $OR=3,809$, 95%ДИ 2,934–4,945), IIIB ($p<0,001$, $OR=4,511$, 95%ДИ 3,053–6,844).

Общая пятилетняя выживаемость больных НМРЛ при отсутствии метастазов в лимфатических узлах (T1–

Таблица 1

Характеристика больных НМРЛ с учетом стадии* и клинко-анатомической формы заболевания (*Международная классификация по системе TNM, 2002г).

Стадия	Число больных		
	Абс. число, (%)	Клинко-анатомическая форма	
		Центральная	Периферическая
I стадия	550 (38,7)	183 (33,3)	367 (66,7)
IA - T1N0M0	258	108	150
IB - T2N0M0	292	75	217
II стадия	377 (26,6)	202 (53,6)	175 (46,4)
IIA - T1N1M0	114	86	28
IIB	263	116	147
- T2N1M0	216	96	120
- T3N0M0	47	20	27
III стадия	493 (34,7)	245 (49,7)	248 (50,3)
IIIA	423	204	219
- T1N2M0	83	54	29
- T2N2M0	225	75	150
- T3N1M0	47	38	9
- T3N2M0	68	37	31
IIIB	70	41	29
- T4N0M0	11	3	8
- T4N1M0	23	16	7
- T4N2M0	36	22	14
ВСЕГО	1420 (100)	630 (44,4)	790 (55,6)

4N0 M0) после радикального хирургического лечения составила $58,4 \pm 2,4\%$: при T1— $65,0 \pm 3,6\%$, T2— $54,5 \pm 3,4\%$, T3— $51,5 \pm 9,2\%$, T4— $42,9 \pm 22,4\%$. Несмотря на имеющиеся статистически достоверные различия ($t \geq 1,95$) показателей при T1N0M0 и T2N0M0 многофакторный анализ не подтвердил данную зависимость. Однако, в ходе углубленного логистического анализа этих групп больных с учетом клинко-анатомической формы было установлено достоверное влияние критерия T на отдаленные результаты у больных периферическим раком: более 5 лет при T1 пережили $67,1 \pm 4,7\%$, T2— $53,1 \pm 3,9\%$ ($p=0,049$, OR=1,468, 95%ДИ 1,002–2,153) больных. Показатели при центральном раке были недостоверны — $62,2 \pm 5,6\%$ и $58,6 \pm 7,0\%$ ($p=0,968$, OR=1,011, 95%ДИ 0,577–1,772) соответственно. Полученные различия зависимостей могут быть обусловлены большей неоднородностью пациентов по размеру периферического очага T2 (более 3 см, т.е. и более 10 см. по использованной классификации), чем уровню поражения бронха.

С учетом гистологического типа рака показатели пятилетней выживаемости у больных с N0 были в целом выше при плоскоклеточном раке ($62,1 \pm 3,5\%$), чем аденогенном ($52,5 \pm 4,6\%$, $p=0,048$, OR=1,387, 95%ДИ 0,982–1,846) и особенно крупноклеточном ($45,5 \pm 7,7\%$, $p=0,008$, OR=1,840, 95%ДИ 1,168–2,767).

Прогрессирование заболевания в группе радикально оперированных при T1–4N0M0 ($n=559$) выявлено у 26,6% больных. Внутригрудной рецидив диагностирован у 12,1%, отдаленный метастаз — у 12,8% и их сочетание — у 1,6%. Отмечена тенденция к увеличению случаев прогрессирования НМРЛ при локализации в верхних долях легких, по отношению к нижним: 29,6% и 19,7% соответственно ($t \geq 1,95$, $P=0,030$, OR=0,599, 95%CI 0,377–0,952). По данным многофакторного анализа худший прогноз выявлен у больных крупноклеточным (прогрессирование у $47,4 \pm 7,5\%$, $p<0,001$ OR=4,336, 95%ДИ 2,139–8,791) и аденогенным ($34,4 \pm 3,9\%$, $p<0,001$, OR=2,543, 95%ДИ

1,590–4,392) раком, чем плоскоклеточным (у $20,8 \pm 2,2\%$).

Общая пятилетняя выживаемость 608 больных НМРЛ (N+) после радикального комбинированного лечения составила $30,9 \pm 2,3\%$, что достоверно ниже таковой при N0 ($p<0,05$). В отличие от пациентов с N0 величина опухоли оказывала влияние на результаты: при T1 более 5 лет пережили $38,9 \pm 4,3\%$, T2— $29,3 \pm 3,1\%$, T3— $28,6 \pm 6,6\%$ и T4— $4,2 \pm 4,1\%$ ($p<0,001$, OR=2,804, 95%ДИ 1,915–4,820) пациентов.

В группе больных с внутригрудными метастазами получены более высокие показатели отдаленных результатов у больных при N1, нежели N2 как в целом ($39,60 \pm 3,0\%$ и $16,6 \pm 2,5\%$, $p<0,001$, OR=5,358, 95%ДИ 3,084–9,306), так и с учетом величины опухоли (рис. 2). Более 5 лет пережили при T1— $49,8 \pm 5,5\%$ и $20,2 \pm 6,0\%$ ($p=0,003$, OR=1,968, 95%ДИ 1,268–4,113); T2— $36,9 \pm 4,6\%$ и $21,6 \pm 4,1\%$ ($p<0,001$, OR=2,025, 95%ДИ 1,513–2,720); T3— $40,8 \pm 5,0\%$ и $21,2 \pm 7,4\%$ ($p=0,001$, OR=3,396, 95%ДИ 1,702–6,779) и T4—0% и 8,3% ($p>0,05$) больных соответственно.

К неблагоприятным факторам выживаемости больных с N+ можно отнести крупноклеточный рак ($p<0,001$, OR=2,131) и объем операции — билобэктомия ($p=0,007$, OR=1,931). Так, более 5 лет пережили $33,2 \pm 2,9\%$ пациентов плоскоклеточным раком, $33,7 \pm 4,8\%$ — аденокарциномой, $11,3 \pm 5,2\%$ — крупноклеточным, $18,2 \pm 9,4\%$ — адено-плоскоклеточным и $45,0 \pm 18,8\%$ — мукоэпидермоидным. У больных, перенесших пневмонэктомию, одноименный показатель выше ($25,1 \pm 3,1\%$), чем билобэктомии ($14,7 \pm 7,1\%$), но ниже, чем лобэктомии ($38,8 \pm 3,5\%$).

При метастазах в средостенных лимфатических узлах (N2) отдаленные результаты лечения были достоверно выше при поражении одной анатомической зоны ($26,5 \pm 4,3\%$), чем нескольких ($14,5 \pm 4,5\%$, $p<0,001$, OR=1,829, 95%ДИ 1,391–2,670) или всех (0%, $p=0,001$, OR=2,435, 95%ДИ 1,675–6,607).

В группе радикального комбинированного лечения с адъювантной лучевой терапией (T1–4N1–2M0, $n=608$) прогрессирование заболевания зафиксировано у 50,9% пациентов: внутригрудной рецидив — у 18,2%, отдаленный метастаз — у 28,9% и их сочетание — у 3,7% больных. При многофакторном анализе подтверждена зависимость прогрессирования НМРЛ от характера и уровня поражения лимфатических узлов (N1— $39,2 \pm 2,6\%$, N2— $65,3 \pm 2,8\%$, $p=0,000$, OR=2,770, 95%ДИ 2,019–4,034), величины первичной опухоли (T1— $46,9 \pm 3,9\%$, T4— $85,7 \pm 6,0\%$, $p=0,001$, OR=6,637, 95%ДИ 2,244–21,221) и ее морфологического типа (плоскоклеточный рак — $47,2 \pm 2,5\%$, крупноклеточный — $78,2 \pm 6,0\%$, $p=0,001$, OR=4,128, 95%ДИ 1,767–8,049).

Отдаленные результаты у больных с паллиативным лечением также разноречивы, так у больных получавших дополнительную лучевую терапию ($n=64$) после нерадикальной операции пятилетняя выживаемость составила $29,6 \pm 7,1\%$, не получавших ($n=36$) — $10,5 \pm 6,6\%$. У пациентов после радикальных операций, но не получивших дополнительное противоопухолевое лечение при N+ ($n=110$) пятилетняя выживаемость составила $17,4 \pm 4,3\%$: при N1— $37,0 \pm 8,4\%$, а в средостенных (N2) — $2,5 \pm 2,4\%$ ($P=0,045$, OR=4,404, 95%CI 2,373–8,567).

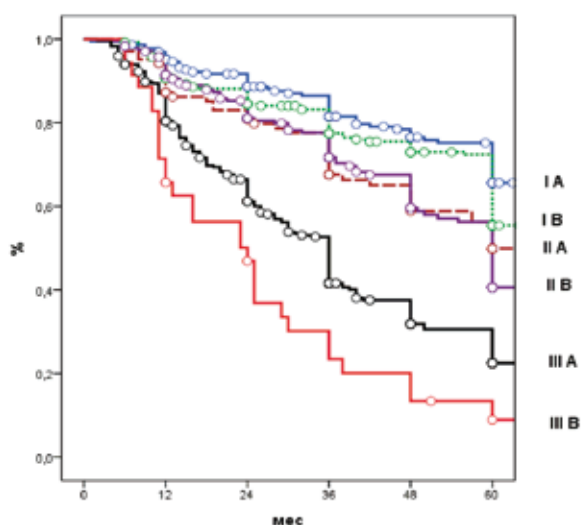


Рисунок 1. Отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения больных НМРЛ с учетом стадии

Обсуждение и выводы

Отдаленные результаты хирургического лечения у больных без метастазов в регионарных лимфатических узлах при IA стадии (T1N0M0) колеблются от 63% до 80% [10,11], IB (T2N0M0) от 44% до 72% [12,11] и IIB (T3N0M0) от 35% до 43,9% [13, 14]. Разброс показателей в пределах даже одной стадии может быть обусловлен неоднородностью групп больных как в пределах символа «Т» по международной классификации TNM шестого пересмотра, так и с учетом морфологического типа НМРЛ. Вростание опухоли в соседние структуры снижает результаты лечения, приближая их к таковым у больных при T1–2N1 M0, составляя 32–52% [10,15]. Независимым прогностическим фактором в данной группе больных может оказаться уровень поражения лимфатических узлов: при метастазах только в бронхопульмональных узлах более 5-ти лет переживает 53–64%, а в бронхопульмональных и корневых уже 21–49% [16,17].

Состояние лимфатических узлов — один из предикторов отдаленных результатов лечения. По данным Okada M. с соавт. (2005), лучшие показатели хирургического лечения больных НМРЛ получены при метастазах в узлах N1 нежели N2 (50,8%, 16,7% соответственно) [18].

Отмечается существенный разброс (9–35%) показателей хирургического (комбинированного) лечения больных НМРЛ с метастазами в средостенных узлах [19,20,21].

При углубленном анализе выживаемости группы больных с N+ установлено, что при поражении внутрилегочных узлов пятилетняя выживаемость составила 60,1%, внутрилегочных и корневых — 38,8%, нижних средостенных — 24,8%, верхних — 0% [18]. Некоторые исследователи проводят количественную оценку пораженных средостенных лимфатических узлов, что по их мнению коррелирует с отдаленными результатами. При метастазах в одном узле более 5 лет переживают 41,6% больных, двух и более — 35,3% и 0% соответственно, при

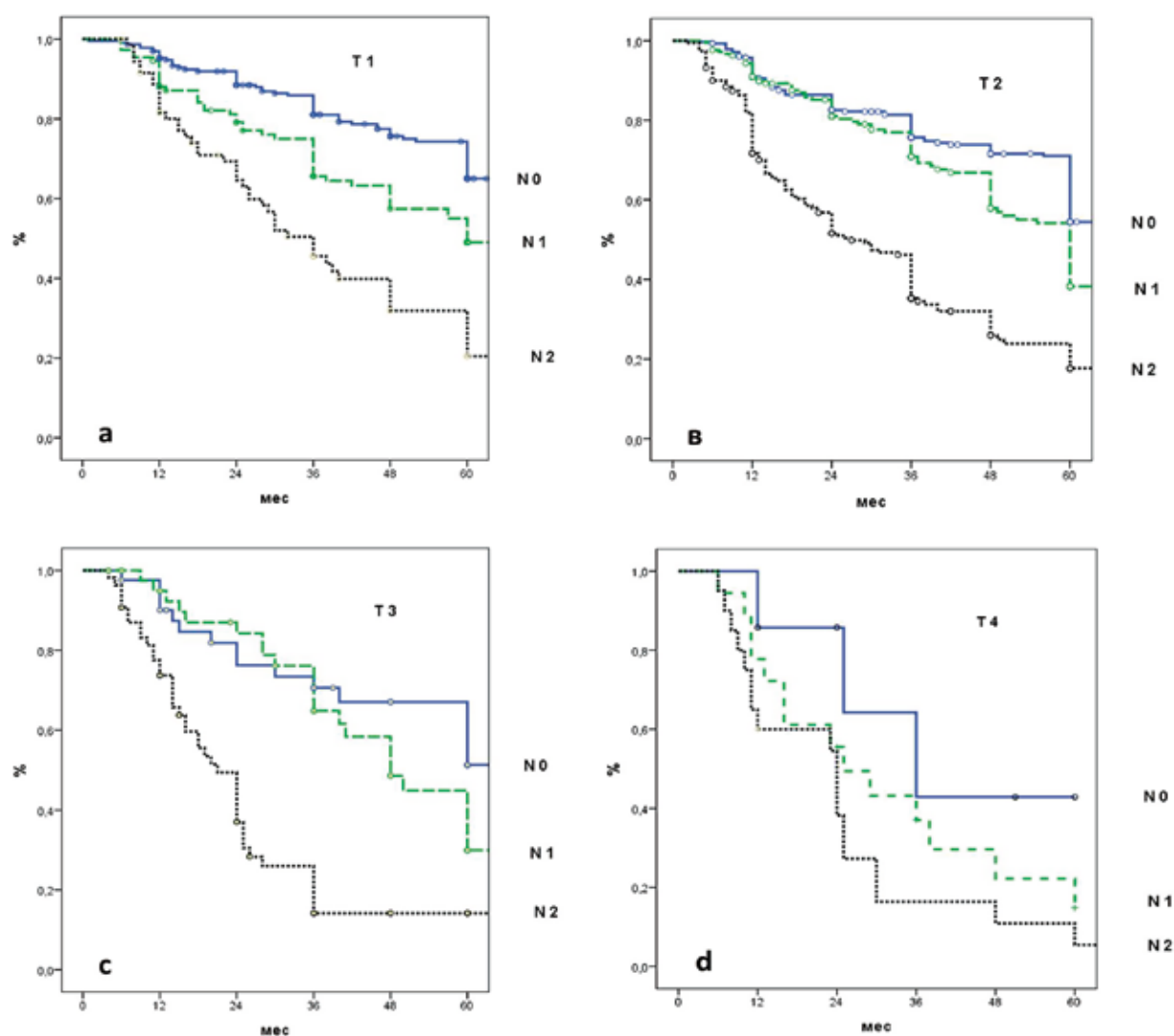


Рисунок 2. Отдаленные результаты радикального лечения больных НМРЛ с учетом величины опухоли и характера регионарного метастазирования: а – T1, в – T2, с – T3, d – T4.

этом общая выживаемость составляет 25,0% [22]. Другие исследователи поддерживают суждение о снижении показателей лечения с учетом зональности поражения средостенных лимфатических узлов. Так, при метастазах уже в верхних паратрахеальных узлах выживаемость снижается в два раза [23], а при массивном поражении всех групп составляет только 2% [24].

Применение лучевой терапии в адъювантном режиме у больных НМРЛ с метастазами в лимфатических узлах позволяет добиться удовлетворительных результатов [5]. Многие исследователи едины во мнении, что при N1 не наблюдается увеличения продолжительности жизни [25], а при N2 отмечено достоверное снижение частоты местного рецидива [20,26]. По данным Matsuguma H. с соавт. (2012), пятилетняя общая выживаемость при послеоперационной лучевой терапии у больных с N2 составила 53,2% (группа 1), а только хирургическом лечении (группа 2) — 27,5% ($p=0,628$) [7]. При этом показатель безрецидивной выживаемости у больных в первой группе был достоверно выше, чем во второй: 41% и 5,9% соответственно. Следует отметить, что, несмотря на радикальное лечение, у 54,3% больных с N2 диагностируют отдаленные метастазы: при комбинированном — у 49,0%, при хирургическом — у 66,4%.

При использовании полихимиотерапии в адъювантном режиме получено статистически достоверное увеличение общей и безрецидивной пятилетней выживаемости по сравнению с только хирургическим лечением у больных НМРЛ (N1–2) на 4,1% (44,5% против 40,4%, $p=0,03$) и 5,1% (39,4 против 34,3%, $p=0,03$) соответственно [27].

Применение неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) позволяет добиться 46% пятилетней выживаемости у больных НМРЛ III стадии. К неблагоприятным факторам следует отнести неудовлетворительный (менее 50%) непосредственный клинический эффект и множественные метастазы в средостенных узлах [4]. Однако, при достижении пятилетнего рубежа у 60% больных с НАХТ диагностируют местный рецидив, а у 65% — отдаленные метастазы [28].

Трехкомпонентное лечение с последовательным

применением химиолучевой терапии (2 курса платино-содержащими схемами и лучевая терапия СОД 40–46 Гр) и радикальной операцией позволило достичь 60% общей пятилетней и 57% безрецидивной двухлетней выживаемости у больных с метастазами в средостенных узлах [29].

Заключение

Радикальное хирургическое и комбинированное лечение может быть проведено большинству больных резектабельным немелкоклеточным раком легкого с удовлетворительными отдаленными результатами. Показатели пятилетней выживаемости в два раза выше при радикальном лечении, чем паллиативном в целом, что позволяет считать характер лечения одним из основных факторов прогноза.

При радикальном лечении стадия заболевания играет существенную роль в выживаемости. При отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах величина первичной опухоли существенно не оказывает прогностического влияния, значимым неблагоприятным фактором следует считать аденогенный и особенно крупноклеточный морфологический тип рака. Наличие метастазов во внутригрудных узлах ухудшает прогноз. При поражении узлов группы N1 отдаленные показатели достоверно хуже у больных с величиной опухоли T4 и крупноклеточном раке, а N2 — с метастазами в нескольких и всех зонах средостения и объеме операции билобэктомия.

Применение послеоперационной лучевой терапией при N2 позволяет добиться удовлетворительных отдаленных результатов комбинированного лечения больных НМРЛ. Учитывая крайне низкие показатели выживаемости при множественных метастазах в средостенных узлах целесообразно более тщательное дооперационное стадирование по символу N2, неоадъювантное или трехкомпонентное противоопухолевое лечение. Частота отдаленных метастазов после радикального лечения особенно при N2 заставляет шире использовать лекарственный компонент противоопухолевого воздействия в комбинированном лечении.

Информация о соавторах:

1. Трахтенберг Александр Хунович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник торакального отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России
2. Пикин Олег Валентинович, доктор медицинских наук, руководитель торакального отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России
3. Рябов Андрей Борисович, доктор медицинских наук, руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России
4. Глушко Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник торакального отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России.

Information about co-authors:

1. Trakhtenberg Aleksandr Hunovich, MD, professor, major researcher of thoracic department of thoracoabdominal division Moscow Oncology Institute of the Hertsen FMRC MH RF
2. Pikin Oleg Valentinovich, MD, head of thoracic department of thoracoabdominal division Moscow Oncology Institute of the Hertsen FMRC MH RF
3. Rjabov Andrej Borisovich, MD, head of thoracoabdominal division Moscow Oncology Institute of the Hertsen FMRC MH RF
4. Glushko Vladimir Alekseevich, senior researcher of thoracic department of thoracoabdominal division Moscow Oncology Institute of the Hertsen FMRC MH RF. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России

Список литературы:

1. Под ред. А.Д. Каприна В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году [Книга]. - М : ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. - стр. 235.
2. Трахтенберг А.Х., Колбанов К. И. Рак легкого [Book]. - М : Геотар Медиа, 2012. - п. 160.
3. Crino L., Weder W., van Meerbeeck J., Felip E. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при начальных и местнораспространенных стадиях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO) [Книга] / перев. Перевод с англ. Москва, РОНЦ им Н.Н.Блохина. - М : РОНЦ им Н.Н.Блохина, 2010.
4. Carretta A., Ciriaco P., Melloni G., Sayed I. Results of surgical treatment after neoadjuvant chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer [Journal] // World J Surg. - 2008. - Vol. 32. - pp. 2636-42.
5. Scotti V., Meattini I., Saieva C. et al. Post-operative radiotherapy in N2 non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of 175 patients [Journal] // Radiother Oncol. - 2010. - Vol. 96. - pp. 84-8.
6. Zhang X., Zhang B., Gao Y. Clinical application of adjuvant treatment after operation in patients with stage IIIA non-small cell lung cancer [Journal] // Zhongguo Fei Ai Za Zhi. - 2010. - Vol. 13. - pp. 357-62.
7. Matsuguma H., Oki I., Nakahara R. et al. Proposal of new nodal classifications for non-small-cell lung cancer bas 3d on the number and ratio of metastatic lymph nodes [Journal] // Eur J Cardiothorac Surg. - 2012. - Vol. 41. - pp. 19-24.
8. Волков С.М. Оценка эффективности и пути совершенствования хирургии немелкоклеточного рака легкого // Автореф. дис. док. мед. наук. - М : [б.н.], 2005 г. - стр. 48.
9. Харченко В.П., Хмелевский Е.В. Комбинированное и хирургическое лечение рака легкого [Конференция] // Материалы VI всероссийского съезда онкологов. - Ростов-на-Дону : [б.н.], 2005. - Т. 1. - стр. 345.
10. Van Rens M.T., de la Riviere A.B., Elbers H.R., van Den Bosch J.M. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA [Journal] // Chest. - 2000. - Vol. 117. - pp. 374-379.
11. Cerfolio R.J., Bryant A.S. Survival of patients with true pathologic stage I non-small cell lung cancer [Journal] // nn Thorac Surg. - 2009. - Vol. 88. - pp. 917-22.
12. Garcia-Yuste M., Matilla J.M., Duque J.L. et al. Surgical treatment of lung cancer: comparative assessment of the staging systems of 1986 and 1997. Results in 500 consecutive patients [Journal] // Arch Bronconeumol. - 2001. - Vol. 37. - p. 54.
13. Hayashi Y., Tomiyama I., Ishii H. et al. Prognostic assessment of the new UICC TNM classification for resected lung cancer [Journal] // Kyobu Geka. - 2000. - Vol. 53. - pp. 919-25.
14. Saito Y., Yamakawa Y., Kuriyama M. et al. Evaluation of new TNM lung cancer classification [Journal] // J Thorac Cardiovasc Surg. - 2000. - Vol. 48. - pp. 499-505.
15. Gonfiotti A., Crocetti E., Lopes Pegna A. et al. Prognostic variability in completely resected pN1 non-small-cell lung cancer [Journal] // Asian Cardiovasc Thorac Ann. - 2008. - Vol. 16. - pp. 375-80.
16. Caldarella A., Crocetti E., Comin C.E. et al. Prognostic variability among nonsmall cell lung cancer patients with pathologic N1 lymph node involvement. Epidemiological figures with strong clinical implication [Journal] // Cance. - 2006. - Vol. 107. - pp. 793-8.
17. Shimada Y., Tsuboi M., Saji H. et al. The prognostic impact of main bronchial lymph node involvement in non-small cell lung carcinoma: suggestions for a modification of the staging system [Journal] // Ann Thorac Surg. - 2009. - Vol. 88. - pp. 1583-8.
18. Okada M., Sakamoto T., Yuki T. et al. Border between N1 and N2 stations in lung carcinoma: lessons from lymph node metastatic patterns of lower lobe tumors [Journal] // J Thorac Cardiovasc Surg. - 2005. - Vol. 129. - p. 825.
19. Cerfolio R.J., Bryant A.S. Survival of patients with unsuspected N2 (stage IIIA) nonsmall-cell lung cancer [Journal] // Ann Thorac Surg. - 2008. - Vol. 86. - pp. 362-6; discussion 366-7.
20. Ma Q., Liu D., Guo Y. et al. Surgical therapeutic strategy for non-small cell lung cancer with mediastinal lymph node metastasis (N2) [Journal] // Zhongguo Fei Ai Za Zhi. - 2010. - Vol. 13. - pp. 342-8.
21. Meacci E., Cesario A., Cusumano G. et al. Surgery for patients with persistent pathologic N2 IIIA stage in non-small-cell lung cancer after induction radio-chemotherapy: the microscopic seed of doubt [Journal] // Eur J Cardiothorac Surg. - 2011. - Vol. 40. - pp. 656-63.
22. Tanaka F., Yanagihara K., Otake Y. et al. Prognostic factors in resected pathologic (p-) stage IIIA-N2, non-small-cell lung cancer [Journal] // Ann Surg Oncol. - 2004. - Vol. 11. - pp. 612-8.
23. Sakao Y., Miyamoto H., Yamazaki A. et al. Prognostic significance of metastasis to the highest mediastinal lymph node in nonsmall cell lung cancer [Journal] // Ann Thorac Sur. - 2006. - Vol. 81. - pp. 292-7.
24. Gawrychowski J., Gabriel A., Lackowska B. Heterogeneity of stage IIIA non-small cell lung cancers (NSCLC) and evaluation of late results of surgical treatment [Journal] // Eur J Surg Oncol. - 2003. - Vol. 29. - pp. 78-84.
25. Lally B.E., Zelterman D., Colasanto J.M. et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database [Journal] // J Clin Oncol. - 2006. - Vol. 24. - pp. 2998-3006.
26. Spoelstra F.O., Senan S, Le Pechoux C. et al. Lung Adjuvant Radiotherapy Trial Investigators Group. Variations in target volume definition for postoperative radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: Analysis of an international contouring study [Journal] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2010. - Vol. 76. - pp. 1106-1113.
27. Le Chevalier T., Dunant A., Arriada R. et al. Long-term results of the Internacional Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected non-small cell cancer [Journal] // J Clin Oncol. - 2008. - Vol. 26. - p. 398 (abstr 7507).
28. Betticher D.C., Hsu Schmitz S.F., Tötsch M. et al. Prognostic factors affecting long-term outcomes in patients with resected stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: 5-year follow-up of a phase II study [Journal] // Br J Cancer. - 2006. - Vol. 94. - pp. 1099-106.
29. Toyooka S., Kiura K., Shien K. et al. Induction chemoradiotherapy is superior to induction chemotherapy for the survival of non-small-cell lung cancer patients with pathological mediastinal lymph node metastasis [Journal] // Cardio Vase Thorac Surg. - 2012. - pp. 954-960.

References:

- Pod red. Kaprina A.D., Starinskogo V.V., Petrovoj G.V. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2013 godu [Kniga]. - M : FGBU «MNIIO im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii, 2014. - str. 235.
- Trahtenberg A.H., Kolbanov K. I. Rak legkogo [Book]. - M : Geotar Media, 2012. - p. 160.
- Crino L., Weder W., van Meerbeeck J., Felip E. Klinicheskie rekomendacii ESMO po diagnostike, lecheniju i nabljudeniju pri nachal'nyh i mestnorasprostranennyh stadijah nemelkokletochnogo raka legkogo (NMRL). Minimal'nye klinicheskie rekomendacii evropejskogo obshhestva medicinskoj onkologii (ESMO) [Kniga] / perev. Perevod s angl. Moskva, RONC im N.N.Blohina. - M : RONC im N.N.Blohina, 2010.
- Carretta A., Ciriaco P., Melloni G., Sayed I. Results of surgical treatment after neoadjuvant chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer [Journal] // World J Surg. - 2008. - Vol. 32. - pp. 2636-42.
- Scotti V., Meattini I., Saieva C. et al. Post-operative radiotherapy in N2 non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of 175 patients [Journal] // Radiother Oncol. - 2010. - Vol. 96. - pp. 84-8.
- Zhang X., Zhang B., Gao Y. Clinical application of adjuvant treatment after operation in patients with stage IIIa non-small cell lung cancer [Journal] // Zhongguo Fei Ai Za Zhi. - 2010. - Vol. 13. - pp. 357-62.
- Matsuguma H., Oki I., Nakahara R. et al. Proposal of new nodal classifications for non-small-cell lung cancer bas 3d on the number and ratio of metastatic lymph nodes [Journal] // Eur J Cardiothorac Surg. - 2012. - Vol. 41. - pp. 19-24.
- Volkov S.M. Ocenka jeffektivnosti i puti sovershenstvovaniya hirurgii nemelkokletochnogo raka legkogo // Avtoref. dis. dok. med. nauk. - M : [b.n.], 2005 g. - str. 48.
- Harchenko V.P., Hmelevskij E.V. Kombinirovannoe i hirurgicheskoe lechenie raka legkogo [Konferencija] // Materialy VI vsrossijskogo s#ezda onkologov. - Rostov-na-Donu : [b.n.], 2005. - T. 1. - str. 345.
- Van Rens M.T., de la Riviere A.B., Elbers H.R., van Den Bosch J.M. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA [Journal] // Chest. - 2000. - Vol. 117. - pp. 374-379.
- Cerfolio R.J., Bryant A.S. Survival of patients with true pathologic stage I non-small cell lung cancer [Journal] // nn Thorac Surg. - 2009. - Vol. 88. - pp. 917-22.
- Garcia-Yuste M., Matilla J.M., Duque J.L. et al. Surgical treatment of lung cancer: comparative assessment of the staging systems of 1986 and 1997. Results in 500 consecutive patients [Journal] // Arch Bronconeumol. - 2001. - Vol. 37. - p. 54.
- Hayashi Y., Tomiyama I., Ishii H. et al. Prognostic assessment of the new UICC TNM classification for resected lung cancer [Journal] // Kyobu Geka. - 2000. - Vol. 53. - pp. 919-25.
- Saito Y., Yamakawa Y., Kuriyama M. et al. Evaluation of new TNM lung cancer classification [Journal] // J Thorac Cardiovasc Surg. - 2000. - Vol. 48. - pp. 499-505.
- Gonfiotti A., Crocetti E., Lopes Pegna A. et al. Prognostic variability in completely resected pN1 non-small-cell lung cancer [Journal] // Asian Cardiovasc Thorac Ann. - 2008. - Vol. 16. - pp. 375-80.
- Caldarella A., Crocetti E., Comin C.E. et al. Prognostic variability among nonsmall cell lung cancer patients with pathologic N1 lymph node involvement. Epidemiological figures with strong clinical implication [Journal] // Cance. - 2006. - Vol. 107. - pp. 793-8.
- Shimada Y., Tsuboi M., Saji H. et al. The prognostic impact of main bronchial lymph node involvement in non-small cell lung carcinoma: suggestions for a modification of the staging system [Journal] // Ann Thorac Surg. - 2009. - Vol. 88. - pp. 1583-8.
- Okada M., Sakamoto T., Yuki T. et al. Border between N1 and N2 stations in lung carcinoma: lessons from lymph node metastatic patterns of lower lobe tumors [Journal] // J Thorac Cardiovasc Surg. - 2005. - Vol. 129. - p. 825.
- Cerfolio R.J., Bryant A.S. Survival of patients with unsuspected N2 (stage IIIA) nonsmall-cell lung cancer [Journal] // Ann Thorac Surg. - 2008. - Vol. 86. - pp. 362-6; discussion 366-7.
- Ma Q., Liu D., Guo Y. et al. Surgical therapeutic strategy for non-small cell lung cancer with mediastinal lymph node metastasis (N2) [Journal] // Zhongguo Fei Ai Za Zhi. - 2010. - Vol. 13. - pp. 342-8.
- Meacci E., Cesario A., Cusumano G. et al. Surgery for patients with persistent pathological N2 IIIA stage in non-small-cell lung cancer after induction radio-chemotherapy: the microscopic seed of doubt [Journal] // Eur J Cardiothorac Surg. - 2011. - Vol. 40. - pp. 656-63.
- Tanaka F., Yanagihara K., Otake Y. et al. Prognostic factors in resected pathologic (p-) stage IIIA-N2, non-small-cell lung cancer [Journal] // Ann Surg Oncol. - 2004. - Vol. 11. - pp. 612-8.
- Sakao Y., Miyamoto H., Yamazaki A. et al. Prognostic significance of metastasis to the highest mediastinal lymph node in nonsmall cell lung cancer [Journal] // Ann Thorac Sur. - 2006. - Vol. 81. - pp. 292-7.
- Gawrychowski J., Gabriel A., Lackowska B. Heterogeneity of stage IIIA non-small cell lung cancers (NSCLC) and evaluation of late results of surgical treatment [Journal] // Eur J Surg Oncol. - 2003. - Vol. 29. - pp. 78-84.
- Lally V.E., Zelterman D., Colasanto J.M. et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database [Journal] // J Clin Oncol. - 2006. - Vol. 24. - pp. 2998-3006.
- Spiegelstein F.O., Senan S., Le Pechoux C. et al. Lung Adjuvant Radiotherapy Trial Investigators Group. Variations in target volume definition for postoperative radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: Analysis of an international contouring study [Journal] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2010. - Vol. 76. - pp. 1106-1113.
- Le Chevalier T., Dunant A., Arriada R. et al. Long-term results of the Internacional Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected non-small cell cancer [Journal] // J Clin Oncol. - 2008. - Vol. 26. - p. 398 (abstr 7507).
- Betticher D.C., Hsu Schmitz S.F., Tötsch M. et al. Prognostic factors affecting long-term outcomes in patients with resected stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: 5-year follow-up of a phase II study [Journal] // Br J Cancer. - 2006. - Vol. 94. - pp. 1099-106.
- Toyooka S., Kiura K., Shien K. et al. Induction chemoradiotherapy is superior to induction chemotherapy for the survival of non-small-cell lung cancer patients with pathological mediastinal lymph node metastasis [Journal] // Cardio Vase Thorac Surg. - 2012. - pp. 954-960.



Ключевые слова:

рак молочной железы,
радикальная подкожная
мастэктомия, рецидивы

Keywords:

diabetes mellitus,
nonalcoholic fatty liver disease,
cancer, obesity

Для корреспонденции:

Рассказова Елена Александровна,
кандидат медицинских наук, научный сотрудник
отделения онкологии и реконструктивно-
пластической хирургии молочной железы и кожи
МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ
«ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России
Адрес: 125284, Российская Федерация, Москва,
2-ой Боткинский проезд, дом 3
Телефон : +7 (495) 945-71-20,
e-mail: rasskaz2@yandex.ru
Статья поступила 28.10.2014,
принята к печати 16.12.2014

For correspondence:

Rasskazova Elena Aleksandrovna,
PhD, researcher at the Department of Oncology
and reconstructive plastic surgery of the breast
and skin Moscow Oncology Institute
of the Hertsen FMRC MH RF
3, 2 Botkinskiy proezd,
125284, Russian Federation, Moscow
Tel : +7 (495) 945-71-20,
e-mail: rasskaz2@yandex.ru

РЕЦИДИВЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПОДКОЖНЫХ РАДИКАЛЬНЫХ МАСТЭКТОМИЙ С ОДНОМОМЕНТНОЙ РЕКОНСТРУКЦИЕЙ

Зикирходжаев А.Д., Рассказова Е.А.

МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России
(Москва, Российская Федерация)
125284, Российская Федерация, Москва, 2-ой Боткинский проезд, дом 3

Резюме:

Цели исследования. Проанализировать рецидивы после радикальных подкожных мастэктомий или кожесохранивающих мастэктомий.

Материалы и методы. В ФМИЦ им. П.А. Герцена пациенткам выполнена радикальная подкожная мастэктомия (95,5%) или кожесохранивающая радикальная мастэктомия (4,5%). При радикальной подкожной мастэктомии сохраняют кожу молочной железы, сосково-ареолярный комплекс (САК), субмаммарную складку, удаляют всю ткань железы вместе с подмышечными, подключичными и подлопаточными лимфатическими узлами. Кожесохранивающая мастэктомия отличается от подкожной мастэктомии удалением сосково-ареолярного комплекса. Распределение больных по стадии опухолевого процесса следующее: 0 (TisN0 M0) — 33 (4,3%), I — 180 (23,2%), IIA — 283 (36,6%), IIB — 123 (15,9%), IIIA — 91 (11,7%), IIIB — 1 (0,1%), IIIC — 41 (5,3%) IV — 6 (0,8%), у 16 (2,1%) пациенток операция выполнена после рецидива РМЖ.

Основные результаты. В нашем исследовании рецидивы диагностированы у 37 (4,8%) больных. Минимальный срок возникновения рецидивов 8 месяцев, максимальный 10 лет. Повторных местных рецидивов после проведенного лечения было 2. Местные рецидивы выявлены у 35 (4,5%) больных. Регионарные рецидивы диагностированы у 3 (0,4%) пациенток, в одном случае после местного рецидива. Регионарные рецидивы выявлены в 2 (0,3%) случаях в подмышечной области и в 1 (0,1%) случае в подключичной области. Вероятность возникновения регионарных рецидивов часто связывают с погрешностями в хирургической технике операции. При динамическом наблюдении выявлено 3 (0,4%) случая развития рака Педжета в зоне сосково-ареолярного комплекса. Во всех 3 (0,4%) случаях лечение было хирургическим и подразумевало иссечение сосково-ареолярного комплекса. У 1 (0,1%) пациентки диагностирован РМЖ во второй молочной железе через 7 лет. В области сосково-ареолярного комплекса и в центральном квадранте рецидивы диагностированы в 6 из 35 локальных рецидивов, что составило 17,1%. Среди пациенток с кожесохранивающей радикальной мастэктомией рецидива в центральном квадранте не выявлено. Распределение рецидивов в зависимости от стадии РМЖ: при I стадии — 5,5%, при IIA — 3,5%, при IIB — 5,7%, при IIIA — 4,4%, при IIIC — 7,3%. В 2 случаях после первого рецидива из 16 диагностирован рецидив, что составило 12,5%. При I стадии РМЖ диагностирован рецидив в 5,5%, что вероятно связано с отсутствием лучевой терапии в послеоперационном периоде, т. к. стадия начальная и объем операции достаточен, при этом число рецидивов — 10 и ни в одном случае лучевую терапию не провели.

Выводы. За 5 лет наблюдений за больными раком молочной железы, после радикальных подкожных мастэктомий/кожесохранивающих радикальных мастэктомий с одномоментной реконструкцией, рецидивы развились у 34 (4,4%) пациенток. Важным фактом является выявление местного рецидива после 10 лет наблюдения (8,1%) после лечения, что подтверждает необходимость динамического наблюдения за пациентками в течение всей жизни. На частоту появления рецидивов влияет стадия РМЖ, молодой возраст пациенток, гистогенез и подтип опухоли. При сочетании неблаго-

приятных прогностических факторов следует прибегать к реоперации на молочной железе. Радикальная подкожная мастэктомия или кожно-жировая радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией является адекватным объемом операции в онкологическом плане, а также эффективным методом реабилитации больных РМЖ. Развитие рецидива РМЖ

после данных оперативных вмешательств не отличается от риска развития рецидива после радикальных мастэктомий. Несмотря на наличие повторной операции, сохранение реконструированной молочной железы после рецидива РМЖ было возможным в 65,7% случаев в нашем исследовании.

RECURRENCE OF BREAST CANCER AFTER SUBCUTANEOUS MASTECTOMY WITH SIMULTANEOUS RECONSTRUCTION

Zikiryakhodzhaev A.D., Rasskazova E.A.

Moscow Oncology Institute of the Hertsen FMRC MH RF (Moscow, Russian Federation)
3, 2 Botkinskiy proezd, 125284, Russian Federation, Moscow

Abstract:

Objective. To analyze the recurrence after radical subcutaneous mastectomy or konohana of mastectomy.

Materials and methods. In FMIC them.P. A. Herzen patients performed radical subcutaneous mastectomy (95,5%) or konohana radical mastectomy (4.5 per cent). When radical subcutaneous mastectomy keep the skin of the breast, the nipple-areola complex (NAC), submammary fold, remove the entire gland tissue together with the axillary, subclavian and subscapularis lymph nodes. Konohana mastectomy differs from subcutaneous mastectomy with removal of the nipple-areola complex. Distribution of patients according to tumor stage process as follows: 0 (TisN0M0) - 33 (4,3%), I - 180 (23,2%), IIA - 283 (36,6%), IIB - 123 (15,9%), IIIA - 91 (11,7%), IIIB - 1 (0,1%), IIIC - 41 (5,3 %) IV - 6 (0,8%), 16 (2,1%) patients the operation was performed after recurrence of breast cancer.

Results. In our study the recurrence was diagnosed in 37 (4,8%) patients. A minimum of recurrences of 8 months, maximum 10 years. Repeated local recurrences after treatment was 2. Local recurrence was diagnosed in 35 (4,5%) patients. Regional recurrence was diagnosed in 3 (0,4%) of patients, in one case after local recurrence. Regional recurrences detected in 2 (0,3%) cases in the armpit and 1 (0,1%) case in the infraclavicular region. The likelihood of regional recurrence is often associated with errors in surgical technique the operation. During follow-up revealed 3 (0,4%) cases of cancer Paget's disease in the area of the nipple-areola complex. All 3 (0,4%) of cases the treatment was surgical and meant excision of the nipple-areola complex. In 1 (0,1%) patients diagnosed with breast cancer in the second breast after 7 years. In the area of the nipple-areola complex in the Central quadrant of the recurrence was diagnosed in 6 of the 35 local recurrence, which amounted to 17,1%. Among patients with konohana radical mastectomy recurrence in the Central quadrant is not revealed. The distribution of recurrence depending on the stage of breast cancer: in stage I of 5,5%, IIA - 3,5%, IIB - 5,7%, IIIA - 4,4% in S of 7,3%. In 2 cases after the first relapse of 16 was diagnosed with a relapse, which was 12.5%. In stage I breast cancer was diagnosed with a relapse of 5,5%, which is probably due to the absence of

radiation therapy in the postoperative period, since the initial stage and the operation volume is sufficient, the number of relapse - 10 and in any case, radiation therapy was not carried out.

Conclusion. Over the 5 years of observation for patients with breast cancer after radical subcutaneous mastectomy/konohana radical mastectomy with simultaneous reconstruction, recurrence developed in 34 cases (4.4%) patients. The important fact is the detection of local recurrence after 10 years of follow-up (8,1%) after treatment, which confirms the need for dynamic monitoring of patients throughout life. The frequency of relapses affected by stage of breast cancer, young age of patients, the histogenesis and subtype of the tumor. When combined adverse prognostic factors should be used for reoperation on the breast.

Radical subcutaneous mastectomy or konohana radical mastectomy with simultaneous reconstruction of an adequate volume of transactions in the cancer plan, and effective method of rehabilitation breast cancer patients. Relapse of breast cancer after these surgeries is not different from the risk of recurrence after radical mastectomy. Despite the presence of repeated operations, the preservation of the reconstructed breast cancer after recurrence of breast cancer was possible in 65,7% of cases in our study.

Введение

Лечение рака молочной железы (РМЖ) подразумевает оперативное вмешательство, лучевую, системную, таргетную и гормональную терапию. В зависимости от стадии РМЖ, биологических особенностей опухоли, иммунного статуса пациентки зависит дальнейший период ремиссии болезни, а именно вероятность развития рецидива РМЖ. РМЖ хроническое системное заболевание [1,2,3]. Заболеваемость РМЖ имеет тенденцию к росту во всем мире.

Рецидивы РМЖ делят на местные/локальные (в молочной железе, в области послеоперационного рубца) и регионарные (поражение лимфатических узлов). Также, рецидив должен быть аналогичен гистологическому типу первичной опухоли [4,5,6]. Вероятность развития рецидива коррелирует со стадией болезни. Локальные рецидивы РМЖ наиболее часто, примерно в 75% случаев, возникают впервые 5 лет после перенесенной операции [7]. Споры как влияет рецидив, на дальнейшее течение болезни продолжаются. Рецидив — это предсказатель риска генерализации РМЖ? И напротив рецидив — не влияет на развитие болезни в последующем [8,9].

Основным методом борьбы с уменьшением рецидива является лучевая терапия. Облучение всей молочной железы снижает риск местного рецидива на 2/3, а проведение дополнительного буста еще на 50% снижает риск развития рецидива [4,9].

Цель исследования

Проанализировать рецидивы после радикальных подкожных мастэктомий или кожесохраняющих мастэктомий.

Материалы и методы

В ФМИЦ им. П. А. Герцена пациенткам выполнена радикальная подкожная мастэктомия или кожесохраняющая радикальная мастэктомия.

Для восстановления молочной железы применяли аутокани или экспандеры/эндопротезы. Число больных 772, у 2 (0,3%) пациенток диагностирован первично-множественный синхронный рак молочных желез, таким образом, число операций 774.

Кожесохраняющая радикальная мастэктомия выполнена в (4,5%) случаях, в 739 (95,5%) радикальная подкожная мастэктомия. Единственное различие в данных операциях сохранение или удаление сосково-ареолярного комплекса. При этом кожу молочной железы, субмаммарную складку сохраняют. Объем лимфодиссекции зависит от поражения или отсутствия метастазов в лимфатических узлах.

Реконструкция утраченного объема молочной железы в 75% комбинированная с использованием эндопротеза и в 25% использованы аутокани пациентки.

Медиана наблюдения за пациентками 16 лет (с 1997 по 2013 годы). Средний возраст пациенток $46 \pm 1,9$ лет (от 25 до 63 лет). Распределение больных по стадии опухолевого процесса следующее: 0 (TisN0 M0) — 33 (4,3%), I — 180 (23,2%), IIA — 283 (36,6%), IIB — 123 (15,9%), IIIA — 91 (11,7%), IIIB — 1 (0,1%), IIIC — 41 (5,3%) IV — 6 (0,8%), у 16 (2,1%) пациенток операция выполнена после рецидива РМЖ (табл. 1).

IV стадия рака молочной железы была установлена из-за метастазов в кости (4 (0,5%) пациентки) и в 2 (0,3%) случаях — диагностированы метастазы в печень.

В 16 (2,1%) случаях по поводу РМЖ в анамнезе была выполнена радикальная резекция молочной железы, в последующем диагностирован рецидив, для лечения которого выполнена операция подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией.

В зависимости от стадии РМЖ по стандарту лечения выполняют лучевую терапию, а также курсы полихимиотерапии. Число курсов полихимиотерапии составило от 4 до 8. В случае гормонотерапии опухоли назначают гормонотерапию. При экспрессии рецепторов Her2/neu 3+ назначают таргетную терапию по показаниям — герцептин, лапатиниб до 1 года приема [3].

Для диагностики рецидивов необходимо: клиническое обследование, ультразвуковое исследование и маммография. Наличие эндопротеза не препятствует выявлению местного рецидива.

Местный рецидив РМЖ: около 1/3 всех случаев рецидивов выявляют при обычном самообследовании, 1/3 при диагностической маммографии, 1/3 рецидивы

Таблица 1

Распределение больных раком молочной железы в соответствии с системой TNM

TNM	Число больных (абс.)	Число больных (%)
TisN0M0	33	4,3
I ст T1N0M0	180	23,2
IIA ст T1-2N0-1M0	283	36,6
IIB ст T2-3N0-1M0	123	15,9
IIIA ст T0-3N1-2M0	91	11,7
IIIB ст T4N0-2M0	1	0,1
IIIC ст T1-4N3M0	41	5,3
IV ст T1-4N0-3M1	6	0,8
Рецидивы РМЖ	16	2,1
Всего:	774	100,0

вов — только при сочетании УЗИ и маммографии. Местный рецидив у 80% пациенток не сопровождается другими симптомами.

