

ISSN: 2409-2231

ISSN: 2410-1893



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

RESEARCH'n PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 3. №3

2016

Москва / Moscow

№1*

*Первый российский аналог соматостатина

Октреотид • депо

Комбинированная терапия кастрационно-резистентного рака
предстательной железы¹

Будь уверен!

Эффективность и безопасность
Октреотид-депо доказана клиническими
исследованиями, подтверждена практикой

60%*

снижение
уровня ПСА²

88%*

отсутствие
прогрессирования
заболевания
в течение 8 мес.²

80%*

уменьшение или
отсутствие болевого
синдрома²

85%*

объективный
положительный ответ
на лечение¹

Способ применения и дозы: Октреотид-депо 20 мг
в/м 1 раз в 28 дней в комбинации с
дексаметазоном: 4 мг в сутки в течение месяца,
далее 2 мг в сутки в течение 2-х недель, далее 1 мг
в сутки (поддерживающая доза)

* – % количества пациентов.

1. А.Д. Каприн, Н.Ю. Добровольская, Р.А. Гафранов, С.В. Фастовец ФГУ «Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий». Новая медицинская технология: "Октреотид-депо в комбинированной терапии больных с гормонорезистентным раком предстательной железы". Москва. 2009

2. И.Г. Русаков, А. А. Грицкевич «Современное представление о лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы». Журнал «Практическая онкология» т. 13 №3, 2012/

Д.И. Ганов, С.А. Варламов «Лечение кастрационно-резистентного метастатического рака предстательной железы. Опыт применения». Алтайский государственный медицинский университет. Алтайский филиал РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН г. Барнаул 2012 г.



АО ФАРМ-СИНТЕЗ
121357, Москва, улица Верейская, 29, 134
Тел.: (495) 796-94-33, факс: (495) 796-94-34
E-mail: info@pharm-sintez.ru
www.pharm-sintez.ru



**Ф А Р М
С И Н Т Е З**

РУ №ЛС-001945-03811

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ РАДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Дорогие друзья!



«Клинический опыт и новейшие мировые разработки доказывают – с онкологическими заболеваниями можно и нужно бороться. Успех лечения во многом определяется стадией развития заболевания. Чем раньше будет поставлен диагноз, тем больше шансов полностью восстановить здоровье. Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена Минздрава России является ведущей онкологической клиникой в стране. Мы располагаем современными методиками диагностики заболевания любой стадии, высокотехнологичным оборудованием для проведения щадящей лучевой терапии. В институте одна из сильнейших хирургических школ, а наши специалисты первыми в России начали делать операции по удалению опухолей с сохранением органов. Объединившись с Медицинским радиологическим научным центром и научно-исследовательским институтом Урологии, мы расширили спектр наших возможностей, предлагая пациентам наиболее эффективные комплексные решения в борьбе с болезнью.

Совместно с ведущими экспертами мы используем методики различных научных школ для достижения наилучших результатов в каждом конкретном случае.

Я искренне желаю вам крепкого здоровья, но если вы заболели, приходите к нам! Мы сделаем все возможное, чтобы вернуть вас к полноценной жизни!»

Андрей Каприн,
генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России,
директор МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ»
Минздрава России,
член-корреспондент РАН, член-корреспондент РАО,
профессор, доктор медицинских наук.

7
ПРИЧИН

**ЧТОБЫ ВЫБРАТЬ
МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
им. П.А.ГЕРЦЕНА – филиал ФГБУ «НМИРЦ»
Минздрава России (МНИОИ им. П.А Герцена)**



125284, Москва,
2-й Боткинский проезд, д.3
Тел.: +7 (495) 150-11-22
+7 (495) 945-88-55
+7 (495) 945-71-86
E-mail: info@mnoi.ru
www.mnoi.ru

- 1 ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ БОЛЕЕ 100 ЛЕТ
- 2 САМЫЕ СОВРЕМЕННЫЕ НОВЫЕ ЛЕКАРСТВА И ОБОРУДОВАНИЕ
- 3 ОБМЕН ОПЫТОМ С ВЕДУЩИМИ КЛИНИКАМИ МИРА
- 4 КОНСУЛЬТАЦИИ АКАДЕМИКОВ РАН, ПРОФЕССОРОВ
- 5 СОВРЕМЕННАЯ НАУЧНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ БАЗА
- 6 ЩАДЯЩИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ
- 7 ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

RESEARCH'n PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

Produced with the support
of the National Medical Research Radiological Centre
of the Ministry of Health of the Russian Federation

EDITOR-IN-CHIEF

Andrey D. Kaprin,
Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corr. Mem.,
Moscow, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Andrey A. Kostin
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia

EDITOR

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

Kirill M. Nyushko,
Ph.D., Moscow, Russia

Leonid O. Petrov,
Ph.D., Moscow, Russia

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

EXECUTIVE SECRETARY

Yuri V. Samsonov,
Ph.D., Ass Prof, Moscow, Russia

Index 58005
Agency «Rospechat» catalog «STI»
Publisher: «Quasar» LLC

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

EDITORIAL OFFICE

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

Printed by «P-Center»
13, Akademika Koroljova,
129515, Moscow, Russia
Submitted for publication 12.09.2016

EDITORIAL BOARD

Aleksey Yu. Abramov,
Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia
Guzal R. Abuzarova,
Dr. Sci. (Med.), Ass Prof, Moscow, Russia

Boris Ya. Alekseev,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia
Vsevolod N. Galkin,
Dr. Sci. (Med.), Prof, Moscow, Russia

Oleg V. Gridnev,
Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia

Leonid Yu. Morgunov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia

Rainer Rienmueller,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Graz, Austria

Yuri S. Romanko,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia
Victoria V. Romikh, Moscow, Russia

Nadezhda I. Rozhkova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia

Inna A. Tulina,
Ph.D., Moscow, Russia

Mikhail Yu. Val'kov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Arkhangelsk, Russia

Aleksandar M. Vuksanovic,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Beograd, Serbia

Evgeniy A. Yumatov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Petr V. Glybochko,
Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corr. Mem.,
Moscow, Russia

Nikolay G. Goncharov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia

Jie He,
MD, PhD, Beijing, China

Leri Kurashvili,
Dr. Sci. (Med.), Prof, Moscow, Russia

Jochen Neuhaus,
Ph.D., Ass. Prof., Leipzig, Germany

Sergey A. Rodin,
Ph.D., Ass Prof, Stockholm, Sweden

Andrei P. Seltsovskiy,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia

Veronica I. Skvortsova,
Dr. Sci. (Med.), Prof, Moscow, Russia

Translator: Elena A. Kirpa-Ivanova

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:
Andrey D. Kaprin
Andrey A. Kostin
Elena V. Kazmenko



www.rpmj.ru



РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

Выходит при поддержке федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский радиологический центр»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

Нюшко К.М.
к.м.н., Москва, Россия

Петров Л.О.,
к.м.н., Москва, Россия

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Самсонов Ю.В.
к.м.н., доцент, Москва, Россия

Подписной индекс 58005
Агентство «Роспечать»,
Каталог «НТИ»
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 12.09.2016

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Абрамов А.Ю.
д.м.н., Москва, Россия
Абузарова Г.Р.
д.м.н., доцент, Москва, Россия
Алексеев Б.Я.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Вальков М.Ю.,
д.м.н., проф., Архангельск, Россия
Виксанович А.
д.м.н., проф., Белград, Сербия
Галкин В.Н.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Гриднев О.В.
д.м.н., Москва, Россия
Моргунов Л.Ю.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Райенмюллер Р.
д.м.н., проф., Грац, Австрия
Рожкова Н.И.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Романко Ю.С.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Ромих В.В.,
Москва, Россия
Тулина И.А.,
к.м.н., Москва, Россия
Юматов Е.А.
д.м.н., проф., Москва, Россия

Журнал зарегистрирован
в Роскомнадзоре
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:
Каприн А.Д.
Костин А.А.
Казьменко Е.В.