Для подтверждения рецидива РМЖ выполняют биопсию или цитологическое исследование пунктата узлового образования. А также при подтверждении рецидива проводится расширенное обследование, включая при необходимости магнитно-резонансную томографию и позитронно-эмиссионную ютомографию.

Традиционно под рецидивами РМЖ подразумевают возобновление опухолевого роста в молочной железе и в зонах расположения регионарных лимфатических узлов. Нередко указывают на характер роста рецидива: одиночный или множественный, узловой или диффузный (он же — лимфангитический, инфильтративный, панцирный).

Результаты

В нашем исследовании рецидивы диагностированы у 37 (4,8%) больных. Минимальный срок возникновения рецидивов 8 месяцев, максимальный 10 лет. Повторных местных рецидивов после проведенного лечения было 2. Местные рецидивы выявлены у 35 (4,5%) больных. Регионарные рецидивы диагностированы у 3 (0,4%) пациенток, в одном случае после местного рецидива. Регионарные рецидивы выявлены в 2 (0,3%) случаях в подмышечной области и в 1 (0,1%) случае в подключичной области. Вероятность возникновения регионарных рецидивов часто связывают с погрешностями в хирургической технике операции.

При динамическом наблюдении выявлено 3 (0,4%) случая развития рака Педжета в зоне сосково-ареолярного комплекса. Во всех 3 (0,4%) случаях лечение было хирургическим и подразумевало иссечение сосково-ареолярного комплекса. У 1 (0,1%) пациентки диагностирован РМЖ во второй молочной железе через 7 лет. В области сосково-ареолярного комплекса и в центральном квадранте рецидивы диагностированы в 6 из 35 локальных рецидивов, что составило 17,1%. Среди пациенток с кожесохраняющей радикальной мастэктомией рецидива в центральном квадранте не выявлено.

По данным литературы известно, что лечение рецидива не отличается от лечения первичной опухоли. При необходимости используют арсенал, как местного, так и системного воздействия [8,3].

Лечение больных в 36 случаях было хирургическим, и только у одной пациентки в связи с одномоментным развитием локального рецидива и отдаленных метастазов было системное лечение (курсы полихимиотерапии).

В табл. 2 представлено время возникновения реци-

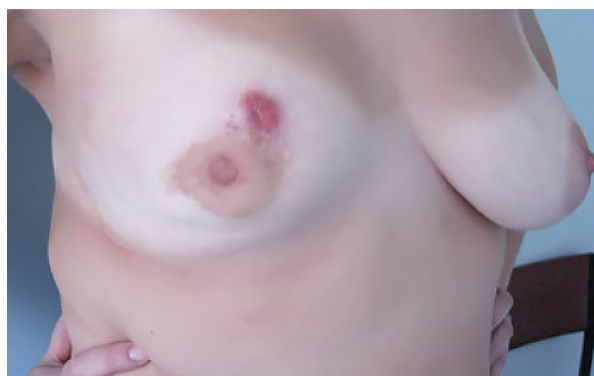


Рисунок 1. Местный рецидив рака правой молочной железы через 3 года после радикальной подкожной мастэктомии.

дивов от периода лечения до возникновения рецидива — подавляющее число рецидивов диагностировано до 5 лет — 91,9%.

Изучение зависимости возникновения рецидива от гистогенеза опухоли выявило следующую закономерность: инвазивный протоковый рак II степени злокачественности в 20 (54,1%) случаях, инвазивный протоковый рак III степени злокачественности — 8 (21,6%), комбинированный рак — 7 (18,9%), слизистый рак 2 (5,4%).

В 14 (37,8%) случаях неблагоприятными морфологическими признаками прогноза возникновения рецидива были раковые эмболы в сосудах вблизи опухолевого узла, рост инвазивного рака, *c-r in situ* вблизи опухолевого узла.

В 13 (35,1%) случаях рецидивы возникли у женщин молодого возраста (до 40 лет), в 24 (64,9%) после 40 лет. У женщин молодого возраста риск возникновения рецидива выше и составил 6,2%, у женщин после 40 лет — 4,2%.

Распределение рецидивов в зависимости от стадии РМЖ: при I стадии — 5,5%, при IIA — 3,5%, при IIB — 5,7%, при IIIA — 4,4%, при IIIC — 7,3%. В 2 случаях после первого рецидива из 16 диагностирован рецидив, что составило 12,5%. При I стадии РМЖ диагностирован рецидив в 5,5%, что вероятно связано с отсутствием лучевой терапии в послеоперационном периоде, т. к. стадия начальная и объем операции достаточен, при этом число рецидивов — 10 и ни в одном случае лучевую терапию не провели. Лечение рецидивов РМЖ было следующим: в 2,7% случаев проведены курсы полихимиотерапии, так как рецидив в молочной железе был диагностирован одномоментно с отдаленными метастазами, в 97,3% выполнены операции — от иссечения рецидива до удаления реконструированной молочной железы. В 3 случаях

Таблица 2
Время возникновения рецидивов РМЖ

Время возникновения рецидивов	Число рецидивов
До 3 лет	24
3-5 лет	10
5-10 лет	3
Всего:	37

при иссечении рецидива дополнительно с целью абластики применили фотодинамическую терапию.

У 51,6% пациенток проведена лучевая терапия после хирургического лечения рецидива, лекарственная терапия в 92,6% случаев. Несмотря на наличие повторной операции сохранение реконструированной молочной железы после рецидива РМЖ было возможным в 65,7% случаев, что несомненно повышает качество жизни пациенток даже после рецидива.

Заключение

За 5 лет наблюдений за больными раком молочной железы, после радикальных подкожных мастэктомий/кожесохраняющих радикальных мастэктомий с одномоментной реконструкцией, рецидивы развились у 34 (4,4%) пациенток.

Важным фактом является выявление местного рецидива после 10 лет наблюдения (8,1%) после лечения, что

подтверждает необходимость динамического наблюдения за пациентками в течение всей жизни.

На частоту появления рецидивов влияет стадия РМЖ, молодой возраст пациенток, гистогенез и подтип опухоли. При сочетании неблагоприятных прогностических факторов следует прибегать к реоперации на молочной железе.

Радикальная подкожная мастэктомия или кожесохраняющая радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией является адекватным объемом операции в онкологическом плане, а также эффективным методом реабилитации больных РМЖ. Развитие рецидива РМЖ после данных оперативных вмешательств не отличается от риска развития рецидива после радикальных мастэктомий. Несмотря на наличие повторной операции, сохранение реконструированной молочной железы после рецидива РМЖ было возможным в 65,7% случаев в нашем исследовании.

Список литературы

1. Захарков Л. И. Подкожные радикальные мастэктомии с первичной реконструкцией при лечении больных раком молочной железы//Диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.14. – М.: [б. н.], 2006 г. – стр. 113.
2. Куклин И. А. Оптимизация хирургического лечения и реабилитации при опухолях молочной железы//Авторыф. дис. ... д. м. н. – Иркутск: [б. н.], 2009 г. – стр. 35.
3. Kris M. G., Benowitz S. I., Adams S. Kris M. G., Benowitz S. I., Adams S., et al. Clinical cancer advances 2010: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology [Journal]//J Clin Oncol. – 2010. – Vol. 28. – pp. 5327–5347.
4. Канаев С. В. Роль лучевой терапии в лечении рака молочной железы [Журнал]//Практическая онкология. – 2002 г. – 1: Т. 3. – стр. 45–51.
5. Криворотко П. В., Семиглазов В. В., Канаев С. В. и др. Факторы, влияющие на развитие местного рецидива после органосохраняющих операций на молочной железе//VIII Международная ежегодная конференция Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы. – С-П.: [б. н.], 2011 г. – стр. 21–31.
6. Slavin S. A., Schnitt S. J., Duda R. B. et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risk and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer [Journal]//Plast Reconstr Surg. – 1998. – Vol. 102. – pp. 49–62.
7. Clarke M., Collins R., Darby S., et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials [Journal]//Lancet. – 2005. – Vol. 366. – pp. 2087–2106.
8. Молодикова Н. Р. Рецидивы рака молочной железы после органосохраняющего лечения//Диссертация ... кандидата медицинских наук. – 2010 г. – стр. 119.
9. Хмелевский Е. В. Современная лучевая терапия в лечении местнораспространенного и рецидивирующего рака молочной железы//Дисс. ... д. м. н. – 1997 г. – стр. 222.

Информация о соавторе:

1. Зикиряходжаев Азиз Дильшодович, доктор медицинских наук, руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России

References

1. Zaharkov L. I. Podkozhnye radikal'nye mastjektomii s pervichnoj rekonstrukciej pri lechenii bol'nyh rakom molochnoj zhelezy//Dissertacija ... kandidata medicinskih nauk: 14.00.14. – M.: [b. n.], 2006 g. – str. 113.
2. Kuklin I. A. Optimizacija hirurgical'eskogo lechenija i reabilitatii pri opuholjah molochnoj zhelezy//Avtoref. dis. ... d. m. n. – Irkutsk: [b. n.], 2009 g. – str. 35.
3. Kris M. G., Benowitz S. I., Adams S. Kris M. G., Benowitz S. I., Adams S., et al. Clinical cancer advances 2010: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology [Journal]//J Clin Oncol. – 2010. – Vol. 28. – pp. 5327–5347.
4. Kanaev S. V. Rol' luchevoj terapii v lechenii raka molochnoj zhelezy [Zhurnal]//Prakticheskaja onkologija. – 2002 g. – 1: T. 3. – str. 45–51.
5. Krivorot'ko P. V., Semiglazov V. V., Kanaev S. V. i dr. Faktory, vlijajushhie na razvitie mestnogo recidiva posle organosohranjajushhih operacij na molochnoj zheleze//VIII Mezhdunarodnaja ezhegodnaja konferencija Problemy diagnostiki i lechenija raka molochnoj zhelezy. – S-P.: [b. n.], 2011 g. – str. 21–31.
6. Slavin S. A., Schnitt S. J., Duda R. B. et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risk and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer [Journal]//Plast Reconstr Surg. – 1998. – Vol. 102. – pp. 49–62.
7. Clarke M., Collins R., Darby S., et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials [Journal]//Lancet. – 2005. – Vol. 366. – pp. 2087–2106.
8. Molodikova N. R. Recidivy raka molochnoj zhelezy posle organosohranjajushhego lechenija//Dissertacija ... kandidata medicinskih nauk. – 2010 g. – str. 119.
9. Hmelevskij E. V. Sovremennaja lucheovaja terapija v lechenii mestnorasprostranennogo i recidivirujushhego raka molochnoj zhelezy//Diss. ... d. m. n. – 1997 g. – str. 222.

Information about co-author:

1. Zikiryakhodzaev Aziz Dilshodovich, MD, director of the Department of Oncology and reconstructive plastic surgery of the breast and skin Moscow Oncology Institute of the Hertsen FMRC MH RF



НИЗКОМОЩНОСТНАЯ БРАХИТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПРОМЕЖУТОЧНЫМ РИСКОМ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Бирюков В.А.¹, Карякин О.Б.¹, Моров О.В.², Лепилина О.Г.¹, Неледов Д.В.¹, Санин Д.Б.¹, Гришин Г.Н.¹, Калинина М.С.¹

¹ МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России

(Обнинск, Российская Федерация) 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Жукова, д. 10

² Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан (Казань, Российская Федерация)

420029, Российская Федерация, г. Казань, ул. Сибирский тракт, 29 (РКОД МЗ РФ г. Казань).

Ключевые слова:

рак предстательной железы, контактная лучевая терапия, брахитерапия I-125, сочетанная лучевая терапия, гормональное лечение

Keywords:

prostate cancer, contact radiotherapy, brachithery I-125, combined radiotherapy, hormone treatment

Для корреспонденции:

Бирюков Виталий Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
Адрес: 249031, РФ, Калужская область, г. Обнинск, ул. Жукова, д. 10
Телефон: +7(910) 913-13-60, e-mail: vitbirukov@mail.ru
Статья поступила в редакцию 20.10.2014, принята к печати 12.12.2014.

For correspondence:

Biryukov Vitaly Aleksandrovich, PhD, senior researcher Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
10, Zhukov street, Obninsk, 249036, Kaluga region, Russian Federation
Tel: +7(910) 913-13-60, e-mail: vitbirukov@mail.ru

Резюме:

Цель исследования. Оценка эффективности низкомощностной брахитерапии источниками I-125 в комбинированном лечении группы пациентов промежуточного риска локализованного рака предстательной железы.

Материалы и методы. В исследование вошли 126 больных раком предстательной железы промежуточного риска. 104 пациентам (83,9%) была проведена низкомощностная брахитерапия I-125 в комбинации с гормонотерапией аналогами ЛГ-РГ. 22 пациента (16,1%) получили дистанционную лучевую терапию в сочетании с брахитерапией I-125 и гормональным лечением. Безрецидивная выживаемость больных оценивалась в соответствии с критериями Phoenix (надир ПСА + 2 нг/мл). Оценка побочных реакций лучевого лечения проводилась по критериям RTOG.

Основные результаты. ПСА безрецидивная выживаемость в группе брахитерапии и гормонального лечения на срок наблюдения 5 лет составила 97,1%. В группе сочетанной лучевой терапии с брахитерапией и гормональным лечением ПСА безрецидивная выживаемость составила 95,5%. В обеих группах безрецидивная выживаемость отмечена в 96,8% случаев. Опухолово-специфическая и общая выживаемость в обеих группах составила 100%. Основными осложнениями проводимого лечения в обеих группах являлись лучевой уретрит 1–2 степени в 9,5% случаев (12 пациентов), стриктура уретры у 5 больных (3,9% случаев), острая задержка мочи у 1 пациента (0,8% случаев) и поздний лучевой ректит 2 степени в 1,58% случаев (2 больных).

Выводы. Можно сделать предварительные выводы о высоких показателях выживаемости без прогрессирования в обеих группах лечения на фоне сравнительно невысокой частоты побочных реакций. Необходимым является дальнейшее наблюдение за пациентами с оценкой выживаемости на более длительный срок.

LOW POWER BRACHYTHERAPY IN COMBINED TREATMENT IN PATIENTS WITH INTERMEDIATE RISK OF LOCALIZED PROSTATE CANCER

Biryukov V.A.¹, Karyakin O.B.¹, Morov O.V.², Lepilina O.G.¹, Neledov D.V.¹, Sanin D.B.¹, Grishin G.N.¹, Kalinina M.S.¹

¹ Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF (Obninsk, Russian Federation)

10, Zhukov street, Obninsk, 249036, Kaluga region, Russian Federation

² Republic clinical ontological dispensary of the Ministry of health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russian Federation) 420029, Kazan', Sibirskiy tract, 29

Abstract:

Objective. Estimation of the effectiveness of low power brachytherapy sources I-125 in the combined treatment in group of patients of intermediate risk of localized prostate cancer.

Material and methods. The study included 126 patients with prostate cancer of intermediate risk. 104 patients (83,9%) were conducted low power brachytherapy I-125 in combination with hormone therapy by analogues of LH-WG. 22 patients (16,1%) received external beam irradiation in combination with brachytherapy I-125 and hormonal treatment. Relapse-free survival of patients was evaluated in accordance with the criteria Phoenix (Nadir PSA + ng/ml). Evaluation of side effects of radiation treatment were carried out according to the RTOG criteria.

Results. PSA relapse-free survival in the group of brachytherapy and hormone treatment at the time of observation 5 years amounted to 97,1%. In the group of combined radiation therapy with brachytherapy, and hormonal treatment PSA relapse-free survival rate was

95,5%. In both groups, relapse-free survival was noted in 96,8% of cases. Tumor-specific and overall survival in both groups was 100%.

The major complications of treatment in both groups were radiation urethritis 1 to 2 degrees in 9,5% of cases (12 patients), urethral stricture in 5 patients (3,9% of cases), acute urinary retention in 1 patient (0,8% of cases) and late radiation rectitis of 2 degree in 1,58% of cases (2 patients).

Conclusions. It is possible to draw tentative conclusions about the high rate of survival without progression in both treatment groups on the background of the relatively low frequency of adverse reactions. It is necessary further follow-up for patients with estimating of survival for a longer period.

Введение

Низкомощностная брахитерапия (НБТ) с 80-х годов 20 века приобрела к настоящему времени значимые изменения в визуализации органа-мишени, повышении качества дозиметрического контроля и программном обеспечении процесса имплантации. Публикуемые зарубежными исследователями данные 10–15 летнего наблюдения демонстрируют высокие показатели выживаемости при небольшом количестве осложнений и побочных реакций данного вида контактной лучевой терапии.

В нашей стране НБТ проводится с 2000 г. Зарегистрированы и применяются более чем в 20 центрах на территории РФ две основные методики: под контролем ультразвука и компьютерного томографа [1, 2].

С нашей точки зрения перспективным является объединение результатов работы различных центров, выполняющих НБТ для публикации клинически значимых материалов и дальнейшего развития метода.

Материалы и методы

Специалистами Медицинского Радиологического Научного Центра г. Обнинска и Республиканского Клинического Онкологического Диспансера г. Казань проведено совместное исследование эффективности низкомощностной брахитерапии в сочетании с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) и гормональным лечением (ГТ) у пациентов с промежуточным риском локализованного рака предстательной железы.

В исследование вошли 126 больных раком предстательной железы промежуточного риска в соответствии

с критериями Европейской Ассоциации Урологов (EAU), а именно: местное распространение опухолевого процесса – T2 в – T2 с или уровень простатспецифического антигена (ПСА) 10–20 нг/мл или сумма Глисона не более 7 баллов. Возраст пациентов колебался от 49 до 80 лет (среднее значение – 64,5 лет). Средний уровень ПСА в группе составил 10 нг/мл (от 5,2 – до 20 нг/мл). Объем предстательной железы перед имплантацией составлял от 10 см³ до 86,7 см³, среднее значение 35,7 см³. Низкомощностная контактная лучевая терапия всем пациентам проводилась источниками I-125 IsoCord фирмы Bebig с активностями от 0,24 мКи до 0,654 мКи. Безрецидивная выживаемость больных оценивалась в соответствии с критериями Phoenix (надир ПСА + 2 нг/мл). Оценка побочных реакций лучевого лечения проводилась по критериям RTOG. Планирование НБТ осуществлялось с помощью системы планирования VariSeed 7.1 (Varian) и PSID (Bebig).

Результаты

По результатам совместного исследования 104 пациентам (83,9%) была проведена низкомощностная брахитерапия I-125 в комбинации с гормонотерапией аналогами ЛГ-РГ. 22 больных (16,1%) получили дистанционную лучевую терапию в сочетании с брахитерапией I-125 и гормональным лечением. Продолжительность гормонального лечения составила от 6 до 12 месяцев. Запланированная терапевтическая доза составила 145 Гр для комбинации брахитерапии с гормональным лечением и 110 Гр для группы бра-

Таблица 1

Результаты лечения.

ПОКАЗАТЕЛИ	РЕЗУЛЬТАТЫ
5-летняя ПСА безрецидивная выживаемость в группе Брахитерапия/Гормонотерапия	97,1%
5-летняя ПСА безрецидивная выживаемость в группе Брахитерапия/Лучевая терапия	95,5%
5-летняя ПСА безрецидивная выживаемость в обеих группах лечения	96,8%
5-летняя общая выживаемость в обеих группах лечения	100%

хитерапии в сочетании с ДЛТ и гормонотерапией. При проведении дистанционной лучевой терапии в комбинации с брахитерапией суммарная очаговая доза (СОД) составила 44 Гр. В поле облучения при проведении ДЛТ включалась предстательная железа с семенными пузырьками и регионарные лимфоузлы малого таза. Имплантация источников I-125 проведена под УЗ-контролем у 60 (47,6%) пациентов и у 66 (52,4%) больных под контролем компьютерного томографа и 3-Д стереотактической приставки.

5 – летняя ПСА безрецидивная выживаемость в группе брахитерапии и гормонального лечения составила 97,1%. Биохимический рецидив отмечен у 2 пациентов в данной группе, при этом одному больному проведена спасительная брахитерапия и он наблюдается без рецидива в течение последних 30 месяцев. В группе сочетанной лучевой терапии с брахитерапией и гормональным лечением ПСА безрецидивная выживаемость составила 95,5%. В этой группе у 1 больного выявлен биохимический рецидив, у другого пациента диагностирован рост ПСА с последующим прогрессированием по костной системе. В обеих группах безрецидивная выживаемость отмечена в 96,8% случаев. Опухоль-специфическая и общая выживаемость в обеих группах составила 100% (Таблица 1).

Основными осложнениями проводимого лечения в обеих группах являлись лучевой уретрит 1– 2 степени в 9,5% случаев (12 пациентов), стриктура уретры у 5 больных (3,9% случаев), острая задержка мочи у 1 пациента (0,8% случаев) и поздний лучевой ректит 2 степени в 1,58% случаев (2 больных). Стриктура уретры потребовала проведения трансуретрального оперативного вмешательства с последующим восстановлением самостоятельного акта мочеиспускания. В остальных случаях проводилось консервативное лечение.

Обсуждение и выводы

При локализованном раке предстательной железы принято выделять три прогностические группы, в зависимости от чего происходит отбор пациентов для того или иного метода лечения. Существуют различные рекомендации по критериям включения/исключения больных на основании совокупности различных факторов риска. Основными являются: уровень ПСА, сумма баллов по Глиссону, стадия Т. Европейская Ассоциация Урологов (EAU) считает возможным выполнение брахитерапии у пациентов с благоприятным прогнозом: клиническая стадия T1 – T2 aNoMo, суммой баллов по шкале Глиссона ≤ 6 , ПСА ≤ 10 нг/мл [12]. В рекомендациях Американской Ассоциации Брахитерапии (ABS) показанием для проведения внутритканевой лучевой терапии расширены, что позволяет включать пациентов со стадией T2 с и T3, суммой баллов по шкале Глиссона до 10 и уровнем ПСА до 50 нг/мл [9]. Следует заметить, что для больных с неблагоприятным и промежуточным прогнозом ABS рекомендует проведение комбинированных методов лечения: сочетание брахитерапии с дистанционной лучевой терапией или гормонотерапией, либо мультимодальное лечение, включающее все эти три метода.

Применение внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии) в лечении больных с промежуточным и высоким риском рака предстательной железы общепринято было считать малоэффективным. В последнее время регулярно появляющиеся данные зарубежных исследователей, демонстрируют высокие показатели выживаемости пациентов с промежуточным и высоким риском рака предстательной железы, получающих брахитерапию в монорежиме либо в комбинации с дистанционной лучевой терапией и/или гормонотерапией.

Используя низкоэнергетическую брахитерапию как само-

Таблица 2

Контактная лучевая терапия в монорежиме в группе промежуточного прогноза.

Автор	Количество пациентов	Период наблюдения	ПСА безрецидивная выживаемость
Blasco ⁵ (2000)	107	5 лет	82%
Batterman ³ (2004)	114	5 лет	75%
Zelevsky ²² (2006)	960	8 лет	70%
Potters ¹⁶ (2005)	554	12 лет	80%
Stone ¹⁹ (2011)	499	12 лет	79,2%

Таблица 2

Брахитерапия в комбинации с дистанционной лучевой терапией в группе промежуточного прогноза.

Автор	Количество пациентов	Период наблюдения	ПСА безрецидивная выживаемость
Merric ¹⁴ (2005)	98	8 лет	99%
Critz ⁶ (2004)	447	10 лет	80%
Dattoli ⁸ (2010)	157	16 лет	89%
Vargas ²¹ (2012)	77	10 лет	94%

стоятельный метод лечения в группе пациентов с промежуточным риском Blasko et al. отметили 9-летнюю безрецидивную выживаемость у 82% пациентов [4]. При этом, по заключению исследователей, добавление ДЛТ не повысило показатели выживаемости (84% против 85% соответственно) [11]. В работе Potters et al. 12-летняя безрецидивная выживаемость составила 80% как в группе с монотерапией, так и в группе комбинированного лечения [16]. Stone et al. также продемонстрировали эффективность брахитерапии в монорежиме: 12-летняя безрецидивная выживаемость 79,2% (Таблица 2).

Считается, что добавление дистанционной лучевой терапии к брахитерапии может повысить дозу облучения как на саму предстательную железу, так и на перипростатическую зону, а так же подвести адекватную дозу на область семенных пузырьков. Традиционно в группе пациентов с промежуточным или неблагоприятным прогнозом рекомендуется проведение брахитерапии в комбинации с ДЛТ. В последнее время на основании полученных результатов комбинированного и самостоятельного режима брахитерапии в группе больных промежуточного риска ставится под сомнение необходимость дополнительной лучевой терапии при адекватном качестве имплантации радиоактивных микроисточников [10]. Также следует отметить патологоанатомические исследования, показавшие, что при минимальноинвазивном раке предстательной железы протяженность экстрапростатической инвазии составляет не более 5 мм, что, в свою очередь, входит в рамки распределения дозы при низкоэнергетической брахитерапии проводимой в самостоятельном режиме [7, 17, 20]. Комбинация низкоэнергетической брахитерапии с дистанционной лучевой терапией у пациентов с промежуточным прогнозом демонстрирует хорошие результаты по безрецидивной выживаемости (до 89% при 16-лет-

нем периоде наблюдения) (Таблица 3). Облучение всего таза с захватом лимфоузлов не является стандартом при комбинированном лечении. Минимальная дозовая нагрузка на предстательную железу составляет в среднем 110 Гр с источниками 125I. Вклад дистанционной лучевой терапии в комбинацию лечения 40–55 Гр. Сроки между проведением брахитерапии и ДЛТ варьируют от 2 до 8 недель по данным разных авторов.

Ряд исследований, проведенных у пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы, показал повышение безрецидивной и раковоспецифичной выживаемости при комбинации дистанционной лучевой терапии с адъювантным курсом гормонотерапии [14, 18]. Добавление гормонального лечения к брахитерапии в группах благоприятного и промежуточного прогноза не выявило значимого преимущества в выживаемости [14, 13]. Для пациентов с неблагоприятным прогнозом сочетание брахитерапии с дистанционной лучевой терапией и гормональным лечением может являться оптимальной комбинацией [15], так как у этих больных достаточно велик риск наличия экстрапростатической инвазии и микрометастазов.

Таким образом, оценивая результаты проводимого нами совместного исследования можно сделать предварительные выводы о высоких показателях выживаемости без прогрессирования в обеих группах лечения на фоне сравнительно невысокой частоты побочных реакций. Необходимым является дальнейшее наблюдение за пациентами с оценкой выживаемости на более длительный срок. Как уже говорилось ранее, перспективным направлением в работе должно быть объединение данных российских клиник, выполняющих брахитерапию, в целях повышения качества и популяризации методики контактной лучевой терапии в нашей стране.

Список литературы

- Новая медицинская технология. Брахитерапия (локализованного) рака предстательной железы. Авторы: Каприн А. Д., Паньшин Г. А., Альбицкий И. А. Миленин К. Н., Цыбульский А. Д., Харченко В. П. Разрешения ФСН № 2009/218 от 27.07.2009 г.
- Новая медицинская технология. Внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия) рака предстательной железы. Авторы: Цыб А. Ф., Карякин О. Б., Бирюков В. А., Неледов Д. В., Русецкий С. С., Свиридов П. В., Панарина Н. Т., Володина Т. В., Ощепков В. Н., Сивков А. В. Разрешения ФСН № 2010/180 от 17.05.2010 г.
- Battermann J. J., Boon T. A., Moerland M. A. Results of permanent prostate brachytherapy, 13 years of experience at a single institution [Journal]//RadiotherOncol. – 2004. – Vol. 71. – pp. 23–8.
- Blasko J. C., Grimm P. D., Sylvester J. E., Cavanagh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma [Journal]//RadiotherOncol. – 2000. – Vol. 57. – pp. 273–278.
- Blasko J. C., Grimm P. D., Sylvester J. E. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma [Journal]//Int J RadiatOncolBiolPhys. – 2000. – Vol. 46. – pp. 839–8350.
- Critz F. A., Levinson K. 10-year disease-free survival rates after simultaneous irradiation for prostate cancer with a focus on calculation methodology [Journal]//The Journal of Urology. – 2004. – Vol. 172. – pp. 2232–2238.
- Dattoli M., Wallner K., Blasko J. Prostate Brachytherapy Made Complicated [Book]. – [s. l.]: Smart Medicine Press, 2001.
- Dattoli M., Wallner K., True L., Bostwick D. Long-term Outcomes for Patients with Prostate Cancer having Intermediate and High-risk Disease, treated with Brachytherapy and Supplemental External Beam Radiotherapy [Journal]//J Oncol. – 2010. – Vol. 2010. – p. 471375.
- Davis et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound – guided permanent brachytherapy [Journal]//Brachytherapy. – 2012. – Vol. 11. – pp. 6–19.
- Frank S. J. et al. American College of Radiology Appropriateness Criteria permanent source brachytherapy for prostate cancer [Journal]//Brachytherapy. – 2011. – Vol. 10. – pp. 357–62.
- Grimm P. D., Blasko J. C., Sylvester J. E., Meier R. M., Cavanagh W. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy [Journal]//Int J RadiatOncolBiolPhys. – 2001. – Vol. 51. – pp. 31–40.
- Heidenreich A. (chairman), Bastian P. J., Bellmunt J. et al. Guidelines on prostate cancer. [Online]//European Association of Urology Website. – 2012. – 1017, 2014. – http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20II.pdf.
- Lee L. N., Stock R. G., Stone N. N. Role of hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation [Journal]//Int J RadiatOncolBiolPhys. – 2002. – Vol. 52. – pp. 444–452.
- Merrick G. S., Butler W. M., Wallner K. E. et al. Impact of supplemental external beam radiotherapy and/or androgen deprivation therapy on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy [Journal]//Int J RadiatOncolBiolPhys. – 2005. – Vol. 61. – pp. 32–43.
- Merrick G. S. The role of hormonal therapy in prostate brachytherapy. Counterpoint [Journal]//Brachytherapy. – 2003. – Vol. 2. – pp. 2–4.
- Potters L., Morgenstern C., Calugaru E. et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer [Journal]//J Urol. – 2005. – Vol. 173. – pp. 1562–6.
- Sohayda C., Kupelian P. A., Levin H. S. et al. Extent of extra- capsular extension in localized prostate cancer [Journal]//Urology. – 2000. – Vol. 55. – pp. 382–386.
- Stock R. G., Cesaletti J. A., Stone N. N. Comparisons of PSA Failure Definitions Following Trimodality Therapy for Intermediate to High-Risk Prostate Cancer [Journal]//Int J RadiatOncolBiolPhys. – 2007. – Vol. 69. – pp. S344–S345.
- Stone N. N., Stone M. M., Rosenstein B. S. et al. Influence of pretreatment and treatment factors on intermediate to long-term outcome after prostate brachytherapy [Journal]//J Urol. – 2011. – Vol. 185. – pp. 495–500.
- Teh B. S., Bastasch M. D., Mai W. Y. et al. Predictors of extracapsular extension and its radial distance in prostate cancer: implications for prostate IMRT, brachytherapy, and surgery [Journal]//Cancer J. – 2003. – Vol. 9. – pp. 454–460.
- Vargas C., Swartz D., Vashi A. et al. Long-term outcomes and prognostic factors in patients treated with intraoperatively planned prostate brachytherapy [Journal]//Brachytherapy. – 2013. – Vol. 12. – pp. 120–125.
- Zelevsky M. J., Kuban D. A., Levy L. B. et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1–T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation [Journal]//International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2007. – Vol. 67. – pp. 327–333.

References

- Novaja medicinska tehnologija. Brahiterapija (lokalizovanog) raka predstatel'noj zhelezy. Avtory: Kaprin A. D., Pan'shin G. A., Al'bickij I. A. Milenin K. N., Cybul'skij A. D., Harchenko V. P. Razreshenija FSN № 2009/218 ot 27.07.2009 g.
- Novaja medicinska tehnologija. Vnutritkanevaja luche-va-ja terapija (brahiterapija) raka predstatel'noj zhelezy. Avtory: Cyb A. F., Karjakin O. B., Birjukov V. A., Neledov D. V., Ruseckij S. S., Sviridov P. V., Panarina N. T., Volodina T. V., Oshepkov V. N., Sivkov A. V. Razreshenija FSN № 2010/180 ot 17.05.2010 g.
- Battermann J. J., Boon T. A., Moerland M. A. Results of permanent prostate brachytherapy, 13 years of experience at a single institution [Journal]//RadiotherOncol. – 2004. – Vol. 71. – pp. 23–8.
- Blasko J. C., Grimm P. D., Sylvester J. E., Cavanagh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma [Journal]//RadiotherOncol. – 2000. – Vol. 57. – pp. 273–278.
- Blasko J. C., Grimm P. D., Sylvester J. E. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma [Journal]//Int J RadiatOncolBiolPhys. – 2000. – Vol. 46. – pp. 839–8350.
- Critz F. A., Levinson K. 10-year disease-free survival rates after simultaneous irradiation for prostate cancer with a focus on calculation methodology [Journal]//The Journal of Urology. – 2004. – Vol. 172. – pp. 2232–2238.
- Dattoli M., Wallner K., Blasko J. Prostate Brachytherapy Made Complicated [Book]. – [s. l.]: Smart Medicine Press, 2001.

8. Dattol M., Wallner K., True L., Bostwick D. Long-term Outcomes for Patients with Prostate Cancer having Intermediate and High-risk Disease, treated with Brachytherapy and Supplemental External Beam Radiotherapy [Journal]//J Oncol. – 2010. – Vol. 2010. – p. 471375.
9. Davis et al. B. J. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound – guided permanent brachytherapy [Journal]//Brachytherapy. – 2012. – Vol. 11. – pp. 6–19.
10. Frank S. J. et al. American College of Radiology Appropriateness Criteria permanent source brachytherapy for prostate cancer [Journal]//Brachytherapy. – 2011. – Vol. 10. – pp. 357–62.
11. Grimm P. D., Blasko J. C., Sylvester J. E. Meier RM, Cavanagh W. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy [Journal]//Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2001. – Vol. 51. – pp. 31–40.
12. Heidenreich A. (chairman), Bastian P. J., Bellmunt J. et al. Guidelines on prostate cancer. [Online]//European Association of Urology Website. – 2012. – 10 17, 2014. – http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20II.pdf.
13. Lee L. N., Stock R. G., Stone N. N. Role of hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation [Journal]//Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2002. – Vol. 52. – pp. 444–452.
14. Merrick G. S., Butler W. M., Wallner K. E. et al. Impact of supplemental external beam radiotherapy and/or androgen deprivation therapy on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy [Journal]//Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2005. – Vol. 61. – pp. 32–43.
15. Merrick G. S. The role of hormonal therapy in prostate brachytherapy. Counterpoint [Journal]//Brachytherapy. – 2003. – Vol. 2. – pp. 2–4.
16. Potters L., Morgenstern C., Calugaru E. et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer [Journal]//J Urol. – 2005. – Vol. 173. – pp. 1562–6.
17. Sohayda C., Kupelian P. A., Levin H. S. et al. Extent of extracapsular extension in localized prostate cancer [Journal]//Urology. – 2000. – Vol. 55. – pp. 382–386.
18. Stock R. G., Cesaretti J. A., Stone N. N. Comparisons of PSA Failure Definitions Following Trimodality Therapy for Intermediate to High-Risk Prostate Cancer [Journal]//Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2007. – Vol. 69. – pp. S344–S345.
19. Stone N. N., Stone M. M., Rosenstein B. S. et al. Influence of pretreatment and treatment factors on intermediate to long-term outcome after prostate brachytherapy [Journal]//J Urol. – 2011. – Vol. 185. – pp. 495–500.
20. Teh B. S., Bastasch M. D., Mai W. Y. et al. Predictors of extracapsular extension and its radial distance in prostate cancer: implications for prostate IMRT, brachytherapy, and surgery [Journal]//Cancer J. – 2003. – Vol. 9. – pp. 454–460.
21. Vargas C., Swartz D., Vashi A. et al. Long-term outcomes and prognostic factors in patients treated with intraoperatively planned prostate brachytherapy [Journal]//Brachytherapy. – 2013. – Vol. 12. – pp. 120–125.
22. Zelefsky M. J., Kuban D. A., Levy L. B. et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1–T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation [Journal]//International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2007. – Vol. 67. – pp. 327–333.

Информация о соавторах:

1. Карякин Олег Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России
2. Моров Олег Витальевич, руководитель клиники радиотерапии РКВД МЗ РФ г. Казань
3. Лепилина Ольга Геннадьевна, инженер-физик МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России
4. Неледов Дмитрий Викторович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России
5. Санин Дмитрий Борисович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России
6. Гришин Геннадий Николаевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России
7. Калинина Мария Сергеевна, инженер-физик МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России

Information about co-authors:

1. Karyakin Oleg Borisovich, MD, professor, head of department Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
2. Morov Oleg Vitalyevich, head of clinics of Radiotherapy Republic clinical ontological dispensary of the Ministry of health of the Republic of Tatarstan
3. Lepilina Olga Gennadyevna, engineer-physicist Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
4. Neledov Dmitry Viktorovich, PhD, senior researcher Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
5. Sanin Dmitry Borisovich, candidate of biology, senior researcher Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
6. Grishin Gennadiy Nikolaevich, PhD, leading researcher, Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
7. Kalinina Maria Sergeevna, engineer-physicist Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF



ВЛИЯНИЕ ГЕНОТИПОВ *APOE* НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА И ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ НЕОПЛАСТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЭНДОМЕТРИЯ И ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН

Иванова Т.А., Полуэктова М.В., Хорохорина В.А., Воробьева О.А., Чиркова Т. В., Мкртчян Л. С., Сыченкова Н. И., Крикунова Л. И., Рябченко Н. И.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
(Обнинск, Российская Федерация)
249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Жукова, д.10.

Ключевые слова:

аполипопротеин E,
генотипы, метаболизм железа,
рак эндометрия.

Keywords:

apolipoprotein E,
genotype, iron metabolism,
endometrial cancer

Для корреспонденции:

Иванова Татьяна Ильинична,
кандидат биологических наук,
заведующая лабораторией молекулярной и
клеточной радиобиологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба –
филиала ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена»
Минздрава России.
Адрес: 249031, Российская Федерация,
Калужская область, г. Обнинск, ул. Жукова, д. 10
Телефон: +7 (484) 393-64-57,
e-mail: stasia14@yandex.ru
Статья поступила 01.11.2014,
принята к печати 12.12.2014.

For correspondence:

Ivanova Tatiana Il'inichna,
PhD, Head of the Laboratory of Molecular and Cellular
Radiobiology Medical Radiology Centre of Hertsen
FMRC MH RF
10, Zhukov street, Obninsk, 249036,
Kaluga region, Russian Federation
Tel: +7(484) 393-64-57,
e-mail: stasia14@yandex.ru

Резюме:

Цели исследования.

Ассоциации *APOE* генотипа с уровнем железа в плазме и риском возникновения неопластических заболеваний эндометрия не изучались. Целью работы был анализ генотипических ассоциаций аполипопротеина E (*APOE*) с биохимическими показателями метаболизма железа и липидов у больных гиперплазией и раком эндометрия, а также у здоровых женщин.

Материалы и методы.

Биохимические показатели метаболизма железа и липидов в крови женщин с диагнозом гиперплазия эндометрия (53 человека), эндометриоидная аденокарцинома первой стадии (87 человек) и здоровые женщины (70 человек) определялись на автоматическом анализаторе «OLYMPUS AU – 400». Генотипирование гена *APOE* (*E2*, *rs7412* и *E4 rs429358*) проводили с использованием методики полимеразной цепной реакции с последующей обработкой специфической рестриктазой *Cfo1* (Promega) и определением длин фрагментов рестрикции.

Основные результаты.

Наблюдается статистически значимое снижение величин сывороточного железа, насыщения трансферрина, липопротеинов высокой плотности с одной стороны, и статистически значимое увеличение индекса массы тела, триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности, коэффициента атерогенности у пациенток с эндометриоидной аденокарциномой. Выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей *E3*, *E4*, *E2* между группами больных и здоровых женщин ($P=0,048$). Частота аллеля *E3* снижалась, а аллеля *E2* повышалась в ряду здоровые-ГЭ-РЭ. Показано, что у больных раком эндометрия и здоровых носительниц генотипа *E3/E2* повышены показатели сывороточного железа по сравнению с другими генотипами *APOE* ($P=0,0014$ и $0,0363$ соответственно). В группе больных гиперплазией носительницы минорных генотипов *E2/E4*, *E4/E4* отличаются достоверно повышенным уровнем триглицеридов ($0,0389$).

Выводы.

Генотип *E3/E2 APOE* ассоциирован с повышенным уровнем железа и риском рака эндометрия. Ассоциации генотипов *APOE* *2/2*, *2/4*, *4/4* и *3/2* с неопластическими заболеваниями эндометрия необходимо исследовать в дальнейшем. Полученные данные могут быть использованы для создания системы маркеров для определения высокого уровня предрасположенности к злокачественным заболеваниям женской репродуктивной системы.

INFLUENCE OF *APOE* GENOTYPES ON BIOCHEMICAL INDICES OF IRON AND LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH THE ENDOMETRIUM NEOPLASTIC DISEASES AND HEALTHY WOMEN

Ivanova T.A., Poluektova M.V., Khorokhorina V.A., Vorob'eva O.A., Chirkova T.V., Mkrtychyan L.S., Sychenkova N.I., Krikunova L.I., Ryabchenko N.I.

Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF (Obninsk, Russian Federation), 10, Zhukov street, Obninsk, 249036, Kaluga region, Russian Federation

Abstract:

Objective. *APOE* genotype association with the level of iron in plasma and the risk of endometrial neoplastic diseases has not been studied. The aim of the work was to analyze the genotypic associations of the apolipoprotein E (*APOE*) with iron and lipid levels in endometrial hyperplasia (EH)/endometrial cancer (EC) patients and healthy women.

Materials and methods. The biochemical blood levels of iron and cholesterol metabolism detected in women with diagnosed endometrial hyperplasia (53), endometrial cancer (87) and healthy women (70) are determined on an automated analyzer «OLYMPUS AU – 400». The genotyping was performed with a PCR-RFLP (polymerase chain reaction with restriction fragment length polymorphism) technique.

Results. A statistically significant decrease in the levels of serum iron, transferrin saturation, high-density lipoprotein on the one hand, and a statistically significant increase in body mass index, triglycerides, very low density lipoproteins, atherogenic index in patients with endometrial

adenocarcinoma was observed. Statistically significant differences in the distribution of *E3*, *E4*, *E2* allele frequencies between patients and healthy women ($P = 0.048$) was revealed. *E3* allele frequency was reduced, and the *E2* allele was increased in patients with EC. It was shown that the serum iron level was significantly increased in EC patients and healthy carriers of the genotype *E3/E2* ($P = 0.0014$ and 0.0363 respectively). There was significantly elevated triglyceride level in carriers of the minor genotypes *E2/E4*, *E4/E4* among patients with EH (0.0389).

Conclusions. Genotype *E3/E2* compared with other *APOE* genotypes under study is associated with elevated levels of iron and the risk of endometrial cancer. The association *APOE* 2/2, 2/4, 4/4 as well as 3/2 with endometrial neoplastic diseases requires further investigation. The data obtained can be the basis for the creation of a marker system for determining a high level susceptibility to malignant disease of the female reproductive system.

Введение

В структуре заболеваемости женского населения Российской Федерации рак тела матки занимает третье место [1], и за последние годы летальность в течение первого года после постановки диагноза возрастает [2]. Опухолевым заболеваниям женской репродуктивной системы часто предшествуют гиперпластические процессы [3]. Среди эндогенных факторов в развитии злокачественных заболеваний органов женской репродуктивной системы большое значение имеет генетическая предрасположенность.

Известно, что наследуемые полиморфные варианты ряда генов ассоциированы с разными заболеваниями, так как могут влиять на количество, активность и стабильность соответствующих белков. Особенно это касается генов предрасположенности к многофакторным заболеваниям [4,5]. Для многих генов, ассоциированных с нейродегенеративными или иммунопролиферативными болезнями, была показана вовлечённость в неопластические процессы [6]. Одним из таких генов является ген аполипопротеина Е (*APOE*). Белок *APOE* представлен тремя основными изоформами (*E2*, *E3*, and *E4*), которые кодируются тремя кодоминантными аллелями *APOE*2*, *APOE*3*, *APOE*4* [7]. *APOE* синтезируется в печени, мозге, макрофагах. Обнаружена ассоциация генотипов *APOE* с метаболизмом липидов, окислительным стрессом, воспалительными процессами, различными аспектами старения и процессами канцерогенеза [8,9]. Известно, что факторами риска возникновения рака эндометрия являются нарушенный метаболизм липидов, в частности

ожирение, и оксидативный стресс, существенную роль в интенсификации которого играют катехоловые эстрогены и ионы железа [10,11]. Имеются данные о том, что риск эстроген-зависимых раков связан с определенными аллелями генов, участвующих в метаболизме железа [12–15]. Известно, что аполипопротеин Е является антиоксидантом. Степень выраженности антиоксидантных свойств наибольшая у изоформы *E2*. Можно предполагать наличие отличительных особенностей разных генотипов *APOE* не только в обмене липидов, но и в других метаболических путях, в частности, в метаболизме железа. В ходе анализа литературы нам не удалось найти данные о роли изоформ *APOE* в метаболизме железа. Обусловленные полиморфизмом *APOE* сдвиги в уровне биохимических показателей не только липидов, но и железа, могут быть факторами риска возникновения аденокарциномы эндометрия. Ранее нами были получены результаты, демонстрирующие ассоциацию аллеля *APOE2* с раком эндометрия (Патентная заявка «Способ определения риска развития рака тела матки». Регистрационный номер 2014128053). В данной работе проведено исследование генотипических корреляций *APOE* с биохимическими показателями метаболизма железа и липидов.