За достоверность сведений,
указанных в рекламных
объявлениях, ответственность
несут рекламодатели.
Точка зрения редакции может
не совпадать с мнением авторов.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Глыбочко П.В.,
член-корр. РАН, д.м.н., проф.,
Москва, Россия
Гончаров Н.Г.,
д.м.н., проф., Москва, Россия
Родин С.А.
к.м.н., доцент, Стокгольм, Швеция
Неухаус Йохен
д.м.н., проф., Лейпциг, Германия
Сельцовский А.П.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Скворцова В.И.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Курашвили Ю.Б.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Хе Чжи,
д.м.н., проф., Бейджинг, Китай

Переводчик: Кирпа-Иванова Е.А.



www.rpmj.ru



ORIGINAL ARTICLES

Oncology

Pharmacoeconomical research of the use of sorafenib
in malignant tumors

M. Y. Frolov, N. A. Avksentjev, I. G. Rusakov, E. V. Derkach

8

The possibilities of treatment of patients with malignant neoplasms of the female reproductive
system with metastatic brain lesion

A. M. Zaytsev, E. G. Novikova, O. N. Kirsanova, M. I. Kurzhupov, E. A. Potapova

17

Mammology

The Dietary patterns and the risk of breast cancer

L. A. Radkevich, D. A. Radkevich

30

Urology

Prediction backup testicular function in patients with nonobstructive azoospermia

N. G. Kulchenko, A. A. Kostin, Yu. V. Samsonov, G. A. Demyashkin, D. V. Moskvichev

42

Surgery

Cystic degeneration of the duodenum associated with chronic pancreatitis

*A. G. Kriger, A. V. Smirnov, S. V. Berelavichus, D. S. Gorin, N. N. Vetsheva, Ja. I. Nerestjuk,
D. V. Kalinin, A. V. Glotov*

49

REVIEWS

Intraoperative photodynamic therapy for metastatic peritoneal tumors

*E. A. Suleimanov, V. M. Khomyakov, L. G. Serova, L. I. Moskvicheva,
E. V. Filonenko, A. D. Kaprin*

59

Mesenchymal stem cells of adipose tissue: a modern view, the relevance and prospects
of application in plastic surgery

*O. I. Startseva, D. V. Melnikov, A. S. Zakharenko, K. A. Kirillova, S. I. Ivanov,
E. D. Pischikova, G. E. Dashtoyan*

68

The possibility of HIFU therapy at the present stage

*E. A. Suleimanov, E. V. Filonenko, L. I. Moskvicheva, A. D. Kaprin, A. A. Kostin,
Yu. V. Samsonov, A. R. Isaev*

76

CLINICAL AND
LABORATORY
OBSERVATIONS

Evaluation of the therapeutic efficacy of high-intensity pulsed-periodic laser radiation
(clinical and experimental observations)

*V. V. Sokolov, A. D. Kaprin, A. A. Pankratov, N. M. Lepekhin, Yu. S. Priseko, V. G. Filippov,
M. V. Galyetov, A. V. Khrapov*

83

HEALTH
ORGANIZATION

Professional community as a social mechanism of realization of personnel policy
in health care

O. V. Plotnikova

91

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Онкология

Фармакоэкономическое исследование применения сорафениба при злокачественных новообразованиях

М.Ю.Фролов, Н.А.Авксентьев, И.Г.Русаков, Е.В.Деркач

8

Возможности лечения больных злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы с метастатическим поражением головного мозга

А.М.Зайцев, Е.Г.Новикова, О.Н.Курсанова, М.И.Куржупов, Е.А.Потапова

17

Маммология

Структура питания и риск рака молочной железы

Л.А.Радкевич, Д.А.Радкевич

30

Урология

Прогнозирование резервной функции яичек у пациентов с необструктивной азооспермией

Н.Г.Кульченко, А.А.Костин, Ю.В.Самсонов, Г.А.Демяшкин, Д.В.Москвичев

42

Хирургия

Кистозная трансформация двенадцатиперстной кишки при хроническом панкреатите

А.Г.Кригер, А.В.Смирнов, С.В.Берелавичус, Д.С.Горин, Н.Н.Ветшева, Я.И.Нерестюк, Д.В.Калинин, А.В.Готов

49

ОБЗОРЫ

Интраоперационная фотодинамическая терапия при метастатическом поражении брюшины

Э.А.Сулейманов, В.М.Хомяков, Л.Г.Серова, Л.И.Москвичева, Е.В.Филоненко, А.Д.Каприн

59

Мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани: современный взгляд, актуальность и перспективы применения в пластической хирургии

О.И.Старцева, Д.В.Мельников, А.С.Захаренко, К.А.Кириллова, С.И.Иванов, Е.Д.Пищикова, Г.Э.Даштоян

68

Возможности HIFU-терапии на современном этапе

Э.А.Сулейманов, Е.В.Филоненко, Л.И.Москвичева, А.Д.Каприн, А.А.Костин, Ю.В.Самсонов, А.Р.Исаев

76

ОБМЕН ОПЫТОМ

Оценка лечебной эффективности высокоинтенсивного импульсно-периодического лазерного излучения (экспериментальные и клинические данные)

В.В.Соколов, А.Д.Каприн, А.А.Панкратов, Н.М.Лепёхин, Ю.С.Присеко, В.Г.Филиппов, М.В.Гальетов, А.В.Храпов

83

ОРГАНИЗАЦИЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Профессиональные сообщества как социальный механизм реализации кадровой политики в здравоохранении

О.В.Плотникова

91

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ СОРАФЕНИБА ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

М.Ю.Фролов^{1,2}, Н.А.Авксентьев^{3,4}, И.Г.Русаков⁵, Е.В.Деркач^{4,6}

¹ ФГБОУВО «Волгоградский государственный медицинский университет» (Волгоград, Россия)
400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

² МОО «Ассоциация клинических фармакологов» (Волгоград, Россия)

400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

³ ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» (Москва, Россия)

127006, Москва, Россия, Настасьинский пер., д. 3, стр. 2

⁴ ФГБОУВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ» (Москва, Россия)

119571, Россия, Москва, пр. Вернадского, 84/2

⁵ ГБУЗ «Городская клиническая больница №57 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

⁶ АНО «Центр по оценке технологий в здравоохранении» (Москва, Россия) 117335, Россия, Москва, а/я 88



РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Фармакоэкономическое обоснование применения сорафениба при злокачественных новообразованиях в сравнении с препаратами, входящими в перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан.

Методика исследования. Фармакоэкономическое обоснование применения сорафениба в настоящем исследовании выполнено методом анализа влияния на бюджет. Рассчитаны затраты на лечение с применением сорафениба у гипотетической группы из 100 пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) и дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ), резистентным к радиоактивному йоду. Эти затраты сравнивались с затратами на лечение аналогичной группы из 100 пациентов, при этом для лечения мПКР применялся бевацизумаб (оригинальный или дженерический) в комбинации с интерфероном α , а пациентам с ГЦР и ДРЩЖ препараты за счет программы обеспечения необходимыми лекарственными препаратами (ОНЛП) не назначались. В результате был рассчитан потенциальный экономический эффект от включения сорафениба в перечень ОНЛП.

Результаты. Лечение мПКР дешевле при применении сорафениба в сравнении с бевацизумабом в комбинации с интерфероном α : экономия составляет 592 878 рублей при использовании оригинального бевацизумаба и 274 976 рублей при использовании дженерического бевацизумаба за один пациенто-год. При использовании сорафениба у группы из 100 человек с мПКР, ГЦР и ДРЩЖ, подходящих для лечения сорафенибом, общие расходы составляют более 175 млн рублей, в то время как при применении комбинации оригинального бевацизумаба с интерфероном α – более 204 млн рублей, а при применении комбинации дженерического бевацизумаба с интерфероном α – более 176 млн рублей, при этом в последних двух случаях лечение пациентов с ГЦР и ДРЩЖ не осуществляется. Общий размер годовой экономии бюджета при лечении 100 пациентов составляет более 28,5 млн рублей при учете оригинального бевацизумаба или более 1 млн рублей при учете дженерического бевацизумаба.

Заключение. Включение таргетного препарата сорафениб в перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан является экономически обоснованным. Применение сорафениба вместо комбинации бевацизумаб + интерферон α у больных с мПКР дает возможность высвободить финансовые средства и обеспечить системным лечением пациентов с другими злокачественными опухолями (ГЦК, ДРЩЖ) при одновременном снижении нагрузки на бюджет.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

почечно-клеточный рак, гепатоцеллюлярный рак, рак щитовидной железы, бевацизумаб, интерферон, сорафениб, программа обеспечения основными лекарственными средствами, перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан

Оформление ссылки для цитирования статьи: Фролов М.Ю., Авксентьев Н.А., Русаков И.Г., Деркач Е.В. Фармакоэкономическое исследование применения сорафениба при злокачественных новообразованиях. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(3): 8-16 DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-1

Для корреспонденции

Авксентьев Николай Александрович, советник ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт», научный сотрудник Института социального анализа и прогнозирования ФГБОУВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ»
Адрес: 127006, Россия, Москва, Настасьинский пер., д. 3, стр. 2, e-mail: na@nifi.ru

Информация о финансировании

Не сообщалось.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии влияния третьей стороны на результаты проведенного исследования

Статья поступила 10.06.2016 г., принята к печати 15.08.2016 г.

PHARMACOECONOMICAL RESEARCH OF THE USE OF SORAFENIB IN MALIGNANT TUMORS

M.Y.Frolov^{1,2}, N.A.Avksentjev^{3,4}, I.G.Rusakov⁵, E.V.Derkach^{4,6}

¹ Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia). 1, ploshchad' Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400131, Russia

² Association of clinical pharmacologists (Volgograd, Russia). 1, ploshchad' Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400131, Russia

³ Scientific and research financial institute (Moscow, Russia). 3/2, Nastas'inskii per., Moscow, 127006, Russia

⁴ The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (Moscow, Russia). 84/2, pr. Vernadskogo, Moscow, 119571, Russia

⁵ City clinical hospital №57, of the Department of health of Moscow (Moscow, Russia). 32, ul. 11-ya Parkovaya, Moscow, 105077, Russia

⁶ Center for technology assessment in health care (Moscow, Russia). P.O. Box 88, Moscow, 117335, Russia

ABSTRACT

Purpose. Pharmacoeconomic rationale for the use of sorafenib in malignant tumors in comparison with drugs that are included in the list of pharmaceuticals to provide to certain categories of citizens.