Материалы и методы

Объектом исследования была периферическая кровь женщин с диагнозом гиперплазия эндометрия (53 человека), эндометриодная аденокарцинома первой стадии (T1) по классификации FIGO (87 человек) и здоровые женщины

Таблица 1

Характеристика обследованных лиц

(клинико-биохимические показатели статуса метаболизма железа и липидов, среднее $\pm$ SD)

Показатели	Референтные значения	Контроль	Гиперплазия эндометрия	Рак эндометрия
Число	-	70	53	87
Возраст	-	52,51 $\pm$ 11,24	52,58 $\pm$ 10,64	55,44 $\pm$ 8,48
P	-	-	0,9701	0,0706
Индекс массы тела, кг/м ²	18-25	23,42 $\pm$ 4,82	28,37 $\pm$ 5,26	34,06 $\pm$ 7,97
P	-	-	0,1589	P<0.0001
Железо мкмоль/л	10,7-32,2	16,20 $\pm$ 6,10	14,54 $\pm$ 9,58	13,40 $\pm$ 6,21
P	-	-	0,3014	0,0016
ОЖСС мкмоль/л	45,3-77,1	63,22 $\pm$ 8,62	62,98 $\pm$ 10,14	63,37 $\pm$ 11,76
P	-	-	0,1899	0,3486
Насыщение трансферрина %	15-50	27,19 $\pm$ 11,60	23,50 $\pm$ 15,06	21,66 $\pm$ 10,39
P	-	-	0,1243	0,0004
Трансферрин г/л	2-3,6	2,86 $\pm$ 0,46	2,80 $\pm$ 0,49	2,86 $\pm$ 0,52
P	-	-	0,5027	0,3196
Ферритин мкг/л	10-200	134,4 $\pm$ 107,8	61,27 $\pm$ 62,68	92,07 $\pm$ 75,53
P	-	-	0,0446	0,4267
Триглицериды ммоль/л	0,51-2,16	1,39 $\pm$ 0,58	1,48 $\pm$ 0,93	1,80 $\pm$ 0,81
P	-	-	0,1137	0,0022
Холестерин ммоль/л	3-5,2	5,85 $\pm$ 1,01	6,07 $\pm$ 1,50	5,99 $\pm$ 1,27
P	-	-	0,3579	0,5944
Хол-ЛПВП	0,89-1,53	1,45 $\pm$ 0,28	1,36 $\pm$ 0,29	1,33 $\pm$ 0,33
P	-	-	0,0834	0,0086
Хол-ЛПНП	1,69-3,4	3,80 $\pm$ 0,92	4,02 $\pm$ 1,29	3,84 $\pm$ 1,14
P	-	-	0,3169	0,6821
Хол-ЛПОНП	0,26-1,04	0,64 $\pm$ 0,26	0,68 $\pm$ 0,43	0,82 $\pm$ 0,37
P	-	-	0,1338	0,0028
Коэффициент атерогенности	0-3,5	3,16 $\pm$ 0,92	3,54 $\pm$ 1,05	3,73 $\pm$ 1,4
P	-	-	0,0796	0,0051

Таблица 2

Частота генотипов и аллелей *E2*, *E3*, *E4* гена *APOE* среди здоровых и больных женщин

Статус	Рак эндометрия 87 человек	Гиперплазия эндометрия 53 человека	Здоровые 70 человек
	Число (%)	Число (%)	Число (%)
<i>E3/E3</i>	44 (51)	31 (58)	45 (64)
<i>E3/E4</i>	15 (17)	11 (21)	17 (24)
<i>E3/E2</i>	20 (23)	8 (15)	8 (12)
<i>E2/E4</i>	6 (7)	2 (4)	0
<i>E4/E4</i>	2 (2)	1 (2)	0
<i>E3</i>	123 (70)	81(76)	115 (82)
<i>E4</i>	25 (14)	15 (15)	17 (12)
<i>E2</i>	28 (16)	10 (9)	8 (6)
Сумма	174	106	140

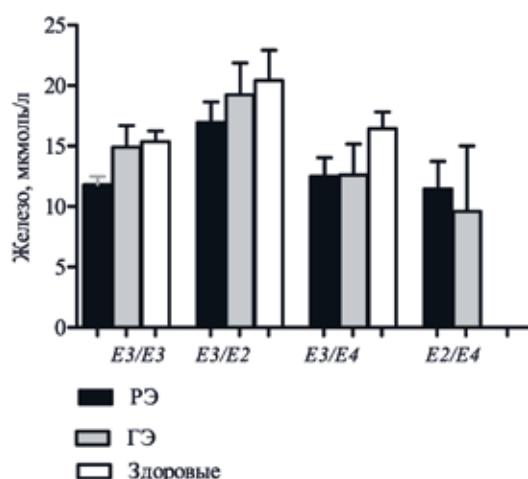


Рисунок 1. Содержание сывороточного железа у здоровых и больных женщин с полиморфными генотипами аполипопротеина Е (APOE). По оси абсцисс – генотипы APOE. РЭ – рак эндометрия, ГЭ – гиперплазия эндометрия.

(70 человек). Средний возраст здоровых и больных гиперплазией женщин составлял 52,5 года, в то время как в группе больных раком этот показатель равен 55 годам (Таблица 1). Обследуемые подписывали форму информированного согласия на участие в данном проекте, а врачом заполнялась анкета, включающая данные о возрасте, росте, весе, этнической принадлежности, диагнозе заболевания. Исследование одобрено Этической комиссией МРНЦ.

Биохимические исследования сыворотки крови проводились в группе клинической биохимии отделения лабораторной диагностики ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития на автоматическом анализаторе «OLYMPUS AU- 400», производство Германия с использованием родных фирменных реагентов. Биохимический спектр крови включал определение ферритина, железа сыворотки, общей железосвязывающей способности (ОЖСС), процент насыщения трансферрина железом, трансферрин, холестерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), коэффициент атерогенности. Эти показатели и характеристика обследованных лиц приведены в таблице 1. В основе количественного определения железа на анализаторе «OLYMPUS» лежал колориметрический фотометрический метод с использованием в качестве

Таблица 3
Частота генотипов и аллелей E2, E3, E4 гена APOE среди здоровых и больных женщин

Статус APOE	Число	Возраст	Железо мкмоль/л	ОЖСС мкмоль/л	Насыщение трансферрин %	Трансферрин г/л	Ферритин мкг/л
РАК ЭНДОМЕТРИЯ							
E3/E3	44	55,22±8,61	11,8±4,64	59,94±11,16	20,21±8,62	2,75±0,52	94,82±76,70
E3/E2	20	58,47±5,24	17,22±7,48	63,7±11,38	26,71±11,33	2,93±0,43	94,32±68,83
P		0,1344	0,0014	0,231	0,0158	0,2125	0,870
E3/E4	15	52,27±11,13	12,5±5,99	66,89±12,03	19,93±10,92	3,06±0,61	80,54±87,88
P		0,3050	0,3906	0,05	0,921	0,0723	0,408
E2/E4+E4/E4	6+2	59,63±8,98	11,48±6,41	67,83±15,38	17,92±10,52	2,75 ± 0,33	72,39±52,94
P		0,1948	0,639	0,090	0,508	0,9954	0,751
ГИПЕРПАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ							
E3/E3	31	54,97±11,55	14,91±9,90	62,95±11,00	24,59±17,01	2,80±0,53	56,80±46,59
E3/E2	8	52,7±9,30	19,24±7,43	64,70±8,60	30,10±12,11	2,86±0,46	33,72±18,88
P		0,5336	0,2576	0,5667	0,1806	0,7020	0,1817
E3/E4	11	50,0±8,95	12,61±8,49	59,17±9,31	21,07±12,98	2,66±0,497	74,28±95,80
P		0,2537	0,497	0,3215	0,5862	0,713	0,9316
E2/E4+E4/E4	2+1	46,0±5,20	9,6±7,6	64,9±8,97	16,75±10,47	2,63±0,396	78,19±88,91
P		0,0796	0,5216	0,6968	0,6032	0,5518	0,7614
ЗДОРОВЫЕ ЖЕНЩИНЫ							
E3/E3	45	53,31±12,11	15,36±5,98	62,17±9,99	25,85±10,64	2,84±0,50	69,35±64,99
E3/E2	8	52,86±9,52	20,43±7,05	59,46±5,25	34,10±10,03	2,77±0,57	109,7±88,67
P		0,696	0,0363	0,46	0,0473	0,502	0,0738
E3/E4	17	49,47±9,73	16,45±5,65	59,40±7,88	28,24±10,12	2,58	89,35±85,83
P		0,253	0,52	0,309	0,429	0,128	0,568

хромогена ТПТЗ ((2,4,6-три (2-пиридил)-5-триазина); ОЖСС – колориметрический фотометрический с использованием нитрозо – ПСАП (Nitroso-PSAP); трансферрина и ферритина – метод иммунотурбидиметрии.

Геномную ДНК выделяли с помощью набора «Wizard Genomic DNA Purification Kit» («Promega») в соответствии с протоколом производителя. Для определения концентрации выделенной ДНК использовали спектрофотометр NanoDrop1000. Генотипирование гена *APOE* (*E2 rs7412* и *E4 rs429358*) проводили с использованием методики полимеразной цепной реакции с последующей обработкой специфической рестриктазой *CfoI* (Promega) и определением длин фрагментов рестрикции. Продукты рестрикции фракционировали посредством электрофореза в 8% полиакриламидном геле.

Статистический анализ проводили стандартными методами с помощью пакета программ «WinSTAT 2003.1», интегрированного в Excel. Для обнаружения различий между средними значениями двух выборок, внутри которых показатели нормально распределены, применяли *t*-критерий для независимых выборок, при сравнении более чем двух независимых выборок – однофакторный дисперсионный анализ (One Way ANOVA). В случае, когда распределение не соответствовало нормальному, использовали непараметрические тесты: для двух независимых выбо-

рок – Манн-Уитни, при сравнении более чем двух независимых выборок – Крускал и Уоллис (Kruskal-Wallis test).

Результаты

Биохимические показатели метаболизма железа и липидов между группами больных и здоровых женщин представлены в таблице 1. Наблюдается статистически значимое снижение величин сыровоточного железа, насыщения трансферрина, липопротеинов высокой плотности (Хол-ЛПВП) с одной стороны, и статистически значимое увеличение индекса массы тела (ИМТ), триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности (Хол-ЛПОНП), коэффициента атерогенности у пациенток с эндометриоидной аденокарциномой.

Частоты носителей генотипов и аллелей гена *APOE* представлены в таблице 2. Носительниц минорных генотипов *E2/E2*, *E2/E4*, *E4/E4* среди здоровых женщин не обнаружено, а генотип *E2/E2* не обнаружен и у больных женщин. Доли носительниц генотипов *E3/E3*, *E3/E4*, *E3/E2* среди здоровых женщин составляют 64%, 24%, 12% соответственно. В группе больных раком эндометрия доли носительниц генотипов *E3/E3*, *E3/E4*, *E3/E2*, *E2/E4*, *E4/E4* равны 51%, 17%, 23%, 7% и 2%, а среди больных гиперплазией эндометрия – 58%, 21%, 15%, 4% и 2% соответственно.

Таблица 4

Показатели липидного обмена у больных и здоровых женщин в зависимости от генотипа *APOE* (среднее $\pm$ SD)

Статус <i>APOE</i>	Число	Триглицериды	Холестерин	ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП	Коэффициент атерогенности	ИМТ
РАК ЭНДОМЕТРИЯ								
<i>E3/E3</i>	44	1,724 $\pm$ 0,9	5,88 $\pm$ 1,09	1,30 $\pm$ 0,27	3,8 $\pm$ 1,0	0,80 $\pm$ 0,42	3,72 $\pm$ 1,50	33,85 $\pm$ 6,72
<i>E3/E2</i>	20	1,82 $\pm$ 0,74	6,15 $\pm$ 1,46	1,41 $\pm$ 0,29	3,90 $\pm$ 1,3	0,84 $\pm$ 0,34	3,44 $\pm$ 1,12	36,56 $\pm$ 10,4
P		0.409	0,6246	0,2395	0.980	0.400	0,850	0,6084
<i>E3/E4</i>	15	1,88 $\pm$ 0,74	5,45 $\pm$ 1,41	1,10 $\pm$ 0,31	3,45 $\pm$ 1,20	0,86 $\pm$ 0,33	4,06 $\pm$ 1,7	33,22 $\pm$ 7,74
P		0.38	0,2379	0,0678	0,4433	0,3801	0,414	0,6786
<i>E2/E4+ E4/E4</i>	6+2	1,35 $\pm$ 0,73	6,99 $\pm$ 1,21	1,61 $\pm$ 0,52	4,8 $\pm$ 1,10	0,62 $\pm$ 0,34	3,58 $\pm$ 1,17	29,80 $\pm$ 5,50
P		0.3165	0,059	0,1557	0,054	0,300	0,777	0,1979
ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ								
<i>E3/E3</i>	31	1,35 $\pm$ 0,58	6,28 $\pm$ 1,65	1,41 $\pm$ 0,26	4,24 $\pm$ 1,47	0,617 $\pm$ 0,27	3,497 $\pm$ 1,07	28,27 $\pm$ 4,25
<i>E3/E2</i>	8	1,46 $\pm$ 0,63	5,70 $\pm$ 0,99	1,49 $\pm$ 0,38	3,53 $\pm$ 0,85	0,67 $\pm$ 0,29	3,01 $\pm$ 1,15	27,43 $\pm$ 6,89
P		0,6511	0,5313	0,7411	0,3845	0,6509	0,2732	0,5560
<i>E3/E4</i>	11	1,55 $\pm$ 1,61	5,55 $\pm$ 1,18	1,27 $\pm$ 0,28	3,57 $\pm$ 0,79	0,71 $\pm$ 0,74	3,45 $\pm$ 0,79	29,67 $\pm$ 8,99
P		0,4066	0,2645	0,1406	0,3098	0,4065	0,8413	0,9074
<i>E2/E4+ E4/E4</i>	2+1	2,19 $\pm$ 0,45	5,83 $\pm$ 0,49	1,11 $\pm$ 0,20	3,71 $\pm$ 0,28	1,00 $\pm$ 0,21	4,35 $\pm$ 0,96	27,32 $\pm$ 4,34
P		0,0389	1	0,0557	0,9274	0,0388	0,1816	0,7270
ЗДОРОВЫЕ ЖЕНЩИНЫ								
<i>E3/E3</i>	45	1.34 $\pm$ 0.58	5.88 $\pm$ 1.07	1.49 $\pm$ 0.33	3.79 $\pm$ 0.85	0.61 $\pm$ 0.27	3.09 $\pm$ 0.88	27,38 $\pm$ 4,97
<i>E3/E2</i>	7	1.17 $\pm$ 0.24	5.32 $\pm$ 1.27	1.50 $\pm$ 0.21	3.28 $\pm$ 1.25	0.54 $\pm$ 0.11	2.60 $\pm$ 0.93	23,76 $\pm$ 2,35
P		0.601	0.228	0.738	0.249	0.638	0.222	0,0413
<i>E3/E4</i>	17	1.56 $\pm$ 0.69	6.01 $\pm$ 0.95	1.41 $\pm$ 0.29	3.89 $\pm$ 1.06	0.71 $\pm$ 0.32	3.41 $\pm$ 1.07	26,48 $\pm$ 5,03
P		0.198	0.426	0.344	0.502	0.187	0.298	0,8053

Биохимические показатели метаболизма железа у больных и здоровых женщин с разными генотипами *APOE* приведены в таблице 3, рис. 1.

Во всех трёх группах (рак тела матки, гиперплазия эндометрия, здоровые) выявлено увеличение значений сывороточного железа и насыщения трансферрина у носительниц генотипа *E3/E2*. В группах здоровых и больных раком эндометрия женщин различия показателей железа сыворотки и насыщения трансферрина между носительницами референтного генотипа *E3/E3* и генотипа *E3/E2* достоверны ($P = 0,0014$ и $P = 0,0363$; $P = 0,0158$ и $P = 0,0473$ соответственно) (Табл. 3).

Биохимические показатели метаболизма липидов у больных и здоровых женщин с разными генотипами *APOE* приведены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4 в группах больных раком эндометрия и здоровых достоверные различия между показателями метаболизма липидов у носителей разных полиморфных генотипов *APOE* не выявлены, кроме показателя индекса массы тела для здоровых носительниц генотипа *E3/E2*. В группе больных гиперплазией эндометрия носители генотипа *E2/E4* имели наиболее высокие показатели триглицеридов, ЛПОНП. Различия значений по сравнению с референтным генотипом *E3/E3* статистически достоверны ($P = 0,0389$ и $P = 0,0388$ соответственно).

У здоровых женщин прослеживается тенденция увеличения значений триглицеридов, холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, коэффициента атерогенности для носителей генотипа *E3/E4* и, напротив, снижение указанных показателей для генотипа *E3/E2*. В данной подгруппе обнаружено достоверное снижение индекса массы тела по сравнению с генотипом *E3/E3* ($P = 0,0413$). Что касается значений ЛПВП, то для носителей генотипа *E3/E2* они наибольшие, а для *E3/E4* – наименьшие среди представленных трёх групп.

Обсуждение и выводы

В ходе проведённых исследований выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей *E3*, *E4*, *E2* между группами больных и здоровых женщин ($P=0,048$) (Табл. 2). Частота аллеля *E3* снижалась, а аллеля *E2* повышалась в ряду здоровые – ГЭ – РЭ (тренд 0,011 и 0,004 соответственно). Проведённый анализ обнаружил повышенную частоту аллеля *E2* в группе больных раком эндометрия по сравнению со здоровыми женщинами ($P = 0,0037$). Минорные генотипы *E2/E4*, *E4/E4* в отличие от больных женщин среди здоровых не обнаружены. Частота генотипа *E3/E2* среди больных раком эндометрия почти в два раза превышает таковую в здоровой группе ($P=0,034$) (Табл. 2). Полученные данные позволяют предположить, что генотипы *E3/E2*, *E2/E4* и *E4/E4* гена *APOE* могут быть факторами, предрасполагающими к развитию рака эндометрия. Ранее для носителей этих генотипов была выявлена ассоциация с колоректальным раком [16,17]. В работе Huvila J. была показана повышенная экспрессия *APOE* в недифференцированной аденокарциноме эндометрия, причём по сравнению с высокодифференцированной и умеренно-дифференцированной формами превышение экспрессии было в 13,1 ($P = 0,001$) и в 9,7

($P=0,007$) раз соответственно. Авторы полагают, что экспрессия *APOE* отражает степень злокачественности опухоли и определяет её дальнейшую эволюцию [18]. Влияние аллеля *E2* гена *APOE* на развитие заболеваний не является однозначным: он считается протективным в отношении нейродегенеративных заболеваний, в частности, болезни Альцгеймера; может как повышать, так и понижать риск атеросклероза, ассоциирован с развитием гиперлипотеинемии III типа [19]. Эффект аллеля *E2* может быть связан с разными биологическими механизмами, ведущими к развитию атерогенеза, онкологических и метаболических заболеваний.

Сравнение биохимических показателей метаболизма железа и липидов между двумя группами больных и здоровых женщин выявило аналогичные закономерности в сдвиге биохимического профиля у больных с неопластическими заболеваниями эндометрия. Если в группе больных гиперплазией наблюдается сдвиг биохимического профиля на уровне тенденции (только для ферритина выявлено статистически значимое понижение показателя, $P = 0,0446$), то у пациенток с эндометриальной аденокарциномой выявлены статистически значимые изменения показателей по сравнению со здоровыми. Это снижение величин сывороточного железа, насыщения трансферрина, липопротеинов высокой плотности с одной стороны, и статистически значимое увеличение индекса массы тела (ИМТ), триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности, коэффициента атерогенности (Таблица 1).

Результаты анализа генотипических ассоциаций *APOE* с биохимическими показателями метаболизма железа и липидов у больных и здоровых женщин приведены в таблицах 3 и 4. Во всех трёх группах (рак тела матки, гиперплазия эндометрия, здоровые) выявлено увеличение значений сывороточного железа и насыщения трансферрина у носительниц генотипа *E3/E2*. Для группы носительниц минорных генотипов по сравнению с другими генотипами эти показатели оказались наименьшими у больных раком эндометрия и гиперплазией эндометрия, хотя различия обнаружены на уровне статистической тенденции.

На основании вышеизложенного можно предположить, что полиморфизм *E2*, *E3*, *E4* аполипротеина Е влияет на биохимические параметры метаболизма железа. Возможно, это обусловлено наличием разного числа цистеиновых остатков аминокислотной последовательности в трёх изоформах белка или изменённой конформацией рецептор-связывающего домена [20].

Известно, что антиоксидантная активность *APOE* наиболее выражена у изоформы *E2*, а наименьшая – у изоформы *E4*. Одним из механизмов антиоксидантного действия *E2* считают способность связываться с металлами [21,22]. В ходе исследований содержания нетрансферрин-связанного железа (НТСЖ) в периферической крови женщин в постменопаузе было установлено, что более высокие значения НТСЖ ассоциированы с повышенными уровнями сывороточного железа, насыщения трансферрина [23]. В нашей работе для носительниц генотипов *E3/E2* наблюдаются повышенные значения показателей сывороточного железа и насыщения трансферрина во всех трёх группах (Табл. 3, Рис. 1).

Недавно получены данные, указывающие на существенную роль взаимодействия между металлами и *APOE* в патогенезе синдрома Альцгеймера: *APOE* модулирует гомеостаз металлов в мозге, а металлы регулируют уровень *APOE* [24]. Аналогичная связь может прослеживаться и в патогенезе рака эндометрия.

Известно, что *APOE* экспрессируется в макрофагах. Нарушение функций макрофагов ведёт к развитию хронических воспалений, а также к инициации и прогрессии опухолей. Недавно было установлено, что для макрофагов двух типов активации профиль экспрессии генов, регулирующих гомеостаз железа, различен. Макрофаги первого типа опосредуют накопление железа, а макрофаги второго типа поставляют железо в близлежащее микроокружение. Опухоль ассоциированные макрофаги, обладающие противовоспалительными и иммуносупрессорными свойствами, схожи с макрофагами второго типа активации. В последнее время всё больше накапливается данных, демонстрирующих, что повышенное содержание железа в микроокружении опухоли создаёт благоприятные условия для её прогрессии [25]. В настоящее время железо считают главным металлом, приводящим к накоплению активных форм кислорода в ходе окислительно-восстановительных реакций катехоловых эстрогенов и реакции Фентона [26]. Дисбаланс железа является уникальным физиологическим свойством организма женщины, которое оказывает влияние на здоровье как до менопаузы, так и во время неё и после. Дефицит железа может провоцировать рецидив эстрогензависимых раков у женщин молодого и среднего возраста, в то время как перегрузка железом стимулирует канцерогенез у женщин пожилого возраста [11]. Интенсивный метаболизм раковых клеток сопровождается повышением уровня активных форм кислорода (АФК) и усилением оксидативного стресса. Чтобы избежать его, раковая клетка использует антиоксиданты, которые не позволяют активным формам кислорода накапливаться в токсичных количествах. Благодаря сбалансированному механизму взаимодействия АФК и антиоксидантов в раковой клетке повышена частота мутаций, которые способствуют туморогенезу [27]. За счёт более выраженных антиоксидантных свойств изоформы *E2* неопластические процессы в ряде случаев могут происходить у её носителей более интенсивно по сравнению с носителями изоформ *E3* и *E4*.

Анализ генотипических ассоциаций *APOE* с метаболизмом липидов не выявил достоверные различия у больных и здоровых женщин (Таблица 4). У здоровых женщин наблюдается более благоприятный липидный профиль для носительниц генотипа *E3/E2*, что соответствует данным литературы. В данной подгруппе обнаружено достоверное снижение индекса массы тела по сравнению с генотипом *E3/E3*, и наоборот, в группе больных раком эндометрия этот показатель у носительниц генотипа *E3/E2* имел тенденцию быть выше относительно других генотипов. Для носительниц генотипа *E3/E4* в группах контроля и больных прослеживается тенденция увеличения значений триглицеридов, ЛПОНП, а в группе больных гиперплазией эндометрия эти показатели оказались наиболее высокими у носительниц генотипа *E2/E4*.

Для носительниц генотипов *E3/E2* и *E3/E4* наблюдаются противоположные тенденции для величин общего холестерина и липопротеинов низкой плотности в ряду здоровые – ГЭ – РЭ: возрастают для *E3/E2* (5,32; 5,7; 6,15; достоверность аппроксимации $R^2=0,998$ и 3,28; 3,53; 3,9; $R^2=0,988$ соответственно) и снижаются для *E3/E4* (6,0; 5,6; 5,45; $R^2=0,936$ и 3,89; 3,57; 3,45; $R^2=0,936$ соответственно). Для носителей генотипа *E3/E3* линейный тренд не наблюдается ни в одном из случаев ($R^2 = 0,00$). В отношении других показателей липидного профиля тенденции однонаправленны.

В Нидерландах было проведено масштабное исследование ассоциаций между генотипами *APOE*, уровнем холестерина и возникновением злокачественных заболеваний у людей старшей возрастной группы (70–82 лет). Показано, что низкий уровень холестерина ассоциирован с повышенным риском возникновения злокачественных заболеваний. Авторы обнаружили, что у носителей аллеля *E2* уровень холестерина оказался ниже по сравнению с аллелями *E4* и *E3*, но риск возникновения злокачественных заболеваний у них не превышал таковой для носителей аллелей *E4* и *E3* [28]. В данном исследовании выборка включала как мужчин, так и женщин, а разные типы онкологических заболеваний суммировались, и анализ ассоциаций аллеля *E2* с аденокарциномой эндометрия не проводился. В настоящий момент известно, что вклад разных генотипов *APOE* в заболеваемость зависит от возраста, пола и типа опухоли [29,30]. В ходе полногеномных ассоциативных исследований и в результате широкомасштабного анализа корреляций липидного профиля с генотипами *APOE* был обнаружен положительный тренд в сторону увеличения ЛПНП и холестерина в ряду *E2/E2*, *E3/E2*, *E2/E4*, *E3/E3*, *E3/E4*, *E4/E4* (47771 человек, p -trend: $2,1 \times 10^{-49}$ и 54377 человек, p -trend: 2×10^{-152} соответственно) и отрицательный для уровня аполипопротеина Е (7841 человек, P -trend: 6×10^{-26}) и липопротеинов высокой плотности (50571 человек, P -trend: $1,6 \times 10^{-49}$). Что касается триглицеридов, то носители генотипов *E3/E2* и *E4/E4* имели повышенные концентрации по сравнению с генотипом *E3/E3* [31,32]. Наши данные не противоречат этим наблюдениям. В результате широкомасштабных исследований ассоциативных связей между липидным профилем и раком эндометрия обнаружена строгая корреляция с повышенным уровнем триглицеридов, особенно для женщин в постменопаузе [10,33]. Можно предположить существование механизмов, связывающих метаболизм триглицеридов с развитием рака эндометрия.

В нашем исследовании показано, что существуют небольшие сдвиги в липидном профиле для генотипов *APOE* как в пределах подгрупп, так и между ними. Выявлена тенденция повышения значений триглицеридов для носительниц генотипов *E3/E2* и *E3/E4* среди женщин больных раком тела матки и гиперплазией эндометрия, а для трёх носительниц минорных генотипов в группе больных гиперплазией эндометрия это превышение было значимым.

Таким образом, в ходе проведённого исследования показано, что у больных раком эндометрия наблюдается нарушение метаболизма железа и липидов. Выявлены

статистически значимые различия в распределении частот аллелей *E3*, *E4*, *E2* между группами больных и здоровых женщин ($P = 0,048$). Частота аллеля *E3* снижалась, а аллеля *E2* повышалась в ряду здоровые – ГЭ – РЭ. Показано, что полиморфные генотипы *APOE* могут участвовать в развитии канцерогенеза, оказывая влияние на метаболизм железа. В частности, *E3/E2* ассоциирован с повышенными показателями сывороточного железа и насыщения трансферрина по сравнению с другими генотипами *APOE* и чаще встречается среди больных раком эндометрия по сравнению со здоровыми женщинами. Носительницы минорных генотипов *E2/E4*, *E4/E4* в группе больных гиперплазией эндометрия отличаются достоверно повышенным уровнем триглицеридов.

Обнаруженный эффект *APOE 2* указывает на необ-

ходимость учитывать свойства этой изоформы белка и открывает перспективы для дальнейшего изучения механизма инициации и прогрессии рака эндометрия. Полученные данные могут быть в основе создания маркерной системы для определения высокого уровня предрасположенности к злокачественным заболеваниям женской репродуктивной системы. Своевременное определение полиморфных генотипов *APOE* может предотвратить наступление болезни или помочь выбрать лечебную тактику.

Исследования проведены при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Правительства Калужской области (проект № 14-44-03072).

Информация о соавторах:

1. Полуэктова Марина Викторовна, кандидат биологических наук, заведующая отделом лабораторной диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
2. Хорохорина Вера Алексеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной радиобиологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
3. Воробьева Ольга Александровна, научный сотрудник отделения лабораторной диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
4. Чиркова Татьяна Вадимовна, старший научный сотрудник отделения лабораторной диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
5. Мкртчян Лиана Сирекановна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
6. Сыченкова Наталия Ивановна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
7. Крикунова Людмила Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
8. Рябченко Николай Ильич, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной радиобиологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России

Information about co-authors:

1. Poluektova Marina Victorovna, PhD, Head of the Division of Laboratory Diagnostics Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
2. Khorokhorina Vera Alekseevna, PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Molecular and Cellular Radiobiology Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
3. Vorob'eva Olga Alexandrovna, Researcher of the Division of Laboratory Diagnostics Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
4. Chirkova Tatiana Vadimovna, Senior Researcher of the Division of Laboratory Diagnostics Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
5. Mkrtchyan Liana Sirekanovna, PhD, MD, Leading Researcher of the Department of Radiation and Combined Treatment of Gynecological Diseases Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
6. Sychenkova Natalia Ivanovna, PhD, MD, Leading Researcher of the Department of Radiation and Combined Treatment of Gynecological Diseases Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
7. Krikunova Ludmila Ivanovna, MD, MD, Professor, Head of the Department of Radiation and Combined Treatment of Gynecological Diseases Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
8. Ryabchenko Nikolay Il'ich, MD, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Molecular and Cellular Radiobiology Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF

Список литературы

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). [Книга]. – Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2014. – стр. 250.
- Ашрафян Л. А., Киселёв А. И., Муйжнек Е. Л. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов. [Книга]. – Москва: Димитрейд График Групп, 2009. – стр. 176.
- Кулаков В. И., Прилепская В. Н. Практическая гинекология: клинические лекции. [Книга]. – Москва: МЕДпресс-информ, 2008. – стр. 752.
- Баранов В. С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. [Книга]. – Санкт – Петербург: Н-Л, 2009. – стр. 528.
- Кучер А. Н., Бабушкина Н. П., Буйкин С. В., Пузырёв В. П. Плейотропные эффекты генов предрасположенности к многофакторным заболеваниям. [Журнал]. – Москва: [б. н.], 2013 г. – Т. 2. – стр. 13–23.
- Mehan M. R., Nunez-Iglesias J., Dai C. et al. An integrative modular approach to systematically predict. [Journal]//BMC Bioinformatics. – 2010. – Vol. 11. – pp. 1–12.
- Weisgraber K. H., Rall S. C., Mahley R. W. Human E apoprotein heterogeneity: cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms [Journal]//Journal of Biological Chemistry. – 1981. – Vol. 256. – pp. 9077–9083.
- Joffre-Monseny L., Minihane A. M., Rimbach G. Impact of apoE genotype on oxidative stress, inflammation and disease risk. [Journal]//Molecular Nutrition & Food Research. – 2008. – Vol. 52. – pp. 131–145.
- Villeneuve S., Brisson D., Marchant N. L., Gaudet D. The potential applications of Apolipoprotein E in personalized medicine. [Journal]//Frontiers in Aging Neuroscience. – 2014. – Vol. 6 – pp. 1–11.
- Lindemann K., Vatten L. J., Ellström-Eng M., Eskild A. Serum lipids and endometrial cancer risk: Results from the HUNT-II study. [Journal]//International Journal of Cancer. – 2009. – Vol. 124. – pp. 2938–2941.
- Huang Xi. Does iron have a role in breast cancer? [Journal]//Lancet Oncology. – 2009. – Vol. 9. – pp. 803–808.
- Kondrashova T. V., Neriishi K., Ban S. et al. Frequency of hemochromatosis gene (HFE) mutations in Russian healthy women and patients with estrogen-dependent cancers. [Journal]//Biochimica et Biophysica Acta. – 2006. – Vol. 1762. – pp. 59–65.
- Hong C. C., Ambrosone C. B., Ahn J. et al. Genetic variability in iron-related oxidative stress pathways (Nrf2, NQO1, NOS3, and HO-1), iron intake, and risk of postmenopausal breast cancer [Journal]//Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2007. – Vol. 16. – pp. 1784–1794.
- Gannon P. O., Medelci S., Le Page C. et al. Impact of hemochromatosis gene (HFE) mutations on epithelial ovarian cancer risk and prognosis. [Journal]//The International Journal of Cancer. – 2011. – Vol. 128. – pp. 2326–2334.
- Marques O., da Silva B. M., Porto G., Lopes C. Iron homeostasis in breast cancer. [Journal]//Cancer Letters. – 2014. – Vol. 347. – pp. 1–14.
- Watson M. A., Gay L., Stebbings W. S. et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and colorectal cancer: gender-specific modulation of risk and prognosis [Journal]//Clinical Science. – 2003. – Vol. 104. – pp. 537–545.
- Slattery M. L., Sweeney C., Murtaugh M. et al. Associations between apoE genotype and colon and rectal cancer [Journal]//Carcinogenesis. – 2005. – Vol. 26. – pp. 1422–1429.
- Huvila J., Brandt A., Rojas C. R., et al. Gene expression profiling of endometrial adenocarcinomas reveals increased apolipoprotein E expression in poorly differentiated tumors. [Journal]//International Journal of Gynecological Cancer. – 2009. – Vol. 19. – pp. 1226–1231.
- Breslow J. L., Zannis V. I., SanGiacomo T. R. et al. Studies of familial type III hyperlipoproteinemia using as a genetic marker the apoE phenotype E2/2. [Journal]//The Journal of Lipid Research. – 1982. – Vol. 23. – pp. 1224–1235.
- Pham T., Kodvawala A., Hui D. Y. The Receptor Binding Domain of Apolipoprotein E Is Responsible for Its Antioxidant Activity [Journal]//Biochemistry. – 2005. – Vol. 44. – pp. 7577–7582.
- Miyata M., Smith J. D. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. [Journal]//Nature Genetics. – 1996. – Vol. 14. – pp. 55–61.
- Suri S., Heise V., Trachtenberg A. J., Mackay C. E. The forgotten APOE allele: a review of the evidence and suggested mechanisms for the protective effect of APOE ε2. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. [Journal]//Neuroscience and Biobehavioral Reviews. – 2013. – Vol. 37. – pp. 2878–2886.
- Van der A D. L., Marx J. J., Grobbee D. E. et al. Non-Transferin-Bound Iron and Risk of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women [Journal]//Circulation. – 2006. – Vol. 113. – pp. 1942–1949.
- Xu H., Finkelstein D. I., Adlard P. A. Interactions of metals and Apolipoprotein E in Alzheimer's disease [Journal]//Frontiers in Aging Neuroscience. – 2014. – Vol. 6. – pp. 1–7.
- Allavena P., Mantovani A. Immunology in the clinic review series; focus on cancer: tumour-associated macrophages: undisputed stars of the inflammatory tumour microenvironment. [Journal]//Clinical And Experimental Immunology. – 2012. – Vol. 167. – pp. 195–205.
- Okoh V., Deoraj A., Roy D. Estrogen-induced reactive oxygen species-mediated signaling contribute to breast cancer [Journal]//Biochimica et Biophysica Acta. – 2011. – Vol. 1815. – pp. 115–133.
- Cairns R. A., Harris I. S., Mak T. W. Regulation of cancer cell metabolism. [Journal]//Nature Reviews Cancer. – 2011. – Vol. 11. – pp. 85–95.
- Trompet S., Jukema J. W., Katan M. B., et al. Apolipoprotein e genotype, plasma cholesterol, and cancer: a Mendelian randomization study [Journal]//The American Journal of Epidemiology. – 2009. – Vol. 170. – pp. 1415–1421.
- Kulminski A. M., Culminskaya I., Arbeeve K. G. et al. Trade-off in the effect of the APOE gene on the ages at onset of cardiovascular disease and cancer across ages, gender, and human generations. [Journal]//Rejuvenation Res. – 2013. – Vol. 16. – pp. 28–34.
- Kulminski A. M., Arbeeve K. G., Culminskaya I. et al. Age, gender, and cancer but not neurodegenerative and cardiovascular diseases strongly modulate systemic effect of the Apolipoprotein E4 allele on lifespan. [Journal]//PLOS Genet. – 2014. – Vol. 10. – pp. 1–12.
- Teslovich T. M., Musunuru K., Smith A. V. et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids [Journal]//Nature. – 2010. – Vol. 466. – pp. 707–713.
- Khan T. A., Shah T., Prieto D. et al. Apolipoprotein E genotype, cardiovascular biomarkers and risk of stroke: systematic review and meta-analysis of 14,015 stroke cases and pooled analysis of primary biomarker data from up to 60,883 individuals. [Journal]//International Journal of Epidemiology. – 2013. – Vol. 42. – pp. 475–492.
- Seth D. Lipid profiles and the risk of endometrial cancer in the Swedish AMORIS study [Journal]//International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics. – 2012. – Vol. 3. – pp. 122–133.

References

1. Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V. Zlokachestvennyye novooobrazovaniya v Rossii v 2012 godu (zabolevaemost' i smertnost'). [Kniga]. – Moskva: FGBU «MNIIOI im. P. A. Gercena» Minzdrava Rossii, 2014. – str. 250.
2. Ashrafjan L. A., Kiseljov A. I., Mujzhnek E. L. Patogeneticheskaja profilaktika raka reproduktivnyh organov. [Kniga]. – Moskva: Dimitrejd Grafik Grupp, 2009. – str. 176.
3. Kulakov V. I., Prilepskaja V. N. Prakticheskaja ginekologija: klinicheskie lekci. [Kniga]. – Moskva: MEDpress-inform, 2008. – str. 752.
4. Baranov V. S. Geneticheskij pasport – osnova individual'noj i prediktivnoj mediciny. [Kniga]. – Sankt – Peterburg: N-L, 2009. – str. 528.
5. Kucher A. N., Babushkina N. P., Bujkin S. V., Puzyrjov V. P. Plejotropnye jeffekty genov predispolozhennosti k mnogofaktornym zabolevaniyam. [Zhurnal]. – Moskva: [b. n.], 2013 g. – T. 2. – str. 13–23.
6. Mehan M. R., Nunez-Iglesias J., Dai C. et al. An integrative modular approach to systematically predict. [Journal]//BMC Bioinformatics. – 2010. – Vol. 11. – pp. 1–12.
7. Weisgraber K. H., Rall S. C., Mahley R. W. Human E apoprotein heterogeneity: cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms [Journal]//Journal of Biological Chemistry. – 1981. – Vol. 256. – pp. 9077–9083.
8. Joffe-Monseny L., Minihane A. M., Rimbach G. Impact of apoE genotype on oxidative stress, inflammation and disease risk. [Journal]//Molecular Nutrition & Food Research. – 2008. – Vol. 52. – pp. 131–145.
9. Villeneuve S., Brisson D., Marchant N. L., Gaudet D. The potential applications of Apolipoprotein E in personalized medicine. [Journal]//Frontiers in Aging Neuroscience. – 2014. – Vol. 6. – pp. 1–11.
10. Lindemann K., Vatten L. J., Ellström-Eng M., Eskild A. Serum lipids and endometrial cancer risk: Results from the HUNT-II study. [Journal]//International Journal of Cancer. – 2009. – Vol. 124. – pp. 2938–2941.
11. Huang Xi. Does iron have a role in breast cancer? [Journal]//Lancet Oncology. – 2009. – Vol. 9. – pp. 803–808.
12. Kondrashova T. V., Neriishi K., Ban S., et al. Frequency of hemochromatosis gene (HFE) mutations in Russian healthy women and patients with estrogen-dependent cancers. [Journal]//Biochimica et Biophysica Acta. – 2006. – Vol. 1762. – pp. 59–65.
13. Hong C. C., Ambrosone C. B., Ahn J. et al. Genetic variability in iron-related oxidative stress pathways (Nrf2, NQO1, NOS3, and HO-1), iron intake, and risk of postmenopausal breast cancer [Journal]//Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2007. – Vol. 16. – pp. 1784–1794.
14. Gannon P. O., Medelci S., Le Page C. et al. Impact of hemochromatosis gene (HFE) mutations on epithelial ovarian cancer risk and prognosis. [Journal]//The International Journal of Cancer. – 2011. – Vol. 128. – pp. 2326–2334.
15. Marques O., da Silva B. M., Porto G., Lopes C. Iron homeostasis in breast cancer. [Journal]//Cancer Letters. – 2014. – Vol. 347. – pp. 1–14.
16. Watson M. A., Gay L., Stebbings W. S. et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and colorectal cancer: gender-specific modulation of risk and prognosis [Journal]//Clinical Science. – 2003. – Vol. 104. – pp. 537–545.
17. Slattery M. L., Sweeney C., Murtaugh M. et al. Associations between apoE genotype and colon and rectal cancer [Journal]//Carcinogenesis. – 2005. – Vol. 26. – pp. 1422–1429.
18. Huvila J., Brandt A., Rojas C. R. et al. Gene expression profiling of endometrial adenocarcinomas reveals increased apolipoprotein E expression in poorly differentiated tumors. [Journal]//International Journal of Gynecological Cancer. – 2009. – Vol. 19. – pp. 1226–1231.
19. Breslow J. L., Zannis V. I., SanGiacomo T. R. et al. Studies of familial type III hyperlipoproteinemia using as a genetic marker the apoE phenotype E2/2. [Journal]//The Journal of Lipid Research. – 1982. – Vol. 23. – pp. 1224–1235.
20. Pham T., Kodvawala A., Hui D. Y. The Receptor Binding Domain of Apolipoprotein E Is Responsible for Its Antioxidant Activity [Journal]//Biochemistry. – 2005. – Vol. 44. – pp. 7577–7582.
21. Miyata M., Smith J. D. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. [Journal]//Nature Genetics. – 1996. – Vol. 14. – pp. 55–61.
22. Suri S., Heise V., Trachtenberg A. J., Mackay C. E. The forgotten APOE allele: a review of the evidence and suggested mechanisms for the protective effect of APOE ε2. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. [Journal]//Neuroscience and Biobehavioral Reviews. – 2013. – Vol. 37. – pp. 2878–2886.
23. Van der A D. L., Marx J. J., Grobbee D. E. et al. Non-Transferin-Bound Iron and Risk of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women [Journal]//Circulation. – 2006. – Vol. 113. – pp. 1942–1949.
24. Xu H., Finkelstein D. I., Adlard P. A. Interactions of metals and Apolipoprotein E in Alzheimer's disease [Journal]//Frontiers in Aging Neuroscience. – 2014. – Vol. 6. – pp. 1–7.
25. Allavena P., Mantovani A. Immunology in the clinic review series; focus on cancer: tumour-associated macrophages: undisputed stars of the inflammatory tumour microenvironment. [Journal]//Clinical And Experimental Immunology. – 2012. – Vol. 167. – pp. 195–205.
26. Okoh V., Deoraj A., Roy D. Estrogen-induced reactive oxygen species-mediated signaling contribute to breast cancer [Journal]//Biochimica et Biophysica Acta. – 2011. – Vol. 1815. – pp. 115–133.
27. Cairns R. A., Harris I. S., Mak T. W. Regulation of cancer cell metabolism. [Journal]//Nature Reviews Cancer. – 2011. – Vol. 11. – pp. 85–95.
28. Trompet S., Jukema J. W., Katan M. B., et al. Apolipoprotein e genotype, plasma cholesterol, and cancer: a Mendelian randomization study [Journal]//The American Journal of Epidemiology. – 2009. – Vol. 170. – pp. 1415–1421.
29. Kulminski A. M., Culminskaya I., Arbeeve K. G. et al. Trade-off in the effect of the APOE gene on the ages at onset of cardiovascular disease and cancer across ages, gender, and human generations. [Journal]//Rejuvenation Res. – 2013. – Vol. 16. – pp. 28–34.
30. Kulminski A. M., Arbeeve K. G., Culminskaya I. et al. Age, gender, and cancer but not neurodegenerative and cardiovascular diseases strongly modulate systemic effect of the Apolipoprotein E4 allele on lifespan. [Journal]//PLOS Genet. – 2014. – Vol. 10. – pp. 1–12.
31. Teslovich T. M., Musunuru K., Smith A. V., et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids [Journal]//Nature. – 2010. – Vol. 466. – pp. 707–713.
32. Khan T. A., Shah T., Prieto D., et al. Apolipoprotein E genotype, cardiovascular biomarkers and risk of stroke: systematic review and meta-analysis of 14,015 stroke cases and pooled analysis of primary biomarker data from up to 60,883 individuals. [Journal]//International Journal of Epidemiology. – 2013. – Vol. 42. – pp. 475–492.
33. Seth D. Lipid profiles and the risk of endometrial cancer in the Swedish AMORIS study [Journal]//International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics. – 2012. – Vol. 3. – pp. 122–133.



Ключевые слова:

рак молочной железы,
скрининг, маммография

Keywords:

breast cancer,
screening, mammography

Для корреспонденции:

Рассказова Елена Александровна,
кандидат медицинских наук, научный сотрудник
отделения онкологии и реконструктивно-пластиче-
ской хирургии молочной железы и кожи
МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ
«ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России
Адрес: 125284, Москва, 2 Боткинский проезд, д. 3.
Телефон: +7 (495) 945-71-20,
e-mail rasskaz2@yandex.ru
Статья поступила 03.11.2014,
принята к печати 12.12.2014

For correspondence:

Rasskazova Elena Aleksandrovna,
Ph. D., a researcher at the Department
of Oncology and reconstructive surgery
of the mammary gland and skin
Moscow Oncology Institute
of the Hertsen FMRC MH RF
3, 2 Botkinskiy proezd, 125284,
Russian Federation, Moscow
Tel: +7 (495) 945-71-20,
e-mail rasskaz2@yandex.ru

СКРИНИНГ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рассказова Е.А., Рожкова Н.И.

МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России
(Москва, Российская Федерация)
125284, Российская Федерация, Москва, 2-ой Боткинский проезд, дом 3

Резюме:

Представлен краткий обзор основных методов скрининга рака молочной железы. Доказана эффективность маммографии как скринингового метода в снижении смертности от рака молочной железы, указаны ограничения метода. Основной тенденцией повышения эффективности скрининга является переход на цифровые технологии. Правильно организованный скрининг при активном участии населения сокращает смертность от РМЖ на 30%.

SCREENING FOR EARLY DETECTION OF BREAST CANCER

Rasskazova E.A., Rozhkov N.I.

Moscow Oncology Institute of the Hertsen FMRC MH RF (Moscow, Russian Federation)
3, 2 Botkinskiy proezd, 125284, Russian Federation, Moscow

Abstract:

The article presents a brief overview of the main methods of breast cancer screening. Proven effectiveness of mammography as a screening method in reducing mortality from breast cancer, specified limits of the method. The main trend of increasing the effectiveness of screening is the transition to digital technologies. Properly organized screening with the active participation of the population reduces mortality from breast cancer by 30%.

Рак молочной железы (РМЖ) в структуре онкологической заболеваемости женщин занимает 1 место. Заболеваемость РМЖ с каждым годом неуклонно растет на 1–2%, ежегодно в мире регистрируют более 1 млн. новых случаев.

Рак молочной железы в 2012 г выявлен у 59037 женщин в РФ, что составляет 20,7% в структуре заболеваемости злокачественной патологии. За последние десять лет в РФ отмечается рост заболеваемости РМЖ на 29,1% [2]. Ежегодно около 25 тысяч пациенток РМЖ погибают от этого заболевания. Одной трети этих потерь можно было бы избежать при скрининге – превентивном маммографическом обследовании здоровых женщин, позволяющем выявить ранние, излечимые формы опухолей [3,4,5,12]. Угрожающие тенденции последних 10 лет – «омоложение» рака молочной железы. Так, частота возникновения РМЖ у женщин от 19 до 39 лет выросла на 34%. Это заставляет искать пути ускорения внедрения новейших технологий не только для выявления ранних признаков болезни, но и для разработки мер их предупреждения [2,8].

РМЖ, диагностированный на ранних стадиях, характеризуется благоприятным прогнозом и высокими показателями безрецидивной и общей выживаемости: при I стадии пятилетний срок переживают 95–100% больных. Ранняя диагностика и адекватное лечение РМЖ с учетом биологических особенностей опухоли обеспечивают полноценную социальную реабилитацию больных [7].

Скрининг в настоящее время является основным методом доклинической диагностики рака и вторичной профилактики РМЖ.

Цель скрининга РМЖ – сократить смертность за счет обнаружения опухоли до клинического проявления [1].

KEDRION
B I O P H A R M A

Keep Life Flowing

И.Г. Вена

**ИММУНОГЛОБУЛИН
ЧЕЛОВЕКА НОРМАЛЬНЫЙ**
Раствор для инфузий

**ВЫСОКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ
ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ВЫСОКАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ**

АНТИТЕЛА, КОТОРЫЕ ВСЕМ НУЖНЫ



www.kedrion.com

ООО «МЕДИПАЛ-ОНКО» – официальный дистрибьютор
компании KEDRION S.p.A. (Кедрион)
на территории Российской Федерации,
www.medipal-onko.ru

В последние годы в России профилактика РМЖ становится приоритетным направлением, с 2006 г. внедряется государственная программа по скринингу РМЖ.

Всемирная организация здравоохранения еще в 1968 году разработала руководство по принципам скрининга, не утратившим актуальность [9]. Основные положения:

- заболевание должно представлять важную медицинскую проблему, быть широко распространенным и иметь большое социальное значение;
- должны быть способы лечения заболевания;
- возможности диагностики и лечения заболевания должны быть доступны;
- заболевание должно иметь скрытый период;
- должен существовать диагностический тест, позволяющий надежно выявлять заболевание в доклинической стадии;
- метод исследования должен быть приемлем для использования в популяции;
- скрининг должен приводить к снижению смертности от данного заболевания в популяции;
- экономические расходы на раннюю диагностику должны быть ниже расходов на лечение больных с клиническими проявлениями заболевания;
- скрининг должен осуществляться непрерывно.

С точки зрения Международного агентства по изучению рака (МАИР, Лион) рак молочной железы – «идеальная» опухоль для проведения популяционного скрининга. Из 10 млн. новых случаев злокачественных опухолей различных локализаций, выявляемых в мире, 10% приходится на молочную железу.

Для качественного проведения маммографического скрининга по данным ВОЗ необходимо [9,10,14]:

1. наличие парка современного диагностического оборудования: маммографов, в том числе цифровых маммографов, комплексов для стереотаксической биопсии непальпируемых опухолей, ультразвуковых аппаратов с высоким разрешением;
2. активное участие в скрининге женского населения (не менее 70% от подлежащих обследованию);
3. направление на скрининговое обследование только здоровых женщин, не предъявляющих жалоб на наличие опухоли в молочной железе;
4. возраст обследуемых – 50–69 лет;
5. наличие канцер-регистра для точного учета показателей заболеваемости и смертности.

С 1963–1994 гг. в разных странах проведено 8 рандомизированных исследований скрининга РМЖ. Результаты исследований показали значение маммографии, клинического обследования (CBE – Clinical Breast Examination) и самообследования (BSE – Breast Self-Examination) молочных желез и их влияние на показатели смертности от РМЖ.

Метод самообследования молочных желез привлекателен своей доступностью. Чувствительность методики около 26%, что ниже эффективности клинического осмотра и маммографии. Эффективность данных программ зависит от качества выполнения методики женщинами. Самообследование более результативно в комплексе с маммографическим обследованием. Его

использование целесообразно в регионах, где отсутствуют маммографический скрининг и регулярные физические осмотры.

Внедрение самообследования (BSE – Breast Self-Examination) молочных желез базируется на мотивации женщин на регулярные самообследования и обучении. К сожалению, регулярные ежемесячные самообследования проводят только 8% женщин, а 36% – нерегулярные [5, 6, 16].

Самым распространенным является клиническое (физикальное) обследование молочных желез (CBE – Clinical Breast Examination) медицинским персоналом. По данным канадских исследователей метод CBE может иметь высокую специфичность (95–99%) и чувствительность в пределах 47–80%. Ciatto с соавторами на основании 2740 исследований установили, что чувствительность CBE варьирует в зависимости от стадии заболевания: 48% – рак *in situ*, 70% – I стадия, 90% – II стадия, 89% – III стадия, 93% – IV стадия РМЖ, составляет 77% в возрастной категории 20–29 лет, 58% – 30–39 лет, 75% – 40–49 лет, 84% – 50–59 лет, 90% – 60–69 лет, 94% – старше 69 лет (Ciatto et al., 1991). Чувствительность клинического обследования молочных желез при ранних стадиях и в молодом возрасте снижается [9].

В настоящее время безальтернативный скрининговый тест, приводящий к снижению смертности от РМЖ – маммография (МАИР, Лион). Впервые концепция массового рентгенологического скрининга здоровых женщин в целях обнаружения ранних форм РМЖ была предложена в 1956 г. G. J. Cohen с соавт. (1958). Научно обоснованный подход к проведению скрининга с учетом планового физикального обследования был внедрен в клиническую практику в 1975 г. врачами P. S. Frame и S. J. Carlson. Их предложения были узаконены Канадской комиссией по периодическим профилактическим обследованиям.

По мнению экспертов ВОЗ, только государства с высоким уровнем экономического развития могут позволить себе проведение маммографического скрининга в масштабах страны. К примеру, даже в США процент охвата маммографическим скринингом женщин 40 лет и старше в 2000 году составил 70%, а маммографией и клиническим обследованием молочных желез – 55,5%. Самый высокий процент охвата населения скринингом рака молочной железы в скандинавских странах: в Финляндии в скрининге принимает участие 89%, а в Швеции 81% женщин [11, 15, 18]. По данным вышеуказанных источников маммография позволяет снизить смертность от РМЖ у женщин в возрасте 40–49 лет на 17%, у женщин в возрасте 50–69 лет на 30% через 5–7 лет и на 20% через 15–20 лет после начала скрининга.

Маммографический скрининг способствовал увеличению частоты обнаружения внутрипротоковой карциномы *in situ* (Ductal carcinoma *in situ*, DCIS). Так, в 80% рак *in situ* выявляется только маммографией. В США в 1991 г. около 12% всех выявленных случаев РМЖ с помощью маммографии составил DCIS. В возрастной группе женщин до 40 лет DCIS диагностировался в 5% случаев РМЖ, в группе женщин от 40 до 49 лет – в 25%, 50–59 лет – в 43% случаев. Трудности диагностики рака *in situ* связаны с разнообразием и нетипичностью его про-

явлений: в 72% случаев – микрокальцинатами, в 12% – в сочетании с уплотнением структуры, в 10% – только уплотнением, в 6% – бессимптомным течением.

Активное внедрение скрининговых программ связано с началом исследования HIP (Health Insurance Plan of Greater New York Trial) в 1963–1979 гг. в Нью-Йорке. Были обследованы 62 000 женщин, которые, по результатам обследования, были разделены на 2 группы. Основной группе из 31 000 женщины применяли комбинацию маммографии и клинического обследования молочных желез, что способствовало снижению смертности до 70%. Женщинам в группе контроля предлагалось придерживаться обычной практики получения медицинской помощи. В первые 5 лет смертность снизилась у женщин старше 50 лет, а в возрасте 40–49 лет отличий по данному показателю в исследуемой и контрольной группах не было. Последующее 18-летнее изучение результатов показало, что для женщин 50–59 лет сокращение смертности от РМЖ наблюдалось, начиная с третьего года от начала исследования, и достигало значительных результатов к 5 годам. Для женщин в возрасте 45–49 лет эффект от скрининга оставался незаметным до 5 лет, а для женщин 40–44 лет – отсутствовал до 8 лет от начала исследования (Bland K. I., Copeland (eds), 2005).

Исследование калифорнийских ученых 1964–1980 гг. показало эффективность маммографического скрининга у женщин старше 45 лет. Различий в смертности от РМЖ в основной и контрольной группах выявлено не было (Friedman et al., 1986).

Программа в Стокгольме началась в 1981 г., и было проведено два раунда с интервалами в 28 и 24 мес. В группу скрининга вошло 40 318 женщин, которым предлагалось пройти 1-проекционное маммографическое исследование каждые 28 месяцев. Группа контроля составила 20 тысяч женщин. В 1986 г. группу контроля также пригласили принять участие 1 раз в скрининге, и программа была завершена. Мониторинг участниц скрининга в среднем составлял 11 лет 4 месяца (Tabår, Gad, 1981). В данном исследовании не удалось получить снижения смертности от РМЖ в возрастной группе 40–49 лет, но было отмечено значительное снижение в группе женщин старше 50 лет. Число ложноположительных ответов было больше в группе женщин от 40 до 49 лет, а количество выявленных случаев РМЖ было меньше по сравнению с группой женщин старше 50 лет. Получение ложноположительных заключений оказывает тяжелую психологическую травму, а также делает программу более дорогостоящей. В среднем 11% всех скрининговых маммограмм при просмотривании получают заключение – не норма, и, как правило, возникает необходимость как минимум двух дополнительных диагностических исследований (УЗИ, маммография в дополнительных проекциях, биопсия). На восемь произведенных биопсий в возрастной группе женщин 40–49 лет удалось выявить один инвазивный рак и один рак *in situ* молочной железы.

Организаторы скрининговой программы в двух графствах Швеции ставили своей задачей изучить влияние возраста и гистологического типа опухоли, включая степень злокачественности с точки зрения эффекта скрининга в снижении смертности. 133 тысячи женщин в воз-

расте 40–74 лет были рандомизированы следующим образом: 56 тысяч для обычного наблюдения и 77 тысяч для скрининговой маммографии. Женщинам в возрасте 40–49 лет предлагалась маммография в одной проекции каждые 24 месяца, в возрасте 50–74 года – каждые 33 месяца. По результатам скрининга в двух графствах отмечено снижение смертности на 12% у женщин 40–49 лет, а у женщин 50–74 лет – на 33% (Tabar et al., 1997).

Исследование в Гетеборге было также направлено на изучение эффекта скрининга у более молодых женщин – 39–59 лет. Всего было проведено 5 раундов скрининга. Маммографию проводили в двух проекциях с интервалом в 18 месяцев, в группу скрининга вошло 21650 женщин, а в контрольную – 21961 женщина. Прослеживание обеих групп продолжалось на протяжении 12 лет. В группе исследования у женщин 39–49 лет (11724 женщины) было обнаружено 148 случаев РМЖ, в этой группе умерли 18 женщин. В группе контроля (14217 женщин) было выявлено 196 случаев РМЖ и умерли 39 женщин. Авторы исследования считают, что снижение смертности в данной возрастной группе было 44% (Bjurstam et al., 2003). Полученные результаты произвели ошеломляющее впечатление, так как скрининг в такой возрастной группе связывают с определенными трудностями, обусловленными структурными особенностями молочных желез у молодых.

В Великобритании была обследована 54 671 женщина в возрасте 45–64 лет. Маммография выполнялась двухгодичными циклами: в первый год – в одной проекции, во второй – в двух проекциях. Женщинам предлагались также ежегодные клинические обследования молочных желез. Отмечено существенное снижение смертности от РМЖ на 6-м и 7-м годах исследования (Alexander et al., 1999).

Канадское национальное скрининговое исследование молочных желез CNBSS I, CNBSS II стартовало в 1980 г. Оно преследовало цели изучить:

1. снижается ли смертность от РМЖ в группе женщин 40–49 лет при ежегодном маммографическом скрининге и клиническом обследовании молочных желез;
2. эффективен ли ежегодный комплекс, состоящий из маммографического скрининга и клинического обследования, или только клиническое обследование молочных желез для группы женщин 50–59 лет.

Общее количество обследованных женщин составило 85 968. Для женщин 40–49 лет из группы, где проводились ежегодные клиническое и маммографические обследования в двух проекциях, показатель выявляемых при скрининге опухолей молочных желез при первом обследовании составил 3,89 на 1000 человек, а в контрольной группе, где выполнялось однократное клиническое обследование, а затем женщины получали обычную медицинскую помощь и обращались по мере необходимости, показатель был равен 2,46 на 1000. У женщин 50–59 лет показатель выявляемых при скрининге опухолей молочной железы при первом обследовании в группе, где выполнялась маммография и клиническое обследование достигал 7,20 на 1000 человек, а в группе, где выполнялось только клиническое обследование, данный показатель составил 3,45. При этом

был ниже показатель выявления опухолей меньшего размера (Miller et al., 1997; Miller et al., 2000). Результаты CNBSS свидетельствовали о том, что вклад маммографии в снижение смертности от рака молочной железы ниже, чем считалось ранее.

Важнейшим условием эффективного скрининга является подготовка специалистов, владеющих современными технологиями. Поскольку молочная железа также индивидуальна, как и лицо женщины, необходима большая практика в описании маммограмм для поиска самых начальных нетипичных многообразных проявлений болезни, что требует специального тематического усовершенствования рентгенолога.

Важным условием эффективного скрининга является активность и добровольное участие самих женщин. В странах с хорошо организованными скрининговыми программами этому вопросу уделяется большое внимание со стороны государственных, медицинских и общественных структур. Следует отметить существенные различия в психологии обследуемых в странах Западной Европы и Северной Америки, сравнительно с «установками» пациенток в России, в частности, в Москве. В отличие от прагматичного отношения к своему здоровью на Западе, наш контингент обследуемых женщин не уделяет должного внимания состоянию здоровья, не осознает значимости своевременной диагностики и лечения. Важнейшая мотивация активного и добровольного участия в профилактических обследованиях – сохранение собственной жизни и здоровья – не укрепляется в сознании граждан средствами массовой информации (телевидение, радио, пресса) [1]. В этом направлении работу следует активизировать.

В России первые попытки проведения скрининга РМЖ женщинам старше 35 лет были основаны на использовании флюорографии (Пинхосевич, 1972). С 1973 по 1990 годы флюоромаммография была проведена 7,4 млн. женщин старше 35 лет. У 12580 женщин (0,2%) был выявлен РМЖ, при этом в 33,8% случаев опухоль диагностирована на ранних стадиях. Однако неадекватность тормозного излучения рентгеновской трубки флюорографа такому мягкотканному органу, как молочная железа, приводила к большому числу пропущенных случаев РМЖ, в связи с чем метод не нашел своего дальнейшего применения.

В 1997г. Комитетом здравоохранения Москвы был издан приказ № 420 «О дальнейшем совершенствовании маммологической службы», а также приказ № 5 от 1998 г. «Целевая диспансеризация женского населения по выявлению заболеваний молочных желез» с организацией трехуровневой системы:

- уровень маммографических кабинетов в составе рентгеновских отделений (отделений лучевой диагностики);
- уровень маммологических отделений;
- уровень городского маммологического диспансера.

Активное осуществление этой программы начато с 2004 года, когда количество маммографов в Москве достигло 85.

В Москве ожидалось следующие результаты реализации маммографического скрининга [13]:

- увеличение активной выявляемости ранних форм РМЖ в возрастной группе 40–60 лет;
- увеличение продолжительности жизни больных злокачественными новообразованиями молочной железы;
- улучшение качества жизни пациенток;
- снижение инвалидизации;
- снижение затрат на лечение, восстановление трудоспособности и социальной активности пациенток;
- снижение смертности от РМЖ в данной популяции.

В результате реализации скрининговой программы по ранней диагностике РМЖ в Москве в целом за период 2004–2012 гг. было обследовано 3 751 004 здоровых женщин 40–60 лет.

В среднем охват женского населения Москвы маммографическим скринингом за исследуемый период составил 81,7%, а в 2012 г. составил 97,4% от контингента, подлежащего скринингу РМЖ, согласно утвержденному плану. Однако, несмотря на столь высокие цифры, у 56% женщин 40–60 лет РМЖ был диагностирован при самостоятельном обращении женщин к маммологу при наличии жалоб.

За исследуемый период у 38,2% женщин, прошедших скрининг, выявлены изменения на маммограммах. Все они были направлены в окружные маммологические отделения КДЦ для уточняющей диагностики. Среди них лишь 83,8% женщин пришли на дообследование в окружные маммологические отделения. Данный показатель увеличился до 89,4% в 2012 году. Из числа женщин, обратившихся в маммологические отделения, патология была подтверждена в среднем в 89,3% случаев.

Одним из достоинств скрининга является своевременное выявление доброкачественных заболеваний молочных желез, поскольку их своевременное лечение является профилактикой РМЖ. Так, в 10,3% случаев были обнаружены узловые доброкачественные образования. РМЖ был выявлен у 0,7% женщин и у 5,5% обнаружена другая патология. Всего за девятилетний период проведения скрининга РМЖ в Москве было выявлено 7992 случая РМЖ. В 2004–2012 гг. с помощью скрининга выявлено 96 больных с раком *in situ* (1,2%), 3276 больных с I стадией РМЖ (41%), II стадия РМЖ обнаружена у 4313 человек (54%), III стадия РМЖ – 279 (3,5%), с IV стадией РМЖ – 28 (0,3%). Показатель выявления РМЖ при скрининге в Москве составил в среднем 2,2 на 1000 обследованных женщин.

Чувствительность скрининговой маммографии составила 88%.

Отмечена положительная динамика в виде увеличения числа пациенток с выявленной первой стадией заболевания и уменьшения запущенных стадий (показатель запущенности РМЖ у женщин 40–60 лет в Москве снизился с 34,3% в 2004 году до 29,6% в 2012 году, $p < 10^{-5}$). Одногодичная летальность снизилась с 9,7% в 2004 году до 8,1% в 2012 году ($p < 10^{-5}$).

Показатель смертности женщин 40–60 лет от РМЖ в Москве с 2004 по 2012 гг. снизился на 23,9% ($p < 10^{-5}$), что является главным индикатором эффективности проводимых скрининговых мероприятий.

Вместе с тем, несмотря на позитивные результаты мирового опыта маммографического скрининга, отме-

чены следующие проблемы: организация активного участия женщин в скрининге; «интервальный» рак молочной железы – 15–25%; рентгенонегативный рак молочной железы – 4–12%; ложноположительные – 5–25% и ложноотрицательные результаты маммографии – 10–25%, более низкая чувствительность скрининговой маммографии у женщин 40–49 лет – 77% по сравнению с 95% у женщин 50 лет и старше [9, 13].

Для повышения эффективности скрининга важно внедрение новейших технологий. Так, цифровая маммография по сравнению с пленочной маммографией – более современный метод, улучшающий организацию работы. Однако сравнительно низкую чувствительность его при обследовании молодых женщин можно объяснить более высокой плотностью тканей молочных желез, обуславливающей большее количество ложноположительных результатов. Также у женщин 40–49 лет преобладает доля быстро растущих, агрессивных опухолей молочных желез, что нередко бывает причиной интервального рака между регулярными скрининговыми осмотрами.

Применение для скрининга заболеваний молочных желез женщин моложе 50 и старше 70 лет таких методов, как компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование молочных желез, согласно данным онкологического отдела ВОЗ и МАИР нецелесообразно.

В России маммографический скрининг стал внедряться согласно приказу Минздравсоцразвития № 154 от 15.03.2006 г. «О мерах по совершенствованию оказания медицинской помощи женщинам с заболеваниями молочных желез». К настоящему времени число современных рентгеномаммографических аппаратов около 2500, из них более 200 со стереотаксической приставкой (в том числе с цифровой). 10% оборудования составляют аппараты в цифровом формате; имеется более 60 передвижных маммографических комплексов. Среди маммографов 80% поступило в первичное звено здравоохранения – городские поликлиники, центральные районные больницы, небольшие городские больницы, где ранее не проводились маммографические исследования. За последние годы среднее число маммографических аппаратов на 1 млн. населения увеличилось в 3,9 раза. Число маммографов со стереоприставкой для трепан-биопсий увеличилось в 8 раз. Благодаря системной работе по внедрению маммографического скрининга в России за последние 10 лет достигнуто снижение одногодичной и общей летальности на 26–28%. На 33% чаще РМЖ стал выявляться при проверочных обследованиях.

Таким образом, маммографический скрининг осуществляется в большинстве стран мира уже более 30 лет и доказал свою состоятельность. В России скрининг РМЖ не всегда соответствует требованиям отдела онкологии и эпидемиологии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Международного агентства по изучению рака (МАИР, Лион), Международного противоракового союза (МПРС), так как порой в статистику скрининга попадают и женщины с жалобами на изменения в молочных железах. Тем не менее, в целом отмечается позитивная тенденция в решении проблем сохранения женского

здоровья благодаря внедрению современных рентгено-радиологических технологий. Остается много проблем, которые должны решаться в рамках междисциплинарной интеграции для повышения эффективности скрининга заболеваний молочной железы.

Одним из ключевых моментов в реализации программы для повышения охвата женского населения обследованием, ранней диагностики РМЖ является адекватное финансирование, которое можно реализовывать за счет:

- регионального и федерального бюджетов;
- территориального и федерального фондов ОМС;
- средств добровольного медицинского страхования;
- средств отечественных и зарубежных инвесторов;
- благотворительных фондов;
- средств юридических и частных лиц.

Заключение

Цели маммографического скрининга могут быть достигнуты только при его должной организации, высоком качестве проведения, активном участии населения в скрининге, применении современной высокоточной дифференциальной диагностики выявленных опухолей, проведении своевременного лечения.

Качественно проведенный маммографический скрининг приводит в конечном итоге к существенному (до 30%) сокращению смертности от РМЖ. Женщины, которые по различным причинам не принимают участия в маммографическом скрининге, должны быть информированы о том, что такие методы скрининга, как физикальное обследование, самообследование необходимы. Однако данные методы не позволяют эффективно распознавать самые начальные проявления болезни и выполнять органосберегающее лечение, что не способствует улучшению качества жизни и увеличению ее продолжительности.

Информация о соавторах:

1. Рожкова Надежда Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России

Information about co-authors:

1. Rozhkova Nadezhda Ivanovna, PhD, MD, Professor, director of the National center of Oncology of the reproductive organs Moscow Oncology Institute of the Hertsen FMRC MH RF

Список литературы:

1. Захарова Н.А., Семиглазов В.Ф., Duffy S.W. Скрининг рака молочной железы: проблемы и решения [Книга]. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — стр. 176.
2. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) [Книга]/ред. Каприн А.Д. Старинский В.В., Петрова Г.В. — М: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. — стр. 250.
3. Крылов В.В., Цыб А.Ф. Радионуклидная терапия в России: успехи, проблемы и перспективы [Журнал]//Радиационная онкология и ядерная медицина. — 2011 г. — Т. 1. — стр. 68–77.
4. Левшин В.Ф. Скрининг рака молочной железы [Журнал]//Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. — 1999 г. — Т. 4. — стр. 60–67.
5. Левшин В.Ф., Михайлов Э.А. Самообследование как метод скрининга рака молочной железы [Журнал]//Вопросы онкологии. — 2000 г. — стр. 627–629.
6. Михайлов Э.А. Проведение программы РФ/ВОЗ по обучению женщин самообследованию молочных желез в Москве [Раздел книги]//Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний. — 1995.
7. Пак Д.Д., Рассказова Е.А., Ермошкова М.В. Рак молочной железы [Книга]. — М: Трида-Х, 2010. — стр. 160.
8. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Старинский В.В., Грецова О.П. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России [Журнал]//Онкология. — 2014 г. — Т. 5. — стр. 5–10.
9. Призова Н.С. Методологические аспекты, результаты и перспективы скрининга рака молочной железы в крупном административном регионе //Дис. ... канд. мед.наук. — М., 2014 г. — стр. 114.
10. Путьрский Ю.Л. Методы скрининга рака молочной железы [Журнал]//Медицинские новости. — 2007 г. — Т. 11. — стр. 20–24.
11. Семиглазов В.Ф. Скрининг на рак молочной железы: действенная мера спасения жизни [Журнал]//Медицинский вестник. — 2008 г. — Т. 462. — стр. 7–8.
12. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Скрининг рака молочной железы [Журнал]//Практическая онкология. — 2010 г. — Т. 11. — стр. 60–65.
13. Сдвижков А.М., Евтягин В.В., Борисов В.И. и др. Маммографический скрининг рака молочной железы. Проблемы организации и результаты осуществления [Журнал]//Вестник Московского Онкологического Общества. — 2006 г. — Т. 11.
14. Hakama M. Implementation of screening as a public health policy [Journal]//J. Med. Screen. — 2005. — Vol. 13. — pp. 209–216.
15. Kirby I. Bland, III Edward M. Copeland. Breast, 2-Volume Set, Expert Consult Online and Print. — [s. l.]: Expert Consult Online and Print. Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases: Elsevier Health Sciences, 2009. — Vol. 2.
16. Ma I., Dueck A., Gray R. et al. Clinical and self breast examination remain important in the era of modern screening [Journal]//Ann. Surg. Oncol. — 2012. — Vol. 19. — pp. 1484–1490.
17. Misra S., Solomon N. L., Moffat F. L., Koniari L. G. Screening criteria for breast cancer [Journal]//Adv Surg. — 2010. — Vol. 44. — pp. 87–100.
18. Panieri E. Breast cancer screening in developing countries [Journal]//Obstet. Gynaecol. — 2012. — Vol. 26. — pp. 283–290.
19. Ciatto S., Rosselli del Turco M., Catarzi S. et al. Causes of breast cancer misdiagnosis at physical examination [Journal]//Neoplasma. — 1991. — Vol. 38. — pp. 523–31.

20. The breast: comprehensive management of benign and malignant disorders.ed. by K.I. Bland E.M. Copeland, III – 3rd ed. – USA, 2004.
21. Friedman G.D., Collen M.F., Fireman B.H. Multiphasic Health Checkup Evaluation: a 16-year follow-up [Journal]//J Chronic Dis. – 1986. – Vol. 39. – pp. 453–63.
22. Tabàr L., Gad A. Screening for breast cancer: the Swedish trial [Journal]//Swedish trial. Radiology. – 1981. – Vol. 138. – pp. 219–222.
23. Tabar L., Chen H.H., Fagerberg G. Recent results from the Swedish TwoCounty Trial: the effects of age, histologic type, and mode of detection on the efficacy of breast cancer screening [Журнал]//J. Natl. Cancer Inst. Monogr. – 1997 г. – Т. 22. – стр. 43–47.
24. Bjurstam N., Björnelid L., Warwick J., et al. The Gothenburg Breast Screening Trial [Journal]//Cancer. – 2003. – Vol. 97. – pp. 2387–96.
25. Alexander F.E., Anderson T.J., Brown H.K. et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening [Journal]//Lancet. – 1999. – Vol. 9168. – pp. 1903–8.
26. Miller A.B., Baines C.J., Wall C. The Canadian National Breast Screening Study: update on breast cancer mortality [Journal]//J. Natl. Cancer Inst. Monogr. – 1997. – Vol. 22. – pp. 37–41.
27. Miller A.B., Baines C.J., Wall C. The Canadian National Breast Cancer Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50–59 years [Journal]//J. Natl. Cancer Inst. Monogr. – 2000. – Vol. 92. – pp. 1490–1499.
28. Пинхосевич Е.Г. Маммологическая служба Москвы: итоги и перспективы [Журнал]//Вместе против рака. – 2004 г. – Т. 2.

References:

1. Zaharova N.A., Semiglazov V.F., Duffy S.W. Skринing raka molochnoj zhelezy: problemy i reshenija [Kniga]. – M : GJeOTAR-Media, 2011. – str. 176.
2. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Kniga] / red. Kaprin A.D. Starinskij V.V., Petrova G.V. – M : FGBU "MNIOL im. P.A. Gercena" Minzdrava Rossii, 2014. – str. 250.
3. Krylov V.V., Cyb A.F. Radionuklidnaya terapiya v Rossii: uspehi, problemy i perspektivy [Zhurnal] // Radiacionnaya onkologiya i jadernaya medicina. – 2011 g. – T. 1. – str. 68–77.
4. Levshin V.F. Skринing raka molochnoj zhelezy [Zhurnal] // Vestnik RONC im. N.N. Blohina. – 1999 g. – T. 4. – str. 60–67.
5. Levshin V.F., Mihajlov Je.A. Samoobsledovanie kak metod skринinga raka molochnoj zhelezy [Zhurnal] // Voprosy onkologii. – 2000 g. – str. 627–629.
6. Mihajlov Je.A. Provedenie programmy RF/VOZ po obucheniju zhenshhin samoobsledovaniyu molochnykh zhelez v Moskve [Razdel knigi] // Aktual'nye problemy profilaktiki neinfekcionnykh zabolevanij. – 1995.
7. Pak D.D., Rasskazova E.A., Ermoshhenkova M.V. Rak molochnoj zhelezy [Kniga]. – M : Triada-H, 2010. – str. 160.
8. Petrova G.V., Kaprin A.D., Starinskij V.V., Grecova O.P. Zabolevaemost' zlokachestvennymi novoobrazovanijami naselenija Rossii [Zhurnal] // Onkologiya. – 2014g. – T. 5. – str. 5–10.
9. Prizova N.S. Metodologicheskie aspekty, rezul'taty i perspektivy skринinga raka molochnoj zhelezy v krupnom administrativnom regione // Dis. ... kand. med.nauk. – M : , 2014 g. – str. 114.
10. Putyrskij Ju.L. Metody skринinga raka molochnoj zhelezy [Zhurnal] // Medicinskie novosti. – 2007 g. – T. 11. – str. 20–24.
11. Semiglazov V.F. Skринing na rak molochnoj zhelezy: dejstvennaja mera spasenija zhizni [Zhurnal] // Medicinskij vestnik. – 2008 g. – T. 462. – str. 7–8.
12. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Skринing raka molochnoj zhelezy [Zhurnal] // Prakticheskaja onkologiya. – 2010 g. – T. 11. – str. 60–65.
13. Sdvizhkov A.M., Evtjagin V.V., Borisov V.I. i dr. Mammograficheskij skринing raka molochnoj zhelezy. Problemy organizacii i rezul'taty osushhestvlenija [Zhurnal] // Vestnik Moskovskogo Onkologicheskogo Obshhestva. – 2006 g. – T. 11.
14. Hakama M. Implementation of screening as a public health policy [Journal] // J. Med. Screen. – 2005. – Vol. 13. – pp. 209–216.
15. Kirby I. Bland, III Edward M. Copeland. Breast, 2-Volume Set, Expert Consult Online and Print. – [s.l.] : Expert Consult Online and Print. Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases: Elsevier Health Sciences, 2009. – Vol. 2.
16. Ma I., Dueck A., Gray R. et al. Clinical and self breast examination remain important in the era of modern screening [Journal] // Ann. Surg. Oncol. – 2012. – Vol. 19. – pp. 1484–1490.
17. Misra S., Solomon N.L., Moffat F.L., Koniari L.G. Screening criteria for breast cancer [Journal] // Adv Surg. – 2010. – Vol. 44. – pp. 87–100.
18. Panieri E. Breast cancer screening in developing countries [Journal] // Obstet. Gynaecol. – 2012. – Vol. 26. – pp. 283–290.
19. Ciatto S, Rosselli del Turco M, Catarzi S, et al. Causes of breast cancer misdiagnosis at physical examination [Journal] // Neoplasma. – 1991. – Vol. 38. – pp. 523–31.
20. The breast: comprehensive management of benign and malignant disorders.ed. by K.I. Bland E.M. Copeland, III – 3rd ed. – USA, 2004.
21. Friedman G.D., Collen M.F., Fireman B.H. Multiphasic Health Checkup Evaluation: a 16-year follow-up [Journal] // J Chronic Dis. – 1986. – Vol. 39. – pp. 453–63.
22. Tabàr L., Gad A. Screening for breast cancer: the Swedish trial [Journal] // Swedish trial. Radiology. – 1981. – Vol. 138. – pp. 219–222.
23. Tabar L., Chen H.H., Fagerberg G. Recent results from the Swedish TwoCounty Trial: the effects of age, histologic type, and mode of detection on the efficacy of breast cancer screening [Журнал] // J. Natl. Cancer Inst. Monogr. – 1997 г. – Т. 22. – стр. 43–47.
24. Bjurstam N., Björnelid L., Warwick J., et al. The Gothenburg Breast Screening Trial [Journal] // Cancer. – 2003. – Vol. 97. – pp. 2387–96.
25. Alexander F.E., Anderson T.J., Brown H.K. et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening [Journal] // Lancet. – 1999. – Vol. 9168. – pp. 1903–8.
26. Miller A.B., Baines C.J., Wall C. The Canadian National Breast Screening Study: update on breast cancer mortality [Journal] // J. Natl. Cancer Inst. Monogr. – 1997. – Vol. 22. – pp. 37–41.
27. Miller A.B., Baines C.J., Wall C. The Canadian National Breast Cancer Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50–59 years [Journal] // J. Natl. Cancer Inst. Monogr. – 2000. – Vol. 92. – pp. 1490–1499.
28. Pinhosevich E.G. Mammologicheskaja sluzhba Moskvy: itogi i perspektivy [Zhurnal] // Vmeste protiv raka. – 2004 g. – Т. 2.



Ключевые слова:

самопроизвольный выкидыш, невынашивание беременности, анэмбриония, замершая беременность, хромосомные aberrации

Keywords:

spontaneous miscarriage, miscarriage, anembrioniya, missed abortion, chromosomal aberrations

Для корреспонденции:

Боровкова Екатерина Игоревна,
доктор медицинских наук, доцент кафедры
акушерства и гинекологии ИПО ПМГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России,
Адрес: 117393, Москва,
ул. Академика Пилюгина, дом 14, к.2, кв. 295
Телефон: +7 (903) 785-57-93,
e-mail: katanikitina@mail.ru
Статья поступила 23.10.2014,
принята к печати 12.12.2014

For correspondence:

Borovkova Ekaterina Igorevna,
MD, Associate Professor of Obstetrics and Gynecology
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
of Ministry of Health of Russian Federation
117393, Moscow,
ul. Academician Pilyugina, 14, building 2, apt. 295
Tel: +7 (903) 785-57-93,
e-mail: katanikitina@mail.ru

САМОПРОИЗВОЛЬНЫЙ ВЫКИДЫШ: СОСТОЯНИЕ ИЗУЧЕННОСТИ ВОПРОСА

Боровкова Е.И.¹, Мартынова И.В.²

¹ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. (Москва, Российская Федерация)

119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2.

² ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ». (Москва, Российская Федерация)

129327, Россия, Москва, ул. Ленская, д. 15.

Резюме:

Обзор литературы посвящен проблеме ранних потерь беременности. Представлена современная классификация, освещены вопросы этиологии и патогенеза данного осложнения, критерии диагностики и дифференциальной диагностики, а также стандарты терапии и возможности профилактики.

SPONTANEOUS MISCARRIAGE: STATE STUDY QUESTIONS

Borovkova E.I.¹, Martynova I.V.²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health of Russian Federation, (Moscow, Russian Federation), 8/ 2, st. Trubetskaya, 119991, Russia, Moscow.

² A.K. Eramishantseva City Clinical Hospital (Moscow, Russian Federation)

15, st/ Lenskaya, 129327, Russia, Moscow

Abstract:

Review of the literature devoted to the problem of early pregnancy losses. Presented modern classification, The etiology and pathogenesis of complications, diagnostic criteria and differential diagnosis, and treatment standards and opportunities for prevention.

Согласно определению Всемирной Организации Здравоохранения, под самопроизвольным выкидышем (аборт) понимают самопроизвольное изгнание эмбриона или плода весом до 500 г из полости матки в сроки до 22 недель беременности [4; 17]. Привычным выкидышем принято считать наличие в анамнезе у женщины подряд 3 и более самопроизвольных прерываний беременности в срок до 22 недель. Самопроизвольный выкидыш (СПВ) является наиболее распространенным осложнением беременности ранних сроков, частота которого колеблется от 8 до 20%. До 80% выкидышей происходит в первые 12 недель беременности [22]. После 15 недель общий риск СПВ составляет 0,6% при условии нормального кариотипа у плода [23]. Доклиническое прерывание беременности происходит еще чаще и достигает 26% [10]. В 2003 году в исследовании было подтверждено, что в популяции частота доклинических потерь беременности составляет 26%, а после подтверждения беременности – 8% [22].

По срокам возникновения выделяют ранний самопроизвольный аборт – до 12 недель и поздний самопроизвольный аборт – с 12 до 22 недель беременности.

МКБ-10 структурирует СПВ на: O03 Самопроизвольный аборт; O02.1 Несостоявшийся выкидыш; O20.0 Угрожающий аборт; N96 Привычный выкидыш и O26.2 Медицинская помощь женщине с привычным невынашиванием беременности.

В настоящее время выделено большое количество факторов риска развития СПВ, однако наиболее значимыми и доказанными являются [14]:

1. Возраст матери: риск СПВ в возрасте от 20 до 30 лет составляет 9–17%, в возрасте 35 лет – 20%, в возрасте 40 лет – 40% и в возрасте 45 лет – 80%.

2. Наличие в анамнезе одного выкидыша повышает риск последующего СПВ до 20%, после двух выкидышей подряд до 28% и до 43% после трех или более выкидышей.
3. Курение более 10 сигарет в день ассоциируется с повышенным риском потери беременности (OR: 1.2–3.4). Механизм негативного действия табака до конца не известен, но возможно связан с его сосудоуживающим и антиметаболическим действием.
4. Алкоголь: риск СПВ повышен у женщин, которые употребляют спиртные напитки более 3 раз в неделю в течение первых 12 недель беременности [7].
5. Использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) во время зачатия может быть связано с повышенным риском выкидыша [14]. НПВС нарушают процессы имплантации за счет блока активности простагландинов в децидуальной ткани [1].
6. Повышение температуры тела выше 37.8 °C и более может повысить риск прерывания беременности в ранние сроки, однако эти данные до конца не подтверждены.
7. Низкий уровень фолиевой кислоты в плазме (≤ 2.19 нг/мл (4.9 нмоль/л)) ассоциирован с повышенным риском СПВ в сроки от 6 до 12 недель беременности, но только при нормальном кариотипе у плода [18]. Не существует никаких доказательств того, что применение витаминных добавок предотвращает развитие выкидыша [9].
8. Вес матери: индекс массы тела менее 18,5 или выше 25 кг/м² ассоциируется с повышенным риском бесплодия и СПВ [16;13].

Этиология СПВ

Традиционно, принято выделять 5 основных причин прерывания беременности в ранние сроки. Это генетические, анатомические, инфекционные, эндокринные и иммунологические (ауто- и аллоиммунные) факторы. Кроме того, выделяют идиопатическое прерывание беременности, развивающееся в случае, когда непосредственную причину выкидыша установить не удалось [11].

В случае СПВ в сроки до 8 недель в 1/3 наблюдений выявляют анембрионию и в 2/3 случаев замершую (неразвивающуюся) беременность [8]. В подавляющем большинстве случаев причиной формирования неразвивающейся беременности являются хромосомные нарушения или действие тератогенов.

Хромосомные аномалии

Хромосомные аномалии являются причиной около 50% всех выкидышей. Большинство из них представлены анеуплоидиями. Доказано, что чем меньше срок беременности, при котором произошел СПВ, тем выше вероятность того, что причиной выкидыша является хромосомная патология. Частота аномалий кариотипа у плода при анембрионии достигает 90%, при прерывании беременности в сроках 8–11 недель – 50%, а при СПВ в сроки от 16 до 19 недель не превышает 30% [8]. Наиболее распространенными видами хромосомных нарушений, выявляемых при исследовании кариотипа абортусов, являются аутосомные трисомии (52%), моносомия по X

хромосоме (19%) и полиплоидии (22%).

Большинство хромосомных аномалий у эмбриона возникают *de novo*. Генетические аномалии при обычном цитогенетическом анализе не исследуются, в связи с чем, частота и распространенность их не установлена.

Врожденные аномалии также являются факторами, приводящими к прерыванию беременности в ранние сроки. Врожденные аномалии или пороки развития могут быть вызваны генетическими или хромосомными нарушениями, формироваться под воздействием внешних факторов и тератогенов.

К анатомическим причинам СПВ относятся врожденные или приобретенные аномалии матки (внутриматочная перегородка, двурогая матка, подслизистая лейомиома, внутриматочные синехии) [9].

В исследованиях инфекционных агентов доказана роль в развитии СПВ впервые возникшего острого воспалительного процесса, вызванного преимущественно вирусами (листерия моноцитогенес, токсоплазма гондии, парвовирус В19, вирус краснухи, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус лимфоцитарного хориоменингита) и приводящего к формированию первичной плацентарной недостаточности, порокам развития у плода и прерыванию беременности [21].

Эндокринопатии (дисфункция щитовидной железы, сахарный диабет, синдром поликистозных яичников) также могут способствовать развитию СПВ за счет формирования неполноценной лютеиновой фазы и недостаточной децидуальной трансформации эндометрия [3].

Иммунологические причины СПВ в основном связаны с развитием тромбофилических осложнений и гиперкоагуляции в силу врожденных или приобретенных тромбофилий и нарушения иммунной системы (например, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром), которые приводят к иммунологическому отторжению эмбриона или плода или формированию плацентарной недостаточности.

Идиопатическое прерывание беременности – это СПВ структурно нормального эмбриона/плода у очевидно здоровых женщин. Как было отмечено выше, генетические аномалии не обнаруживаются в стандартных тестах и, по-видимому, являются одной из причин необъяснимых потерь беременности.

Клинические проявления и диагностика СПВ

Основными клиническими проявлениями прерывания беременности являются болевой синдром различной степени выраженности, кровянистые выделения из половых путей, характер которых зависит от срока беременности и причин прерывания беременности и гипертонус миометрия.

Традиционно выделяют несколько стадий самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках.

Угрожающий аборт характеризуется незначительными или умеренными тянущими болями внизу живота и в области крестца, скудными кровянистыми выделениями. При этом размер тела матки соответствует сроку беременности, тонус матки повышен, шейка матки не изменена, наружный зев закрыт. Кровотечение часто бывает безболезненным, но может сопровождать-

ся минимальными болями в надлобковой области. От 90 до 96% беременностей с незначительными кровянистыми выделениями в сроки 7–11 недель при сохранной сердечной деятельностью у пода сохраняются и не сопровождаются неблагоприятным прогнозом для последующего течения беременности [20]. В систематическом обзоре была выявлена незначительная ассоциация (отношение шансов ≤ 2) между наличием кровотечения в первом триместре беременности и развитием неблагоприятных исходов в дальнейшем (невынашивание беременности, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, задержка роста плода, кровотечение в родах) [24]. Прогноз ухудшается, когда кровотечение выражено или развивается во втором триместре беременности [26].

Для начавшегося аборта характерны более выраженные болевые ощущения и наличие кровянистых выделений из половых путей. Размер тела матки соответствует сроку беременности, так как плодное яйцо отслаивается на ограниченном участке, тонус матки повышен, шейка матки не изменена, наружный зев может быть приоткрыт [5].

При развитии аборта в ходу появляются схваткообразные боли внизу живота и выраженные кровянистые выделения, плодное яйцо, отслоившееся от стенок матки, пролобирует в расширенный цервикальный канал. Аборт в ходу может завершиться полным или неполным абортом. При неполном аборте в матке задерживаются части плодного яйца, затрудняя сокращение матки и способствуя продолжающемуся кровотечению, объем которого зависит от срока беременности. При полном аборте (чаще развивается до 12 недель беременности) плодное яйцо полностью выходит из матки, матка сокращается и кровотечение прекращается [12].

Замершая беременность – это отсутствие элиминации из полости матки погибшего эмбриона или плода в течение некоторого времени.

Септический аборт – подразумевает развитие инфекционно-воспалительного процесса в результате накопления патогенных микроорганизмов. Септический аборт, помимо описанной выше симптоматики, характеризуется появлением лихорадки, озноба, общего недомогания и болей внизу живота. Возбудителем инфекции, как правило, является *Staphylococcus aureus*, грам-отрицательные бактерии или некоторые грам-положительные кокки. Инфекция может распространиться и приводить к развитию острого сальпингита, разлитого перитонита и сепсиса. Большинство спонтанных абортов не септические [8].

Диагностика

Основным клиническим признаком спонтанного аборта является наличие вагинального кровотечения. Кровотечение в первом триместре может быть легким, тяжелым, прерывистым или постоянным, безболезненным или болезненным. Необходимо учитывать четыре основные причины кровотечения на ранних стадиях беременности [2]:

1. физиологическое кровотечение (сопровождает процесс имплантации);
2. внематочная беременность;

3. угроза СПВ или начавшийся СПВ;
4. патология шейки матки, влагалища или матки.

Для постановки правильного диагноза необходимо провести осмотр пациентки, ультразвуковое исследование и, по показаниям, оценить уровень хорионического гонадотропина в крови.

Окончательно диагноз неразвивающейся беременности или СПВ может быть поставлен на основе следующих критериев:

1. отсутствие сердечной деятельности у эмбриона с копчико-теменным размером (КТР) более 5 мм [2];
2. отсутствие желточного мешка при среднем диаметре плодного яйца 13 мм;
3. отсутствие визуализации эмбриона в сроки 6 недель беременности при среднем диаметре плодного яйца более 25 мм (при трансабдоминальном измерении) или более 18 мм (при трансвагинальном измерении).

При выявлении описанных выше ультразвуковых критериев необходимо провести повторное исследование через 4–7 дней. К подозрительным в отношении перспектив развития осложнений беременности относятся следующие ультразвуковые данные [20]:

1. Аномальный желточный мешок – преждевременная редукция (до 10 недель) или персистенции (более 11 недель).
2. Низкая ЧСС плода: при ЧСС от 60 до 80 ударов в мин. в сроке от 6 до 8 недель – вероятность СПВ 100%. ЧСС менее 100 ударов в минуту в сроке до 8 недель ассоциировано с высоким риском СПВ. Необходимо провести повторное УЗИ через 5–7 дней.
3. Малые размеры плодного яйца относительно размеров эмбриона (разница между средним диаметром плодного яйца и КТР менее 5 мм) или прирост размера плодного яйца менее чем на 1 мм в день. Риск развития СПВ при такой ситуации достигает 78%.
4. Ретрохориальная гематома – при ее размерах превышающих 25% площади плодного яйца риск СПВ повышается в 2 раза, риск преждевременной отслойки плаценты повышается в 5.7 раз, риск преждевременных родов в 1.65 раз. Необходимо учитывать, что наличие ретрохориальной гематомы не является индикатором тромбофилии.

При выявлении ретрохориальной гематомы показана выжидательная тактика с ультразвуковым контролем через 1–2 недели. Наличие ретрохориальной гематомы не является показанием для проведения исследования для выявления наследственных тромбофилий.

Врачебная тактика

При постановке диагноза угрожающего или начавшегося СПВ при условии визуализации эмбриона с сердцебиением показано назначение гормональной терапии (дидрогестерон 20 мг в сутки внутрь или микронизированный прогестерон 200–400 мг в сутки во влагалище) в сочетании со спазмолитической и гемостатической терапией. В случае неразвивающейся беременности или неполного самопроизвольного выкидыша показано проведение хирургического или медикаментозного кюретажа.

Медикаментозный кюретаж (согласно рекомендациям ВОЗ 2007 г.) проводится при неразвивающейся беременности с использованием мизопростала 800 мкг во влагалище или 600 мкг сублингвально однократно.

На фоне опорожнения полости матки с профилактической целью применяют короткие курсы антибактериальной терапии. Доказано эффективна короткая схема терапии с применением доксициклин по 100 мг 2 дозы каждые 12 часов в день проведения кюретажа [19]. В группах риска по развитию инфекционных осложнений допустимо продленное применение доксициклина в течение 5–7 суток.