Method of the study. Pharmacoeconomic rationale for the use of sorafenib in this study is made by analyzing the impact on the budget. The calculated costs of treatment with sorafenib at a hypothetical group of 100 patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC), hepatocellular carcinoma (HCC) and differentiated thyroid cancer resistant to radioactive iodine (DCT). These costs were compared with costs of treatment of a similar group of 100 patients, with treatment of MRCC applied bevacizumab (original or generic) in combination with interferon α , and patients with HCC and DCT were excluded from receiving drugs from a program of providing with necessary medicines (PNM). As a result the potential economic effect of the inclusion of sorafenib in the list of PNM was calculated.

Results. Treatment of MRCC is cheaper with the use of sorafenib compared to bevacizumab in combination with interferon α : savings is 592 878 rubles in the original use of bevacizumab and 274 976 rubles in the use of generic bevacizumab for one patient-year. If we use sorafenib in a group of 100 people with MRCC, HCC and DCT suitable for treatment with sorafenib, the overall expenses are more than 175 million rubles, while using the original combination of bevacizumab with interferon α – more than 204 million rubles, and in the application of the generic combination of bevacizumab with interferon α – more than 176 million rubles, while in the two last cases the treatment of patients with HCC and DCT is not carried out. The total amount of annual budget savings in the treatment of 100 patients is more than 28.5 million rubles at the account of original of bevacizumab or more than 1 million rubles in accounting of generic bevacizumab.

Conclusion. The inclusion of the targeted drug sorafenib in the list of pharmaceuticals to provide certain categories of citizens is economically justified. The use of sorafenib, instead of the combination of bevacizumab + interferon- α in patients with MRCC gives us the opportunity to release the funds and provide a systemic treatment of patients with other malignancies (HCC, DCT) while reducing the burden on the budget.

KEYWORDS:

renal cell carcinoma, hepatocellular carcinoma, thyroid carcinoma, bevacizumab, interferon-, sorafenib, program of providing with necessary medicines, list of drugs for provision of certain categories of citizens

The reference formatting for article citation: Frolov M.Y., Avksentjev N.A., Rusakov I.G., Derkach E.V. Pharmacoeconomical research of the use of sorafenib in malignant tumors. Issled. prakt. med. (Research'n Practical Medicine Journal). 2016; 3(3): 8-16 DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-1.

For correspondence:

Nikolay A. Avksentjev – advisor of Scientific and research financial institute; researcher of The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration
Address: 3/2, Nastas'inskii per., Moscow, 127006, Russia

Information about funding

Not reported.

Conflict of interest

The authors declare that there is no third-part influence on the results of the study.

The article was received 10.06.2016, accepted for publication 15.08.2016

В последние десятилетия значительно расширились возможности лекарственной терапии злокачественных опухолей. Появились препараты направленного, целевого действия (таргетные), которые демонстрируют в клинических исследованиях увеличение выживаемости (общей и/или без прогрессирования) у больных с распространенным раком разных локализаций и повышение качества жизни больных. Ряд ученых связывают снижение стандартизированной по возрасту смертности от рака в экономически развитых странах с доступностью инновационных препаратов для населения [1, 2]. Следует признать, что эту закономерность сложно доказать из-за множества процессов и явлений, оказывающих влияние на смертность, тем не менее, аналогичные выводы были сделаны и в ряде исследований с участием пациентов. Так, в датском ретроспективном исследовании было показано, что применение на практике таргетной терапии метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) привело к повышению общей выживаемости больных с 11,5 до 17,2 месяцев, в то время как у пациентов, не получивших таргетных препаратов, выживаемость осталась без изменений [3]. Аналогичные данные были получены в Японии и Швеции [4, 5].

Однако доступность инновационных лекарств часто ограничивается их высокой стоимостью. Значительная часть препаратов для лечения злокачественных опухолей в России в настоящее время финансируется через программу обеспечения необходимыми лекарственными препаратами (ОНЛП). В перечень лекарственных препаратов, которые могут финансироваться за счет программы ОНЛП (далее – перечень для обеспечения отдельных категорий граждан), входят, в том числе, современные дорогостоящие препараты для лечения различных злокачественных новообразований, такие как бевацизумаб, иматиниб, трастузумаб, ритуксимаб, цетуксимаб [6].

Сорафениб – ингибитор протеинкиназы, один из инновационных препаратов таргетного действия, показанный при мПКР, гепатоцеллюлярном раке и местно-распространенном или метастатическом дифференцированном раке щитовидной железы, резистентном к радиоактивному йоду. Эффективность сорафениба при перечисленных выше злокачественных опухолях продемонстрирована в рандомизированных клинических испытаниях (РКИ) и подтверждена систематическими обзорами и мета-анализами [7–14].

Сорафениб рекомендовано назначать в качестве терапии первой линии при мПКР у больных с выраженной сопутствующей патологией (ИБС, артериальная гипертензия, пожилой возраст и др.) и во второй линии после неудачи предшествующей терапии в соответствии с практическими рекомендациями Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) и руководством Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [15, 16].

Кроме того, сорафениб – единственный таргетный препарат, упомянутый клиническими руководствами в качестве средства цитотоксической терапии ГЦР как показавший увеличение выживаемости. Европейская ассоциация по изучению печени (EASL-EORTC) рекомендует сорафениб для стандартной системной терапии ГЦР при сохранной функции печени (класс А цирроза по классификации Child-Pugh (CP)), при распространенных опухолях и опу-

холях, прогрессирующих после локо-региональной терапии. RUSSCO также рекомендует сорафениб в случаях распространенного процесса, не подлежащего оперативному лечению и интервенционным методикам при сохранной функции печени (класс CP A цирроза), в ряде случаев и при циррозе CP B [17, 18]. При этом EASL-EORTC не рекомендует иную системную терапию при ГЦР.

Эффективность сорафениба при ДРЦЖ была показана сравнительно недавно, при этом в систематических обзорах отмечено, что высокая частота нежелательных явлений обуславливает необходимость тщательного отбора пациентов для лечения и тщательной коррекции побочных эффектов сорафениба при его применении при ДРЦЖ [19]. Тем не менее, результаты РКИ уже нашли отражение в практических рекомендациях RUSSCO и в клиническом руководстве NCCN, где сорафениб рекомендован как вариант лечения местно-распространенного или метастатического ДРЦЖ, резистентного к радиоактивному йоду [20, 21].

Сорафениб включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, однако не входит в перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан [22].

Целью настоящего исследования было фармакоэкономическое обоснование применения сорафениба при злокачественных новообразованиях в сравнении с препаратами, входящими в перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Выбор препарата сравнения

В перечень для обеспечения отдельных категорий граждан входит в настоящее время один таргетный препарат для лечения мПКР – бевацизумаб, который применяется по данному показанию в комбинации с интерфероном α в первой линии терапии [15, 16]. Альтернативы сорафенибу в цитотоксической терапии ГЦР нет, сравнение его с малоэффективной системной химиотерапией представляется нецелесообразным. Аналогично, в перечне нет препаратов для системной терапии ДРЦЖ. Таким образом, в качестве препарата сравнения с сорафенибом был определен бевацизумаб в комбинации с интерфероном α для лечения мПКР.

Метод фармакоэкономического обоснования применения сорафениба

Фармакоэкономическое обоснование применения сорафениба в настоящем исследовании было выполнено методом оценки влияния на бюджет. Обоснованием метода послужили упомянутые ранее клинические руководства, которые рекомендуют сорафениб как одну из альтернатив для первой линии терапии мПКР у определенных групп пациентов [15, 16]. Соответственно, часть больных мПКР, которые обеспечиваются лекарственными препаратами в рамках программы ОНЛП, могли бы получать не бевацизумаб + интерферон α , а сорафениб, при условии его включения в перечень лекарственных препаратов для отдельных категорий граждан. В этой ситуации общие затраты на лекарственное обеспечение пациентов являются важным фактором, обосновывающим целесообразность включения препарата в перечень.

Гипотеза исследования

Лечение мПКР сорафенибом требует меньших затрат в сравнении с комбинацией бевацизумаба с интерфероном α , что позволит достичь экономии бюджета программы ОНЛП при условии включения в нее сорафениба. Высвободившиеся средства позволят обеспечить дополнительное лечение пациентам с ГЦР и метастатическим ДРЩЖ, в настоящее время не имеющим возможности получить эффективную терапию за счет программы ОНЛП.

Расчет затрат

В ходе расчета затрат были последовательно реализованы следующие этапы:

1. на основании данных государственного статистического наблюдения определено соотношение пациентов с мПКР, ГЦР и ДРЩЖ, которым показано лечение сорафенибом;
2. рассчитана стоимость пациенто-года лечения мПКР,

ГЦР и ДРЩЖ с использованием сорафениба и мПКР с использованием бевацизумаба в комбинации с интерфероном α ;

3. определены затраты на лечение мПКР с использованием бевацизумаба в комбинации с интерфероном α у соответствующей доли пациентов с мПКР в гипотетической группе из 100 пациентов;

4. определены затраты на лечение мПКР, ГЦР и ДРЩЖ с использованием сорафениба у гипотетической группы из 100 пациентов с учетом структуры заболеваемости, рассчитанной в п. 1;

5. рассчитана разница в затратах на лекарственную терапию в случае использования сорафениба или бевацизумаба в комбинации с интерфероном α .