Через 2 недели после медикаментозного кюретажа толщина эндометрия не должна превышать 15 мм по данным УЗИ [15]. В течение последующих 2-х недель

(в зависимости от срока беременности) возможно сохранение сукровичных выделений из половых путей. После инструментального кюретажа кровянистые выделения обычно сохраняются в течение 5–7 дней. В день проведения выскабливания может быть установлена внутриматочная спираль, и можно начинать прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК). При Rh (-) крови у женщины и при прерывании беременности в сроки от 8 до 12 недель показано введение анти-резус-иммуноглобулина в дозе 50–100 мкг.

Планирование следующей беременности возможно через 2–3 месяца, однако более раннее наступление беременности дополнительно не повышает риск повторного СПВ [6].

Список литературы:

- Andersen A.M., Vastrup P., Wohlfahrt J. Fever in pregnancy and risk of fetal death: a cohort study [Journal] // Lancet. - 2002. - Vol. 360. - p. 1552.
- Dighe M., Cuevas C., Moshiri M. Sonography in first trimester bleeding. [Journal] // J Clin Ultrasound. - 2008. - Vol. 36. - p. 352.
- Farquharson R.G., Jauniaux E., Exalto N. ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP). Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events [Journal] // Hum Reprod. - 2005. - Vol. 20. - p. 3008.
- Goddijn M., Leschot N.J. Genetic aspects of miscarriage [Journal] // Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. - 2000. - Vol. 14. - p. 855.
- Gracia C.R., Sammel M.D., Chittams J. Risk factors for spontaneous abortion in early symptomatic first-trimester pregnancies [Journal] // Obstet Gynecol. - 2005. - Vol. 106. - p. 993.
- Goldstein R.R., Croughan M.S., Robertson P.A. Neonatal outcomes in immediate versus delayed conceptions after spontaneous abortion: a retrospective case series [Journal] // Am J Obstet Gynecol. - 2002. - Vol. 186. - p. 1230.
- Henriksen T.B., Hjollund N.H., Jensen T.K. Alcohol consumption at the time of conception and spontaneous abortion [Journal] // Am J Epidemiol. - 2004. - Vol. 160. - p. 661.
- Jamieson D.J., Kourtis A.P., Bell M., Rasmussen S.A. Lymphocytic choriomeningitis virus: an emerging obstetric pathogen? [Journal] // Am J Obstet Gynecol. - 2006. - Vol. 194. - p. 1532.
- Krabbendam I., Dekker G.A. Pregnancy outcome in patients with a history of recurrent spontaneous miscarriages and documented thrombophilias [Journal] // Gynecol Obstet Invest. - 2004. - Vol. 57. - p. 127.
- Lohstroh P.N., Overstreet J.W., Stewart D.R. Secretion and excretion of human chorionic gonadotropin during early pregnancy [Journal] // Fertil Steril. - 2005. - Vol. 83. - p. 1000.
- Landres I.V., Milki A.A., Lathi R.B. Karyotype of miscarriages in relation to maternal weight [Journal] // Hum Reprod. - 2010. - Vol. 25. - p. 1123.
- Lykke J.A., Dideriksen K.L., Lidegaard O., Langhoff-Roos J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy [Journal] // Obstet Gynecol. - 2010. - Vol. 115. - p. 935.
- Maconochie N., Doyle P., Prior S., Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage--results from a UK-population-based case-control study [Journal] // BJOG. - 2007. - Vol. 114. - p. 170.
- Nielsen G.L., Sørensen H.T., Larsen H., Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study [Journal] // BMJ. - 2001. - Vol. 322. - p. 266.
- Nielsen S., Hahlin M. Expectant management of first-trimester spontaneous abortion [Journal] // Lancet. - 1995. - Vol. 345. - p. 84.
- Pasquali R., Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction [Journal] // Reprod Biomed Online. - 2006. - Vol. 12. - p. 542.
- Regan L., Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage [Journal] // Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. - 2000. - Vol. 14. - p. 839.
- Rumbold A., Middleton P., Crowther C.A. Vitamin supplementation for preventing miscarriage [CD004073]. - [s.l.] : Cochrane Database Syst Rev, 2005.
- Sawaya G.F., Grady D., Kerlikowske K., Grimes D.A. Antibiotics at the time of induced abortion: the case for universal prophylaxis based on a meta-analysis [Journal] // Obstet Gynecol. - 1996. - Vol. 87. - p. 884.
- Saraswat L., Bhattacharya S., Maheshwari A., Bhattacharya S. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review [Journal] // BJOG. - 2010. - Vol. 117. - p. 245.
- Vitzthum V.J., Spielvogel H., Thornburg J., West B. A prospective study of early pregnancy loss in humans. Fertil Steril [Journal] // Fertil Steril. - 2006. - Vol. 86. - p. 373.
- Wang X., Chen C., Wang L. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. [Journal] // Fertil Steril. - 2003. - Vol. 79. - p. 577.
- Wyatt P.R., Owolabi T., Meier C., Huang T. Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population [Journal] // Am J Obstet Gynecol. - 2005. - Vol. 192. - p. 240.
- Weiss J.L., Malone F.D., Vidaver J. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study [Journal] // Am J Obstet Gynecol. - 2004. - Vol. 190. - p. 745.
- Weeks A., Faundes A. Misoprostol in obstetrics and gynecology. [Journal] // Int J Gynaecol Obstet. - 2007. - 99 Suppl 2. - p. S156.
- Yang J., Hartmann K.E., Savitz D.A. Vaginal bleeding during pregnancy and preterm birth [Journal] // Am J Epidemiol. - 2004. - Vol. 160. - p. 118.

References:

- Andersen A.M., Vastrup P., Wohlfahrt J. Fever in pregnancy and risk of fetal death: a cohort study [Journal] // *Lancet*. - 2002. - Vol. 360. - p. 1552.
- Dighe M., Cuevas C., Moshiri M. Sonography in first trimester bleeding. [Journal] // *J Clin Ultrasound*. - 2008. - Vol. 36. - p. 352.
- Farquharson R.G., Jauniaux E., Exalto N. ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP). Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events [Journal] // *Hum Reprod*. - 2005. - Vol. 20. - p. 3008.
- Goddijn M., Leschot N.J. Genetic aspects of miscarriage [Journal] // *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. - 2000. - Vol. 14. - p. 855.
- Gracia C.R., Sammel M.D., Chittams J. Risk factors for spontaneous abortion in early symptomatic first-trimester pregnancies [Journal] // *Obstet Gynecol*. - 2005. - Vol. 106. - p. 993.
- Goldstein R.R., Croughan M.S., Robertson P.A. Neonatal outcomes in immediate versus delayed conceptions after spontaneous abortion: a retrospective case series [Journal] // *Am J Obstet Gynecol*. - 2002. - Vol. 186. - p. 1230.
- Henriksen T.B., Hjollund N.H., Jensen T.K. Alcohol consumption at the time of conception and spontaneous abortion [Journal] // *Am J Epidemiol*. - 2004. - Vol. 160. - p. 661.
- Jamieson D.J., Kourtis A.P., Bell M., Rasmussen S.A. Lymphocytic choriomeningitis virus: an emerging obstetric pathogen? [Journal] // *Am J Obstet Gynecol*. - 2006. - Vol. 194. - p. 1532.
- Krabbendam I., Dekker G.A. Pregnancy outcome in patients with a history of recurrent spontaneous miscarriages and documented thrombophilias [Journal] // *Gynecol Obstet Invest*. - 2004. - Vol. 57. - p. 127.
- Lohstroh P.N., Overstreet J.W., Stewart D.R. Secretion and excretion of human chorionic gonadotropin during early pregnancy [Journal] // *Fertil Steril*. - 2005. - Vol. 83. - p. 1000.
- Landres I.V., Milki A.A., Lathi R.B. Karyotype of miscarriages in relation to maternal weight [Journal] // *Hum Reprod*. - 2010. - Vol. 25. - p. 1123.
- Lykke J.A., Dideriksen K.L., Lidegaard O., Langhoff-Roos J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy [Journal] // *Obstet Gynecol*. - 2010. - Vol. 115. - p. 935.
- Maconochie N., Doyle P., Prior S., Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage--results from a UK-population-based case-control study [Journal] // *BJOG*. - 2007. - Vol. 114. - p. 170.
- Nielsen G.L., Sørensen H.T., Larsen H., Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study [Journal] // *BMJ*. - 2001. - Vol. 322. - p. 266.
- Nielsen S., Hahlin M. Expectant management of first-trimester spontaneous abortion [Journal] // *Lancet*. - 1995. - Vol. 345. - p. 84.
- Pasquali R., Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction [Journal] // *Reprod Biomed Online*. - 2006. - Vol. 12. - p. 542.
- Regan L., Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage [Journal] // *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. - 2000. - Vol. 14. - p. 839.
- Rumbold A., Middleton P., Crowther C.A. Vitamin supplementation for preventing miscarriage [CD004073]. - [s.l.] : Cochrane Database Syst Rev, 2005.
- Sawaya G.F., Grady D., Kerlikowske K., Grimes D.A. Antibiotics at the time of induced abortion: the case for universal prophylaxis based on a meta-analysis [Journal] // *Obstet Gynecol*. - 1996. - Vol. 87. - p. 884.
- Saraswat L., Bhattacharya S., Maheshwari A., Bhattacharya S. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review [Journal] // *BJOG*. - 2010. - Vol. 117. - p. 245.
- Vitzthum V.J., Spielvogel H., Thornburg J., West B. A prospective study of early pregnancy loss in humans. *Fertil Steril* [Journal] // *Fertil Steril*. - 2006. - Vol. 86. - p. 373.
- Wang X., Chen C., Wang L. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. [Journal] // *Fertil Steril*. - 2003. - Vol. 79. - p. 577.
- Wyatt P.R., Owolabi T., Meier C., Huang T. Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population [Journal] // *Am J Obstet Gynecol*. - 2005. - Vol. 192. - p. 240.
- Weiss J.L., Malone F.D., Vidaver J. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study [Journal] // *Am J Obstet Gynecol*. - 2004. - Vol. 190. - p. 745.
- Weeks A., Faundes A. Misoprostol in obstetrics and gynecology. [Journal] // *Int J Gynaecol Obstet*. - 2007. - 99 Suppl 2. - p. S156.
- Yang J., Hartmann K.E., Savitz D.A. Vaginal bleeding during pregnancy and preterm birth [Journal] // *Am J Epidemiol*. - 2004. - Vol. 160. - p. 118.

Информация о соавторе:

- Мартынова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ»

Information about co-author:

- Martynova Irina Viktorovna, PhD, deputy chief physician of obstetrics and gynecology A.K. Eramishantseva City Clinical Hospital



Ключевые слова:

радионуклидная терапия,
паллиативное лечение,
метастатическое поражение
костей

Keywords:

radionuclide therapy,
palliative treatment,
metastatic bones disease.

Для корреспонденции:

Леонтьев Алексей Викторович,
кандидат медицинских наук, заведующий
отделением радионуклидной диагностики
МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ
«ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России
Адрес: 125284, Российская Федерация, Москва,
2-ой Боткинский проезд, д. 3.
Телефон: +7 (495) 945-87-18
e-mail: aleksleont@yandex.ru
Статья поступила 27.10.2014,
принята к печати 12.12.2014

For correspondence:

Leontiev Alexey Victorovich, PhD, head of nuclear
medicine Moscow Oncology Institute
of the Hertsen FMRC MH RF
3, 2 Botkinskiy proezd, 125284,
Russian Federation, Moscow
Tel: +7 (495) 945-87-18,
e-mail: aleksleont@yandex.ru

ВОЗМОЖНОСТИ СИСТЕМНОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ В ПАЛЛИАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ КОСТЕЙ

Каприн А. Д.¹, Костин А. А.¹, Леонтьев А. В.², Лазутина Т. Н.²,
Пылова И. В.², Душакова Л. В.²

¹ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России (Обнинск, Российская Федерация)
249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
²МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России
(Москва, Российская Федерация)
125284, Российская Федерация, Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3.

Резюме:

Болевой синдром, сопровождающий метастатическое поражение костей, существенно снижает качество жизни больных. В последние десятилетия в медицинскую практику внедрены методы системной радионуклидной терапии метастазов в кости с использованием различных радионуклидов, что позволяет не только купировать болевой синдром, но и приостанавливать прогрессирование заболевания. Результаты их применения дают основание считать перспективным развитие в ядерной медицине направления по лечению костных метастатических поражений с помощью системной радионуклидной терапии.

POSSIBILITIES OF SYSTEMIC RADIONUCLIDE THERAPY IN PALLIATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC BONES DISEASE

Kaprin A.D.¹, Kostin A.A.¹, Leontyev A.V.², Lazutina T.N.²,
Pylova I.V.², Dushakova L.V.²

¹Hertsen FMRC MH RF (Obninsk, Russian Federation)
4, st. Korolev, 249036, Russian Federation, Kaluga region, Obninsk
²Moscow Oncology Institute of the Hertsen FMRC MH RF (Moscow, Russian Federation)
3, 2 Botkinskiy proezd, 125284, Russian Federation, Moscow

Abstract:

The pain syndrome accompanying metastatic damage of bones, significantly reduces quality of patients life. In recent decades, medical practice implemented methods systemic radionuclide therapy of bone metastases using different radionuclides, which allows to stop both the pain and the progression of the disease. Results of their application give the grounds to consider the perspective development in nuclear medicine of the direction on treatment bone metastatic defeats by means of systemic radionuclide therapy.

Лечение болевого синдрома, обусловленного метастатическим поражением костей, является одной из актуальных проблем оказания паллиативной помощи онкологическим больным. Частота костно-метастатических форм рака молочной железы, предстательной железы, легкого, почек, щитовидной железы и других органов составляет в среднем по России 65% [1].

Сильные боли в костях, ограничение подвижности, патологические переломы, компрессия спинного мозга — основные факторы, снижающие качество жизни пациентов с метастатическим поражением костей. Учитывая относительно длительную выживаемость в этой группе больных, необходимо проведение эффективного паллиативного лечения для улучшения качества жизни пациентов.

В последние десятилетия возрос интерес к радионуклидной терапии множественного метастатического поражения костей скелета при опухолях

различных локализаций [2,3]. Метод основан на способности некоторых β -излучающих радиофармпрепаратов накапливаться в костных метастазах или пограничных зонах между опухолью и костью. Воздействие β -излучения радионуклидов на опухолевые клетки приводит к их гибели, снижению митотической активности, редукции опухолевой инфильтрации, вследствие чего замедляется прогрессирование костных метастазов, в ряде случаев отмечается регрессия.

Радиофармпрепараты, применяемые для лечения больных с костными метастазами, должны удовлетворять таким требованиям, как: высокое и селективное накопление в метастатических очагах, быстрое выведение из здоровых тканей, максимальная энергия β -излучения от 0,8 до 2,0 МэВ, длина максимального пробега β -частиц в тканях не более 1 см, не должно быть обязательной необходимости в госпитализации пациента, оптимальное соотношение цена/качество, простота производства, удобство доставки и стабильность поставок.

Множественное метастатическое поражение костей, выраженный болевой синдром, прогрессирование метастатического поражения костей на фоне предыдущего лечения, в частности при развитии гормонорезистентности – являются показаниями для проведения системной радионуклидной терапии. Необходимое условие для радионуклидной терапии – позитивный результат остеосцинтиграфии (активное накопление в метастазах диагностических остеотропных препаратов-Тс^{99m}).

В мировой практике для паллиативной терапии костных метастазов используются радиофармпрепараты на основе фосфора-Р³², стронция- Sr^{89} , самария- Sm^{153} , рения- Re^{186} , рения- Re^{188} , иттрия- Y^{90} , олова- Sn^{117m} (табл. 1).

^{32}P – двузамещенный фосфат натрия – чистый β -излучатель с периодом полураспада 14,3 суток. Отсутствие в спектре излучения γ -лучей не позволяет проводить обследование пациентов на однофотонных эмиссионных компьютерных томографах, контролировать распределение радиофармпрепарата в организме. Максимальная энергия β -частиц – 1,71 МэВ, средняя – 0,695 МэВ. Препарат вводят перорально, разовая активность составляет 200–225 МБк, на курс лечения – 400–450 МБк. Недостатком этого радиофармпрепарата является значительная миелотоксичность, которая проявляется лейкопенией, тромбоцитопенией или панцитопенией. Панцитопения проявляется через 4–5 недель с возобновлением кроветворения на 6–7 неделе и является дозозависимой. Предпринимались попытки совместного применения ^{32}P с тестостероном, стимулирующим костный мозг, при этом у 87% пациентов отмечен анальгезирующий эффект, но сохранялась выраженная миелотоксичность [4].

Оптимальными клиническими и физическими параметрами обладает стронция- Sr^{89} хлорид. ^{89}Sr – β -излучатель с периодом полураспада 50,5 суток является химическим аналогом кальция, что обеспечивает его избирательное накопление в очагах с повышенной остеобластической активностью. Максимальная энергия β -излучения – 1,46 МэВ, средняя – 0,583 МэВ. Пробег β -частиц в мягких тканях – 8 мм, в костях – 3,5 мм. Накопление препарата в костной ткани пропорционально объему метастатического поражения и составляет от 20 до 80% введенной активности. ^{89}Sr -хлорид остается в очагах поражения около 100 суток, непораженная метастазами костная ткань накапливает незначительную часть введенной активности и теряет ее в течение 14 суток. Соотношение доз метастаз/костный мозг составляет 10:1. Препарат вводят внутривенно – 150 МБк (из расчета 2 МБк/кг массы тела). Возможно амбулаторное применение ^{89}Sr -хлорида.

Анальгезирующий эффект наступает через 7–20 суток после инъекции препарата, продолжается в течение 4–6 месяцев после однократной инъекции, снижение интенсивности болевого синдрома отмечают более чем у 80% пациентов. Повторное введение препарата возможно через 4–6 месяцев (оптимальная лечебная тактика – введение препарата 2 раза в год). Многократное применение ^{89}Sr -хлорида приводит к миелосупрессии.

В клинической практике используются два препарата стронция: стронция – Sr^{89} хлорид, производства «Медрадиопрепарат» и препарат Метастрон, производства фирмы «Амершам».

Российские и зарубежные авторы [5,6] свидетельствуют о достаточно высокой эффективности Sr^{89} -хлорид у больных с метастазами опухолей различных локализаций. Сообщается о противоболевом эффекте в 47–100% случаев. При этом наиболее выраженный эффект отмечен у больных с метастазами рака молочной и предстательной железы.

Для повышения эффективности лечения предложено сочетанное лучевое воздействие, включающее на первом этапе локальное дистанционное облучение очагов наиболее выраженной болевой активности с последующим введением ^{89}Sr -хлорида. Поводом для этого послужили сведения об усилении остеобластической активности в ранней фазе репарации костной ткани в ответ на успешную терапию костных метастазов. В качестве подобной терапии используют дистанционное локальное облучение. Усиление репаративной активности способствует более интенсивному поглощению стронция- ^{89}Sr в очаге метастатического поражения. Сочетанная лучевая терапия, включающая системную терапию препаратом хлорид стронция- ^{89}Sr и локальную лучевую терапию,

Таблица 1

Нуклид	Sr^{89}	Sm^{153}	Re^{186}	Re^{188}	P^{32}	Y^{90}	Sn^{117}
Период полураспада (дни)	52	2,1	3,8	0,7	14	2,7	13,6
Энергия бета-излучения (МэВ)	1,4	0,8	1,1	2,1	1,7	2,27	СЕ
Максимальный пробег в мягких тканях (мм)	6,6	3,7	4,6	10,0	8,1	10,9	0,9

позволяет повысить противоболевой эффект на 10%, в том числе у больных с тяжелым болевым синдромом – на 30%, и увеличить на 3 месяца его продолжительность по сравнению с локальной лучевой терапией. Сочетанная лучевая терапия является методом выбора при лечении больных с костными метастазами рака предстательной и молочной железы [7].

Наряду со стронцием ^{89}Sr -хлоридом в России используются самарий-оксабифор (^{153}Sm), который является первым отечественным остеотропным радиотерапевтическим препаратом (рег. № 000008/01–2000, патент РФ № 2162714 от 20.06.2000). По механизму действия близок к зарубежному аналогу ^{153}Sm –EDTMP фирмы («CIS Bio International»).

Самарий-оксабифор (^{153}Sm) – смешанный (β -, γ -) излучатель с средней энергией β -частиц 233 КэВ и гамма-квантов 103 КэВ (выход 29%). Период полураспада ^{153}Sm – 46,3 часа. Средний пробег β -частиц в костной ткани – 1,7 мм, в мягких тканях – 3,1 мм. После внутривенного введения препарат накапливается в костной ткани, преимущественно в метастазах. Очаги накопления хорошо визуализируются при исследовании на гамма-камере, что делает возможным проводить скинтиграфический контроль в процессе лечения. Терапия самарием-оксабифором (^{153}Sm) позволяет достигнуть стойкого подавления болевого синдрома. Клинически значимая эффективность (полный + выраженный + частичный эффект) при раке молочной железы через 1, 3 и 6 мес. 80,5%, 76,5%, 64,1%, соответственно, при раке предстательной железы – 81,7%, 76,9%, и 61,8%. Динамика средних показателей интенсивности болей при раке молочной железы – 5,9 балла (до лечения), 3,6 (через 1 месяц), 4,0 (через 3 месяца) и 4,7 (через 6 месяцев), при раке предстательной железы – 6,1 балла (до лечения), 3,8, 4,3 и 4,9 баллов (через 1, 3 и 6 месяцев соответственно) [8]. Препарат неэффективен у больных раком легкого. В США ^{153}Sm -EDTMP в настоящее время является одним из наиболее распространенных радиофармпрепаратов применяемых для паллиативного лечения костных метастазов.

Кроме того, продолжается изучение новых перспективных радиофармпрепаратов для радионуклидной терапии метастазов в скелете.

^{186}Re -HEDP ($^{186}\text{рений-гидроксиэтилендифосфонат}$) – смешанный (β -, γ -) излучатель с максимальной энергией β -частиц 1,07 МэВ, средней – 0,349 МэВ и γ -квантов – 0,137 МэВ. Средняя длина пробега в мягких тканях – 1,1 мм. Период полураспада радионуклида – 88,9 часов. Радиофармпрепарат вводят внутривенно активностью 1300 МБк. Дозолимитирующей токсичностью является тромбоцитопения. Средний срок восстановления костного мозга составляет от 4 до 6 недель. Соотношение между накоплением РФП в опухоли и костном мозге – 14:1. Через сутки после введения 34,2–66,3% препарата накапливается в костях. Противоболевой эффект составляет 70–80% при средней продолжительности эффекта 4 недели [9,10]. Малая токсичность рения позволяет вводить этот изотоп повторно.

Представляет интерес использование генераторного радионуклида ^{188}Re – HEDP, который обладает выра-

женным сродством к остеокластам, период полураспада 16,7 часов. Достоинством этого генератора является наличие как высокоэнергетического β -излучения (максимальная энергия – 2,12 МэВ, средняя – 0,78 МэВ), так и гамма-составляющей с энергией 0,155 МэВ. Биораспределение и дозиметрические характеристики ^{188}Re -HEDP идентичны ^{186}Re -HEDP, что обуславливает аналогичные клинические эффекты и проявления токсичности при лечении метастазов. Зарубежные авторы [11] сообщают о высокой эффективности применения ^{186}Re -HEDP у больных с метастазами опухолей различных локализаций. Терапия ^{186}Re -HEDP позволяет достичь существенное облегчение боли в костях у 80% пациентов, у 77% больных раком легких, у 80% – раком предстательной железы, у 83% – раком молочной железы, у 100% – раком мочевого пузыря, у 50% – раком почки, у 50% – раком носоглотки. Согласно данным Palmado H. (2003), после двукратного введения ^{186}Re -HEDP с интервалом в 8 недель у пациентов с метастатическим гормонорезистентным раком предстательной железы отмечено уменьшение выраженности болевого синдрома в 92% случаев, а снижение уровня ПСА>50% – в 39% случаев [12]. Серьезных побочных эффектов или миелотоксичности не отмечено.

В России завершены доклинические исследования по применению для паллиативной терапии костных метастазов радиофармацевтического препарата, представляющего собой комплекс рения- 188 с золедроновой кислотой [13]. Полученные результаты дают основание говорить о перспективности применения РФП ^{188}Re -золедроновая кислота для терапии патологии, сопровождающейся ремоделированием костной ткани, в том числе метастатических поражений скелета.

^{117}mSn -DTPA излучает электроны внутренней конверсии с коротким пробегом в костной ткани. Период полураспада изотопа – 14,03 суток. Энергия электронов внутренней конверсии – 0,129 и 0,153 МэВ, средняя длина их пробега составляет 0,2–0,3 мм, что обуславливает низкую частоту миелосупрессии при его применении. Энергия γ -излучения – 0,159 МэВ. РФП вводят внутривенно активностью 370–740 МБк. ^{117}mSn -DTPA не имеет аффинности к гидроксиапатиту, накапливается путем преципитации оксида олова на поверхности кости или за счет гидролитической реакции с гидроксиапатитом. У 75% пациентов отмечают анальгезирующий эффект, он проявляется через неделю после начала терапии. Наибольший опыт применения этого препарата в США.

^{177}Lu -EDTMP излучает относительно мягкое β -излучение (максимальная энергия – 0,497 МэВ), электроны внутренней конверсии с энергиями 0,133 и 0,014 МэВ и γ -излучение с энергией 0,113 МэВ. Период полураспада изотопа – 6,71 суток. Эти свойства позволяют достигать хорошего терапевтического паллиативного эффекта в сочетании с относительно низкой миелотоксичностью, что особенно важно при повторном введении препарата.

Наличие в спектре излучения радионуклидов ^{153}Sm , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{117}mSn , ^{177}Lu γ -лучей позволяет проводить обследование пациентов на однофотонных эмиссионных компьютерных томографах, контролировать распределение РФП в организме.

Препарат «Ксофиго» (Радий²²³-дихлорид) является совместной разработкой фирм «Bayser» и «Algeta», перспективен для лечения костных метастазов при кастрационно-резистентном раке предстательной железы. Радий²²³ – альфа-излучатель. По результатам III фазы клинических испытаний (921 пациент, страдающий кастрационно-резистентным раком предстательной железы) препарат «Ксофиго» способствует увеличению общей средней выживаемости до 14,9 месяцев по сравнению с 11,3 месяцами в группе плацебо, также среди пациентов, получавших «Ксофиго», зафиксировано значительно меньшее количество серьезных побочных эффектов – 47% (в контрольной группе этот показатель составил 60%) [14].

Таким образом, радионуклидная терапия с успехом применяется у больных с метастазами в кости различных злокачественных опухолей, позволяя уменьшить болевой синдром, затормозить его дальнейшее прогрессирование, снизить потребность в анальгетиках, а главное – повысить качество жизни пациентов. Наиболее эффективна радионуклидная терапия в паллиативном лечении больных раком предстательной и молочной железы. Учитывая успешный мировой опыт применения радионуклидной терапии у больных с метастазами в кости, следует развивать данный метод в практике отечественного здравоохранения.

Информация о соавторах:

1. Каприн Андрей Дмитриевич, член-корр РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета Медицинского института РУДН, генеральный директор ФГБУ «Федерального медицинского исследовательского центра имени П.А.Герцена» Минздрава России, Заслуженный врач России. ORCID 0000-0001-8784-8415
2. Костин Андрей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии, онкологии, нефрологии ФПК МР Медицинского института РУДН, Первый заместитель генерального директора ФГБУ «Федерального медицинского исследовательского центра имени П.А.Герцена» Минздрава России. ORCID 0000-0002-0792-6012
3. Лазутина Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России.
4. Пылова Ирина Валентиновна, кандидат медицинских наук, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России.
5. Душанова Любовь Владимировна, документовед отделения диагностики и лечения ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России и по совместительству - заведующая лабораторией кафедры Урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета Медицинского института РУДН.

Information about co-authors:

1. Kaprin Andrei Dmitrievich, RAS Corr. Mem., MD, Prof.; Corresponding Member of the Russian Academy of Education; Honored Physician of the Russian Federation; General Director Hertsen Federal Medical Research Centr of the Ministry of Health of the Russian Federation; Director Moscow Oncology Institute of the Hertsen FMRC MH RF, Head, Department of Urology with Course of Urological Oncology, Faculty for Postgraduate Training, Peoples' Friendship University of Russia; Principal Urologist, Academy of Sciences of the Russian Federation ORCID 0000-0001-8784-8415
2. Kostin Andrei Aleksandrovich, MD., Prof., First Deputy General Director Hertsen Federal Medical Research Centr of the Ministry of Health of the Russian Federation ORCID 0000-0002-0792-6012
3. Lazutina Tatiana Nikolaevna, MD, radiologist department of nuclear medicine Moscow Oncology Institute of the Hertsen FMRC MH RF
4. Pylova Irina Valentinovna, MD, radiologist separating radionuclide diagnostics Moscow Oncology Institute of the Hertsen FMRC MH RF
5. Dushakova Lybov Vladimirovna, separation, document the diagnosis and treatment Moscow Oncology Institute of the Hertsen FMRC MH RF, Head of the Laboratory of the Department of Urology and Surgical Nephrology oncurology with the course of the Medical Faculty of the Medical Institute of People's Friendship University.

Список литературы

1. Меньшикова Е.С. Паллиативное лечение больных с костными метастазами злокачественных опухолей с использованием стронция-89 хлорида // Автореф. к.м.н. - 2008 г.
2. Riccabona G. Nuclear medicine in diagnosis and therapy of bone and joint diseases [Journal] // Nucl. Med. Rev. - 1999. - Vol. 2. - pp. 42-52.
3. Kraeber-Bodere F., Campion L., Rousseau C. et al. Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride: efficacy in relation to the degree of bone involvement [Journal] // Eur. J. Nucl. Med. - 2000. - Vol. 27. - pp. 1487-1493.
4. Maxfield J.J.R., Maxfield J.G.S., Maxfield W.S. The use of radioactive phosphorous and testosterone on metastatic bone lesions from breast and prostate [Journal] // Sth. Med. J. - 1958. - Vol. 35. - p. 320.
5. Berna L., Carrio I., Alonso C. Bone pain palliation with strontium-89 in breast cancer patients with bone metastases and refractory bone pain [Journal] // Eur. J. Nucl. Med. - 1995. - Vol. 22. - pp. 1101-1104.
6. Васильев А.Ю., Щербakov С.Д., Краснова Э.В. и др. Опыт лечения костных метастазов хлоридом стронция-89 [Журнал] // Мед. радиология и радиац. безопасность. - 2003 г. - Т. 48. - стр. 66-69.
7. Меньшикова Е.С., Важеннин А.В., Шарабура Т.М., Ваганов Н.В. Оценка эффективности стронция-89 хлорида в сочетании с дистанционной лучевой терапией костных метастазов рака предстательной и молочной желез [Журнал] // Сибирский онкологический журнал. - 2008 г. - Т. 3. - стр. 34-37.
8. Крылов В.В. Радионуклидная терапия самарием оксабифором, ^{153}Sm при метастатическом поражении костей // Автореферат. - Обнинск : [б.н.], 2007 г.
9. Palmedo H., Bender H., Schomburg A. Pain therapy with rhenium-186 HEDP in multiple bone metastases [Journal] // Nuklearmedizin. - 1996. - Vol. 35. - pp. 63-67.
10. Guerra U.P., Englaro E., Catruzzini E. Palliative therapy with rhenium-186-HEDP for bone metastases of breast cancer [Journal] // Tumori. - 1997. - Vol. 83. - pp. 560-62.
11. Li S., Liu J., Zhang H. et al. Rhenium-188 HEDP to treat painful bone metastases [Journal] // Clin Nucl Med. - 2001. - Vol. 26. - pp. 919-22.
12. Palmedo H., Manka Waluch A., Albers P. et al. Repeated bone targeted therapy for hormone refractory prostate carcinoma: Randomized phase II trial with the new, high energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphate [Journal] // J. Clin. Oncol. - 2003. - Vol. 21. - pp. 2869-2875.
13. Волознев Л.В., Клементьева О.Е., Корсунский В.Н. и др. Экспериментальная оценка функциональной пригодности радиофармацевтического препарата ^{188}Re -золедроновая кислота [Журнал] // Молекулярная медицина. - 2013 г. - Т. 2. - стр. 42-45.
14. Kluetz P.G., Pierce W., Maher V.E. et al. Radium Ra 223 dichloride injection: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary [Journal] // Clin Cancer Res. - 2014. - Vol. 20. - pp. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2665. Epub 2013 Nov 4.

References

1. Menshikova E.S. Palliativnoe lechenie bol'nyh s kostnymi metastazami zlokachestvennyh opuholej s ispol'zovaniem stroncija-89 hlorigida // Avtoref. k.m.n. - 2008 g.
2. Riccabona G. Nuclear medicine in diagnosis and therapy of bone and joint diseases [Journal] // Nucl. Med. Rev. - 1999. - Vol. 2. - pp. 42-52.
3. Kraeber-Bodere F., Campion L., Rousseau C. et al. Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride: efficacy in relation to the degree of bone involvement [Journal] // Eur. J. Nucl. Med. - 2000. - Vol. 27. - pp. 1487-1493.
4. Maxfield J.J.R., Maxfield J.G.S., Maxfield W.S. The use of radioactive phosphorous and testosterone on metastatic bone lesions from breast and prostate [Journal] // Sth. Med. J. - 1958. - Vol. 35. - p. 320.
5. Berna L., Carrio I., Alonso C. Bone pain palliation with strontium-89 in breast cancer patients with bone metastases and refractory bone pain [Journal] // Eur. J. Nucl. Med. - 1995. - Vol. 22. - pp. 1101-1104.
6. Vasil'ev A.Ju., Shherbakov S.D., Krasnova Je.V. i dr. Opyt lechenija kostnyh metastazov hlorigidom stroncija-89 [Zhurnal] // Med. radiologija i radiac. bezopasnost'. - 2003 g. - T. 48. - str. 66-69.
7. Menshikova E.S., Vazhenin A.V., Sharabura T.M., Vaganov N.V. Ocenka jeffektivnosti stroncija-89 hlorigida v sochetanii s distancionnoj luchevoj terapijej kostnyh metastazov raka predsta-tel'noj i molochnoj zhelez [Zhurnal] // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. - 2008 g. - T. 3. - str. 34-37.
8. Krylov V.V. Radionuklidnaja terapija samariem oksabiforom, ^{153}Sm pri metastaticheskom porazhenii kostej // Avtoreferat. - Obninsk : [b.n.], 2007 g.
9. Palmedo H., Bender H., Schomburg A. Pain therapy with rhenium-186 HEDP in multiple bone metastases [Journal] // Nuklearmedizin. - 1996. - Vol. 35. - pp. 63-67.
10. Guerra U.P., Englaro E., Catruzzini E. Palliative therapy with rhenium-186-HEDP for bone metastases of breast cancer [Journal] // Tumori. - 1997. - Vol. 83. - pp. 560-62.
11. Li S., Liu J., Zhang H. et al. Rhenium-188 HEDP to treat painful bone metastases [Journal] // Clin Nucl Med. - 2001. - Vol. 26. - pp. 919-22.
12. Palmedo H., Manka Waluch A., Albers P. et al. Repeated bone targeted therapy for hormone refractory prostate carcinoma: Randomized phase II trial with the new, high energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphate [Journal] // J. Clin. Oncol. - 2003. - Vol. 21. - pp. 2869-2875.
13. Voloznev L.V., Klement'eva O.E., Korsunskij V.N. i dr. Jeksperimental'naja ocenka funkcional'noj prigodnosti radiofarmaceuticheskogo preparata ^{188}Re -zole-dronovaja kislota [Zhurnal] // Molekuljarnaja medicina. - 2013 g. - T. 2. - str. 42-45.
14. Kluetz P.G., Pierce W., Maher V.E. et al. Radium Ra 223 dichloride injection: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary [Journal] // Clin Cancer Res. - 2014. - Vol. 20. - pp. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2665. Epub 2013 Nov 4.



Ключевые слова:

сахарный диабет,
неалкогольная жировая
болезнь печени, рак,
ожирение

Keywords:

diabetes mellitus,
nonalcoholic fatty liver disease,
cancer, obesity

Для корреспонденции:

Моргунов Леонид Юльевич,
доктор медицинских наук, профессор
кафедры терапии, клинической
фармакологии и скорой медицинской помощи
ГБОУ ВПО «МГМСУ имени А.И.Евдокимова»
Минздрава РФ.
Адрес: 127473, Российская Федерация, Москва,
ул. Делегатская, д.20, стр.1
Телефон: +7 (495) 471-10-44,
e-mail: morgunov.ly@mail.ru
ORCID 0000-0002-6608-2825
Статья поступила 04.09.2014,
принята к печати 12.11.14

For correspondence:

Morgunov Leonid Yulevich,
MD, professor of therapy, clinical pharmacology
and medical emergencies Moscow State University
of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov
20/1, Delegatskaya, 127473,
Russian Federation, Moscow
Tel: +7 (495) 471-10-44,
e-mail: morgunov.ly@mail.ru
ORCID 0000-0002-6608-2825

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА

Моргунов Л.Ю.

ГБОУ ВПО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ (Москва, Российская Федерация)
127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

Резюме:

Метформин, традиционно используемый для терапии сахарного диабета (СД), обладает рядом разнообразных плеiotропных эффектов. Препарат, помимо сахароснижающего действия, оказывает благоприятное влияние на компоненты метаболического синдрома, оказывает благоприятное влияние на массу тела, жировую трансформацию печени, онкологические процессы, распространенность которых в популяции больных СД 2 типа увеличена.

PLEYOTROPIC EFFECTS OF METFORMIN

Morgunov L.Ju.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov (Moscow, Russian Federation)
20/1, Delegatskaya, 127473, Russian Federation, Moscow

Abstract:

Metformin, traditionally used for the therapy of diabetes mellitus, possesses a number of diverse pleiotropic effects. The drug, in addition to the glucose-lowering actions, has a beneficial effect on components of the metabolic syndrome, significantly reduces body weight.

Перспективы использования метформина

Долго служат только очень хорошие вещи. То же самое можно сказать и о лекарственных препаратах, десятилетиями зарекомендовавших себя с самых позитивных сторон. Речь пойдет о метформине – лекарственном препарате, который с успехом используется для лечения и профилактики сахарного диабета (СД) 2 типа, в том числе в сочетании с метаболическим синдромом, синдромом поликистозных яичников, неалкогольной жировой болезнью печени, онкологическими заболеваниями.

Метформин (например, препарат Сиофор®) представляет собой гипогликемическое средство из группы бигуанидов. Он усиливает утилизацию глюкозы мышцами, задерживает ее всасывание из ЖКТ, тормозит глюконеогенез в печени, повышает чувствительность тканей к инсулину и уменьшает его инактивирование. Препарат уменьшает содержание глюкозы в крови, вызывает понижение массы тела у пациентов, страдающих ожирением, уменьшает аппетит; обладает гиполипидемическими и антифибринолитическими свойствами.

В статье «Метформин: скрытые возможности волшебного препарата» пакистанские авторы отметили, что метформин, хорошо известный как препарат для лечения сахарного диабета 2 типа, имеет разнообразные механизмы действия. Различные исследования выявили роль метформина в терапии многих заболеваний. Так, Британское проспективное исследование сахарного диабета (The UK Prospective Diabetes Study, UKPDS) отметило, что препарат улучшает прогноз выживания у пациентов с СД 2 типа. Убедительные данные показали роль метформина в коррекции липидных нарушений у пациентов с метаболическим синдромом. Исследования показали позитивную роль в снижении массы тела, а также в коррекции синдрома липодистрофии у пациентов с ВИЧ. Накоплены доказательства, что метформин улучшает фертиль-

ность женщин с синдромом поликистозных яичников. Кроме того, препарат тормозит процессы старения и является эффективным в подавлении механизмов воспаления. Метформин также продемонстрировал значимое воздействие на злокачественные опухоли и гематологические заболевания. Область применения препарата, отмечают авторы работы, остается пока «неисследованной территорией» для медицинского сообщества [1].

Метформин появился на фармацевтическом рынке в 1957 году – почти 60 лет назад! К сожалению, одновременно предложенные для лечения сахарного диабета бугуаниды – бугуформин и фенформин – приводили к частому развитию лактацидоза с высокой частотой летальных исходов, и поэтому все препараты этой группы стали подвергаться критике. Тем не менее, метформин сумел выдержать испытание временем и занял одно из ведущих мест в профилактике и лечении сахарного диабета 2 типа, оставаясь единственным бугуанидом, применяемым в настоящее время.

Метформин в лечении сахарного диабета

По оценкам Международной Федерации сахарного диабета, среди взрослого населения сахарным диабетом в настоящее время страдает 285 млн. человек (2010 г.), а к 2050 году, когда население мира составит 8,4 млрд. человек, число пациентов с сахарным диабетом возрастет до 438 млн. человек. Таким образом, сахарным диабетом будет страдать каждый 19-й житель Земли [2]. Ключевыми звеньями эффективного лечения сахарного диабета остаются рациональное питание, физическая активность и контроль массы тела. К сожалению, у большинства пациентов с сахарным диабетом 2 типа добиться компенсации заболевания лишь этими мерами не удастся [3]. Существующий алгоритм лекарственного лечения СД типа 2 предусматривает начало его терапии изменением образа жизни (диета + физические нагрузки) в сочетании с препаратом первой линии – метформином (например, препаратом Сиофор®). Последние разработанные алгоритмы лечения СД рекомендуют препарат как первоочередной на всех этапах компенсации углеводного обмена [4]. Метформин (например, препарат Сиофор®) также является первым пероральным сахароснижающим препаратом, разрешенным к применению у детей старше 10 лет.

Сиофор снижает уровень глюкозы крови за счет повышения чувствительности тканей к действию инсулина и улучшения усвоения глюкозы клетками; снижает концентрацию глюкозы в крови путём глюконеогенеза в печени; замедляет всасывание углеводов из кишечника и тем самым уменьшает постпрандиальную гипергликемию, стабилизирует или снижает массу тела. Сиофор нормализует липидный обмен: снижает концентрацию в сыворотке крови триглицеридов (ТГ), холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и не изменяет уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Метформин также позитивно влияет на свертывающую систему крови. Применение Сиофора не связано с риском развития гипогликемии. Механизмы действия метформина следующие: повышение эффективности превращения глюкозы в лактат в желудочно-кишечном тракте; уси-

ление связывания инсулина с рецепторами; экспрессия гена-транспортера глюкозы GLUT 1; усиление транспорта глюкозы через мембрану в мышцах; транслокация GLUT 1 и GLUT 4 из плазматической мембраны к поверхностной мембране в мышцах. Главное же направление действия Сиофора – преодоление инсулинорезистентности.

Интерес к метформину сильно возрос после публикации результатов UKPDS в 1998 г., показавших, что в отличие от других сахароснижающих препаратов (глибенкламид, хлорпропамид, инсулин), прием метформина приводил к снижению риска сосудистых осложнений СД на 32%, смертности, связанной с СД, на 42%, общей смертности на 36%, инфаркта миокарда на 39%, инсульта на 41%. Кроме того, применение метформина снизило число приступов стенокардии и острых нарушений мозгового кровообращения [5].

Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) под воздействием метформина снижается на 0,6–2,4% [6]. При отсутствии компенсации углеводного обмена на фоне монотерапии метформином речь идет о нарушении секреторной активности β -клеток, что позволяет добавить к терапии сульфонилмочевину, меглитиниды, тиазолидиндионы, агонисты ГПП-1, ингибиторы ДПП-4. Эффективной является комбинация метформина и инсулина, улучшающая чувствительность тканей к инсулину, в результате чего доза инсулина снижается на 17–30%; при этом не отмечается прибавки массы тела [7].

Метаболический синдром является одной из приоритетных и социально значимых проблем медицины. Количество больных с метаболическим синдромом, по данным разных авторов, составляет 14–35% среди взрослого населения. При метаболическом синдроме развитие ишемической болезни сердца (ИБС) отмечается в 3–4 раза чаще, смертность от ИБС – в 3 раза, а от ишемического инсульта – в 2 раза выше, чем среди населения в целом [8]. Метаболический синдром имеет ряд проявлений: нарушение углеводного обмена, артериальную гипертензию, ожирение, дислипидемию, повышение уровня мочевой кислоты в крови. Развитие этого синдрома связано со значительным повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В основе формирования метаболического синдрома лежит инсулинорезистентность. У лиц с инсулинорезистентностью отмечается дисфункция эндотелия, нарушение активности системы коагуляции, повышение активности неспецифического генерализованного воспаления, изменения продукции ряда цитокинов. По данным А. М. Мкртумяна лечение метформином способствует улучшению эндотелиальной функции и увеличению биодоступности оксида азота, усилению ответа на действие эндотелий-зависимых вазодилататоров, уменьшению содержания прокоагуляционных и провоспалительных факторов, повышению уровня адипонектина [5].

В последние годы появилось немало данных о кардиоваскулярных эффектах метформина, которые свидетельствуют о его роли в профилактике и коррекции сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиопротективные эффекты связаны с влиянием метформина на липидный обмен, эндотелиальную функцию, сосудистую реактивность, систему гемостаза и реологию крови [9].

В опубликованном мета-анализе 41 исследования, которые включали 3074 пациента с сахарным диабетом 2 типа, было показано, что терапия метформином приводит к статистически достоверному снижению уровня триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП по сравнению с показателями у больных, получавших сахароснижающие препараты других групп [10].

Известно, что у пациентов с сахарным диабетом нередко встречается фибрилляция предсердий, которая ассоциирована с тяжелой коморбидностью и смертностью. Тем не менее, эффекты метформина на фибрилляцию предсердий не были ранее изучены. Основной целью проведенного тайваньскими учеными исследования было изучение профилактического влияния метформина на возникновение фибрилляции предсердий у больных с СД. Кроме того, авторы исследовали влияние метформина на индуцированный тахикардией миолиз и окислительный стресс в клетках предсердий. В исследование были включены 645710 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших сахароснижающую терапию. Из этих пациентов были выделены получавшие метформин, остальные вошли в группу сравнения. Для изучения влияния метформина на фибрилляцию предсердий была использована регрессия Коха, или модель пропорциональных рисков. В качестве маркеров миолиза изучались предсердные миоциты HL-1, а также уровни тропонина и тяжелые цепи миомина. Результаты: в течение 13 лет у 9983 пациентов развилась фибрилляция предсердий, заболеваемость составила 1.5% (287 за 100000 человеко-лет). После поправки на наличие сопутствующих заболеваний и прием медикаментов было выяснено, что метформин достоверно предотвращал развитие фибрилляции предсердий у диабетиков (отношение рисков OR = 0.81, 95% ДИ 0.76–0.86, $p < 0.0001$). Метформин значительно снижал степень стимуляции индуцированного миолиза и окислительного стресса. Таким образом, применение метформина было связано с уменьшением риска фибрилляции предсердий у пациентов с СД 2 типа, что не отмечалось при использовании других противодиабетических препаратов [11].

Важным эффектом метформина является уменьшение или стабилизация массы тела, а также снижение отложения висцерального жира. В различных исследованиях установлено, что в зависимости от длительности приема метформина снижение массы тела у больных с МС составило от 0.5 до 4.5 кг [12].