Мы проводили расчеты на гипотетическую группу из 100 больных, поскольку в открытых источниках не на-

Таблица 1. Сведения о лекарственной терапии, использованные в расчетах
Table 1. Information about drug therapy used in the calculations

Лекарственный препарат	Режим дозирования*
Сорафениб	0,897
Бевацизумаб (в комбинации с интерфероном α)	27
Широта ^о	46
Коэффициент заболеваемости (КЗ) РМЖ – (чел/100 тыс)	73
Общий уровень потребления продуктов (ОУП) (г/чел/день)	2109

*Согласно инструкции по медицинскому применению.

Таблица 2. Цены рассматриваемых лекарственных препаратов
Table 2. Prices of the considered drugs

МНН	Торговое наименование	Форма выпуска	Цена упаковки, руб.
Сорафениб	Нексавар	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, №112	135 172
Бевацизумаб	Авастин	Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 400 мг/16 мл, №1	86 750
Бевацизумаб	Авастин	Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг/4 мл, №1	11 471
Бевацизумаб	Бевацизумаб	Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 400 мг/16 мл, №1	37 806
Бевацизумаб	Бевацизумаб	Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг/4 мл, №1	10 088
Интерферон α -2a	Роферон А	Шприц-тюбик, 3 млн МЕ №1	561

Таблица 3. Стоимость лекарственной терапии с применением рассматриваемых препаратов
Table 3. The cost of drug therapy with the use of considered drugs

Лекарственный препарат	Цикл	Число упаковок на цикл	Стоимость цикла, руб.	Кол-во циклов на год	Стоимость года лечения, руб.
Сорафениб	1 день	1/28 уп. (на 1 сутки)	135 172 / 28 = 4 828	364 ¹	1 757 392
Бевацизумаб оригинальный	2 нед	7 уп. по 100 мг*	7 × 11 471 = 80 297	26	2 087 722
Бевацизумаб дженерический	2 нед	1 уп. 400 мг + 3 уп. по 100 мг*	37 806 + 3 × 10 088 = 68 070	26	1 769 820
Интерферон α	1/3 нед	3 уп. по 3 млн МЕ	3 × 561 = 1 683	156	262 548

*Исходя из средней массы пациента 70 кг.

¹ Для обеспечения сопоставимости периодов циклов здесь и далее 1 год = 52 недели = 364 суток

шли сведений о числе пациентов с мПКР, получающих лечение бевацизумабом с интерфероном α в рамках программы ОНЛП.

Согласно данным статистической отчетности в 2014 г., рак почки был выявлен у 22234 человек (12156 мужчин и 10078 женщин) [23]. Известно, что ПКР составляет около 90% всех случаев рака почки [24], при этом показания к таргетной терапии имеют больные распространенным ПКР, то есть те, у кого рак выявлен уже в IV стадии (20,4% от выявленных злокачественных опухолей почки в 2014 г. [25]) или те, у кого развились метастазы после оперативного лечения (около 30% больных с другими стадиями, по данным [26]). Таким образом, в течение года около 8,9 тыс. пациентов с ПКР в РФ имеют показания к таргетной терапии. На уровне субъекта РФ число больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака почки варьирует от 7 до 1478, и примерно в трети субъектов составляет более 200 человек, поэтому расчет на 100 больных представляется иллюстративным для значительной части регионов России. Кроме того, мы рассчитали потенциальное число дополнительно пролеченных пациентов с ГЦР или ДРЩЖ при разной численности больных, получающих сорафениб вместо комбинации бевацизумаб + интерферон α , что позволяет оценить потенциальные возможности экономии даже при небольшом количестве пациентов.

Численность пациентов, страдающих ГЦР и ДРЩЖ, сравнима с таковой для ПКР: 7252 и 10358 человека в РФ в целом соответственно [23]. Из них только небольшая доля имеет показания к системной таргетной терапии (по нашим расчетам, около 1000 человек с ГЦР и около 300 – с ДРЩЖ, при этом, скорее всего, они не являются участниками программы ОНЛП).

Таким образом, в гипотетической группе из 100 пациентов, подходящих для лечения сорафенибом, 87% страдают мПКР, 10% – ГЦР, 3% – ДРЩЖ.

Расчет затрат на лечение с применением сорафениба (для мПКР, ГЦР и ДРЩЖ) и бевацизумаба в комбинации с интерфероном α (для мПКР) проводился на основе данных о режимах дозирования согласно инструкциям по применению препаратов в предположении о длительности лечения, равной одному году² (табл. 1).

Для расчета затрат были использованы данные о средних ценах лекарственных препаратов при их государственных закупках в Российской Федерации (источник – zakupki.gov.ru) за период с января по июль 2016 г. (табл. 2). При этом в расчет принимались как оригинальный препарат бевацизумаб (торговое наименование Авастин), так и российский дженерик бевацизумаб (торговое наименование Бевацизумаб).

Исходя из представленных в таблице данных, при учете расходов на оригинальный бевацизумаб более экономичным является использование флаконов объемом 4 мл, а для дженерического бевацизумаба – комбинации флаконов объемом 4 мл и 16 мл.

На основании указанных данных была рассчитана стоимость одного цикла для каждого из препаратов (табл. 3). Стоимость применения лекарственных препаратов у одного пациента при использовании сорафениба или бевацизумаба в комбинации с интерфероном α определена как произведение числа циклов за год и стоимости одного цикла:

$$\text{Стоимость}_{\text{Сор}} = \text{Цикл}_{\text{Сор}} \times \text{Кол-воЦикл}_{\text{Сор}};$$

$$\text{Стоимость}_{\text{Бев+Инт}} = \text{Цикл}_{\text{Бев}} \times \text{Кол-воЦикл}_{\text{Бев}} + \text{Цикл}_{\text{Инт}} \times \text{Кол-воЦикл}_{\text{Инт}};$$

где:

Цикл₁ – стоимость одного цикла применения лекарственного препарата i ;

Кол-воЦикл₁ – количество циклов применения лекарственного препарата i за один год.

Общие затраты на применение лекарственных препаратов на гипотетическую группу из 100 пациентов при использовании бевацизумаба в комбинации с интерфероном α рассчитывались по формуле:

$$\text{Затраты}_{\text{Бев+Инт}} = 100 \times \text{мПКР\%} \times \text{Стоимость}_{\text{Бев+Инт}}$$

где:

мПКР% – доля пациентов с мПКР среди всех пациентов с мПКР, ГЦР, ДРЩЖ.

Общие затраты на применение лекарственных препаратов на гипотетическую группу из 100 пациентов при использовании сорафениба рассчитывались по формуле:

$$\text{Затраты}_{\text{Сор}} = 100 \times \text{Стоимость}_{\text{Сор}}$$

Для расчета затрат с использованием сорафениба распределение пациентов по видам рака не требуется, так как изначально рассматриваются только пациенты, подходящие для лечения сорафенибом, а доза лекарственного препарата при всех видах рака является одинаковой.

Наконец, общая экономия от использования сорафениба вместо бевацизумаба в комбинации с интерфероном α рассчитывалась по формуле:

$$\text{Экономия} = \text{Затраты}_{\text{Сор}} - \text{Затраты}_{\text{Бев+Инт}}$$

Все расчеты проводились в программе Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лечение ПКР в течение одного пациенто-года дешевле при применении сорафениба в сравнении с комбинацией бевацизумаб + интерферон α : экономия составляет 592878 рублей на 1 пациента за год при использовании оригинального бевацизумаба и 274976 рублей при использовании дженерического бевацизумаба (рисунок 1).

Затраты на сорафениб при лечении ГЦР и ДРЩЖ совпадают с рассчитанным выше значением, поскольку его режимы применения аналогичны таковому при мПКР. Общие расходы на лечение 100 пациентов, из которых 87 страдают мПКР, 10 – ГЦР и 3 – ДРЩЖ, при использовании сорафениба составят более 175 млн. рублей (табл. 4). В случае применения бевацизумаба в комбинации с интерфероном α в рассматриваемой группе пациентов могут быть пролечены только пациенты с мПКР, то есть 87 из 100 пациентов (остальные 13 пациентов останутся нелеченными), при этом общая величина расходов больше, чем при использовании сорафениба – более 204 млн. рублей при учете оригинального бевацизумаба или более 176 млн. рублей при учете дженерического бевацизумаба.

² Рассчитано как произведение общего числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака почки, доли ПКР среди всех случаев рака почки и суммы долей опухолей, выявленных в стадии IV, и выявленных в стадиях I–III и прогрессирующих после оперативного лечения:
 $22\,234 \times 0,9 \times (0,204 + 0,796 \times 0,30) = 8\,860$.

В результате общий размер экономии при применении сорафениба вместо бевацизумаба в комбинации с интерфероном α на группу из 100 пациентов с мПМКР, ГЦР и ДРЩЖ составляет более 28,5 млн. рублей при учете оригинального бевацизумаба или более 1 млн. рублей при учете дженерического бевацизумаба. При этом в случае использования сорафениба повышается доступность лечения, так как современную, наиболее эффективную терапию получают все 100 больных с мПМКР, ГЦР и ДРЩЖ, а в ситуации с использованием бевацизумаба – только 87 больных с мПМКР.

В случае использования более дешевого интерферона $\alpha 2b$ (торговые наименования Альтевир, Альфарона, Интерфераль, Интрон А, Лайфферон, Реаферон, Реальди-рон), средняя цена государственных закупок которого в период с января по июль 2016 года составила 175 рублей за дозировку, содержащую 3 млн. МЕ активного вещества, сорафениб по-прежнему является более дешевой альтернативой. Хотя общая величина затрат в расчете на один пациент-год на интерферон сокращается до 81 900 рублей, общие затраты на терапию с использованием оригинального бевацизумаба остаются почти на 400 тыс. руб. больше, а при использовании дженерического бевацизумаба почти на 100 тыс. руб. больше, чем при использовании сорафениба.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали наши расчеты, применение сорафениба при ПКР требует меньших затрат, чем использование оригинального или дженерического бевацизумаба в комбинации с интерфероном α . На фармацевтическом рынке доступны и другие препараты для лечения мПМКР в первой линии (сунитиниб, пазопаниб), но ни один из них на момент проведения исследований не включен в программу ОНЛП, которая является важным источником финансового обеспечения лекарственного лечения онкологических больных. В связи с этим, исходя из цели исследования, мы ограничили анализ минимизации затрат сравнением сорафениба

с бевацизумабом в комбинации с интерфероном α .

Сравнительная эффективность сорафениба и бевацизумаба в комбинации с интерфероном α в прямых исследованиях не изучалась. Клиническими руководствами NCCN и RUSSCO сорафениб рекомендуется в качестве первой линии для отдельных групп ранее не леченных пациентов с выраженной сопутствующей патологией – ИБС, артериальная гипертензия, пожилой возраст и др. Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака почки в 2014 г. составлял 61,8 года (60,6 и 63,1 лет для мужчин и женщин соответственно) [23], соответственно, пожилых и больных с сопутствующей патологией должно быть достаточно много.

Имеется не прямое сравнение, в котором сопоставляли эффективность различных таргетных препаратов для лечения метастатического рака почки, в том числе сорафениба и бевацизумаба с интерфероном α , по показателю выживаемости без прогрессирования [27]. Статистически значимых различий между сорафенибом и бевацизумабом в комбинации с интерфероном α обнаружено не было. Важным ограничением непрямого сравнения являются различия в характеристиках пациентов из разных РКИ и подходах к проведению исследований, поэтому не прямое сравнение является оптимальным источником информации о сравнительной эффективности только при отсутствии прямых сравнительных РКИ [28].

С целью корректного сравнения стоимости лекарственного лечения мы рассчитывали затраты на унифицированный период лечения – пациент-год. Очевидно, что для всех таргетных препаратов важным прогностическим фактором стоимости является длительность терапии, которая при метастатическом раке традиционно проводится до прогрессирования опухолевого процесса или развития токсичности, приводящей к прерыванию лечения. В результате возникает экономический парадокс: чем препарат эффективнее, тем длиннее период до прогрессирования, дольше проводится лечение и выше стоимость. При этом на индивидуальном уровне фактическую длительность лечения сложно прогнозировать, так как она зависит от множества факторов, а в разных РКИ длительность лечения зачастую различается в связи с особенностями включенных пациентов. В связи с вышесказанным нам представляется правильным сравнивать стоимость лечения распространенных форм рака разными таргетными препаратами за одинаковые временные промежутки.

Мы не учитывали безопасность лечения в расчете затрат. Непрямых сравнений безопасности сорафениба и комбинации бевацизумаб + интерферон α не проводилось. Спектр нежелательных явлений при обоих подходах к лечению достаточно большой. Для сорафениба наиболее характерны дерматологические и желудочно-кишечные нежелательные явления, а также гипертензия. Применение бевацизумаба с интерфероном α чаще всего ассоциируется с расстройствами желудочно-кишечного тракта, гипертензией, гриппоподобным синдромом, а также с усталостью и головной болью [29]. Коррекция нежелательных явлений, характерных для сорафениба и комбинации бевацизумаба с интерфероном α , не требует больших финансовых затрат. Даже при их учете в стоимости терапии, эти нежелатель-

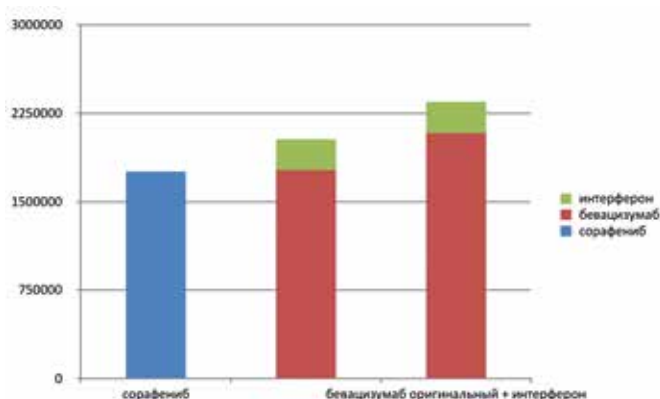


Рисунок 1. Стоимость применения сорафениба и бевацизумаба в комбинации с интерфероном α за один пациент-год лечения (ось ординат – руб.).

Figure 1. The value of the use of sorafenib and bevacizumab in combination with interferon- α for one patient-year of treatment (the y axis – rubles).

Таблица 4. Затраты на 100 пациентов, страдающих различными злокачественными новообразованиями, в текущей ситуации (применение комбинации бевацизумаб + интерферон α) и при включении в программу ОНЛП сорафениба
Table 4. Costs per 100 patients suffering from various malignant neoplasms in the current situation (the use of a combination of bevacizumab + interferon α) and in case of inclusion of Sorafenib in the PNM program

Заболевание	Число пациентов	Затраты, руб. на пациенто-годы		
		Применение комбинации бевацизумаб оригинальный + интерферон α	Применение комбинации бевацизумаб дженерический + интерферон α	Включение в программу ОНЛП сорафениба
мПКР	87	204 473 490	176 816 016	152 893 104
ГЦР	10	Не получают лечения	Не получают лечения	17 573 920
ДРЩЖ	3	Не получают лечения	Не получают лечения	5 272 176
Итого	100	204 473 490	176 816 016	175 739 200

ные явления внесут очень небольшой вклад в общую стоимость лечения на фоне стоимости основной лекарственной терапии. В этой связи в проведенном исследовании затраты на коррекцию нежелательных явлений не учитывались. Тяжелые нежелательные явления (кровотечения, прободения желудочно-кишечного тракта, ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда) имеют место, но слишком редко, чтобы оказать влияние на расходы на уровне группы пациентов. Доказательством этого являются результаты фармакоэкономического моделирования для оценки бевацизумаба, сорафениба и сунитиниба, где расчет затрат выполнялся с позиции службы здравоохранения Великобритании. Доля расходов на нежелательные явления была очень мала, главным образом из-за их небольшой частоты и отсутствия возможности и необходимости лечения многих побочных эффектов, таких как отклонения результатов лабораторных тестов, усталость и пр. [30].

Достоинством сорафениба является возможность его применения, помимо мПКР, при других злокачественных опухолях – ГЦР и ДРЩЖ, при которых больные сейчас не имеют возможности получать эффективную терапию за счет программы ОНЛП. Таким образом, если включить сорафениб в перечень лекарственных препаратов для отдельных категорий граждан и применять у пациентов с мПКР вместо комбинации бевацизумаб + интерферон α, высвободившиеся за счет экономии средства можно направить на лечение больных с ГЦР и метастатическим ДРЩЖ, а также с другими злокачественными заболеваниями. Таким образом, важным следствием проведенных расчетов является демонстрация потенциального увеличения числа пролеченных больных со злокачественными опухолями при одновременном снижении расходов.

Другим достоинством сорафениба, если рассматривать его на предмет целесообразности включения в программу ОНЛП, является таблетированная форма. Сорафениб соответствует критериям препаратов, на которые можно выписывать рецепт и применять в амбулаторных условиях. Напротив, бевацизумаб вводится в медицинской организации (так же, как другие препараты с внутривенным введением) и не предназначен для амбулаторного применения. В оптимальном варианте такие препараты должны финансироваться за счет средств обязательного медицинского страхования, оплачивающего лекарственное лечение в стационарных условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение препарата сорафениб в перечень ОНЛП является экономически обоснованным, так как позволяет повысить доступность современного лечения и пролечить большее количество онкологических пациентов по сравнению с уже включенными в перечень препаратами и при этом дополнительно сэкономить бюджетные средства. Размер экономии при применении сорафениба по сравнению с комбинацией бевацизумаба и интерферона α для лечения ПКР составляет 592 878 рублей на 1 пациента за год при использовании оригинального бевацизумаба и 274 976 рублей при использовании дженерического бевацизумаба. Общий размер экономии бюджета при включении сорафениба в перечень ОНЛП может составить более 28,5 млн. рублей при учете оригинального бевацизумаба или более 1 млн. рублей при учете дженерического бевацизумаба в расчете на 100 пациентов, страдающих рассматриваемыми заболеваниями.