Последние опубликованные данные американских исследователей подтвердили, что, несмотря на известные сахароснижающие эффекты метформина, свежий клинический интерес видится в его потенциале как лекарственного средства, используемого для лечения ожирения. Многие люди борются за сохранение веса, не меняя образ жизни и не прибегая к бариатрической хирургии. Долгосрочная программа по профилактике диабета показывает, что метформин обеспечивает устойчивое снижение массы тела, и снижение потребления пищи при его приеме является основным механизмом потери веса. Хотя эффект метформина на аппетит представляется многофакторным, значимыми механизмами могут быть как воздействие на регуляторные механизмы в гипоталамусе, так и уровень лептина и чувстви-

тельность к инсулину. Кроме того, снижение массы тела может быть обусловлено изменениями циркадных ритмов пищеварения в желудочно-кишечном тракте и регуляцией окисления жиров, а также их депонирования в печени, скелетных мышцах и жировой ткани [13].

Для оценки эффективности и безопасности метформина у пациентов с подагрой и резистентностью к инсулину отечественные ученые провели 6-месячное пилотное исследование. В него были включены 26 пациентов с подагрой и инсулинорезистентностью. Критериями включения были: отсутствие терапии подагры, нормальные функции печени и почек, отказ от алкоголя. Доза препарата составляла 1500 мг/сутки. Оценивались антропометрические и клинические характеристики, результаты 24-часового мониторинга артериального давления, проводилось исследование мочевой кислоты, глюкозы, инсулина, мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ липидного спектра.

Через 6 месяцев от начала терапии метформином значительно снизились уровни глюкозы, инсулина, ЛПВП и холестерина (ХС) ЛПНП, мочевой кислоты, индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment, HOMA). Нормоурикемия была достигнута у 11 больных, значительное снижение мочевой кислоты – у 12 пациентов. У 7 пациентов с достигнутой нормоурикемией не отмечалось в дальнейшем атак артрита. Авторы пришли к выводу, что у пациентов с подагрой терапия метформином безопасна, снижает инсулинорезистентность, уровень мочевой кислоты и проявления суставного синдрома [14].

Благоприятное влияние метформина на состояние печени и репродуктивную функцию при сахарном диабете

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) является частым спутником СД 2 типа и наиболее частой причиной хронических заболеваний, включающей повреждения печени в виде жировой инфильтрации и вплоть до развития терминальной стадии печеночной недостаточности у больных, не употребляющих алкоголь в значительных количествах. Высокая распространенность НЖБП была отмечена у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) – одной из наиболее распространенных репродуктивных эндокринопатий у женщин в пременопаузе, в генезе которой важную роль играет инсулинорезистентность. Ожирение, в частности, висцеральное, и резистентность к инсулину считаются основными факторами, связанными с НЖБП при СПКЯ. Кроме того, существующие данные подтверждают, что избыток андрогенов, который является главной особенностью СПКЯ и напрямую взаимосвязан с инсулинорезистентностью, может быть дополнительным фактором, способствующим развитию НЖБП. Хотя стеатоз печени представляется доброкачественным состоянием у большинства пациентов, на поздних стадиях возможно усугубление процесса, особенно у тучных пациенток с СПКЯ с НЖБП. Пациентки с СПКЯ, особенно с ожирением и метаболическим синдромом, должны быть представлены в скрининг на наличие у них НЖБП, включающий оценки уровней сывороточных аминотрансфераз и УЗИ брюшной полости. Изменение образа жизни и соблюдение диеты, снижение веса и физические упражнения являются

наиболее приемлемым терапевтическим воздействием для пациенток с СПКЯ с НЖБП. В случае неэффективности данных мероприятий ряд авторов на первое место в лекарственной терапии выводят метформин [15].

Как известно, НЖБП характеризуется накоплением триглицеридов в гепатоцитах при отсутствии анамnestического чрезмерного потребления пациентом алкоголя, в диапазоне тяжести от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Безалкогольный стеатогепатит может в конечном итоге трансформироваться в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. Сама НЖБП ассоциируется с кардиометаболическими факторами риска и является самой распространенной хронической болезнью печени среди взрослых в Западном полушарии. Хотя стеатоз печени обычно представляется локальным висцеральным заболеванием, многочисленные данные свидетельствуют о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний и смертности среди лиц с НЖБП и/или НАСГ. Хотя патофизиология НЖБП известна лишь частично, доказано, что инсулинорезистентность играет центральную роль в его развитии и прогрессировании. Исследования алжирских ученых показали, что метформин как сенситизатор инсулина эффективно корректирует метаболические нарушения и облегчает течение НЖБП. Метформин при данной патологии оказался эффективным в связи с наблюдаемым снижением уровня ферментов печени [16].

Итальянские ученые предполагают, что распространенность НЖБП колеблется от 10–24% в общей популяции и достигает 60–95% у тучных пациентов и страдающих сахарным диабетом соответственно. Хотя этиология заболевания до сих пор неясна, существуют доказательства патогенетической роли инсулинорезистентности. Эта концепция стимулировала проведение нескольких клинических исследований, где метформин применялся у инсулинорезистентных больных с НЖБП. Они показали, что метформин может быть полезным в лечении НЖБП и у пациентов без диабета, однако разнородность этих исследований еще не позволяет сделать окончательные выводы. Тем не менее, метформин может оказывать благотворные тканеспецифические эффекты у пациентов с НЖБП независимо от его механизма действия как сенситизатора инсулина [17].

Одно из рандомизированных проспективных исследований, проведенных в Италии, подтвердило эффективность добавления низких доз метформина к диетическому лечению у больных без диабета, страдающих НЖБП. Авторы провели 6-месячное исследование у пациентов с избыточным весом или ожирением, имеющих ультразвуковую картину стеатоза печени. В общей сложности в исследование были включены 50 пациентов, которые были рандомизированы на две группы: первая группа ($n = 25$) получала метформин (1 г в день) плюс диетическое лечение, а вторая группа ($n = 25$) находилась исключительно на диетотерапии. В конце исследования доля пациентов с эхографическими признаками жировой дистрофии печени уменьшилась как в группе метформина ($p < 0.0001$), так и диетотерапии ($p = 0.029$). Кроме того, индекс массы тела и окружность талии значительно снизилась в обеих группах ($p < 0.001$). Уровень

глюкозы натощак, резистентности к инсулину (индекс HOMA-IR) и содержание в сыворотке крови адипонектина снижались в обеих группах, но эти изменения достигли статистической значимости только в группе метформина. В этой группе снижение индекса HOMA-IR было значимым: с 3.3 ± 1.6 до 2.4 ± 1.2 ($p = 0.003$), в то время как в группе, получающей лечение диетой, снижение было недостоверным: с 3.2 ± 1.6 до 2.8 ± 1.1 . Число пациентов с постпрандиальной гипергликемией снизилось с 35 до 5% ($p = 0.04$) в группе метформина и с 32 до 12% (недостоверно) в группе диетотерапии. Исходно, примерно 40% пациентов в обеих группах имели диагностические критерии метаболического синдрома. Эта доля снизилась до 20% в группе метформина ($p = 0.008$) и до 32% у получающих диетотерапию. Таким образом, метформин оказался более эффективным не только в нормализации метаболических параметров, но и клинических проявлений в данной группе пациентов [18].

Исследователи из Великобритании изучили научные статьи (до октября 2013 года), посвященные применению метформина для лечения бесплодия, СПКЯ, использования его при беременности и терапии гинекологических раков. Как известно, метформин используется не по прямому назначению в лечении гирсутизма, акне и инсулинорезистентности при СПКЯ, хотя доказательств в отношении антиандрогенных эффектов противоречиво. Метформин также используется для улучшения овуляции у женщин с СПКЯ как самостоятельно, так и в сочетании с кломифен цитратом. Метформин, как полагают, может уменьшить риск синдрома гиперстимуляции яичников и увеличить процент живорожденности. Метформин также представляется эффективным и безопасным для лечения гестационного сахарного диабета (ГСД), в частности, для женщин с избыточной массой тела. Исследования показали, что метформин безопасен во время беременности у женщин с ГСД, получавших метформин, которые при этом имели меньший вес во время беременности, чем пациентки, получавшие инсулин. Одно из исследований с 2-летним периодом наблюдения показало, что дети, рожденные от матерей, принимавших метформин, имеют меньшую массу висцерального жира, что делает их менее склонными к резистентности к инсулину в дальнейшей жизни. Эти выводы вызвали интерес к использованию метформина для беременных, страдающих ожирением и не страдающих диабетом. В настоящее время ведутся клинические исследования с целью выяснить, имеют ли женщины, которых профилактически лечили метформином, сниженную частоту ГСД и меньшее увеличение веса во время беременности. Полагают, что дети, рожденные от женщин с ожирением и принимающих метформин, также будут иметь лучшие метаболические показатели. Эпидемиологические исследования предполагают наличие протективного эффекта метформина относительно риска развития злокачественных новообразований (ЗНО), в том числе ЗНО эндометрия. Текущие клинические испытания оценивают эффект противоракового действия метформина и определяют его потенциал в качестве как профилактической в отношении рака, так и адъювантной терапии [19].

Метформин и онкологические заболевания при сахарном диабете 2 типа

В последнее время особое внимание уделяется риску развития рака у пациентов с СД 2 типа, получающих лечение различными сахароснижающими препаратами. Именно поэтому последние опубликованные данные о влиянии метформина на развитие рака позволяют взглянуть на проблему с оптимизмом. Оказалось, что метформин снижает повышенный при СД 2-го типа риск развития некоторых форм рака.

В статье американских ученых «Метформин: старый препарат с новым потенциалом» авторы показали, что метформин снижает частоту и смертность от рака у больных сахарным диабетом. Для лучшего понимания его механизмов в отношении противоопухолевой активности, метформин должен быть изучен как новый противоопухолевый препарат в комбинации с химиотерапией [20].

Связь между диабетом и раком поджелудочной железы заставляет искать стратегию их совместной профилактики и раннего выявления. На сегодняшний день данные противоречивы. В исследовании Walker с соавторами оценивалась роль метформина в предотвращении риска развития рака поджелудочной железы среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В исследовании, проведенном совместно Калифорнийским университетом и медицинскими клиниками Сан-Франциско, приняли участие 536 пациентов с диагностированным раком поджелудочной железы и 869 пациентов из группы контроля, обследованных с 2006 по 2011 год. Связь между приемом Метформина и риском развития рака поджелудочной железы оценивали с помощью метода логистической регрессии, скорректированной методом максимизации апостериорной оценки. Использование метформина не было связано с риском развития рака поджелудочной железы у пациентов с СД 2 типа (OR = 1.01, 95% ДИ 0.61–1.68). В общей популяции (N = 1405) риск развития рака поджелудочной железы оказался обратно пропорциональным длительности диабета ($p < 0.001$). Полученные результаты на основе исследования «случай-контроль» позволили предположить, что применение метформина не снижало риск развития рака поджелудочной железы у пациентов с СД2 [21].

В ряде других работ продемонстрирована защитная роль метформина при разных ЗНО.

Рак яичников является самым смертоносным среди гинекологических злокачественных опухолей у женщин во всем мире. Чтобы преодолеть ограничения в применении существующих противораковых препаратов, необходимо использовать другую стратегию лечения. Как показали южнокорейские ученые, в отношении многих видов злокачественных опухолей, в том числе рака яичников, метформин, один из самых популярных противодиабетических препаратов, обладает как химиопротективной, так и противораковой эффективностью, снижая онкозаболеваемость и повышая общую выживаемость. Авторы делают вывод, что «метаболическое перепрограммирование раковых и стволовых клеток, управляемые генетические изменения при канцерогенезе и прогрессировании рака можно рассматривать как терапевтическую мишень для метформина» [22].

Целью одной из последних опубликованных американскими учеными работ явилось использование электронных медицинских записей и автоматизированных методов информатики для оценки эффективности применения метформина для снижения смертности от рака. Когорта исследуемых из медицинского центра Университета Вандербильта и клиники Мэйо, состоявших в реестрах онкологических заболеваний, составила 32 415 человека с установленным диагнозом различных нозологических форм ЗНО в клинике Вандербильта и 79 258 больных в клинике Мэйо (анализировались данные с 1995 по 2010 год). Дополнительно выделялись пациенты с сахарным диабетом 2 типа, а также схемы их терапии. Оценивалась летальность от всех причин (с использованием модели пропорционального риска Кокса). Терапия метформином оценивалась с поправкой на возраст на момент постановки диагноза, пол, расу, индекс массы тела, потребление табака, использование инсулина, морфологию рака, и индекс коморбидности Чарльсона. Среди всех больных ЗНО в клинике Вандербильта, метформин был ассоциирован с 22%-м снижением общей смертности по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами (HR = 0.78, 95% ДИ 0.69–0.88). У больных сахарным диабетом применение метформина было ассоциировано с 23%-м улучшением выживаемости по сравнению с пациентами, не страдающими сахарным диабетом (HR = 0.77, 95% ДИ 0.71–0.85). Данные исследования продемонстрировали снижение смертности от рака молочной железы, толстой кишки, легких и простаты у пациентов, получающих метформин, и выявили высокий потенциал метформина в качестве химиотерапевтического препарата у пациентов с различными формами рака [23].

Швейцарские ученые подтвердили, что использование метформина было связано с протективным эффектом относительно некоторых видов рака головы и шеи. Они провели исследование по типу «случай-контроль» пациентов в возрасте до 90 лет с 1995 по 2013 год. Пациенты были подобраны с учетом возраста, пола, индекса массы тела (ИМТ), табакокурения, потребления алкоголя и сопутствующих заболеваний. Окончательные анализы были скорректированы для ИМТ, курения и сахарного диабета. Применение метформина снижало (на уровне тенденции) риск развития рака гортани при долгосрочном его приеме (OR = 0.41, 95% ДИ 0.17–1.03) [24].

Канадские ученые выполнили исследование корреляции диабета не только с риском развития рака, но и с неблагоприятным исходом онкозаболевания. Метформин может снизить риск развития рака, однако его влияние на уровень смертности остается не вполне ясным. Авторы провели поиск публикаций в базах EMBASE и Medline с целью выявления результатов исследований влияния терапии метформином на смертность от разных причин, в том числе, от рака среди больных сахарным диабетом. Двадцать одно наблюдательное исследование было включено в мета-анализ. Терапия метформином коррелировала со снижением смертности от всех причин (OR = 0.73, 95% ДИ 0.64–0.83) и канцероспецифической смертности (OR = 0.74, 95% ДИ 0.62–0.88). Анализ в стратифицированных группах показал, в частно-

сти, значительное снижение смертности от рака толстой кишки (4 исследования, HR = 0.65, 95% ДИ 0.56–0.76). Наблюдательные исследования показали, что терапия метформином на момент постановки диагноза рака может уменьшать риск смертельного исхода [25].

Метформин: перспективы сужения противопоказаний к применению

Известно, что метформин имеет ряд противопоказаний к применению. Не останавливаясь на всех, обратим внимание на статью «Дайте волю метформину: повторное рассмотрение противопоказаний у больных с почечной недостаточностью», в которой американские авторы привели анализ публикаций в базах данных MEDLINE и PubMed с 1950 по 2013 годы. Проанализированные 1 рандомизированное контролируемое исследование, 1 мета-анализ, 1 исследование «случай-контроль» и 3 проспективных исследования, представляющие около 150 000 пациентов, показали, что метформин является безопасным у больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью. Заболеваемость молочнокислым ацидозом является низкой и не превышает таковой у получающих препараты сульфонилмочевины. Кроме того,

у получающих метформин при легкой и средней тяжести почечной недостаточности пациентов снижается риск сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от всех причин, любого ацидоза и тяжелой инфекции. Данные, полученные за последнее десятилетие, говорят авторы работы, опровергают исторически сложившиеся противопоказания у пациентов с нарушениями функции почек и предполагают, что риск метформин – ассоциированного лактоацидоза является низким при легкой и умеренной почечной недостаточности и аналогичен риску у пациентов с СД 2 типа, получающих терапию другими сахароснижающими препаратами. Если дальнейшие исследования подтвердят эти данные, то существует вероятность, что спектр противопоказаний для метформина будет сужен [26].

Таким образом, помимо основного сахароснижающего действия, метформин (например, препарат Сиофор®) обладает разнообразными дополнительными полезными эффектами. Препарат убедительно доказал высокий профиль безопасности, а новые научные данные открывают широкие перспективы для его дальнейшего использования.

Информация, представленная в статье, является авторским мнением и может не совпадать с официальной инструкцией по применению препарата Сиофор®. Зарегистрированным показанием к назначению препарата Сиофор® является сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, при неэффективности диеты и физических нагрузок.

Список литературы

- Mahmood K., Naeem M., Rahimnadjad N. A. Metformin: the hidden chronicles of a magic drug. [Journal]//Eur J Intern Med. – 2013. – Vol. 24. – pp. 20–26. – doi: 10.1016/j.ejim.2012.10.011.
- IDF Diabetes Atlas [Book]. – 2009. – 4 th Edition: p. 7.
- Дедов И. И., Сунцов Ю. И., Кудрякова С. В. Экономические проблемы сахарного диабета в России [Журнал]//Сахарный диабет. – 2000. – 3. – стр. 56–58.
- Дедов И. И., Шестакова М. В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. [Книга]. – Москва: [б. н.], 2013. – Издание шестое, дополненное.
- Мкртумян А. М. Профилактика сахарного диабета типа 2 [Журнал]//Справочник поликлинического врача. – 2006. – 3. – стр. 17–22.
- Scheen A. J., Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. [Journal]//Diabetes Metab. – 2013. – Vol. 39. – pp. 179–190.
- Scarpello J. H. B., Howlett H. C. S. Metformin therapy and clinical uses [Journal]//Diab Vasc Dis Res. – 2008. – Vol. 5. – pp. 157–167.
- Ajjan R. A., Grant P. J. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents. [Journal]. – 2006. – Vol. 3. – pp. 147–158.
- De Aquiar L. G., Bahia L. R., Villela N., et al. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type diabetic patient with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. [Journal]//Diabetes Care. – 2006. – 5: Vol. 29. – pp. 1083–1089.
- Viollet B., Guigas B., Garcia N. S. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. [Journal]//Clin Sci (Lond). – 2012. – Vol. 122. – pp. 253–270.
- Chang S. H., Wu L. S., Chiou M. J., et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. Cardiovasc Diabetol. [Journal]. – 2014. – Vol. 13. – p. 123.
- Kirpichnikov D., McFarlane S. I., Sowers J. R. Metformin. An Update. [Journal]//Ann Intern Med. – 2002. – Vol. 137. – pp. 25–33.
- Malin S. K., Kashyap S. R. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. [Journal]//Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. – 2014. – p. [Epub ahead of print]. – doi: 10.1097/MED.0000000000000095.
- Барскова В. Г., Елисеев М. С., Насонов Е. Л. и др. Использование Сиофора (Сиофора) у пациентов с подагрой и резистентностью к инсулину (результаты пилотного 6-месячного исследования). [Журнал]//Терапевтический архив. – 2005 г. – 12: Т. 77. – стр. 44–49.
- Vassiliadou E. Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. [Journal]//World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20. – pp. 8351–8363.
- Rouabhi S., Milic N., Abenavoli L. Metformin in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: safety, efficacy and mechanism. [Journal]//Expert Rev Gastroenterol Hepatol. – 2014. – Vol. 8. – pp. 343–9. – doi: 10.1586/17474124.2014.894880.

17. Razavizade M., Jamali R., Arj A., et al. The effect of pioglitazone and metformin on liver function tests, insulin resistance, and liver fat content in nonalcoholic Fatty liver disease: a randomized double blinded clinical trial. [Journal]//Hepat Mon. – 2013. Vol. 13. – e9270. – doi: 10.5812/hepatmon.9270.
18. Garinis G.A., Fruci B., Mazza A., et al. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study. [Journal]//Int J Obes (Lond). – 2010. – Vol. 34. – pp. 1255–64. – doi: 10.1038/ijo.2010.40.
19. Sivalingam V.N., Myers J., Nicholas S. et al. Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indications. [Journal]//Hum Reprod Update. – 2014. – Vol. 20. – pp. 853–868. – doi: 10.1093/humupd/dmu037.
20. Hajjar J., Habra M.A., Naing A. Metformin: an old drug with new potential. [Journal]//Expert Opin Investig Drugs. – 2013. – Vol. 22. – pp. 1511–7. – doi: 10.1517/13543784.2013.833604.
21. Walker E.J., Ko A.H., Holly E.A., Bracci P.M. Metformin use among type 2 diabetics and risk of pancreatic cancer in a clinic-based case-control study. [Journal]//Int J Cancer. – 2014. – doi: 10.1002/ijc.29120.
22. Kim T.H., Suh D.H., Kim M.K., Song Y.S. Metformin against Cancer Stem Cells through the Modulation of Energy Metabolism: Special Considerations on Ovarian Cancer. [Journal]//Biomed Res Int. – 2014. – Vol. 2014. – p. 132702.
23. Xu H., Aldrich M.C., Chen Q., et al. Validating drug repurposing signals using electronic health records: a case study of metformin associated with reduced cancer mortality. [Journal]//J Am Med Inform Assoc. – 2014. – pii: amiajnl-2014-002649. doi: 10.1136/amiajnl-2014-002649.
24. Becker C., Jick S.S., Meier C.R., Bodmer M. Metformin and the risk of head and neck cancer: a case-control analysis. [Journal]//Diabetes Obes Metab. – Jul 7, 2014. – doi: 10.1111/dom.12351.
25. Lega I.C., Shah P.S., Margel D., et al. The effect of metformin on mortality following cancer among patients with diabetes. [Journal]//Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2014. – Vol. 23. – doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0327.
26. Lu W.R., Defilippi J., Braun A. Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment. [Journal]//Ann Pharmacother. – 2013. – Vol. 47. – doi: 10.1177/1060028013505428.

References

1. Mahmood K., Naeem M., Rahimnadjad N.A. Metformin: the hidden chronicles of a magic drug. [Journal] // Eur J Intern Med. – 2013. – Vol. 24. – pp. 20-26. – doi: 10.1016/j.ejim.2012.10.011.
2. IDF Diabetes Atlas [Book]. – 2009. – 4 th Edition : p. 7.
3. Dedov I.I., Suncov Ju.I., Kudrjakova S.V. Jekonomicheskie problemy saharnogo diabeta v Rossii [Zhurnal] // Saharnyj diabet. – 2000. – 3. – str. 56–58. (in Russian)
4. Dedov I.I., Shestakova M.V. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'nym saharnym diabetom. [Kniga]. – Moskva : [b.n.], 2013. – Izdanie shestoe, dopolnennoe.
5. Mkrtumjan A.M. Profilaktika saharnogo diabeta tipa 2 [Zhurnal] // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. – 2006. – 3. – str. 17-22.
6. Scheen A.J., Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. [Journal] // Diabetes Metab. – 2013. – Vol. 39. – pp. 179-190.
7. Scarpello J.H.B., Howlett H.C.S. Metformin therapy and clinical uses [Journal] // Diab Vasc Dis Res. – 2008. – Vol. 5. – pp. 157–167.
8. Ajjan R.A., Grant P.J. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents. [Journal]. – 2006. – Vol. 3. – pp. 147-158.
9. De Aquiar L.G., Bahia L.R., Villela N., et al. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type diabetic patient with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. [Journal] // Diabetes Care. – 2006. – 5 : Vol. 29. – pp. 1083–1089.
10. Viollet B., Guigas B., Garcia N. S. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. [Journal] // Clin Sci (Lond). – 2012. – Vol. 122. – pp. 253–270.
11. Chang S.H., Wu L.S., Chiou M.J., et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. Cardiovasc Diabetol. [Journal]. – 2014. – Vol. 13. – p. 123.
12. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin. An Update. [Journal] // Ann Intern Med. – 2002. – Vol. 137. – pp. 25-33.
13. Malin S.K., Kashyap S.R. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. [Journal] // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. – 2014. – p. [Epub ahead of print]. – doi: 10.1097/MED.0000000000000095.
14. Barskova V.G., Eliseev M.S., Nasonov E.L. i dr. Ispol'zovanie Siofora (Siofora) u pacientov s podagroju i rezistentnost'ju k insulínu (rezul'taty pilotnogo 6-mesjachnyje issledovanija). [Zhurnal] // Terapevicheskij arhiv. – 2005 g. – 12 : T. 77. – str. 44-49.
15. Vassilatou E. Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. [Journal] // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20. – pp. 8351-8363.
16. Rouabhia S., Milic N., Abenavoli L. Metformin in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: safety, efficacy and mechanism. [Journal] // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. – 2014. – Vol. 8. – pp. 343-9. – doi: 10.1586/17474124.2014.894880.
17. Razavizade M., Jamali R., Arj A., et al. The effect of pioglitazone and metformin on liver function tests, insulin resistance, and liver fat content in nonalcoholic Fatty liver disease: a randomized double blinded clinical trial. [Journal] // Hepat Mon. – 2013. – Vol. 13. – e9270. – doi: 10.5812/hepatmon.9270.
18. Garinis G.A., Fruci B., Mazza A., et al. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study. [Journal] // Int J Obes (Lond). – 2010. – Vol. 34. – pp. 1255–64. – doi: 10.1038/ijo.2010.40.
19. Sivalingam V.N., Myers J., Nicholas S. et al. Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indications. [Journal] // Hum Reprod Update. – 2014. – Vol. 20. – pp. 853-868. – doi: 10.1093/humupd/dmu037.
20. Hajjar J., Habra M.A., Naing A. Metformin: an old drug with new potential. [Journal] // Expert Opin Investig Drugs. – 2013. – Vol. 22. – pp. 1511-7. – doi: 10.1517/13543784.2013.833604.
21. Walker E.J., Ko A.H., Holly E.A., Bracci P.M. Metformin use among type 2 diabetics and risk of pancreatic cancer in a clinic-based case-control study. [Journal] // Int J Cancer. – 2014. – doi: 10.1002/ijc.29120.
22. Kim T.H., Suh D.H., Kim M.K., Song Y.S. Metformin against Cancer Stem Cells through the Modulation of Energy Metabolism: Special Considerations on Ovarian Cancer. [Journal] // Biomed Res Int. – 2014. – Vol. 2014. – p. 132702.
23. Xu H., Aldrich M.C., Chen Q., et al. Validating drug repurposing signals using electronic health records: a case study of metformin associated with reduced cancer mortality. [Journal] // J Am Med Inform Assoc. – 2014. – pii: amiajnl-2014-002649. doi: 10.1136/amiajnl-2014-002649.
24. Becker C., Jick S.S., Meier C.R., Bodmer M. Metformin and the risk of head and neck cancer: a case-control analysis. [Journal] // Diabetes Obes Metab. – Jul 7, 2014. – doi: 10.1111/dom.12351.
25. Lega I.C., Shah P.S., Margel D., et al. The effect of metformin on mortality following cancer among patients with diabetes. [Journal] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2014. – Vol. 23. – doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0327.
26. Lu W.R., Defilippi J., Braun A. Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment. [Journal] // Ann Pharmacother. – 2013. – Vol. 47. – doi: 10.1177/1060028013505428.



Ключевые слова:

рак предстательной железы, аналоги и антагонисты лютеинизирующего гормона релизинг гормона, кастрационная рефрактерность, сердечно-сосудистая патология, кардиоваскулярный риск

Keywords:

prostate cancer, analogues and antagonists of luteinizing hormone releasing hormone, the castration refractory, cardiovascular disease, cardiovascular risk.

Для корреспонденции:

Нюшко Кирилл Михайлович,
к. м. н., старший научный сотрудник отделения
онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал
ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России
Адрес: 125284, Москва,
2-й Боткинский проезд, д. 3.
Телефон: +7 (495) 945-15-72,
e-mail: kirandja@yandex.ru
Статья поступила 03.12.2014 г.,
принята к печати 16.12.2014 г.

For correspondence:

Nyushko Kirill Mikhailovich,
PhD, senior researcher of oncological
department of Moscow Oncology Institute
of the Hertsen FMRC MH RF
3, 2 Botkinskiy proezd,
125284, Russian Federation, Moscow
Tel: +7 (495) 945-15-72,
e-mail: kirandja@yandex.ru

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АГОНИСТОВ И АНТАГОНИСТОВ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА РЕЛИЗИНГ ГОРМОНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Нюшко К.М.¹, Крашенинников А.А.¹, Головащенко М.П.¹, Каприн А.Д.²

¹ МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России (Москва, Российская Федерация), 125284, Российская Федерация, Москва, 2-ой Боткинский проезд, дом 3
² ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России (Обнинск, Российская Федерация) 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Резюме:

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. Гормональная терапия (ГТ) с использованием медикаментозной кастрации является основным методом лечения больных метастатическим РПЖ. ГТ с использованием нового класса препаратов, блокирующих рецепторы лютеинизирующего гормона релизинг гормона (ЛГРГ), является перспективным и эффективным методом кастрационной терапии, обладающим рядом существенных преимуществ по сравнению с использованием аналогов ЛГРГ. В статье представлен обзор результатов исследований, сравнивших эффективность и побочные эффекты ГТ с использованием антагонистов и аналогов ЛГРГ.

HORMONE THERAPY WITH USAGE OF AGONISTS AND ANTAGONISTS OF LUTEINIZING HORMONE RELEASING HORMONE IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

Nyushko K.M.¹, Krashenninnikov A.A.¹, Golovaschenko M.P.¹, Kaprin A.D.²

¹ Moscow Oncology Institute of the Hertsen FMRC MH RF (Moscow, Russian Federation)
3, 2 Botkinskiy proezd, 125284, Russian Federation, Moscow
² Hertsen FMRC MH RF (Obninsk, Russian Federation)
4, st. Korolev, 249036, Russian Federation, Kaluga region, Obninsk

Abstract:

Prostate cancer (PC) is one of the most actual problems of modern oncology. Hormone therapy (HT) using medical castration is the main method of treatment of patients with metastatic PC. HT with usage of the new class of drugs that block the receptors for luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) is a promising and effective method of castration therapy that has a number of significant advantages over the use of analogues LHRH. This article presents a review of studies that compared the effectiveness and side effects of HT using antagonists and analogues LHRH.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. Сохраняющийся повышенный интерес к данной патологии объясняется сохраняющимися высокими показателями заболеваемости и смертности от РПЖ во всем мире. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечаются в США, Канаде и ряде стран Европы, где РПЖ продолжает занимать 1 место в структуре онкологической патологии, не смотря на наметившиеся в последние годы тенденции к снижению показателей заболеваемости. В России заболеваемость РПЖ продолжает неуклонно возрастать. Так, в 2012 году зарегистрировано 27046 новых случаев РПЖ, показатель заболеваемости составил 40,2 на 100000 мужчин. Среднегодовой прирост заболеваемости составил 9,83%, что соответствует первому месту по темпам прироста данного показателя. Локализованный РПЖ диагностиро-

ван у 44,8% больных, местно-распространенный – у 34,9% пациентов. Лимфогенно-диссеминированный и метастатический РПЖ верифицирован у 18,5% больных. Стадия заболевания не была установлена у 1,8% больных. Неутешительным остается и показатель смертности от РПЖ. Так, прирост данного показателя за 10 лет составил 57,56% [1].

Гормональная терапия (ГТ) является основным методом лечения больных метастатическим РПЖ. Впервые зависимость клеток опухоли предстательной железы от уровня тестостерона в сыворотке крови показал в своем исследовании Huggins с соавт. ещё в 1941 году. В своих работах С. Huggins с соавт. доказали, что рост и развитие как нормальных, так и злокачественных клеток предстательной железы зависит от концентрации тестостерона в сыворотке, а также продемонстрировал эффективность гормонального воздействия у больных РПЖ [2]. Основными методами ГТ являются билатеральная орхэктомия, терапия аналогами лютеинизирующего гормона релизинг гормона (ЛГРГ), монотерапия антиандрогенами, комбинация аналогов ЛГРГ и антиандрогенов – максимальная (комбинированная) андрогенная блокада (МАОБ) и терапия эстрогенами. Эстрогенотерапия в настоящее время практически не применяется в качестве терапии первой линии из-за выраженной кардиоваскулярной и печёночной токсичности эстрогенов [3]. Наиболее распространенной в клинической практике в настоящее время является методика андроген-депривационной (кастрационной) ГТ, которая может быть реализована путем хирургической или медикаментозной (аналоги или антагонисты ЛГРГ) кастрации [4].

В настоящее время синтезировано 4 основных класса веществ, которые по химической структуре можно отнести к агонистам ЛГРГ: гозерелин, трипторелин, бусерелин и леупролид. Все представленные препараты схожи по своему химическому строению и однотипны по вызываемому эффекту действия и имеют равную эффективность при сравнении с билатеральной орхидэктомией [5,6]. Терапия агонистами и антагонистами ЛГРГ, как и любое другое гормональное воздействие, может вызывать ряд побочных эффектов, однако они обратимы и нивелируются после отмены препарата. К ним относятся симптомы, возникающие как следствие андрогенной депривации и низкой концентрации тестостерона в сыворотке крови (приливы, снижение либидо и потенции, гинекомастия и пр.). Тем не менее, длительная терапия ЛГРГ-агонистами также может быть ассоциирована с риском развития сердечнососудистых и метаболических осложнений, а также остеопороза. У больных местно-распространенным РПЖ, в том числе с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах по результатам планового морфологического исследования после хирургического лечения, комбинированная терапия с применением адъювантной ГТ является стандартным терапевтическим подходом [7,8,9]. Зачастую адъювантная и самостоятельная ГТ может быть назначена на протяжении длительного времени и может сопровождаться развитием таких нежелательных побочных явлений [9,10]. Так, в крупном исследовании, включившем 14597 больных местно-распространенным или диссеминированным РПЖ, получавших ГТ с использованием аналогов ЛГРГ, проведен ретроспективный анализ ассоциированных с данной терапией осложнений. Резуль-

таты исследования показали, что назначение агонистов ЛГРГ сопровождалось достоверным увеличением риска возникновения сахарного диабета на 15%, развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 19%, инфаркта миокарда на 28%, внезапной сердечной смерти на 35%, инсульта на 21%. Максимальная андрогеновая блокада имела положительную корреляционную зависимость с частотой развития значимых коронарных событий, в то время как кастрационная терапия аналогами ЛГРГ – с вероятностью возникновения ИБС и ее типичных кардиоваскулярных осложнений [11]. Другим, наиболее значимым недостатком ГТ с применением аналогов ЛГРГ является так называемый феномен «вспышки», который наблюдается на начальных этапах проведения терапии данными препаратами и обусловлен механизмом действия аналогов ЛГРГ. Эффект «вспышки» характеризуется временным подъем уровня тестостерона вследствие гиперстимуляции клеток аденогипофиза, который сохраняется до развития даун-регуляции питуицитов аденогипофиза. Развитие феномена «вспышки» может сопровождаться ухудшением состояния больного, усилением выраженности костных болей или развитием серьезных осложнений онкологического процесса. По этой причине, терапию аналогами ЛГРГ на начальных этапах проводят под прикрытием антиандрогенов для нивелирования данного эффекта. В то же время, дополнительное назначение антиандрогенов может приводить к повышению токсичности проводимой терапии и увеличению риска развития осложнений. По данным литературы усугубление клинических симптомов заболевания при развитии эффекта вспышки может наблюдаться у 10–41% больных [12,9,10]. Кроме того, на протяжении терапии аналогами ЛГРГ могут наблюдаться изменения концентрации тестостерона и его повышения выше кастрационного уровня – так называемые всплески тестостерона, которые также могут приводить к снижению эффективности проводимой кастрационной терапии. Стабильный кастрационный уровень тестостерона является основной задачей при проведении ГТ и свидетельствует о ее эффективности. В исследовании Bertaglia с соавт. продемонстрировано, что максимально низкий кастрационный уровень тестостерона (<20 нг/дл), а также поддержание данного уровня на протяжении всего периода терапии играет предикторную роль при оценке таких показателей эффективности ГТ у больных РПЖ как выживаемость без биохимического прогрессирования и общая выживаемость. Так, у больных, у которых уровень тестостерона через 6 месяцев после начала терапии составил ≤30 нг/дл, наблюдались максимальные показатели выживаемости без прогрессирования по сравнению с теми, у которых не было достигнуто таких значений. Кроме того, уровень тестостерона имел прогностическое значение при оценке показателей общей выживаемости в подгруппе больных с биохимическим прогрессированием после проведенного радикального лечения [13]. Таким образом, поддержание стабильной кастрационной концентрации тестостерона у больных РПЖ на фоне проведения ГТ является важным критерием эффективности проводимой терапии. Терапия аналогами ЛГРГ может сопровождаться подъемами уровня тестостерона, а также развитием эффекта «вспышки» на начальных этапах проводимого лечения.

Новым классом препаратов, направленных на достижение медикаментозной кастрации, являются антагонисты ЛГРГ. Механизм их действия заключается в блокировании рецепторов ЛГРГ питуицитов, что не сопровождается повышением синтеза лютеинизирующего гормона и тестостерона при инициации ГТ и нивелирует эффект «вспышки», а также не требует симулированного назначения антиандрогенов. Кроме того, на протяжении всего периода терапии антагонистами концентрации тестостерона в сыворотке крови остаются стабильными, не превышающими кастрационных значений [14]. Исследования, проведенные по изучению возможности применения антагонистов ЛГРГ в клинической практике у больных РПЖ, продемонстрировали их эффективность и безопасность [15–17]. Наиболее интересными являются результаты сравнительных исследований эффективности антагонистов и аналогов ЛГРГ. Так, в исследование Crawford с соавт. включено 386 пациентов, рандомизированных на терапию антагонистом или аналогом ЛГРГ. Через 12 мес с момента начала терапии больных, получавших аналог ЛГРГ, переводили на инъекции антагониста ЛГРГ. После кроссовера все пациенты продолжали получать антагонист ЛГРГ в стандартной дозе [18]. Исходные клинические характеристики больных, включенных в исследование, были сопоставимы в группах сравнения. Период наблюдения, включавший основное и продленное исследования, составил 5 лет. Средний период терапии антагонистом ЛГРГ за весь период исследования составил 57,1 месяцев (12,8–72,4 мес). Результаты исследования продемонстрировали высокую клиническую эффективность проводимого лечения антагонистом ЛГРГ. Так, средние показатели тестостерона в течение первых 3-х месяцев на фоне терапии антагонистом ЛГРГ в рамках продленного наблюдения составили 0,1 нг/мл (т. е. ниже кастрационного уровня 0,5 нг/мл). Кроме того, в группе больных, получавших терапию антагонистами, риск биохимического прогрессирования заболевания был на 34% ниже, чем при терапии аналогами ЛГРГ. При кроссовере и переводе пациентов с терапии аналогами ЛГРГ на антагонисты отмечены еще более впечатляющие результаты. Так, в ходе контрольного промежуточного обследования, выполненного спустя 2,5 года после перевода больных на антагонисты ЛГРГ, отмечалось достоверное снижение риска биохимического рецидива с 20% до 8% ($p=0,003$) с сохранением достигнутого эффекта гормональной терапии на протяжении не менее 4 лет наблюдения. Улучшение показателей безрецидивной выживаемости при переключении на антагонисты наблюдалось во всех подгруппах больных, тем не менее, было более выраженным у пациентов с уровнем ПСА ≥ 20 нг/мл. Вне зависимости от терапевтического режима в течение 4-летнего периода наблюдения после кроссовера у больных отмечены следующие лабораторные параметры: средний уровень тестостерона 0,2 нг/мл, средний уровень ПСА 1 нг/мл [18].

Следует отметить, что всего было проведено 5 сравнительных исследований, оценивших эффективность антагонистов ЛГРГ по сравнению с аналогами ЛГРГ и включивших в общей сложности 1925 больных РПЖ. В данной объединенной базе из 5 клинических исследований 1266 больных было рандомизировано на терапию антагонистами,

659 больных получали аналоги ЛГРГ. Результаты объединенного анализа полученных в ходе проведенных исследований данных показали, что терапия антагонистами ЛГРГ приводила к достоверному снижению риска прогрессирования заболевания на 29% по сравнению с применением аналогов ЛГРГ ($p=0,017$). Кроме того, выраженность болевого синдрома была на 33% ниже ($p=0,007$), риск развития костных осложнений на 58% ниже ($p=0,04$), а риск развития инфекционных осложнений по причине обструкции мочевых путей на 39% ниже ($p<0,001$) в группе антагонистов. Одним из наиболее значимых результатов данного исследования явилось достоверное ($p=0,006$) увеличение показателей общей выживаемости в группе больных, получавших терапию антагонистами по сравнению с контрольной популяцией пациентов, получавших терапию аналогами ЛГРГ [19].

Особый интерес вызывают результаты исследования, продемонстрировавшего возможность применения антагонистов ЛГРГ у больных кастрационно-рефрактерным РПЖ (КРРПЖ). Так, исследователями из Германии проведено открытое, многоцентровое исследование (CS.27) по оценке эффективности 2-й линии гормональной терапии антагонистом ЛГРГ дегареликсом у больных РПЖ с биохимическим прогрессированием заболевания на фоне терапии агонистами ЛГРГ [20]. В исследование включено 25 больных КРРПЖ с зарегистрированным повышением уровня ПСА на фоне терапии аналогами ЛГРГ при подтвержденном кастрационном уровне сывороточного тестостерона ($\leq 0,5$ нг/мл). Первичная цель данного исследования заключалась в оценке клинического эффекта терапии антагонистом ЛГРГ, назначенного во 2 линии гормональной терапии после выявления признаков ранней кастрационной рефрактерности, с регулярной оценкой динамики ПСА на фоне трех повторных введений препарата. Вторичные цели предусматривали оценку уровня тестостерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а также безопасность проводимого лечения в течение всего периода наблюдения. Антагонисты ЛГРГ (дегареликс) назначали подкожно, в стандартном режиме, начиная с 240 мг в первый месяц лечения, с последующими ежемесячными введениями препарата в дозе 80 мг. Для подтверждения КРРПЖ использовались стандартные критерии верификации: 2 последовательных повышения уровня ПСА-сыворотки с интервалом не менее 2 недель, приводящие к $\geq 50\%$ увеличению ПСА выше минимальных значений, достигнутых в результате ГТ, при уровне ПСА $\geq 2,5$ нг/мл. Стабилизация клинического эффекта на фоне 2 линии ГТ антагонистом ЛГРГ характеризовалась снижением уровней ПСА в течение 3 курсовых введений препарата в пределах не более 10% от исходного уровня. Полный ответ на терапию расценивался как снижение уровня ПСА на $\geq 50\%$ на фоне трех введений препарата. По данным клинического обследования у 44% больных, включенных в исследование, определялся местно-распространенный РПЖ, диссеминированный процесс с метастазами в костях верифицирован у 28% пациентов. У 76% больных определялись умеренно- или низкодифференцированные опухоли с суммой Глисона 7–10. Длительность первоначальной терапии агонистами ЛГРГ в среднем составляла 4 года. У 68% больных в качестве инициальной ГТ использовали режим МАБ. Результаты исследования продемонстрирова-

ли, что снижение или отсутствие отрицательной динамики по ПСА отмечено у 64% больных, получавших антагонист ЛГРГ. В 20% случаях отмечался полный ответ на терапию, о чем свидетельствовало значительное снижение уровня ПСА к третьему месяцу наблюдения. Кроме того, у 40% больных наблюдалось дополнительное снижение концентраций тестостерона в сыворотке крови. Практически у всех больных на фоне курсовых введений антагониста ЛГРГ отмечен высокий контроль ЛГ и ФСГ гормонов, что подтверждалось падением их концентраций в крови в 88 и 84% случаев, соответственно. Большинство нежелательных явлений на фоне терапии имели легкую (76%) или умеренную (20%) степень выраженности, при этом не было отмечено случаев прекращения терапии или перерыва в курсовом назначении препарата по причине возникшей лекарственной токсичности. На основании результатов исследования был сделан вывод о том, что терапия антагонистами ЛГРГ является эффективным методом воздействия при возникновении начальных проявлений кастрационной рефрактерности у больных РПЖ с подтвержденным биохимическим прогрессированием болезни [20].

Еще одним преимуществом использования антагонистов ЛГРГ по сравнению с аналогами является подтвержденное в клинических исследованиях снижение риска развития кардиоваскулярных осложнений. Так, в крупном метаанализе, включившем 2328 больных, продемонстрировано достоверное снижение рисков сердечно-

судистых осложнений на 40% по сравнению с больными, получавшими аналоги ЛГРГ. В подгруппе пациентов с наличием сердечнососудистых рисков в анамнезе частота развития данных осложнений была на 56% ниже, чем при терапии аналогами ЛГРГ [21,22]. Как показали экспериментальные исследования, возможно, данный факт можно объяснить способностью антагонистов ЛГРГ взаимодействовать с фибробластами, мононуклеарами и эндотелиоцитами в составе атеросклеротической бляшки, что приводит к ее стабилизации и снижению интенсивности агрегации на ее поверхности форменных элементов крови и холестерина [23,24].

Таким образом, многочисленные исследования подтвердили эффективность и безопасность антагонистов и аналогов ЛГРГ у больных РПЖ. Терапия антагонистами ЛГРГ обладает рядом преимуществ по сравнению с использованием стандартных схем с применением аналогов ЛГРГ, а в ряде случаев может быть эффективна при прогрессировании заболевания на фоне кастрационной терапии данными препаратами. Применение антагонистов ЛГРГ нивелирует эффект вспышки и способствует поддержанию тестостерона на стабильном кастрационном уровне. Кроме того, риск развития кардиоваскулярной токсичности при терапии антагонистами ЛГРГ существенно ниже. С учетом данных фактов, препарат дегареликс может быть рекомендован для использования в практике при терапии больных РПЖ в различных клинических ситуациях.

Информация о соавторах:

1. Головащенко Максим Петрович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
2. Крашенинников Алексей Артурович, младший научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
3. Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, генеральный директор ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России

Список литературы:

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году [Книга]//Под ред. А.Д. Каприна В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. – стр. 128.
2. Huggins C, Huges C.V. Studies on prostate cancer. The effect of castration [Journal]//Cancer Res. – 1941. – pp. 385–402.
3. Malkowicz S.B. The role of diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer [Journal]//Urology. – 2001. – Vol. 58. – pp. 108–13.
4. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. Гормональная терапия больных раком предстательной железы [Журнал]//Онкоурология. – 2007 г. – Т. 3. – стр. 57–62.
5. Kaisary A.V., Tyrrell C.J., Peeling W.B. et al. Comparison of LHRH analogue with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma [Journal]//Br J Urol. – 1991. – Vol. 67. – pp. 502–8.
6. Русаков И.Г., Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. Гормональная терапия препаратом лейпрорелин (люкрин-депо®) у больных раком предстательной железы [Журнал]//Онкоурология. – 2009 г. – Т. 3. – стр. 56–60.
7. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Воробьев Н.В. и др. Частота и локализация метастазов в лимфатических узлах при выполнении радикальной простатэктомии и расширенной тазовой лимфаденэктомии у больных раком предстательной железы

Information about co-authors:

1. Golovaschenko Maxim Petrovich, PhD, researcher of oncological department of P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute of the P.A. Herzen Federal Medical Research Center of Ministry of Health of Russian Federation
2. Krashenninnikov Alexey Arturovich, junior researcher of oncological department of P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute of the P.A. Herzen Federal Medical Research Center of Ministry of Health of Russian Federation
3. Kaprin Andrey Dmitrievich, MD, professor, corresponding member of RAS, general director of the P.A. Herzen Federal Medical Research Center of Ministry of Health of Russian Federation

[Журнал]//Онкоурология. – 2012 г. – Т. 1. – стр. 77–82.

8. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. Расширенная тазовая лимфаденэктомия при хирургическом лечении рака предстательной железы [Журнал]//Врач. – 2010 г. – Т. 11. – стр. 63–64.
9. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. Адьювантная гормональная терапия как метод радикального лечения у больных местнораспространенным раком предстательной железы [Журнал]//Онкоурология. – 2007 г. – Т. 2. – стр. 61–63.
10. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. Радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией и адьювантная гормональная терапия у больных лимфогенно-диссеминированным раком предстательной железы [Журнал]//Онкоурология. – 2011 г. – Т. 3. – стр. 118–121.
11. Keating N.L., O'Malley A.J., Freedland S.J. et al. Diabetes and Cardiovascular Disease During Androgen Deprivation Therapy: Observational Study of Veterans With Prostate Cancer [Journal]//J Natl Cancer Inst. – 2010. – Vol. 102. – pp. 39–46.
12. Buble G.J. Is the flare phenomenon clinically significant? [Journal]//Urology. – 2001. – Vol. 58. – pp. 5–9.
13. Bertaglia V., Tucci M., Fiori C. et al. Effects of serum testosterone levels after 6 months of androgen deprivation therapy on the outcome of patients with prostate cancer [Journal]//Clin Genito-

- urin Cancer. – 2013. – Vol. 11. – pp. 325–330.
14. Rick F.G., Block N.L., Schally A.V. An update on the use of degarelix in the treatment of advanced hormone-dependent prostate cancer [Journal]//Onco Targets Ther. – 2013. – Vol. 16. – pp. 391–402.
 15. Anderson J. Degarelix: a novel gonadotropin-releasing hormone blocker for the treatment of prostate cancer [Journal]//Future Oncol. – 2009. – Vol. 5. – pp. 433–43.
 16. Persson B.E., Kold Olesen T., Jensen J.K. Degarelix: a new approach for the treatment of prostate cancer [Journal]//Neuroendocrinology. – 2009. – Vol. 90. – pp. 235–44.
 17. Klotz L., Boccon-Gibod L., Shore N.D. et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. [Journal]//BJU Int. – 2008. – Vol. 102. – pp. 1531–8.
 18. Crawford E.D., Shore N.D., Moul J.W. et al. Long-term tolerability and efficacy of degarelix: 5-year results from a phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix [Journal]//Urology. – 2014. – Vol. 83. – pp. 1122–8.
 19. Klotz L., Miller K., Crawford E.D. et al. Disease Control Outcomes from Analysis of Pooled Individual Patient Data from Five Comparative Randomised Clinical Trials of Degarelix Versus Luteinising Hormone-releasing Hormone Agonists [Journal]//Eur Urol. – 2014. – Vol. 66. – pp. 1101–8.
 20. Kurt Miller, Christoph Rüssel, Sandra Goble et al. Open-label, exploratory study of degarelix as second-line hormonal therapy in patients with prostate cancer (CS27)//Poster 678. – [s.l.]: EAU, 2013.
 21. Van Poppel H1, Klotz L. Gonadotropin-releasing hormone: an update review of the antagonists versus agonists [Journal]//Int J Urol. – 2012. – Vol. 19. – pp. 594–601.
 22. Smith M.R.1, Klotz L., van der Meulen E. et al. Gonadotropin-releasing hormone blockers and cardiovascular disease risk: analysis of prospective clinical trials of degarelix [Journal]//J Urol. – 2011. – Vol. 186. – pp. 1835–42.
 23. Tanriverdi F., Gonzalez-Martinez D., Hu Y. et al. GnRH-I and GnRH-II have differential modulatory effects on human peripheral blood mononuclear cell proliferation and interleukin-2 receptor gamma-chain mRNA expression in healthy males [Journal]//Clin Exp Immunol. – 2005. – Vol. 142. – pp. 103–10.
 24. Chen H.F., Jeung E.B., Stephenson M., Leung P.C. Human peripheral blood mononuclear cells express gonadotropin-releasing hormone (GnRH), GnRH receptor, and interleukin-2 receptor gamma-chain messenger ribonucleic acids that are regulated by GnRH in vitro [Journal]//J Clin Endocrinol Metab. – 1999. – Vol. 84. – pp. 743–50.
- References:
1. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2012 godu [Kniga]//Pod red. A.D. Kaprina V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. – M: FGBU «MNIIO im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii, 2013. – str. 128.
 2. Huggins C, Huges C.V. Studies on prostate cancer. The effect of castration [Journal]//Cancer Res. – 1941. – pp. 385–402.
 3. Malkowicz S.B. The role of diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer [Journal]//Urology. – 2001. – Vol. 58. – pp. 108–13.
 4. Alekseev B.Ja., Njushko K.M. Gormonal'naja terapija bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy [Zhurnal]//Onkourologija. – 2007 g. – T. 3. – str. 57–62.
 5. Kaisary A.V., Tyrrell C.J., Peeling W.B. et al. Comparison of LHRH analogue with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma [Journal]//Br J Urol. – 1991. – Vol. 67. – pp. 502–8.
 6. Rusakov I.G., Alekseev B.Ja., Njushko K.M. Gormonal'naja terapija preparatom leuprorelin (liukrin-depo®) u bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy [Zhurnal]//Onkourologija. – 2009 g. – T. 3. – str. 56–60.
 7. Alekseev B.Ja., Njushko K.M., Vorob'ev N.V. i dr. Chastota i lokalizacija metastazov v limfaticeskikh uzlah pri vypolnenii radikal'noj prostatjektomii i rasshirennoj tazovoj limfadenjektomii u bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy [Zhurnal]//Onkourologija. – 2012 g. – T. 1. – str. 77–82.
 8. Alekseev B.Ja., Njushko K.M. Rasshirennaja tazovaja limfadenjektomija pri hirurgicheskom lechenii raka predstatel'noj zhelezy [Zhurnal]//Vrach. – 2010 g. – T. 11. – str. 63–64.
 9. Alekseev B.Ja., Njushko K.M. Ad#juvantnaja gormonal'naja terapija kak metod radikal'nogo lechenija u bol'nyh mestno-rasprostranennym rakom predstatel'noj zhelezy [Zhurnal]//Onkourologija. – 2007 g. – T. 2. – str. 61–63.
 10. Alekseev B.Ja., Njushko K.M. Radikal'naja prostatjektomija s rasshirennoj tazovoj limfadenjektomiej i ad#juvantnaja gormonal'naja terapija u bol'nyh limfogenno-disseminirovannym rakom predstatel'noj zhelezy [Zhurnal]//Onkourologija. – 2011 g. – T. 3. – str. 118–121.
 11. Keating N.L., O'Malley A.J., Freedland S.J. et al. Diabetes and Cardiovascular Disease During Androgen Deprivation Therapy: Observational Study of Veterans With Prostate Cancer [Journal]//J Natl Cancer Inst. – 2010. – Vol. 102. – pp. 39–46.
 12. Bubley G.J. Is the flare phenomenon clinically significant? [Journal]//Urology. – 2001. – Vol. 58. – pp. 5–9.
 13. Bertaglia V., Tucci M., Fiori C. et al. Effects of serum testosterone levels after 6 months of androgen deprivation therapy on the outcome of patients with prostate cancer [Journal]//Clin Genitourin Cancer. – 2013. – Vol. 11. – pp. 325–330.
 14. Rick F.G., Block N.L., Schally A.V. An update on the use of degarelix in the treatment of advanced hormone-dependent prostate cancer [Journal]//Onco Targets Ther. – 2013. – Vol. 16. – pp. 391–402.
 15. Anderson J. Degarelix: a novel gonadotropin-releasing hormone blocker for the treatment of prostate cancer [Journal]//Future Oncol. – 2009. – Vol. 5. – pp. 433–43.
 16. Persson B.E., Kold Olesen T., Jensen J.K. Degarelix: a new approach for the treatment of prostate cancer [Journal]//Neuroendocrinology. – 2009. – Vol. 90. – pp. 235–44.
 17. Klotz L., Boccon-Gibod L., Shore N.D. et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. [Journal]//BJU Int. – 2008. – Vol. 102. – pp. 1531–8.
 18. Crawford E.D., Shore N.D., Moul J.W. et al. Long-term tolerability and efficacy of degarelix: 5-year results from a phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix [Journal]//Urology. – 2014. – Vol. 83. – pp. 1122–8.
 19. Klotz L., Miller K., Crawford E.D. et al. Disease Control Outcomes from Analysis of Pooled Individual Patient Data from Five Comparative Randomised Clinical Trials of Degarelix Versus Luteinising Hormone-releasing Hormone Agonists [Journal]//Eur Urol. – 2014. – Vol. 66. – pp. 1101–8.
 20. Kurt Miller, Christoph Rüssel, Sandra Goble et al. Open-label, exploratory study of degarelix as second-line hormonal therapy in patients with prostate cancer (CS27)//Poster 678. – [s.l.]: EAU, 2013.
 21. Van Poppel H1, Klotz L. Gonadotropin-releasing hormone: an update review of the antagonists versus agonists [Journal]//Int J Urol. – 2012. – Vol. 19. – pp. 594–601.
 22. Smith M.R.1, Klotz L., van der Meulen E. et al. Gonadotropin-releasing hormone blockers and cardiovascular disease risk: analysis of prospective clinical trials of degarelix [Journal]//J Urol. – 2011. – Vol. 186. – pp. 1835–42.
 23. Tanriverdi F., Gonzalez-Martinez D., Hu Y. et al. GnRH-I and GnRH-II have differential modulatory effects on human peripheral blood mononuclear cell proliferation and interleukin-2 receptor gamma-chain mRNA expression in healthy males [Journal]//Clin Exp Immunol. – 2005. – Vol. 142. – pp. 103–10.
 24. Chen H.F., Jeung E.B., Stephenson M., Leung P.C. Human peripheral blood mononuclear cells express gonadotropin-releasing hormone (GnRH), GnRH receptor, and interleukin-2 receptor gamma-chain messenger ribonucleic acids that are regulated by GnRH in vitro [Journal]//J Clin Endocrinol Metab. – 1999. – Vol. 84. – pp. 743–50.



Ключевые слова:

солитарная фиброзная опухоль, иммуногистохимическое исследование, почка

Keywords:

Immunohistochemical study, kidney, solitary fibrous tumor

Для корреспонденции:

Мурадян Аветик Гагикович,
клинический ординатор кафедры урологии
и оперативной нефрологии с курсом
онкоурологии Медицинского института РУДН
Адрес: 1171988, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6;
Телефон: +7 (916) 010-73-57,
e-mail: mdmuradyan@gmail.com
Статья поступила 30.10.2014,
принята к печати: 12.12. 2014

For correspondence:

Muradyan Avetik Gagikovich,
clinical resident of the department of urology,
operating nephrology with oncology
course of the Peoples' Friendship University of Russia
1171988, Moscow, Mikluho-Maklaya st.,6
Tel: +7 (916) 010-73-57,
e-mail: mdmuradyan@gmail.com

СОЛИТАРНАЯ ФИБРОЗНАЯ ОПУХОЛЬ ПОЧКИ

Каприн А.Д.^{1,2}, Костин А.А.², Воробьев Н.В.³, Нюшко К.М.³,
Толкачев А.О.³, Мурадян А.Г.¹

¹ Медицинский институт РУДН (Москва, Российская Федерация), 1171988, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6

² ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России (Обнинск, Российская Федерация)
249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

³ МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России
(Москва, Российская Федерация)
125284, Российская Федерация, Москва, 2-ой Боткинский проезд, дом 3

Резюме:

Солитарные фиброзные опухоли (СФО) являются редкими мезенхимальными новообразованиями, и, в связи с их низкой встречаемостью, на сегодняшний день отсутствуют крупномасштабные исследования данной нозологии. В статье описан клинический случай СФО почки у 37-летней женщины, которой была выполнена лапароскопическая радикальная нефрэктомия. По результатам патоморфологического и иммуногистохимического исследований выявлена солитарная фиброзная опухоль почки без признаков злокачественности. В настоящее время пациентка наблюдается без признаков рецидива и прогрессирования заболевания.

SOLITARY FIBROUS TUMOR OF THE KIDNEY

Kaprin A.D.,^{1,2} Kostin A.A.,^{1,2} Vorobiev N.V.³,
Nyushkov K.M.³, Tolkachev A.O.³, Mouradian A.G.¹

¹ Medical Institute of People's Friendship University (Moscow, Russian Federation)
1171988, Moscow, Mikluho-Maklaya st., 6

² Hertsen FMRC MH RF (Obninsk, Russian Federation)

4, st. Korolev, 249036, Russian Federation, Kaluga region, Obninsk

³ Moscow Oncology Institute of the Hertsen FMRC MH RF (Moscow, Russian Federation)
3, 2 Botkinskiy proezd, 125284, Russian Federation, Moscow

Abstract:

A solitary fibrous tumor (SFT) are rare mesenchymal neoplasms and due to the fact of their low occurrence, there are no large-scale researches of this nosology today. The article describes the report of 37-year old woman with the case of solitary fibrous tumor of the kidney.

A laparoscopic radical right nephrectomy was performed. Histological and immunological studies revealed a solitary fibrous tumor of the kidney. The patient did well postoperatively and remains disease-free at the present time.

Описание клинического случая

Больная Т., 37 лет, обратилась в МНИОИ им. П. А. Герцена с диагнозом: Рак правой почки II ст. T2bN0M0.

Из анамнеза: в декабре 1999 года при ультразвуковом исследовании по поводу беременности выявлено маленькое узловое образование в левой почке, расцененное как вариант анатомического развития. В дальнейшем пациентка не наблюдалась. В мае 2014 года при обследовании по месту жительства была выявлена опухоль правой почки. Больная самостоятельно обратилась в МНИОИ им. П. А. Герцена.

Наследственное предрасположение к злокачественным опухолям отрицает. Менархе в 12 лет, беременностей — 2, роды — 2. Флебэктомия слева в 1991 году, реоперация в 2005 году. Кесарево сечение в 2000 и 2002 годах.

При пальпации живота: в правой подреберной, с переходом в правую мезогастральную область, определяется плотное, безболезненное опухолевое образование, нижний край которого располагается на середине расстояния

между нижним краем правой реберной дуги и правой паховой связкой, максимальным размером до 10 см.

По данным комплексного обследования, включающего в себя ультразвуковое исследование и спиральную компьютерную томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства в проекции средней трети паренхимы и нижнего полюса правой почки, определяется опухолевое образование солидно-кистозной структуры, с достаточно четкими бугристыми контурами, прорастающее в синус почки. Почечные сосуды несколько оттеснены, интактны, проходимы (рисунок 1, 2).

Компьютерная томография органов грудной полости: без очаговой патологии.

При динамической нефросцинтиграфии определяется тяжелая степень нарушения паренхиматозно-выделительной функции правой почки, левая почка с достаточным артериальным притоком, паренхиматозная функция немного замедлена, достаточная, косвенные признаки хронической болезни почек (ХБП) отсутствуют.

При радионуклидной визуализации скелета признаки вторичного очагового поражения костей скелета отсутствуют.

18 июня 2014 года выполнена лапароскопия: при ревизии почки – опухоль размерами до 8 см в средней трети правой почки с переходом на нижний полюс. Выполнена лапароскопическая радикальная нефрэктомия справа с пре- и латерокавальной лимфаденэктомией.

Патоморфологическое исследование:

- макроскопическое описание: на разрезе в средней и нижней трети почки – опухолевый узел серого цвета, плотной консистенции, солидного строения, с четкими границами, размерами 6х5х5 см. Опухоль подрастает к капсуле почки и лоханке без достоверных признаков инвазии в них;

- микроскопическое описание: в почке – неэпителиальное новообразование из мелких, относительно мономорфных веретеновидных клеток, с обилием кровеносных сосудов, вокруг которых опухоль формирует пучки, участками выраженного фиброза и гиалиноза, митозы отсутствуют. Опухоль не инфильтрирует прилежащие ткани, не врастает в капсулу почки и лоханку. Прилежащая паренхима почки сдавлена за счет экспансивного роста новообразования, с атрофией клубочков и канальцев. В трех исследованных лимфатических узлах – реактивная гиперплазия, опухолевого роста не выявлено (рисунок 3).

Иммуногистохимическое исследование: Виментин – положительная реакция в клетках опухоли; СД34 – положительная реакция в сосудах и в большинстве клеток опухоли; Десмин, ОЦК, СД10 – отрицательная реакция в клетках опухоли; S-100 – слабоположительная в части клеток; СД68 – положительная в части клеток; гладкомышечный актин – положителен в стенке сосудов; bcl2, CD99 – положительная реакция в большинстве клеток опухоли, Ki67 положительная в 2% клеток опухоли (рисунок 4). Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют солитарной фиброзной опухоли без признаков злокачественности.

Послеоперационный период протекал без осложнений, больная выписана на 6-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Учитывая распространенность опухолевого процесса, результаты гистологического и иммуногистохимического исследований, радикальность выполненного вмешательства, больной было рекомендовано строгое динамическое наблюдение.

Пациентка наблюдается без признаков рецидива и прогрессирования заболевания в течение 5 месяцев.



Рисунок 1. Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости. А, артериальная фаза контрастирования, аксиальная плоскость. Б, артериальная фаза контрастирования, фронтальная плоскость.

Обсуждение

Солитарные фиброзные опухоли почки являются редкими веретенноклеточными мезенхимальными опухолями, встречающимися в различных органах, но чаще исходящими из плевры. В номенклатуре морфологических новообразований Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в группе мезотелиальных новообразований предусмотрены следующие пункты, включающие в себя СФО: фиброзная мезотелиома доброкачественная (M9051/0) и фиброзная мезотелиома злокачественная (M9051/3). СФО представляют собой разнородную группу доброкачественных и злокачественных опухолей, диагностика которых опирается на сочетании патоморфологического и иммуногистохимического исследований. Критериями злокачественности солитарных фиброзных опухолей являются: большие размеры опухоли (более 10 см), наличие некрозов, высокая клеточность, ядерный полиморфизм, а также повышенное число митозов (более 4 митозов в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа) [1].

Солитарная фиброзная опухоль впервые упоминается в научной литературе Е. Wagner в 1870 году (Wagner, 1870), однако, более подробно опухоль охарактеризовали в 1931 году Р. Klemperer и С. В. Rabin [3]. По данным N. Khater и соавт. в США, странах Европы и Азии описано 46 случаев СФО почки в период с 1996 по 2013 года, мужчины и женщины болеют одинаково часто [4]. Возраст больных колеблется от 28 до 83 лет, средний возраст – 52 года. В связи с низкой встречаемостью солитарных фиброзных опухолей на сегодняшний день отсутствуют крупномасштабные исследования данной нозологии.

Клинически СФО почки, в большинстве случаев, характеризуется бессимптомным течением. Однако иногда наблюдается гематурия, пальпируемое опухолевое образование в брюшной полости, боли в поясничной области, дискомфорт в области живота, гипогликемия,

связанная с секрецией опухолью инсулиноподобного фактора роста [4,5,6–21].

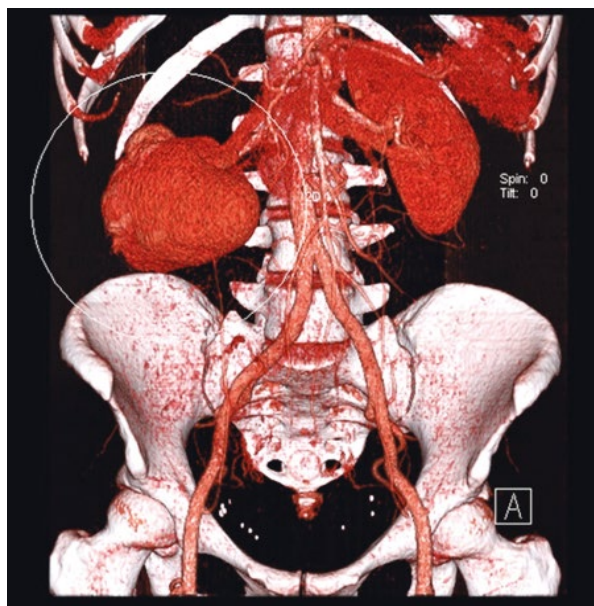
Несмотря на значительный прогресс визуализационных методов в медицине за последние десятилетия, никаких характерных патогномоничных симптомов лучевых методов диагностики для солитарной фиброзной опухоли почек нет, в связи с чем, клинически и рентгенологически часто СФО интерпретируется как рак или саркома. Однако низкая интенсивность сигнала на Т2-взвешенных изображениях может быть характерной для СФО [22,23]. Размер опухолей колеблется в диапазоне от 2 до 25 см, средний диаметр – 8,75 см [4]. При макроскопическом исследовании опухоль может быть представлена разной окраской, начиная от коричнево-желтой и заканчивая белой. В некоторых случаях наблюдается дольчатость, очаги кистозных изменений, тромб в почечной вене с распространением на нижнюю полую вену. Описано наблюдение пациента с двумя солитарными фиброзными опухолями одной почки и случай синхронных СФО плевры и почки [24,25].

При микроскопическом исследовании определяются участки различной клеточности, состоящие из случайно расположенных пучков веретеновидных клеток, разделенные прослойками коллагенизированной стромы; могут встречаться участки, напоминающие гемангиоперицитому. Опухоль экспрессирует CD34, CD99, bcl-2. Для гемангиоперицитомы при иммуногистохимическом исследовании характерна положительная реакция на CD34, отрицательная экспрессия CD31, CD99 и актина [26].

Радикальное хирургическое удаление является «золотым стандартом» лечения данных опухолей. При метастатическом опухолевом процессе или в случаях нерезектабельности, целесообразно применение системной химиотерапии, однако нет стандартных схем препаратов. Также, может применяться лучевая терапия и иммунотерапия [24, 27,29–33].



Рисунок 2. Трехмерная реконструкция опухоли правой почки.



Заключение

Мировая литература подтверждает редкость и, следовательно, отсутствие полноценных знаний о клиническом течении солитарных фиброзных опухолей. Постановке диагноза помогает сочетание гистологического и иммуногистохимического исследований. Хирургическое лечение является «золотым стандартом», в случаях распространенного опухолевого процесса может применяться системная химиотерапия, лучевая терапия и им-

мунотерапия. В большинстве случаев СФО имеют доброкачественное клиническое течение, однако в 10–15% случаев могут быть злокачественными [15, 28]. Учитывая отсутствие крупномасштабных исследований в связи с малым количеством наблюдений, отсутствие возможности предсказать характер течения болезни, всем пациентам после лечения показано строгое динамическое наблюдение.

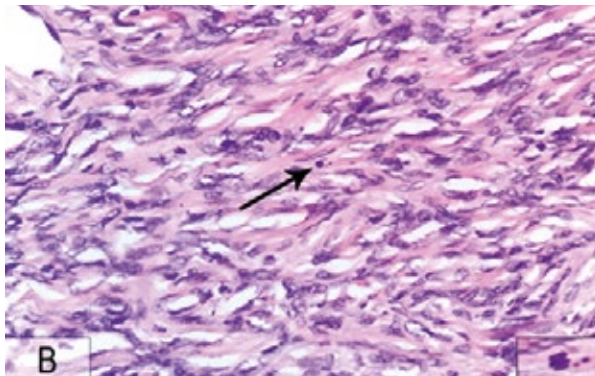
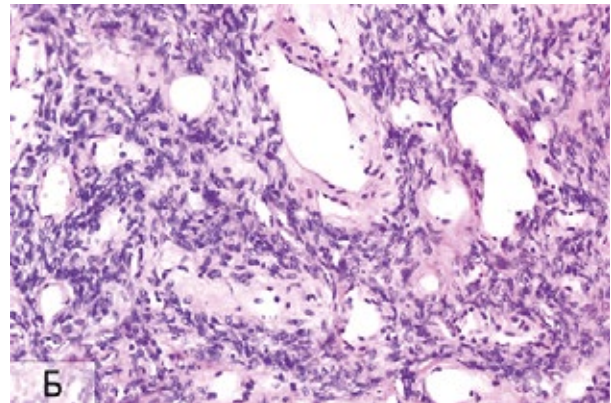
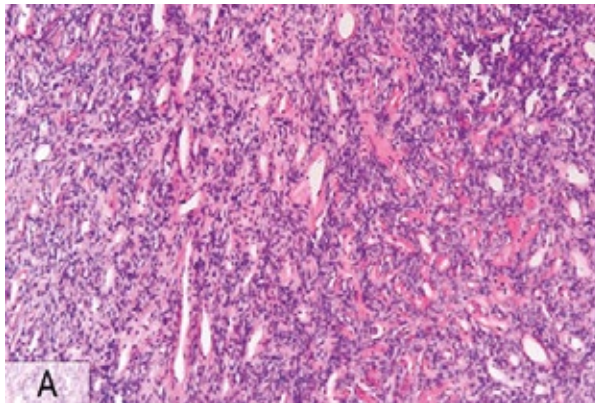


Рисунок 3. Микроскопическая картина. Мономорфные веретеновидные клетки с обилием кровеносных сосудов, вокруг которых опухоль формирует пучки.
А, окраска: гематоксилин и эозин (увеличение $\times 100$).
Б, окраска: гематоксилин и эозин (увеличение $\times 200$).
В, окраска: гематоксилин и эозин (крупное увеличение $\times 400$), единичный митоз в поле зрения.

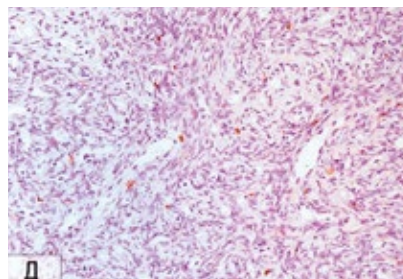
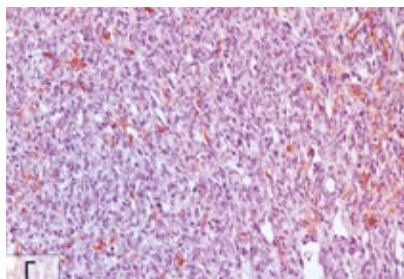
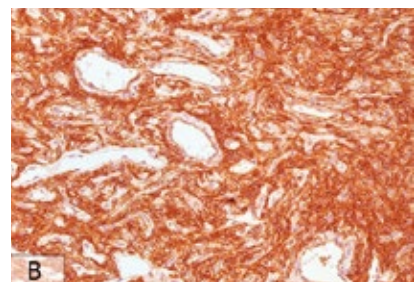
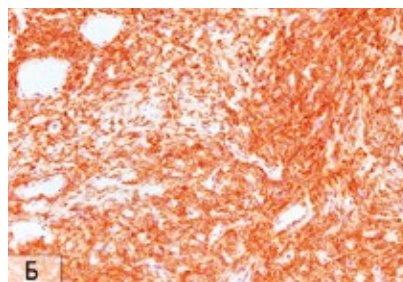
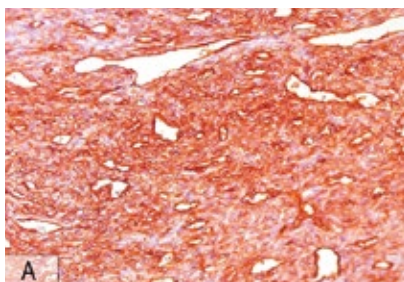


Рисунок 4. Микроскопическая картина. Результаты иммуногистохимического исследования (увеличение $\times 200$). Положительная реакция с антителами к CD34 (А), Bcl-2 (Б), CD99 (В). Отрицательная реакция с антителами к S100 (Г). Реакция с антителами Ki-67 (Д).

Список литературы

- Пожарисский К.М., Попов С.Д., Леенман Е.Е. и др. Солитарная фиброзная опухоль: клиничко-морфологический и иммуногистохимический анализ. [Journal] // Вопросы онкологии. - 2006. - Vol. 6. - pp. 624–632.
- Wagner E. Das tuberkelähnliche Lymphadenom (Der cytogene oder reticulirte Tuberkel) [Journal]. - Leipzig : Arch Heilk, 1870. - Vol. 11. - p. 497.
- Klemperer P, Rabin C.B. Primary neoplasm of the pleura: a report of five cases [Journal] // Arch Pathol – 1931. - Vol. 11. - pp. 385–412.
- Khater N., Khauli R., Shahait M. et al. Solitary fibrous tumors of the kidneys: presentation, evaluation, and treatment. [Journal] // Urol Int. - 2013. - Vol. 91. - pp. 373–83.
- Hasegawa T., Matsuno Y., Shimoda T. et al. Extrathoracic solitary fibrous tumors: their histological variability and potentially aggressive behavior [Journal] // Hum Pathol. - 1999. - Vol. 30. - pp. 1464–1473.
- Gelb A.B., Simmons M.L., Weidner N. Solitary fibrous tumor involving the renal capsule [Journal] // Am J Surg Pathol. - 1996. - Vol. 20. - pp. 1288–1295.
- Fukunaga M., Nikaido T. Solitary fibrous tumour of the renal peripelvis [Journal] // Histopathology. - 1997. - Vol. 30. - pp. 451–456.
- Leroy X., Copin M.C., Coindre J.M. et al. Solitary fibrous tumour of the kidney [Journal] // Urol Int. - 2000. - Vol. 65. - pp. 49–51.
- Cortes-Gutierrez E., Arista-Nasr J., Mondragon M. et al. Solitary fibrous tumor of the kidney [Journal] // J Urol. - 2001. - Vol. 166. - p. 602.
- Wang J., Arber D.A., Frankel K., Weiss L.M. Large solitary fibrous tumor of the kidney: Report of two cases and review of the literature [Journal] // Am J Surg Pathol. - 2001. - Vol. 25. - pp. 1194–1199.
- Magro G., Cavallaro V., Torrisi A. et al. Intrarenal solitary fibrous tumor of the kidney. Report of a case with emphasis on the differential diagnosis in the wide spectrum of monomorphous spindle cell tumors of the kidney [Journal]. // Pathol Res Pract. - 2000. - Vol. 198. - pp. 37–43.
- Kunieda K., Tanaka Y., Nagao N. et al. Large solitary fibrous tumor of the retroperitoneum: report of a case. [Journal] // Surg Today. - 2004. - Vol. 34. - pp. 90–93.
- Kohl S., Mathews K., Baker J. Renal hilar mass in an 85-year-old woman [Journal] // Arch Pathol Lab Med. - 2006. - Vol. 130. - pp. 117–119.
- Bozkurt S.U., Ahiskali R., Kaya H. et al. Solitary fibrous tumor of the kidney [Journal] // APMIS. - 2007. - Vol. 115. - pp. 259–262.
- Znati K., Chbani L., Fatemi H.E. et al. Solitary fibrous tumor of the kidney: A case report and review of the literature [Journal] // Rev Urol. - 2007. - Vol. 9. - pp. 36–40.
- Hsieh T.Y., ChangChien Y.C., Chen W.H. et al. De novo malignant solitary fibrous tumor of the kidney [Journal] // Digan Pathol. - 2011. - Vol. 6. - p. 96.
- Marzi M., Piras P., D'Alpaos M. et al. The solitary fibrous malignant tumour of the kidney: clinical and pathological considerations on a case revisiting the literature [Journal] // Minerva Urol Nefrol. - 2011. - Vol. 63. - pp. 109–113.
- Naveen H.N., Nelivigi G., Venkatesh G.K., Suriraju V. A case of solitary fibrous tumor of the kidney [Journal] // Urol Ann. - 2011. - Vol. 13. - pp. 158–160.
- Sfoungaristos S., Papatheodorou M., Kavouras A., Perimenis P. Solitary fibrous tumor of the kidney with massive retroperitoneal recurrence: A case presentation [Journal] // Prague Med Rep. - 2012. - Vol. 113. - pp. 246–250.
- Demirtas A., Sabur V., Akgun H. et al. Solitary fibrous tumor of the kidney: A case report [Journal] // Case Rep Urol. - 2013. - Vol. 2013. - pp. 1–4.
- Park S.B., Park Y.S., Kim J.K. et al. Solitary fibrous tumor of the genitourinary tract [Journal] // AJR. - 2011. - Vol. 196. - pp. W132–W137.
- Katabathina V.S., Vikram R., Nagar A.M. et al. Mesenchymal neoplasms of the kidney in adults: Imaging spectrum with radiologic-pathologic correlation [Journal] // Radiographics. - 2010. - Vol. 30. - pp. 1525–1540.
- Johnson T.R., Pedrosa I., Goldsmith J. et al. Magnetic resonance imaging findings in solitary fibrous tumor of the kidney [Journal] // J Comput Assist Tomogr. - 2005. - Vol. 29. - pp. 481–483.
- Zhao G., Li G., Han R. Two malignant solitary fibrous tumors in one kidney: Case report and review of the literature [Journal] // Oncol Lett. - 2012. - Vol. 4. - pp. 993–995.
- Petrella F., Monfardini L., Musi G. Synchronous pleuro-renal solitary fibrous tumors: a new clinical-pathological findings [Journal] // Minerva Chir. - 2009. - Vol. 64. - pp. 669–671.
- Опухоли почки. Морфологическая диагностика и генетика: Руководство [Книга]. / под ред. Андреевой Ю.Ю. Франка Г.А., Андреева Ю.Ю. и др. - М : РМАПО, 2011. - p. 66.
- Cuello J., Bruges R. Malignant solitary fibrous tumor of the kidney: report of the first case managed with interferon [Journal] // Case Rep Oncol Med. - 2013. - Vol. 2013. - pp. 1–6.
- Guo G., Zhang X., Zhou Z.H. Clinical characteristics of malignant solitary fibrous tumors of the kidney with thoracic vertebral metastasis [Journal] // Int J Urol. - 2012. - Vol. 19. - pp. 177–178.
- Русаков И.Г., Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Лимфаденопатия у больных раком почки [Журнал] // Онкоурология. - 2006 г. - Т. 3. - стр. 19–24.
- Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Поляков В.А., Андрианов А.Н. Лапароскопическая резекция почки с применением радиочастотной термоабляции [Журнал] // Онкоурология. - 2012 г. - Т. 2. - стр. 21–28.
- Алексеев Б.Я., Франк Т.А., Андреева Ю.Ю., Калпинский А.С. Прогностические факторы у больных почечно-клеточным раком и роль онкофага в улучшении выживаемости после хирургического лечения [Журнал] // Онкоурология. - 2009 г. - Т. 2. - стр. 7–14.
- Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Применение таргетных препаратов в лечении метастатического рака почки: последовательное назначение или комбинация [Журнал] // Онкоурология. - 2010 г. - Т. 4. - стр. 16–22.
- Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Нюшко К.М. Определение факторов прогноза эффективности терапии бевацизумабом у больных метастатическим почечно-клеточным раком [Журнал] // Онкоурология. - 2013 г. - Т. 3. - стр. 17–23.

Информация о соавторах:

- Каприн Андрей Дмитриевич, член-корр РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета Медицинского института РУДН, генеральный директор ФГБУ «Федерального медицинского исследовательского центра имени П.А.Герцена» Минздрава России, Заслуженный врач России. ORCID 0000-0001-8784-8415
- Костин Андрей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии, онкологии, нефрологии ФПК МР Медицинского института РУДН, Первый заместитель генерального директора ФГБУ «Федерального медицинского исследовательского центра имени П.А.Герцена» Минздрава России. ORCID 0000-0002-0792-6012
- Воробьев Николай Владимирович, кандидат медицинских наук, руководитель отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
- Нюшко Кирилл Михайлович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
- Толкачев Александр Олегович, младший научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России;

References

- Pozharisskij K.M., Popov S.D., Leenman E.E. i dr. Solitarnaja fibroznaia opuhol': kliniko-morfologicheskij i immunogistohimicheskij analiz. [Zhurnal] // Voprosy onkologii. - 2006. - Vol. 6. - pp. 624-632.
- Wagner E. Das tuberkelähnliche Lymphadenom (Der cytogene oder reticulirte Tuberkel) [Journal]. - Leipzig : Arch Heilk, 1870. - Vol. 11. - p. 497.
- Klemperer P, Rabin CB. Primary neoplasm of the pleura: a report of five cases [Journal] // Arch Pathol - 1931. - Vol. 11. - pp. 385-412.
- Khater N., Khauli R., Shahait M. et al. Solitary fibrous tumors of the kidneys: presentation, evaluation, and treatment. [Journal] // Urol Int. - 2013. - Vol. 91. - pp. 373-83.
- Hasegawa T., Matsuno Y., Shimoda T. et al. Extrathoracic solitary fibrous tumors: their histological variability and potentially aggressive behavior [Journal] // Hum Pathol. - 1999. - Vol. 30. - pp. 1464-1473.
- Gelb A.B., Simmons M.L., Weidner N. Solitary fibrous tumor involving the renal capsule [Journal] // Am J Surg Pathol. - 1996. - Vol. 20. - pp. 1288-1295.
- Fukunaga M., Nikaido T. Solitary fibrous tumour of the renal peripelvis [Journal] // Histopathology. - 1997. - Vol. 30. - pp. 451-456.
- Leroy X., Copin M.C., Coindre J.M. et al. Solitary fibrous tumour of the kidney [Journal] // Urol Int. - 2000. - Vol. 65. - pp. 49-51.
- Cortes-Gutierrez E., Arista-Nasr J., Mondragon M. et al. Solitary fibrous tumor of the kidney [Journal] // J Urol. - 2001. - Vol. 166. - p. 602.
- Wang J., Arber D.A., Frankel K., Weiss L.M. Large solitary fibrous tumor of the kidney: Report of two cases and review of the literature [Journal] // Am J Surg Pathol. - 2001. - Vol. 25. - pp. 1194-1199.
- Magro G., Cavallaro V., Torrisi A. et al. Intrarenal solitary fibrous tumor of the kidney. Report of a case with emphasis on the differential diagnosis in the wide spectrum of monomorphous spindle cell tumors of the kidney [Journal]. // Pathol Res Pract. - 2000. - Vol. 198. - pp. 37-43.
- Kunieda K., Tanaka Y., Nagao N. et al. Large solitary fibrous tumor of the retroperitoneum: report of a case. [Journal] // Surg Today. - 2004. - Vol. 34. - pp. 90-93.
- Kohl S., Mathews K., Baker J. Renal hilar mass in an 85-year-old woman [Journal] // Arch Pathol Lab Med. - 2006. - Vol. 130. - pp. 117-119.
- Bozkurt S.U., Ahiskali R., Kaya H. et al. Solitary fibrous tumor of the kidney [Journal] // APMS. - 2007. - Vol. 115. - pp. 259-262.
- Znati K., Chbani L., Fatemi H.E. et al. Solitary fibrous tumor of the kidney: A case report and review of the literature [Journal] // Rev Urol. - 2007. - Vol. 9. - pp. 36-40.
- Hsieh T.Y., ChangChien Y.C., Chen W.H. et al. De novo malignant solitary fibrous tumor of the kidney [Journal] // Digan Pathol. - 2011. - Vol. 6. - p. 96.
- Marzi M., Piras P., D'Alpaos M. et al. The solitary fibrous malignant tumour of the kidney: clinical and pathological considerations on a case revisiting the literature [Journal] // Minerva Urol Nefrol. - 2011. - Vol. 63. - pp. 109-113.
- Naveen H.N., Nelivigi G., Venkatesh G.K., Suriraju V. A case of solitary fibrous tumor of the kidney [Journal] // Urol Ann. - 2011. - Vol. 13. - pp. 158-160.
- Sfoungaristos S., Papatheodorou M., Kavouras A., Perimenis P. Solitary fibrous tumor of the kidney with massive retroperitoneal recurrence: A case presentation [Journal] // Prague Med Rep. - 2012. - Vol. 113. - pp. 246-250.
- Demirtas A., Sabur V., Akgun H. et al. Solitary fibrous tumor of the kidney: A case report [Journal] // Case Rep Urol. - 2013. - Vol. 2013. - pp. 1-4.
- Park S.B., Park Y.S., Kim J.K. et al. Solitary fibrous tumor of the genitourinary tract [Journal] // AJR. - 2011. - Vol. 196. - pp. W132-W137.
- Katabathina V.S., Vikram R., Nagar A.M. et al. Mesenchymal neoplasms of the kidney in adults: Imaging spectrum with radiologic-pathologic correlation [Journal] // Radiographics. - 2010. - Vol. 30. - pp. 1525-1540.
- Johnson T.R., Pedrosa I., Goldsmith J. et al. Magnetic resonance imaging findings in solitary fibrous tumor of the kidney [Journal] // J Comput Assist Tomogr. - 2005. - Vol. 29. - pp. 481-483.
- Zhao G., Li G., Han R. Two malignant solitary fibrous tumors in one kidney: Case report and review of the literature [Journal] // Oncol Lett. - 2012. - Vol. 4. - pp. 993-995.
- Petrella F., Monfardini L., Musi G. Synchronous pleuro-renal solitary fibrous tumors: a new clinical-pathological findings [Journal] // Minerva Chir. - 2009. - Vol. 64. - pp. 669-671.
- Opuholi pochki. Morfologicheskaja diagnostika i genetika: Rukovodstvo [Kniga]. / pod red. Andreevoj Ju.Ju. Franka G.A., Andreeva Ju.Ju. i dr. - M : RMAPO, 2011. - p. 66.
- Cuello J., Bruges R. Malignant solitary fibrous tumor of the kidney: report of the first case managed with interferon [Journal] // Case Rep Oncol Med. - 2013. - Vol. 2013. - pp. 1-6.
- Guo G., Zhang X., Zhou Z.H. Clinical characteristics of malignant solitary fibrous tumors of the kidney with thoracic vertebral metastasis [Journal] // Int J Urol. - 2012. - Vol. 19. - pp. 177-178.
- Rusakov I.G., Alekseev B.Ja., Kalpinskiy A.S. Limfadenjektomija u bol'nyh rakom pochki [Zhurnal] // Onkourologija. - 2006 g. - T. 3. - str. 19-24.
- Alekseev B.Ja., Kalpinskiy A.S., Poljakov V.A., Andrianov A.N. Laparoskopicheskaja rezekcija pochki s primeneniem radiochastotnoj termoablacii [Zhurnal] // Onkourologija. - 2012 g. - T. 2. - str. 21-28.
- Alekseev B.Ja., Frank T.A., Andreeva Ju.Ju., Kalpinskiy A.S. Prognosticheskie faktory u bol'nyh pochechno-kletocnym rakom i rol' onkofaga v uluchshenii vyzhivaemosti posle hirurgicheskogo lechenija [Zhurnal] // Onkourologija. - 2009 g. - T. 2. - str. 7-14.
- Alekseev B.Ja., Kalpinskiy A.S. Primenenie targetnyh preparatov v lechenii metastaticheskogo raka pochki: posledovatel'noe naznachenie ili kombinacija [Zhurnal] // Onkourologija. - 2010 g. - T. 4. - str. 16-22.
- Alekseev B.Ja., Kalpinskiy A.S., Njushko K.M. Opreделение факторов прогноза эффективности терапии бевацизумабом у больных метастатическим поχεчно-клеточным раком [Zhurnal] // Onkourologija. - 2013 g. - T. 3. - str. 17-23.

Information about co-authors:

- Kaprin Andrei Dmitrievich, RAS Corr. Mem., MD, Prof.; Corresponding Member of the Russian Academy of Education; Honored Physician of the Russian Federation; General Director Hertsen Federal Medical Research Centr of the Ministry of Health of the Russian Federation; Director Moscow Oncology Institute of the Hertsen FMRC MH RF, Head, Department of Urology with Course of Urological Oncology, Faculty for Postgraduate Training, Peoples' Friendship University of Russia; Principal Urologist, Academy of Sciences of the Russian Federation ORCID 0000-0001-8784-8415
- Kostin Andrei Aleksandrovich, MD., Prof., First Deputy General Director Hertsen Federal Medical Research Centr of the Ministry of Health of the Russian Federation ORCID 0000-0002-0792-6012
- Vorobiev Nikolay Vladimirovich, MD, chef of oncurology unit of the Moscow Research Institute of Oncology Hertsen of the Hertsen Federal Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
- Nyushko Kirill Mikhailovich, MD, leading research associate of oncurology unit of the Moscow Oncology Institute of the Hertsen FMRC MH RF
- Tolkachev Aleksander Olegovich, junior research associate of oncurology unit of the Moscow Oncology Institute of the Hertsen FMRC MH RF



Ключевые слова:

почечно-клеточный рак, метастатическое поражение костей, таргетная терапия, метастазэктомия, остеосинтез, качество жизни

Keywords:

renal cell carcinoma, metastatic bone lesions, targeted therapy, metastasectomy, osteosynthesis, quality of life

Для корреспонденции:

Клименко Александр Анатольевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, руководитель научной группы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
Адрес: 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Жукова, д. 10
Телефон: +7 (484) 399-31-30, e-mail: oncouro@gmail.com
Статья поступила 14.11.2014, принята к печати 12.12.2014

For correspondence:

Klimenko Alexander, PhD, senior researcher, head of research group
Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
10, Zhukov street, Obninsk, 249036, Kaluga region, Russian Federation
Tel: +7 (484) 399-31-30, e-mail: oncouro@gmail.com

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАЗА ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА В ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ С РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИМ ХИРУРГИЧЕСКИМ ЭТАПОМ

Иванов С.А.¹, Клименко А.А.¹, Курильчик А.А.¹, Стародубцев А.Л.¹, Каприн А.Д.²

¹ МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России (Обнинск, Российская Федерация)

249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Жукова, д. 10

² ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России (Обнинск, Российская Федерация) 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Резюме:

В последние годы эффективность проводимого лечения даже запущенных случаев метастатического рака почки относительно высока, благодаря возможности проведения таргетной терапии, удаления метастатических очагов, в связи с чем, нередко на первый план выходит качество жизни этих пациентов. В настоящей статье описан клинический случай радикального хирургического лечения метастаза в плечевую кость с частичным восстановлением функции конечности, что в итоге привело к улучшению качества жизни пациента.

COMBINED TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA METASTASIS LOCATED IN THE HUMERUS WITH RECONSTRUCTIVE PLASTIC SURGERY STAGE

Ivanov S.A.¹, Klimenko A.A.¹, Kurilchik A.A.¹, Starodubtsev A.L.¹, Kaprin A.D.²

¹ Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF (Obninsk, Russian Federation) 10, Zhukov street, Obninsk, 249036, Kaluga region, Russian Federation

² Hertsen FMRC MH RF (Obninsk, Russian Federation) 4, st. Korolev, 249036, Russian Federation, Kaluga region, Obninsk

Abstract:

In the recent years, the effectiveness of the treatment of even advanced cases of metastatic renal cell carcinoma is relatively high due to the possibility of targeted therapy, removal of metastatic lesions. Therefore, the issue of the quality of life of such patients often comes to the fore. This paper presents a clinical case of radical surgical treatment of metastasis located in the humerus, resulting in partial recovery of the limb function which eventually led to the improvement of the patient's quality of life.