Список литературы

1. Wilking N., Jönsson B. A pan-European comparison regarding patient access to cancer drugs. Karolinska Institutet in collaboration with Stockholm School of Economics Stockholm, Sweden. 2007. 77 p.
2. Wilking N., Jönsson B., Högborg D., Justo N. Comparator Report on Patient Access to Cancer Drugs in Europe. Karolinska Institutet, Stockholm School of Economics, i3 Innovus, Stockholm, Sweden. 2009. 117 p.
3. Soerensen A. V., Donskov F., Hermann G. G., Jensen N. V., Petersen A., Splid H., et al. Improved overall survival after implementation of targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the Danish Renal Cancer Group (DARENCA) study-2. Eur J Cancer. 2014 Feb;50 (3):553–62. doi: 10.1016/j.ejca.2013.10.010.
4. Shinohara N., Obara W., Tatsugami K., Naito S., Kamba T., Takahashi M., et al. Prognosis of Japanese patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma in the era of molecular-targeted therapy. Cancer Sci. 2015 May;106 (5):618–26. doi: 10.1111/cas.12646.
5. Wahlgren T., Harmenberg U., Sandström P., Lundstam S., Kowalski J., Jakobsson M., et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000–2008). Br J Cancer. 2013 Apr 16;108 (7):1541–9. doi: 10.1038/bjc.2013.119.
6. Распоряжение Правительства РФ № 2724-п от 26 декабря 2015 г. «Об утвер-

ждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [Электронный ресурс]. Доступ из «КонсультантПлюс» 27.03.2016 г. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_192036/

7. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M., Szczylik C., Oudard S., Siebels M., for the TARGET study group. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–34. Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa060655>

8. Escudier B., Szczylik C., Hutson T.E., Demkow T., Staehler M., Rolland F., et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1280–9. doi: 10.1200/JCO.2008.19.3342.

9. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M., Szczylik C., Oudard S., Staehler M., et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(20): 3312–8. doi: 10.1200/JCO.2008.19.5511.

10. Negrier S., Jäger E., Porta C., McDermott D., Moore M., Bellmunt J., et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma with and without prior cytokine therapy, a subanalysis of TARGET. *Med Oncol*. 2010;27(3):899–906. doi: 10.1007/s12032-009-9303-z.

11. Thomas L., Lai S.Y., Dong W., Feng L., Dadu R., Regone R.M. Sorafenib in metastatic thyroid cancer: a systematic review. *Oncologist*. 2014 Mar;19(3):251–8. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0362.

12. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378–90. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.

13. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B., Elisei R., Siena S., Bastholt L., et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jul 26;384(9940):319–28. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.

14. Shen C.T., Qiu Z.L., Luo Q.Y. Sorafenib in the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2014 Feb 27;21(2):253–61. doi: 10.1530/ERC-13-0438.

15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 2.2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf

16. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных почечно-клеточным раком. Стр. 273–277. Интернет-портал российского общества клинической онкологии в составе проекта oncology.ru. [Электронный ресурс]. Доступ 20.09.2015. URL: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>

17. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):908–43. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.

18. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных первичным раком печени. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР). Стр. 243–252. Интернет-портал

русского общества клинической онкологии в составе проекта oncology.ru. [Электронный ресурс]. Доступ 20.09.2015. URL: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>

19. Shen C.T., Qiu Z.L., Luo Q.Y. Sorafenib in the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2014 Feb 27;21(2):253–61. doi: 10.1530/ERC-13-0438.

20. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей головы и шеи. Стр. 42–47. Интернет-портал российского общества клинической онкологии в составе проекта oncology.ru. [Электронный ресурс]. Доступ 20.09.2015. URL: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>

21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma. Version 2.2015. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf

22. Распоряжение Правительства РФ № 2724-р от 26 декабря 2015 г. «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [Электронный ресурс]. Доступ из «КонсультантПлюс» 27.03.2016 г. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_192036/

23. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 250 с.

24. Ljungberg B., Campbell S.C., Cho H.Y., Jacqmin D, Lee J.E., Weikert S, et al. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2011;6:615–21. doi: 10.1016/j.eururo.2011.06.049.

25. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2015. 235 с.

26. Athar U., Gentile T.C. Treatment options for metastatic renal cell carcinoma: a review. *Can J Urol*. Available at: 2008;15:3954–66. <http://www.canjurol.com/abstract.php?ArticleID=&version=1.0&PMID=18405442>

27. Mills E.J., Rachlis B., O'Regan C., Thabane L., Perri D. Metastatic renal cell cancer treatments: An indirect comparison meta-analysis. *BMC Cancer* 2009;9:34. doi: 10.1186/1471-2407-9-34.

28. Горяинов С.В., Реброва О.Ю. Непрямые сравнения в оценке медицинских технологий. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011;3:9–12.

29. Eisen T., Sternberg C.N., Robert C., Mulders P., Pyle L., Zbinden S., et al. Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Jan 18;104(2):93–113. doi: 10.1093/jnci/djr511.

30. Thompson Coon J., Hoyle M., Green C., Liu Z., Welch K., Moxham T., et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010 Jan;14(2):1–184, iii-iv. doi: 10.3310/hta14020.

References

1. Wilking N., Jönsson B. A pan-European comparison regarding patient access to cancer drugs. Karolinska Institutet in collaboration with Stockholm School of Economics Stockholm, Sweden. 2007. 77 p.
2. Wilking N., Jönsson B., Högborg D., Justo N. Comparator Report on Patient Access to Cancer Drugs in Europe. Karolinska Institutet, Stockholm School of Economics, i3 Innovus, Stockholm, Sweden. 2009. 117 p.
3. Soerensen A.V., Donskov F., Hermann G.G., Jensen N.V., Petersen A., Splid H., et al. Improved overall survival after implementation of targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the Danish Renal Cancer Group (DARENCA) study-2. *Eur J Cancer*. 2014 Feb;50(3):553–62. doi: 10.1016/j.ejca.2013.10.010.

4. Shinohara N., Obara W., Tatsugami K., Naito S., Kamba T., Takahashi M., et al. Prognosis of Japanese patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma in the era of molecular-targeted therapy. *Cancer Sci*. 2015 May;106(5):618–26. doi: 10.1111/cas.12646.
5. Wahlgren T., Harmenberg U., Sandström P., Lundstam S., Kowalski J., Jakobsson M., et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000–2008). *Br J Cancer*. 2013 Apr 16;108(7):1541–9. doi: 10.1038/bjc.2013.119.
6. The decree of the RF Government No. 2724-R dated December 26, 2015 "On approval of the list of vital and essential medical products by 2016, as well as lists of medical preparations for medical application and the minimum assortment of medical