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) – наиболее распространенная разновидность рака почки. В структуре онкологических заболеваний на почечно-клеточный рак приходится 4%. По темпам прироста онкологической заболеваемости в России ПКР устойчиво занимает третье место после рака предстательной и щитовидной железы (35,83%). Ежегодно в России от ПКР умирает более 8 тыс. человек. Стандартизованный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями почки – 8,09 на 100 тыс. населения [1]. В настоящее время в 25–40% случаев заболевание выявляют случайно при профилактическом обследовании. 5-летняя выживаемость при этой патологии достигает 60%. Однако при наличии метастазов 2-летняя выживаемость колеблется от 0 до 20% [2,3,4,5]. О том, насколько актуальна проблема лечения распространенных форм, говорят следующие факты: сосуди-

стая инвазия отмечается у 5–10% больных раком почки, и одна треть из них также имеет отдаленные метастазы. От 25 до 50% больных имеют метастазы на момент установления диагноза. Более того, приблизительно у половины больных после радикальной нефрэктомии впоследствии появляются метастазы [2,5].

Почечно-клеточный рак чаще всего дает метастазы в легкие (50–60%), кости скелета (30–40%), лимфатические узлы, печень, надпочечники. В настоящее время при метастатическом характере заболевания применяется группа так называемых таргетных препаратов, терапия которыми приводит к увеличению показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования [6,7].

Пациенты, имеющие костные метастазы получают таргетные препараты, однако качество этой группы пациентов значительно страдает за счет снижения функции пораженных метастазами костей частей тела (чаще всего верхних и нижних конечностей), а также за счет возникающих патологических переломов в этих костях.

В таких случаях операцией выбора являются резекции пораженных костей с опухолью и различными реконструктивными операциями на этих костях [8,9]. Проведенные операции нивелируют болевой компонент, частично или полностью восстанавливают функциональные возможности пораженных конечностей.

В МРНЦ им. А. Ф. Цыба проводятся реконструктивно-пластические операции на костях скелета, пораженных метастазами опухолей разного генеза, в том числе и ПКР.

Приведем клинический случай

Больному З., 1949 года рождения, в 2008 г. по поводу рака левой почки Т3N0 M0 была проведена радикальная нефрэктомия слева. Данных за отдаленные метастазы на момент операции получено не было. В последующем не наблюдался у специалистов. В мае 2014 г. обратился с жалобами на сухой кашель и боли в правом плече.

При обследовании по данным рентгенографии грудной клетки и правого плеча выявлены множественные очаги в легких различного размера и очаговое образование правой плечевой кости.

Лечение не проводилось. В июле 2014 г. спонтанный патологический перелом правой плечевой кости.

Обратился в МРНЦ, где при рентгенологическом исследовании выявлен очаг литической деструкции проксимального отдела правой плечевой кости с нарушением целостности кортикальной кости и выраженным мягкотканым компонентом с патологическим переломом.

После дообследования и совместного консилиума онкоурологов и онкоортопедов предложен вариант лечения в объеме сегментарной резекции правой плечевой кости с удалением опухоли и замещением дефекта кости цементным спейсером, фиксированным интрамедуллярно металлическим штифтом, с последующей таргетной терапией.

Техника операции

Разрез кожи от ключично-акромиального сочленения по *s. deltoideopectoralis* с переходом на переднюю поверхность плеча в средней 1/3, рассечена и отведена дельтовидная мышца. Обнажен сустав, рассечена кап-

сула сустава, дальнейшее выделение производилось от проксимального конца плечевой кости к дистальному. Сосудисто-нервный пучок, при ревизии, не задействован в процесс. Удален сегмент плечевой кости с опухолью единым блоком, в пределах видимо здоровых тканей.

Гемостаз. Дефект замещен цементным спейсером на штифте внедренном в костно-мозговой канал. Спейсер укрыт полимерной сеткой, которая подшита к суставной поверхности лопатки.

Произведено послойное ушивание операционной раны с фиксацией мышц к сетке. Наложена косыночная повязка.



Рисунок 1.
Рентгенограмма пациента 3. до хирургического лечения

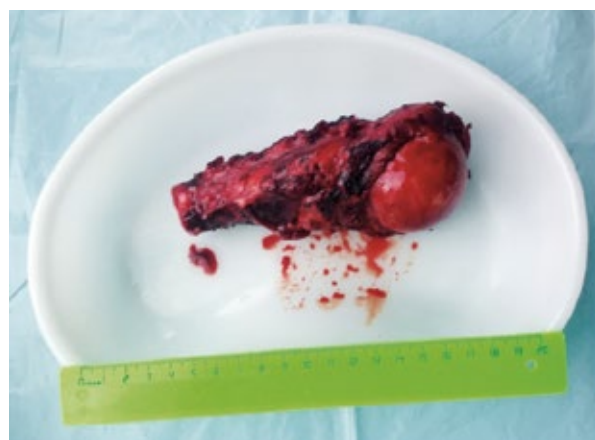


Рисунок 2.
Удаленный фрагмент плечевой кости с опухолью

Послеоперационный период протекал без осложнений, швы сняты на 11 суток после операции, заживление раны первичным натяжением.

Гистологическое заключение: № Г6565/14 от 17.10.14. Почечно-клеточный рак, светлоклеточный вариант, опухоль разрушает кортикальную пластину кости. Суставной хрящ интактен. В костном мозге из опиленной кости опухолевых клеток не найдено.

Косыночная иммобилизация проводилась в течение 1 месяца после операции. Курс реабилитационного лечения через 1 месяц после операции с восстановлением функции в локтевом, лучезапястном суставах и суставах кисти. Болевой синдром в правой верхней конечности полностью купирован.



Рисунок 3.
Вид операционной раны

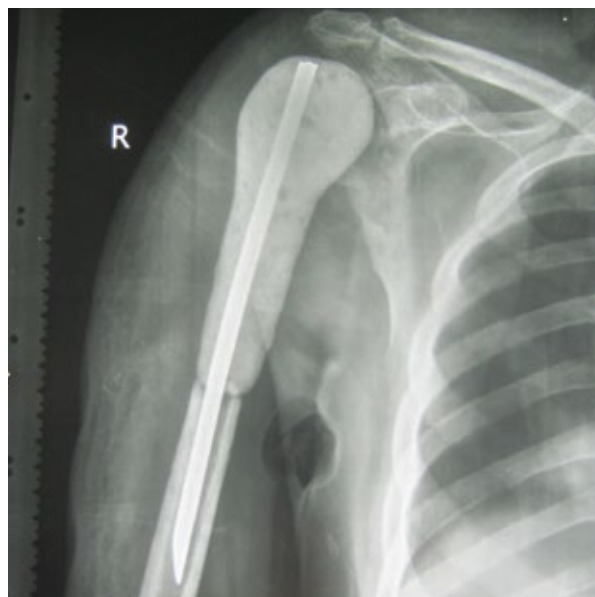


Рисунок 4.
Рентгенограмма пациента 3. после хирургического лечения

Список литературы:

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году [Книга]. - М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. - стр. 250.
2. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Нюшко К.М. Определение факторов прогноза эффективности терапии бевацизумабом у больных метастатическим почечно-клеточным раком [Журнал] // Онкоурология. - 2013 г. - Т. 3. - стр. 17–24.
3. Motzer R.J., Masumdar M., Bacic J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma [Journal] // J Clin Oncol. - 1999. - Vol. 17. - pp. 2530–40.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer [Online]. - 2009. - V.1.2009. - 11 15, 2014. - <http://www.calcuttayellowpages.com/cimagE25/109180kidney.pdf>.
5. Di Lorenzo G., Autorino R., Sternberg C.N. Metastatic renal cell carcinoma: recent advances in the targeted therapy era [Journal] // Eur. Urol. - 2009. - Vol. 56. - pp. 959–71.
6. Escudier B., Eisen T., Porta C. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [Журнал] // Ann. Oncol. - 2012 г. - Т. 23. - стр. vii65–vii71.
7. Feldman D.R., Kondagunta G.V., Ronnen E.A. et al. Phase I trial of bevacizumab plus sunitinib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Proc. ASCO [Journal] // J. Clin. Oncol. - 2007. - Vol. 25. - p. 5099.
8. Тепляков В.В., Карпенко В.Ю., Бухаров А.В. Интервенционные методы лечения при опухолевом поражении костей [Журнал] // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. - 2010 г. - Т. 1. - стр. 21–25.
9. Семенов Н.Н. Особенности костных метастазов различных солидных опухолей [Журнал] // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. - 2011 г. - Т. 1. - стр. 11–18.

Информация о соавторах:

1. Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и лечебной работе, МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
2. Курильчик Александр Александрович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы лучевой и хирургического лечения опухолей костей МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
3. Стародубцев Алексей Леонидович, научный сотрудник радиологического отделения МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
4. Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, член - корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России

References:

1. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Iokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 godu [Kniga]. - M.: FGBU «MNIOL im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii, 2014. - str. 250.
2. Alekseev B.Ja., Kalpinskiy A.S., Njushko K.M. Opredelenie faktorov prognoza jeffektivnosti terapii bevacizumabom u bol'nyh metastaticheskim pochechno-kletochnym rakom [Zhurnal] // Onkourologija. - 2013 g. - T. 3. - str. 17–24.
3. Motzer R.J., Masumdar M., Bacic J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma [Journal] // J Clin Oncol. - 1999. - Vol. 17. - pp. 2530–40.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer [Online]. - 2009. - V.1.2009. - 11 15, 2014. - <http://www.calcuttayellowpages.com/cimagE25/109180kidney.pdf>.
5. Di Lorenzo G., Autorino R., Sternberg C.N. Metastatic renal cell carcinoma: recent advances in the targeted therapy era [Journal] // Eur. Urol. - 2009. - Vol. 56. - pp. 959–71.
6. Escudier B., Eisen T., Porta C. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [Zhurnal] // Ann. Oncol. - 2012 g. - T. 23. - str. vii65–vii71.
7. Feldman D.R., Kondagunta G.V., Ronnen E.A. et al. Phase I trial of bevacizumab plus sunitinib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Proc. ASCO [Journal] // J. Clin. Oncol. - 2007. - Vol. 25. - p. 5099.
8. Tepljakov V.V., Karpenko V.Ju., Buharov A.V. Intervencionnye metody lechenija pri opuholevom porazhenii kostej [Zhurnal] // Sarkomy kostej, mjadgkih tkanej i opuholi kozhi. - 2010 g. - T. 1. - str. 21–25.
9. Semenov N.N. Osobennosti kostnyh metastazov razlichnyh solidnyh opuholej [Zhurnal] // Sarkomy kostej, mjadgkih tkanej i opuholi kozhi. - 2011 g. - T. 1. - str. 11–18.

Information about co-authors:

1. Ivanov Sergey Anatolevich, MD, deputy director for research and clinical work Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
2. Kurilchik Alexander Alexandronich, PhD, leading researcher Senior, Head of radiation and surgical treatment of bone tumors Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
3. Starodubtsev Alexei Leonidovich, researcher radiology department Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
4. Kaprin Andrey Dmitrievich, MD, professor, corresponding member of RAS, general director of the P.A. Herzen Federal Medical Research Center of Ministry of Health of Russian Federation



Ключевые слова:

амбулаторная помощь,
реформирование,
модернизация,
развитие амбулаторной помощи

Keywords:

outpatient care, reform,
modernization,
development of outpatient care

Для корреспонденции:

Гриднев Олег Владимирович,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры организации
и управления в сфере обращения
лекарственных средств Первого МГМУ
им. Сеченова,
Адрес: 119021, Москва,
Зубовский бульвар, д. 37/1
Телефон: +7 (495) 610-31-04,
e-mail: svao-info@mosgorzdrav.ru
Статья поступила 06.11.2014,
принята к печати 12.12.2014

For correspondence:

Gridnev Oleg Vladimirovich,
PhD, MD, assistant professor of organization
and management in the field of drugs I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University
of Ministry of Health of Russian Federation
8/ 2, st. Trubetskaya,
119991, Russia, Moscow
Tel: +7 (495) 610-31-04,
e-mail: svao-info@mosgorzdrav.ru

ОБЗОР ОСНОВНЫХ ЭТАПОВ ОРГАНИЗАЦИИ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИИ

Гриднев О.В.

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Российская Федерация)
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2

Резюме:

Становление современного российского здравоохранения происходило практически на протяжении последних пятидесяти лет. Более 20 лет оно находится в состоянии активного реформирования – модернизации. В течение этих лет происходила рационализация и налаживание работы отдельных звеньев и проблемных участков системы здравоохранения. Одно из звеньев, без сомнения, важнейшее – это массовая и общедоступная амбулаторно-поликлиническая помощь населению. В статье отражены основные этапы развития амбулаторной помощи в России.

THE OVERVIEW OF THE MAIN STAGES OF OUTPATIENT CARE IN RUSSIA

Gridnev O.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health of Russian Federation,
(Moscow, Russian Federation)
8/ 2, st. Trubetskaya, 119991, Russia, Moscow.

Abstract:

The formation of the modern Russian healthcare has occurred almost throughout the last fifty years. For more than 20 years it's undergoing active reform, that called – Modernization. During these years the rationalization and improvement of different parts and problem areas of the health system underwent. Key link in healthcare chain – is a massive and publicly available outpatient care. The article describes the main stages of development of ambulatory care in Russia.

Отечественное здравоохранение развивалось в условиях изменения численности населения и перераспределения его по территории, адаптируясь к изменениям возрастного состава населения, в значительной степени обусловленным совпадением с окончанием первого этапа эпидемиологического перехода в России. В итоге на пороге второго тысячелетия отечественное здравоохранение имело перед собой стареющее население, изменение возрастной структуры заболеваемости и смертности и две группы проблем: структуру патологий раннего индустриального общества, характерную для молодого трудоспособного населения, и – зрелого индустриального и постиндустриального общества [1].

Развитие амбулаторной помощи до становления советской системы здравоохранения

В России амбулаторная помощь больным впервые появилась в конце XI века. В 1089 году в Киевской Руси «безвозмездное врачевание» было вменено в обязанность «больницам, находящимся при церквях». Прием вели знахари и знахарки, обращался в такие больницы за помощью простой люд.

Вплоть до XVI века медицинская деятельность не контролировалась и не регулировалась государством, единой организации или службы здравоохранения не существовало. Только при Иване IV Грозном, после создания цент-

рализованного русского государства была учреждена так называемая Царева, или Придворная, аптека (1581 год). Однако функции ее ограничивались оказанием медицинской помощи царю, его семье и ближним боярам. В дальнейшем был учрежден Аптекарский приказ по управлению медицинским делом государства.

В 1620 году возникли первые светские амбулатории, где прием вели врачи. Значимую роль в ускорении организации амбулаторий сыграли быстро распространявшиеся в то время тяжелые эпидемии оспы, чумы, холеры.

Началом нового этапа реорганизации всего медицинского дела послужили реформы Петра I Великого. Вместо Аптекарского приказа была создана Медицинская канцелярия. В 1738 году при главной аптеке Петербурга была учреждена первая в Европе бесплатная амбулатория для бедных.

Почти век спустя, в 1804 году впервые в истории России поликлиническая практика начала преподаваться на медицинских факультетах университетов. Амбулаторная помощь в городах в то время, как правило, оказывалась при больницах. Обособленные учреждения этого типа стали появляться лишь в 80-х годах XIX века, чему способствовало развитие земской и фабричной медицины.

Важным достижением земской реформы явилось создание системы медицинской помощи, включавшей в себя участковое обслуживание, разъездную врачебную помощь, обеспечение фельдшерами. Принято считать, что современная система отечественного здравоохранения «вышла» из земской медицины. Основные принципы (участковость, общедоступность, бесплатность для всех плательщиков земских повинностей, диспансеризация) разработанные ещё в XIX веке, стали фундаментом, на котором сформировалась современная двухуровневая система оказания медицинской помощи (или модель Семашко) – две мало интегрированные между собой структуры: амбулаторно-поликлинический этап (поликлиника, скорая медицинская помощь) и стационарный.

Особенности амбулаторно-поликлинической помощи советского периода

В XX веке ускоренное развитие амбулаторно-поликлинической помощи в России происходило в 20-е годы, во времена становления советской системы здравоохранения. Накануне войны, несмотря на непростые задачи, стоявшие перед страной, репрессии, унесшие тысячи жизней специалистов здравоохранения, была построена государственная система здравоохранения, предполагавшая профилактическую направленность, плановость и доступность.

В послевоенные годы по мере восстановления системы здравоохранения в амбулаторно-поликлинической помощи основное внимание уделялось диспансеризации. Большой вклад в осмысление развития амбулаторно-поликлинической помощи внесла международная Алма-Атинская конференция 1978 года. Ее результатом стал ряд принятых законодательных документов, в которых были определены меры по дальнейшему совершенствованию, повышению доступности и качества амбулаторно-поликлинической помощи, а также намечены опережающие темпы развития амбулаторно-поликлинических учреждений. В итоге была

развита широкая сеть амбулаторий и поликлиник, входящих в состав больниц, самостоятельных городских поликлиник и сельских врачебных амбулаторий, диспансеров, женских консультаций, здравпунктов и фельдшерско-акушерских пунктов (ФАП). В этих учреждениях начинали и заканчивали лечение примерно 80% всех больных и лишь 20% больных подлежали госпитализации [2].

Основной отличительной чертой существовавшей системы охраны здоровья являлась главенствующая роль участкового терапевта. В сложной работе участкового врача соединялись медицинская, организационная и социальная деятельность. Специализированная участковая бригада во главе с участковым терапевтом составляла основу поликлинической помощи населению. Бригадный метод обслуживания называли специализированной участковостью, при которой пациент имел первый контакт в поликлинике с врачом-специалистом.

Другим важным аспектом, характеризующим здравоохранение в СССР, была профилактическая работа врачей поликлинических учреждений. Основным методом профилактической работы являлась диспансеризация, обеспечивающая повышение качества и эффективности медицинской помощи. В рамках амбулаторной помощи развивалась реабилитация и восстановительное лечение больных и инвалидов, в результате чего существенно сокращались сроки временной нетрудоспособности, увеличивалось число больных, восстановивших трудоспособность, снижалось число лиц, получавших инвалидность.

С некоторыми изменениями созданная система амбулаторно-поликлинической помощи практически просуществовала до наших дней. При этом сохранилось принципиальное отличие от западных стран: врач первого контакта в отечественном здравоохранении – это участковый терапевт. Заболев, человек обращается в поликлинику, и лечится дома по назначениям участкового терапевта или узкого специалиста поликлиники. Часть пациентов по направлению врачей поликлиники или самостоятельно через службу «скорой помощи» попадает в стационар. После болезни возвращаются вновь под наблюдение участкового терапевта. В большинстве стран запада врач первого контакта – это врач общей практики (или семейный врач). Порядок обращения пациентов к врачам общей практики и врачам специалистам, а также имеющийся у пациента выбор и организация медицинского обслуживания значительно различаются по странам. Во многих странах растет интерес к дополнительной и альтернативной медицине. Однако неясны вопросы возмещения стоимости альтернативных видов лечения, возможности включения в ассортимент услуг общественного здравоохранения. Пока не существует универсальной модели, поскольку традиции альтернативной медицины в странах разные. Существенные различия между странами имеют место и в области профилактики болезней. Остаются некоторые проблемы, такие как интеграция специализированной помощи в общую практику [3].

Однако, с развитием в России уникальной по сравнению с другими странами системы оказания амбулаторно-поликлинической помощи, накапливались и проблемы, связанные с материально-техническим состоянием учреждений, уровнем подготовки медицинских кадров, качеством и культурой оказания медицинской помощи,

резким падением престижа всей службы, особенно участкового врача и т. п., которые в определенной мере разрешались. Система амбулаторно-поликлинической помощи в России на протяжении своей истории неоднократно подвергалась экспериментированию.

Направления реформирования амбулаторно-поликлинической помощи в постсоветское время

Смена государственного строя и переход на рыночную экономику неизбежно внесли изменения и в развитие здравоохранения. В период 1987–1990 гг. проводился опыт по внедрению принципов хозяйственного расчета в учреждения здравоохранения, нового хозяйственного механизма (НХМ) в Самарской, Кемеровской областях и в Санкт-Петербурге. В ходе эксперимента главенствующая роль отводилась амбулаторно-поликлиническому звену, которое становилось ответственным за оказание всех видов помощи. Поликлиника выступала в роли фондодержателя, вступая в договорные отношения с больничными стационарами, консультативными центрами и другими ЛПУ, должна была оплачивать всю лечебную работу этих учреждений в отношении прикрепленного к ней населения. К сожалению, НХМ не мог существенно изменить к лучшему ресурсное обеспечение лечебно-профилактической помощи, ликвидировать пороки остаточного принципа финансирования здравоохранения и эксперимент тогда остался просто экспериментом [4].

Чуть позже, в 1990–1995 гг. проводился организационный эксперимент по поиску рациональных форм обеспечения населения амбулаторно-поликлинической помощью. Одной из возможных оптимальных структур в городах была признана объединенная поликлиника, оказывающая медицинскую помощь одновременно взрослому и детскому населению, организация работы поликлиники по территориально-семейному принципу на основе бригадных форм организации и оплаты труда – разработаны критерии с учетом получения конечного результата. Внедрение новых организационных форм способствовало расширению объема и повышению качества медицинского обеспечения населения.

Большое значение в формировании здравоохранения имел переход к медицинскому страхованию. В этих условиях большое внимание уделялось состоянию медицинской помощи сельскому населению и ее развитию. Была предложена модель, в основе которой находился сельский территориальный центр здоровья. Принципиально важным в его деятельности являлось усиление взаимодействия между медицинскими учреждениями и структурными подразделениями оздоровительного, социального и другого профиля [5].

В «Концепции развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации» 1997 года нашли свое отражение необходимость проведения коренной реформы в организации, управлении и деятельности системы лечебно-профилактической помощи населению страны. В качестве одной из приоритетных задач по реформированию отрасли было намечено развитие первичной медицинской помощи в стране, усиление первичного звена здравоохранения. Концепция, в том числе, подразумевала мероприятия, связанные с изменением вну-

тренней структуры амбулаторно-поликлинических учреждений по принципу врача общей практики – семейного врача, с внедрением стационарозамещающих технологий, созданием современной консультативно-диагностической службы. Дополнительно вопросы, изложенные в «Концепции развития здравоохранения и медицинской науки», были проработаны в «Основных направлениях государственного регулирования развития здравоохранения Российской Федерации на 2000–2010 годы».

Диагностическая служба, созданная в соответствии с этими документами, представляла собой сеть принципиально новых учреждений, позволяющих обеспечить доступность к современным методам диагностики и лечения для населения, особенно на догоспитальном этапе [6]. Совершенно новым подходом к реорганизации амбулаторно-поликлинической помощи населению стало внедрение врача общей практики (семейного врача), поскольку изменяло само существо лечебно-профилактической помощи населению – участковый принцип, доказавший свои очевидные преимущества, усиленный модернизацией понятия пациента, за который теперь принималась семья [7]. Внедрение стационарозамещающих технологий рассматривалось как один из путей интенсификации лечебно-диагностического процесса. Развитие стационарозамещающих форм улучшало использование коечного фонда стационаров, являлось эффективной формой медицинского обслуживания населения, способствовало сокращению сроков пребывания в стационаре, уменьшению коек восстановительного лечения, увеличению доступности восстановительного лечения для большого числа людей [8].

С дальнейшим развитием здравоохранения все более остро вставал вопрос об использовании внутренних ресурсов. В качестве одного из направлений развития здравоохранения было определено повышение эффективности использования ресурсов, в том числе, за счет структурной перестройки отрасли [9].

С целью совершенствования организационных аспектов оказания медицинской помощи населению крупного города, направленного на перераспределение объемов медицинской помощи из дорогостоящего стационарного сектора в амбулаторный на базе дальнейшего развития первичной медико-санитарной помощи, в г. Краснодаре была разработана организационная модель. В основе – реструктуризация амбулаторной медицинской помощи с организацией на базе головных поликлиник округов межполиклинических центров, консультативно-диагностических, реабилитационных отделений и центров специализированного курсового амбулаторного лечения (СКАЛ); развитие сети дневных стационаров, центров амбулаторной хирургии, определение технологии взаимодействия между всеми структурными подразделениями амбулаторной и стационарной служб и т. д. [10].

С 2006 году в стране началась реализация приоритетного национального проекта «Здоровье». Проект состоял из комплексных мероприятий, отобранных по стратегическим приоритетам развития здравоохранения, и предполагал плавный переход к его реформе, начиная с 2009 года. Реализация происходила по 4 основным направлениям, одно из которых – развитие первичной

медико-санитарной помощи: повышение оплаты труда медицинских работников первичного звена здравоохранения, в частности врачей общей (семейной) практики, участковых врачей-терапевтов, участковых врачей-педиатров и медицинских сестер, работающих с ними; врачей, фельдшеров и медицинских сестер скорой медицинской помощи; фельдшеров, акушеров и медицинских сестер ФАП; оснащение амбулаторно-поликлинических учреждений и станций скорой помощи современным оборудованием и автотранспортом; увеличение подготовки врачей на курсах повышения квалификации и переподготовки; усиление профилактической составляющей медицинской помощи: иммунизация населения и расширение Национального календаря профилактических прививок, выявление и лечение инфицированных ВИЧ, гепатитами В и С; диспансеризация и углубленные медицинские осмотры населения, в том числе работающих во вредных и опасных условиях труда, диспансеризация детей сирот и детей, находящихся в трудной жизненной ситуации; обследование новорожденных на галактоземию, муковисцидоз, фенилкетонурию, адреногенитальный синдром, врожденный гипотиреоз и проведение аудиологического скрининга.

Главная цель ПНП «Здоровье» – улучшение здоровья населения. Реализация его показала определенные положительные результаты. Однако основное внимание в большей степени было уделено закупкам дорогостоящего оборудования: вложения в развитие первичной медицинской помощи и профилактики – наиболее эффективные меры улучшения здоровья населения – составили всего 60% всех средств; вложения в решение ключевых проблем здравоохранения (увеличение оплаты труда медицинских работников и повышение их квалификации), от которых определяющим образом зависит эффективность системы здравоохранения, оказались малы [11].

Современный этап развития амбулаторно-поликлинической помощи

В настоящее время процесс структурно-функциональной реорганизации отрасли продолжается. В разных регионах осуществляются процессы преобразований в здравоохранении: внедрение одноканального финансирования, введение стандартов и новых методов оплаты медицинской помощи, создание новых организационно-правовых форм учреждений здравоохранения. Проводятся исследования, направленные на обновление работы системы здравоохранения на основе увеличения амбулаторно-поликлинической помощи населению [12,13].

Правительство РФ постановлением от 19.05.2007 г. № 296 утвердило направления преобразований в рамках федерального пилотного проекта – правила финансирования расходов на его реализацию и перечень участвующих в нем регионов (2007) [14]. В числе основных направлений модернизации – осуществление на уровне амбулаторно-поликлинических учреждений частичной аккумуляции средств, предназначенных для оплаты других видов медицинской помощи (система фондодержания). Пилотный проект рассматривался как эксперимент, который позволил бы получить ответы на вопрос о направлениях преобразований в системе финансирования здравоохранения в масштабах всей страны, как способ выявления возни-

кающих проблем. Это направление проекта реализуется в 11 регионах (Белгородской, Владимирской, Калужской, Тверской, Вологодской, Томской, Калининградской, Ленинградской областях, Хабаровском крае, Республике Чувашия, Татарстане). Амбулаторно-поликлинические учреждения этих регионов становятся держателями средств не только на собственную деятельность, но и на другие виды медицинской помощи, оказываемые прикрепленному населению. Для этого вводится подушевой принцип оплаты амбулаторной помощи. В состав норматива подушевого финансирования входят часть расходов на стационарную помощь, консультации специалистов и исследования в других медицинских учреждениях. За основу взят вариант частичного фондодержания, при котором поликлиника несет финансовые риски в ограниченных масштабах.

В столичном здравоохранении в последние годы также произошли существенные изменения: с 1 июля 2012 года начала действовать трехуровневая система оказания амбулаторно-поликлинической помощи взрослым, в которую входят амбулаторно-поликлинические учреждения (первичная помощь населению), амбулаторные центры (специализированная медико-санитарная помощь) и консультативно-диагностические отделения и центры – структурные подразделения стационаров. Цель введения трехуровневой системы оказания медпомощи – повышение качества и доступности амбулаторно-поликлинической помощи. В соответствии с государственной программой «Развитие здравоохранения города Москвы (Столичное здравоохранение)» (2013) должна измениться структура амбулаторно-поликлинического звена, в результате чего пациенты смогли бы в рамках одного учреждения получить консультативную и лечебно-диагностическую помощь специалистов разных профилей, на 30% сократить административный аппарат, получить дополнительные средства на оплату труда медиков [15].

Предполагается, что реорганизация позволит проводить и контролировать полноценное законченное лечение, поскольку его оплата будет проходить как оплата по «законченному случаю», когда пациенту будут проведены все необходимые исследования и назначено лечение «с последующим улучшением здоровья».

Заключение

Вполне естественно, введение трехуровневой системы амбулаторно-поликлинической помощи вызывает противоречивые мнения. Многие оппоненты считают, что возникают новые проблемы, как для медицинских работников, так и для больных. Несомненно, становление трехуровневой системы амбулаторно-поликлинической помощи будет корректироваться и совершенствоваться, ориентируясь на замечания и предложения заинтересованных сторон.

Однако опыт развития здравоохранения показывает, что акцент на первичной медико-санитарной помощи с определением приоритета роли участкового терапевта является положительной и вполне обоснованной тенденцией, как со стороны оптимизации лечебного процесса, так и с точки зрения экономической целесообразности. Безусловно, помимо организационных вопросов следует обратить внимание и на проблему наличия квалифицированных кадров участковой терапевтической службы.

Список литературы

1. Стародубов В.И. Прогноз развития систем здравоохранения Российской Федерации [Журнал] // Менеджер здравоохранения. - 2004 г. - Т. 2. - стр. 4-10.
2. Логинова Е.А., Дерябина В.Л., Копыт Н.Я. и др. Руководство по социальной гигиене и организации здравоохранения [Книга] / Под ред. Лисицына Ю.П. - М : Медицина, 1987. - Т. 2 : стр. 464.
3. Ettelt S., Nolte E., Mays N. et al. Основы политики. Медицинская помощь вне стационара. Получение общеврачебной и специализированной медицинской помощи в восьми странах [Книга]. - М : Реал Тайм, 2009 г. - 96.
4. Ройтман М.П., Линденбратен А.Л. От нового хозяйственного механизма в здравоохранении к обязательному медицинскому страхованию [Журнал] // Проблемы социальной гигиены и история медицины. - 1996 г. - Т. 1. - стр. 30-36.
5. Щепин О.П., Дмитриева Н.В., Коротких Р.В. Теоретические и организационные аспекты первичной медико-санитарной помощи в России [Журнал] // Проблемы социальной гигиены и история медицины. - 1996 г. - Т. 2. - стр. 3-11.
6. Проценский Б.М. Организационно-экономические механизмы совершенствования консультативно-диагностической помощи населению // Автореф. дис. ... канд. мед. Наук. - М : , 2004 г. - стр. 24.
7. Щепин О.П., Овчаров В.К. Организационный и методический подход к работе врача общей практики (семейного врача) [Журнал] // Семейная медицина. - 1998 г. - Т. 2. - стр. 2-7.
8. Горбунков В.Я. Организационно-экономическое обоснование стационарозамещающих форм хирургической помощи // Автореф. дис. д-ра мед. Наук. - М : , 2003 г. - стр. 48.
9. Щепин В.О. Структурно-функциональные преобразования в системе лечебно-профилактической помощи населению РФ // Бюлл. НИИ им. Н.А. Семашко. Тематич. вып. - 2000 г. - стр. 89-92.
10. Ханкоев И.М. Научное обоснование и разработка средств оптимизации системы медицинской помощи населению крупного города // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М : , 2001 г. - стр. 48.
11. Хальфин Р.А. Уроки приоритетного национального проекта «Здоровье» [Раздел книги] // Общественное здоровье и здравоохранение. Национальное руководство / Под ред. Стародубова В.И. Щепина О.П. - М : , 2013.
12. Селезнева Е.В., Шейман И.М., Шишкин С.В. Содержание организационно-экономических инноваций и их соответствие задачам повышения эффективности использования ресурсов [Книга] // Попович Л.Д., Потапчик Е.Г., Салахутдинова Е.В., Селезнева Е.В., Шейман И.М., Шишкин С.В. Модернизация здравоохранения: новая ситуация и новые задачи / Под ред. И.М. Шеймана, С.В. Шишкина. - М.: Издательство «Дело» РАНХ, 2010. - С. 11-40.
13. Щепин В.О., Миргородская О.В. Структурный анализ сети учреждений амбулаторно-поликлинической помощи в Российской Федерации [Журнал] // Проблемы социальной гигиены. Здравоохранения и истории медицины. - 2012 г. - Т. 6. - стр. 26-31.
14. Постановление Правительства РФ от 19.05.2007 г. № 296 «Об утверждении финансирования в 2007 г. расходов на реализацию в субъектах РФ пилотного проекта, направленного на повышение качества услуг в сфере здравоохранения и перечня субъектов РФ, участвующих в его реализации».
15. Государственная программа г. Москвы на среднесрочный период (2012-2016 гг.) «Развитие здравоохранения г. Москвы (Столичное здравоохранение)», утвержденная Постановлением Правительства Москвы от 22.02.2012г. № 64-ПП, от 28.05.2013 г. № 331-ПП.

References

1. Starodubov V.I. Prognoz razvitiya sistem zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii [Zhurnal] // Menedzher zdravoohraneniya. - 2004 g. - T. 2. - str. 4-10.
2. Loginova E.A., Derjabina V.L., Kopyt N.Ja. i dr. Rukovodstvo po social'noj gigiene i organizacii zdravoohraneniya [Kniga] / Pod red. Lisicya Ju.P. - M : Medicina, 1987. - T. 2 : str. 464.
3. Ettelt S., Nolte E., Mays N. et al. Osnovy politiki. Medicinskaja pomoshh' vne stacionara. Poluchenie obshhevračebnoj i specializirovannoj medicinskoj pomoshhi v vos'mi stranah [Kniga]. - M : Real Tajm, 2009 g. - 96.
4. Rojtmán M.P., Lindenbraten A.L. Ot novogo hozjajstvennogo mehanizma v zdravoohraneni k objazatel'nomu medicinskomu strahovaniju [Zhurnal] // Problemy social'noj gigieny i istorija mediciny. - 1996 g. - T. 1. - str. 30-36.
5. Shhepin O.P., Dmitrieva N.V., Korotkih R.V. Teoreticheskie i organizacionnye aspekty pervichnoj mediko-sanitarnej pomoshhi v Rossii [Zhurnal] // Problemy social'noj gigieny i istorija mediciny. - 1996 g. - T. 2. - str. 3-11.
6. Proshhenskij B.M. Organizacionno-jekonomicheskie mehanizmy sovershenstvovaniya konsul'tativno-diagnosticheskoy pomoshhi naseleniju // Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. - M : , 2004 g. - str. 24.
7. Shhepin O.P., Ovcharov V.K. Organizacionnyj i metodicheskij podhod k rabote vracha obshhej praktiki (semejnego vracha) [Zhurnal] // Semejnaja medicina. - 1998 g. - T. 2. - str. 2-7.
8. Gorbunkov V.Ja. Organizacionno-jekonomicheskoe obosnovanie stacionarozameshchajushhih form hirurgicheskoy pomoshhi // Avtoref. dis. d-ra med. nauk. - M : , 2003 g. - str. 48.
9. Shhepin V.O. Strukturno-funkcional'nye preobrazovaniya v sisteme lečebno-profilakticheskoy pomoshhi naseleniju RF // Bjull. NII im. N.A Semashko. Tematich. vyp. - 2000 g. - str. 89-92.
10. Hankoev I.M. Nauchnoe obosnovanie i razrabotka sredstv optimizacii sistemy medicinskoj pomoshhi naseleniju krupnogo goroda // Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. - M : , 2001 g. - str. 48.
11. Hal'fin R.A. Uroki prioritetnogo nacional'nogo proekta «Zdorov'e» [Razdel knigi] // Obshhestvennoe zdorov'e i zdravoohranenie. Nacional'noe rukovodstvo / Pod red. Starodubova V.I. Shhepina O.P. - M : , 2013.
12. Selezneva E.V., Shejman I.M., Shishkin S.V. Soderzhanie organizacionno-jekonomicheskikh innovacij i ih sootvetstvie zadacham povysheniya jeffektivnosti ispol'zovaniya resursov [Kniga] // Popovich L.D., Potapchik E.G., Salahutdinova E.V., Selezneva E.V., Shejman I.M., Shishkin S.V. Modernizacija zdravoohraneniya: novaja situacija i novye zadachi / Pod red. I.M. Shejmana, S.V. Shishkina. - M.: Izdatel'stvo «Delo» RANH, 2010. - S. 11-40.
13. Shhepin V.O., Mirgorodskaja O.V. Strukturnyj analiz seti uchrezhdenij ambulatorno-poliklinicheskoy pomoshhi v Rossijskoj Federacii [Zhurnal] // Problemy social'noj gigieny. Zdravoohraneniya i istorii mediciny. - 2012 g. - T. 6. - str. 26-31.
14. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 19.05.2007 g. № 296 «Ob utverzhdenii finansirovaniya v 2007 g. rashodov na realizaciju v sub#ektah RF pilotnogo proekta, napravlennogo na povyshenie kachestva uslug v sfere zdravoohraneniya i perechnja sub#ektov RF, uchastvujushhih v ego realizacii».
15. Gosudarstvennaja programma g. Moskvy na srednesrochnyj period (2012-2016 gg.) «Razvitie zdravoohraneniya g. Moskvy (Stolichnoe zdravoohranenie)», utverzhdenaja Postanovleniem Pravitel'stva Moskvy ot 22.02.2012g. № 64-PP, ot 28.05.2013 g. № 331-PP.



ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ (ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ)

Подробно с правилами для авторов и примерами оформления библиографии можно ознакомиться на сайте журнала «Исследования и практика в медицине» www.rpmj.ru

Статьи, оформленные не в соответствии с данными правилами, не принимаются и не рецензируются.

Статьи направлять по адресу:
125284, Москва,
2-й Боткинский проезд, д.3
Редакция журнала
«Исследования и практика
в медицине»



www.rpmj.ru

Опубликованию в журнале подлежат только статьи, ранее не публиковавшиеся в других изданиях. Не допускается направление в редакцию работ, которые отправлены в другие издания.

Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ к изданию научной литературы.

1. Статьи принимаются редакцией к рассмотрению только с направительным письмом от учреждения, в котором работают авторы, в адрес главного редактора журнала.

2. Статьи следует высылать по электронной почте в формате MS Word с приложением сканированных копий направительного письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (*.pdf). Печатный экземпляр рукописи, подписанной автором (ами), и оригинал направительного письма высылаются по почте в адрес редакции.

3. Оформление первой страницы:

- название статьи;
- инициалы и фамилия автора (авторов);
- наименование учреждения (учреждений), в котором (которых) была выполнена работа с указанием ведомственной принадлежности (Минздрав России, РАН и т. п.); затем, через запятую указываются город, где расположено учреждение и страна;
- рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов;
- сведения «Для корреспонденции». Указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывается первым.

4. Название статьи должно быть кратким и информативным.

В заглавии статьи не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, биологически активных добавок к пище, продуктов, средств по уходу, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т. п.

5. На отдельной странице размещается резюме (аннотация) статьи на русском языке объемом до 1500 знаков с пробелами и ключевые слова (не более 8) в порядке значимости. Резюме является независимым от статьи источником информации. Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Резюме является кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должно отражать основное содержание статьи, следовать логике изложения материала и описания результатов в статье с приведением конкретных данных.

• Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: Цель, Материалы и методы, Результаты и Заключение. Все разделы должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

• Для остальных статей (обзор, в помощь врачу, обмен опытом и др.) – резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

6. Требования к оформлению текста статьи.

Формат листа – А4, шрифтом Times New Roman, кеглем 12, межстрочный интервал – 1,5. Формат документа при отправке в редакцию – *.doc или *.docx.

- Объем статей: не более 15 страниц – для оригинальной, 20 – для обзора литературы, 12 – для лекций, 8 – для клинического наблюдения.

- При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название – МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

7. Литература. Библиографические ссылки в тексте статьи располагаются в квадратных скобках в порядке цитирования автором (не по алфавиту!) в строгом соответствии с приставленным списком литературы. В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы – не более 60, в лекциях и других материалах – до 15. К статье прилагаются 2 списка литературы в виде отдельного файла.

Основной список литературы (Литература).

Все источники оформляются в соответствии с форматом Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

В списке литературы указывается:

- при цитировании статьи в журнале – фамилии и инициалы авторов (если авторов семь и более, то указывают первых шесть авторов и ставят «и др.» в русских статьях или «et al.» – в английских), полное название ста-

ть, сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год, том, номер, страницы (первая и последняя);

- при цитировании книжного издания (книги, монографии, материалов конференций и др.) – фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания.

Второй список литературы (References) является полным аналогом списка литературы с источниками на русском языке, в котором библиография на русском языке должна быть представлена латинскими буквами (транслитерация). Транслитерация имен авторов и названий журнала/книжного издания проводится на сайте <http://www.fotosav.ru/services/transliteration.aspx>.

8. К статье прилагается минимальное количество иллюстративного материала в виде таблиц и рисунков (фотографий, рисунков, рентгенограмм, графиков и т. д.). Местоположение

иллюстрации указывается автором в тексте статьи путем установки ссылки на таблицу или рисунок. Нумерация иллюстративного материала ведется в порядке упоминания (Пример: рисунок 1, рисунок 2 и т. д., таблица 1, таблица 2 и т. д.).

9. Редакция оставляет за собой право отбора материалов для опубликования, редактирования, сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

10. Присланные рукописи обратно не возвращаются.

11. Плата с аспирантов и соискателей за публикацию статей не взимается.

Извещение	Форма №ПД-4 ООО «КВАЗАР» наименование получателя платежа 7720500514 ИНН получателя платежа в ООО КБ «МИЛБАНК» г. Москва 40702810000000001059 номер счета получателя платежа БИК 044579304 наименование банка получателя платежа 30101810900000000304 Номер кор./сч. банка получателя платежа 30101810900000000304 Исследования и практика в медицине с №1 по № 4 (подписка на журнал) наименование платежа Ф.И.О. плательщика Адрес плательщика Сумма платежа 4000 руб. 00 коп. Итого _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп. « ____ » _____ 20 г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен. Подпись плательщика _____
	Кассир



ИРВИН 2

ПОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, МЕДИЦИНСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ И ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Компания «ИРВИН 2» специализируется на поставках лекарственных средств, медицинского оборудования и изделий медицинского назначения в лечебно-профилактические и аптечные учреждения Москвы, Московской области и других регионов Российской Федерации:

- поставляет лекарственные средства для нужд отрасли здравоохранения и обеспечения льготных категорий граждан;
- принимает активное участие в федеральных, региональных программах и в развитии действующих программ лекарственного обеспечения;
- поддерживает социальные инициативы, благотворительные и образовательные проекты регионов.

Компания ИРВИН 2 на фармацевтическом рынке России — 12 лет. Входит в ТОП-20 крупнейших оптовых дистрибьюторов фармацевтической продукции в России. Компания ИРВИН 2 является надежным партнером на российском фармацевтическом рынке, что достигнуто благодаря:

- фокусу на сегменте стационарной и специализированной медицинской помощи;
- большому опыту работы на фармацевтическом рынке;
- квалифицированным специалистам;
- современной логистике;
- современным и инновационным технологиям

Компания ИРВИН 2 входит в состав группы компаний ФармЭко — российский высокотехнологичный холдинг отрасли здравоохранения, осуществляет деятельность по всей территории России. Группа компаний работает во всех основных сегментах фармацевтической отрасли, в частности:

- строительство объектов социальной сферы и изготовление конструкций «Чистых помещений»;
- производство/упаковка лекарственных препаратов и дезинфицирующих средств;
- исследования по созданию инновационных лекарственных препаратов;
- дистрибуция лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения, включая поставки по государственным программам льготного лекарственного обеспечения.

115230, г. Москва,
1-й Нагатинский проезд, д. 10, стр. 1,
бизнес-центр Ньютон Плаза, 17 этаж.
Тел/факс +7 (495/499) 800-77-87
Электронная почта: irwin2@irwin2.ru

www.irwin2.ru

Сиофор® метформин

500 мг · 850 мг · 1000 мг

**В моно- и комбинированной терапии
сахарного диабета 2 типа
у взрослых и детей с 10 лет¹**

**Не стимулирует секрецию
инсулина и не приводит
к гипогликемии^{1*}**

**Благоприятно воздействует
на липидный обмен¹**



КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА¹

1. Инструкции по применению препарата Сиофор® от 13.04.2012 и 16.04.2012

2. «Medicus Pharmacie Awards 2013» Почётная премия «Выбор врача» Сиофор® 1-е место в номинации «Проверенный бестселлер в лечении диабета»

* В монотерапии

Торговое название: Сиофор®. **Международное непатентованное название:** метформин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой. **Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, при неэффективной диетотерапии и физических нагрузках. У взрослых препарат Сиофор® можно применять в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими средствами и инсулином. У детей старше 10 лет препарат Сиофор® можно применять в виде монотерапии или в комбинации с инсулином. **Противопоказания:** гиперчувствительность к метформину или вспомогательным компонентам препарата; диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома; почечная недостаточность или нарушение почечной функции (клиренс креатинина < 60 мл/мин); острые состояния, способные оказать негативное влияние на функцию почек, например, дегидратация, тяжелое инфекционное заболевание; внутрисосудистое введение йодсодержащего контрастного вещества; острые или хронические заболевания, способные вызвать тканевую гипоксию, например, сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок; печеночная недостаточность; лактоацидоз (в том числе, в анамнезе); беременность, период грудного вскармливания; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал в сутки); детский возраст до 10 лет. **С осторожностью применять:** в детском возрасте от 10 до 12 лет и у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу (повышенная опасность развития лактоацидоза). **Способ применения и дозы.** Внутрь. Доза и режим приема препарата, а также продолжительность лечения устанавливаются лечащим врачом в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови. Рекомендуемая начальная доза для взрослых составляет 500 мг 1-2 раза в сутки во время или после еды. Через 10-15 дней после начала приема препарата возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови до средней суточной дозы 1500-2000 мг. Максимальная доза составляет 3000 мг в сутки в 3 приема. Препарат Сиофор® можно комбинировать с инсулином для улучшения гликемического контроля. Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу препарата Сиофор® подбирают с учетом концентрации креатинина в плазме крови. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек. Стандартная начальная доза для детей в возрасте 10-18 лет составляет 500 мг 1 раз в сутки во время или после еды. Максимальная доза для детей составляет 2000 мг в сутки в 2-3 приема. **Побочное действие.** Со стороны нервной системы: нарушение вкуса. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, потеря аппетита, «металлический» привкус во рту. Со стороны кожных покровов: кожные реакции, например, зуд, крапивница. Со стороны обмена веществ: лактоацидоз (требует прекращения лечения). При длительном применении наблюдается уменьшение всасывания витамина B12 и снижение его концентрации в плазме крови. Это следует учитывать при наличии у больного мегалобластной анемии. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: обратимые нарушения функции печени, выражающиеся в повышении активности «печеночных» трансаминаз, или гепатит, проходящие после прекращения приема метформина. Одновременное применение не рекомендуется с алкоголем и этанолсодержащими препаратами (особенно на фоне голодания или нарушения питания, а также печеночной недостаточности).

Условия отпуска: по рецепту.

Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению (от 13.04.2012 и 16.04.2012).
Информация для специалистов здравоохранения.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>