- preparations necessary for rendering of medical care" [Electronic resource]. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_192036/Accessed:27.03.2016. (In Russian).
7. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M., Szczyluk C., Oudard S., Siebels M., for the TARGET study group. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–34. Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa060655>
8. Escudier B., Szczyluk C., Hutson T.E., Demkow T., Staehler M., Rolland F., et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1280–9. doi: 10.1200/JCO.2008.19.3342.
9. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M., Szczyluk C., Oudard S., Staehler M., et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(20): 3312–8. doi: 10.1200/JCO.2008.19.5511.
10. Negrier S., Jäger E., Porta C., McDermott D., Moore M., Bellmunt J., et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma with and without prior cytokine therapy, a subanalysis of TARGET. *Med Oncol*. 2010;27(3):899–906. doi: 10.1007/s12032-009-9303-z.
11. Thomas L., Lai S.Y., Dong W., Feng L., Dadu R., Regone R.M. Sorafenib in metastatic thyroid cancer: a systematic review. *Oncologist*. 2014 Mar;19(3):251–8. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0362.
12. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378–90. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
13. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B., Elisei R., Siena S., Bastholt L., et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jul 26;384(9940):319–28. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
14. Shen C.T., Qiu Z.L., Luo Q.Y. Sorafenib in the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2014 Feb 27;21(2):253–61. doi: 10.1530/ERC-13-0438.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 2.2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
16. Practical recommendations for drug treatment of patients with renal cell cancer. p. 273–277. The Internet portal of the Russian society of clinical Oncology in the project oncology.ru. Available at: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>. Accessed 20.09.2015. (In Russian).
17. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):908–43. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.
18. Practical recommendations for drug treatment of patients with primary liver cancer. Hepatocellular carcinoma (HCC). p. 243–252. The Internet portal of the Russian society of clinical Oncology in the project oncology.ru. Accessed 20.09.2015. Available at: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/> (In Russian).
19. Shen C.T., Qiu Z.L., Luo Q.Y. Sorafenib in the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2014 Feb 27;21(2):253–61. doi: 10.1530/ERC-13-0438.
20. Practical recommendations for drug treatment of tumors of the head and neck. p. 42–47. The Internet portal of the Russian society of clinical Oncology in the project oncology.ru. Accessed 20.09.2015. Available at: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/> (In Russian).
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma. Version 2.2015. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf
22. Rasporyazhenie Pravitel'stva RF № 2724-r ot 26 dekabrya 2015 g. «Ob utverzhdenii perechnya zhiznennno neobkhodimyykh i vazhneishikh lekarstvennykh preparatov na 2016 god, a takzhe perechnei lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobkhodimyykh dlya okazaniya meditsinskoi pomoshchi». Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_192036/Accessed 27.03.2016. (In Russian).
23. Malignant neoplasms in Russia in 2014. Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow, 2016. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2014.pdf. Accessed 27.03.2016. (In Russian).
24. Ljungberg B., Campbell S.C., Cho H.Y., Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2011;6:615–21. doi: 10.1016/j.eururo.2011.06.049.
25. State of cancer care in Russia in 2014. Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow, 2015. Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2014.pdf> Accessed 27.03.2016. (In Russian).
26. Athar U., Gentile T.C. Treatment options for metastatic renal cell carcinoma: a review. *Can J Urol*. Available at: 2008;15:3954–66. <http://www.canjurology.com/abstract.php?ArticleID=&version=1.0&PMID=18405442>
27. Mills E.J., Rachlis B., O'Regan C., Thabane L., Perri D. Metastatic renal cell cancer treatments: An indirect comparison meta-analysis. *BMC Cancer* 2009;9:34. doi: 10.1186/1471-2407-9-34.
28. Goryajnov S.V., Rebrova O.Yu. Indirect comparisons in health technology assessment. Medical technologies. assessment and choice. 2011;3:9–12.
29. Eisen T., Sternberg C.N., Robert C., Mulders P., Pyle L., Zbinden S., et al. Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Jan 18;104(2):93–113. doi: 10.1093/jnci/djr511.
30. Thompson Coon J., Hoyle M., Green C., Liu Z., Welch K., Moxham T., et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010 Jan;14(2):1–184, iii-iv. doi: 10.3310/hta14020.

Информация об авторах:

Фролов Максим Юрьевич – к.м.н., доцент курса ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУВО «Волгоградский государственный медицинский университет», исполнительный директор МОО «Ассоциация клинических фармакологов»

Авксентьев Николай Александрович – советник ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт», научный сотрудник Института социального анализа и прогнозирования ФГБОУВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ»

Русakov Игорь Георгиевич – д.м.н., профессор, вице-президент Российского общества онкоурологов, заместитель главного врача по онкологической помощи ГБУЗ «Городская клиническая больница №57 Департамента здравоохранения г. Москвы»

Деркач Елена Владимировна – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований ФГБОУВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ», исполнительный директор АНО «Центр по оценке технологий в здравоохранении»

Information about authors:

Maksim Y. Frolov – PhD, docent of the course FID, department of clinical pharmacology and intensive care, Volgograd State Medical University; the Executive Director of the Association of clinical pharmacologists

Nikolay A. Avksentjev – advisor, Scientific and research financial institute; researcher of The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration

Igor G. Rusakov – MD, professor, vice-president of Russian society of Oncourologists; Deputy chief physician at cancer care of «City clinical hospital №57 of Department of health of Moscow»

Elena V. Derkach – PhD, leading researcher of laboratory of evaluation of health care technologies, The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; Executive Director of Center for technology assessment in health care

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ОРГАНОВ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА



А.М.Зайцев, Е.Г.Новикова, О.Н.Кирсанова, М.И.Куржупов, Е.А.Потапова

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

РЕЗЮМЕ

Обзор литературы за последние 10 лет позволяет утверждать, что головной мозг является редкой мишенью метастазирования злокачественных новообразований (ЗНО) женских половых органов. Тем не менее, за последние 20 лет частота вторичного поражения головного мозга выросла в 6,5 раз. Метастазы в головном мозге опухолей половых органов составляют около 5%. Оптимальная тактика лечения внутримозговых метастазов при этом является до сих пор не решенной проблемой: при наличии очагов более 3 см рекомендуется хирургическое лечение с последующим проведением химио- и лучевой терапии; при очагах меньших размеров методом выбора является стереотаксическая радиохирургия головного мозга с последующей химиотерапией.

Цель исследования. Объединение собственного опыта лечения больных раком яичников (РЯ), раком шейки матки (РШМ) и раком эндометрия (РЭ) с метастазами в головном мозге и данных литературы для выработки тактики ведения пациентов с подобными заболеваниями.

Пациенты и методы. В нейрохирургическом отделении МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России с 2007 по 2016 гг. было пролечено 9 больных с метастазами РЯ в головном мозге, 6 больных с метастазами РЭ, 4 больных с метастазами РШМ.

Результаты. Пациенткам проведено микрохирургическое удаление метастатической опухоли из головного мозга с последующим комплексным лечением, на фоне которого достигнута высокая медиана общей выживаемости: у пациенток с метастазами РЯ – 14,0 мес при безрецидивной выживаемости 9,4 мес. Медиана выживаемости пациенток с метастазами РЭ и РШМ оказалась существенно ниже, составив всего 5,4 мес.

Заключение. В статье представлены современные взгляды на проблему лечения пациентов с внутричерепными метастазами злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы. Наш опыт демонстрирует, что проведение комплексного лечения, включающего нейрохирургическое, приводит к увеличению выживаемости больных, обеспечивая удовлетворительное качество жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

метастазы в головном мозге, внутричерепные новообразования, рак яичников, рак эндометрия, рак шейки матки

Оформление ссылки для цитирования статьи: Зайцев А.М., Новикова Е.Г., Кирсанова О.Н., Куржупов М.И., Потапова Е.А. Возможности лечения больных злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы с метастатическим поражением головного мозга. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(3): 17-29. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-2

Для корреспонденции

Кирсанова Ольга Николаевна – младший научный сотрудник отделения нейрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; E-mail: o.n.kirsanova@gmail.com

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 30.03.2016 г., принята к печати 15.08.2016 г.

THE POSSIBILITIES OF TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS OF THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM WITH METASTATIC BRAIN LESION

A.M.Zaytsev, E.G.Novikova, O.N.Kirsanova, M.I.Kurzhupov, E.A.Potapova

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute-Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

ABSTRACT

Literature review over the last 10 years suggests that the brain is a rare target of metastasis of neoplasms of female reproductive system. However, over the past 20 years, incidence of secondary brain damage increased 6.5 times. Genital tumor metastasis in the brain is around 5%. The optimal treatment strategy of intracerebral metastases in this case is still an unsolved problem: the presence of foci of more than 3 cm surgery and then chemotherapy and radiation therapy is recommended; with smaller foci method of choice is a stereotactic brain radiosurgery followed by chemotherapy.

Purpose. The Union of our own experience of treatment of patients with ovarian cancer (OC), cervical cancer (CC) and endometrial cancer (EC) with brain metastases and data from literature to develop the tactics of conducting patients with these diseases.

Patients and methods. The neurosurgical department of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia from 2007 to 2016 we treated 9 patients with metastatic OC in the brain, 6 patients with metastatic ER, 4 patients with metastatic cervical cancer.

Results. Patients received microsurgical removal of metastatic tumors of the brain, followed by complex treatment, so they achieved a high median overall survival: patients with metastatic ovarian cancer - 14.0 months with disease-free survival of 9.4 months. The survival median of patients with metastatic ER and cervical cancer was significantly lower, amounting to only 5.4 months.

Conclusion. The article presents modern views on the problem of treating patients with intracranial metastases of malignant tumors of the female reproductive system. Our experience demonstrates that a comprehensive treatment, including neurosurgery, leads to increased survival of patients, providing a satisfactory quality of life.

KEYWORDS:

brain metastases, intracranial tumors, ovarian cancer, endometrial cancer, cervical cancer

For citation: Zaytsev A.M., Novikova E.G., Kirsanova O.N., Kurzhupov M.I., Potapova E.A. The possibilities of treatment of patients with malignant neoplasms of the female reproductive system with metastatic brain lesion. Issled. prakt. med. (Research'n Practical Medicine Journal). 2016; 3(3): 17-29. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-2

For correspondence:

Olga N. Kirsanova – junior researcher, department of neurosurgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia; E-mail: o.n.kirsanova@gmail.com

Information about funding

No funding of this work has been held.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

The article was received 30.03.2016, accepted for publication 15.08.2016

Метастазирование опухолей представляется одной из важнейших и до конца не решенных проблем современной онкологии. Головной мозг является мишенью метастазирования целого ряда опухолей. Известно, что у 20–40% онкологических больных метастазы в головном мозге развиваются на том или ином этапе болезни, составляя 20–30% всех внутримозговых новообразований [1].

По данным МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, наиболее часто источником метастазирования в головной мозг является рак легкого (34%), рак молочной железы (26%), рак почки (11%), колоректальный рак (7,8%), меланома (9,3%) [2]. Появление внутримозговых метастазов традиционно ассоциируется с плохим прогнозом; так, медиана выживаемости больных без лечения составляет около 4 нед.

Метастазы попадают в головной мозг гематогенным путем, проникая в ткани через периваскулярные пространства Вирхова–Робина. Большинство метастазов локализуется на границе между серым и белым веществом, где диаметр сосудов существенно сужен, что способствует опухолевой эмболии. Также существует предположение, что микрометастазы злокачественных новообразований (ЗНО) из малого таза способны напрямую проникать в кровотоки спинного мозга через сосуды паравертебрального венозного сплетения. Мозговой кровоток омывает преимущественно гемисферы (80%), затем – мозжечок и ствол мозга. Поэтому закономерно, что в 85% случаев внутримозговые метастазы обнаруживаются в больших полу-

шариях, 10–15% – в мозжечке и 3% – в стволе мозга [3]. Внутримозговые метастазы обычно развиваются в виде четко отграниченных округлых узлов, что позволяет проводить условно радикальное хирургическое вмешательство. В то же время метастаз часто окружен зоной отека в результате нарушения гематоэнцефалического барьера в опухоли, что обуславливает выраженную очаговую и общемозговую симптоматику.

Течение заболевания при метастатическом поражении головного мозга часто острое с быстрым возникновением и нарастанием симптомокомплекса поражения церебральных структур, что характерно для инсультного варианта развития опухолей. В целом выделяют общемозговую, очаговую, пароксизмальную, гипертензионно-гидроцефальную симптоматику, редко встречаются менингеальные симптомы [4].

По данным RTOG (The Radiation Therapy Oncology Group) 1997 г., все пациенты с внутримозговыми метастазами делятся на 3 класса (Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors) в зависимости от индекса Карновского, контролируемости первичного заболевания, возраста, наличия экстракраниальных образований, что является самостоятельным фактором прогноза заболевания (табл. 1) [5].

Метастазы опухолей половых органов в головном мозге составляют около 5% среди всех метастазов. Наиболее агрессивным течением из всех опухолей репродуктивной системы обладает рак яичников (РЯ). В Российской Федерации ежегодно РЯ выявляется более чем у 11 тысяч женщин, забо-

Таблица 1. Определение RPA-классов (по RTOG 1997 г.)
Table 1. RPA-class definition (RTOG 1997)

RPA классы Показатели	Класс 1	Класс 2	Класс 3
Индекс Карновского, %	>70	>70	<70
Контролируемость первичного заболевания	Контролируемо	Неконтролируемо	Любой статус
Возраст	<65	>65	Любой
Наличие экстракраниальных метастазов	Нет	Есть	Любой статус

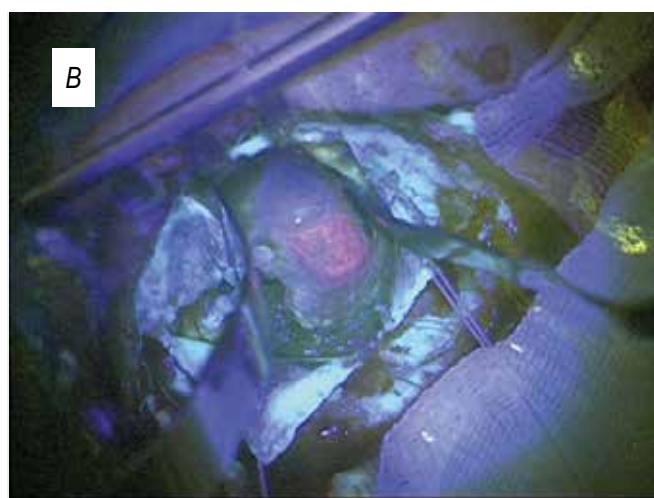
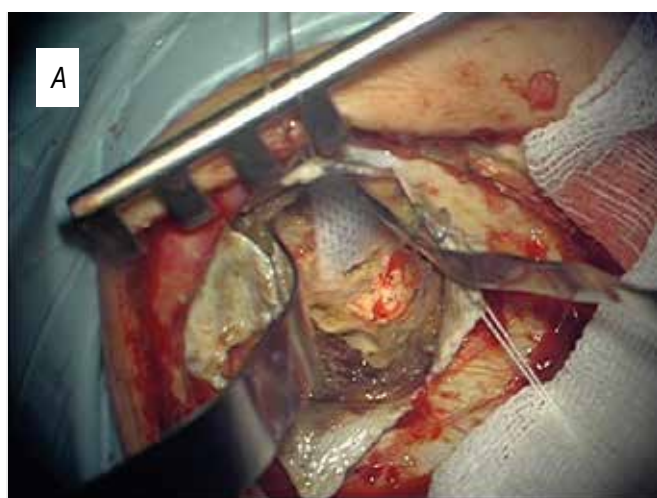


Рис. 1. Внутримозговой метастаз рака яичника: а) вид опухоли при осмотре в белом свете; б) вид опухоли в режиме флуоресцентной диагностики.
Fig. 1. Intracerebral metastasis of ovarian cancer: a) view of the tumor when viewed in white light; b) view of the tumor in the fluorescence diagnostic mode.

леваемость растет, его удельный вес в 2013 г. среди женского населения составил 4,6%, а смертность – 10,1 на 100 000 населения. За последние 10 лет в стране произошел прирост заболевания на 3,39% [6]. В России отмечаются низкие показатели 5-летней выживаемости при РЯ, составляя 36% (для сравнения – 5-летняя выживаемость в США составляет 50%, странах Европейского Союза – 40%) [7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нейрохирургическом отделении МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России с 2007 по 2016 г. было пролечено 9 больных с метастазами рака яичника в головном мозге, 6 больных с метастазами РЭ, 4 больных с метастазами РШМ.

С целью контроля радикальности удаления опухоли

использовался метод флуоресцентной навигации (ФД). Метастазы рака яичника отличаются хорошей флуоресцентной контрастностью опухоль/норма, равной в среднем 12/1, что позволяет выявлять участки повышенного накопления протопорфирина IX при ярком пурпурном свечении в диапазоне длины волны 620–640 нм (рис. 1). У 3 (33,3%) больных интраоперационно проводился сеанс фотодинамической терапии (ФДТ). Во всех наблюдениях для ФД и ФДТ использовался препарат Аласенс (гидрохлорид 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК)), производства ФГУ «ГНЦ НИОПИК» по разработанной в МНИОИ им. П. А. Герцена методике. 5-АЛК является предшественником гема, который, при избыточном введении в организм пациента, вызывает синтез и накопление эндогенного флюорохрома – протопорфирина IX в опухолевых клетках. Всем больным препарат Аласенс вводили путем приема внутрь

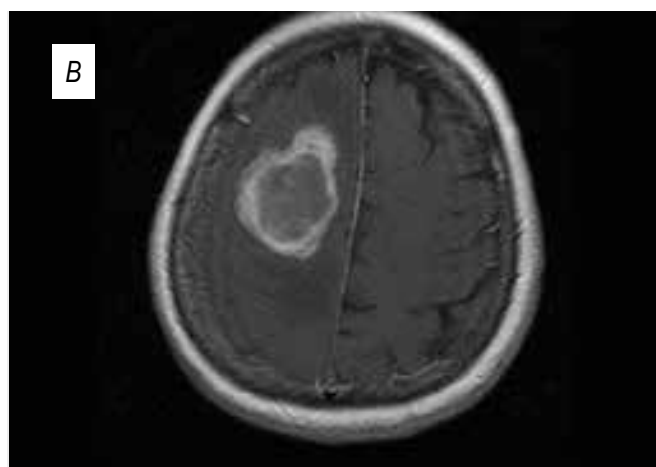
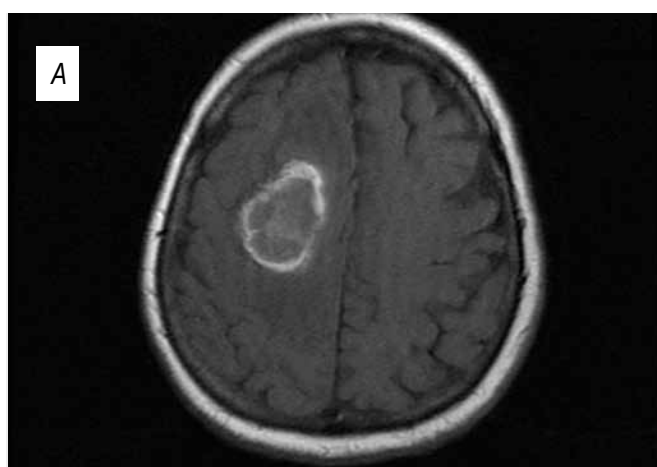


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма пациентки с солитарным метастатическим поражением левой лобной области до операции: а) аксиальная проекция: T1-взвешенное изображение; б) аксиальная проекция: T1-взвешенное изображение с дополнительным контрастным усилением: патологическая ткань, накапливающая контрастное вещество, четко отграничивается от неповрежденной ткани мозга.

Fig. 2. MRI of a patient with a solitary metastatic lesion of the left frontal area before operation: a) axial projection, T1-weighted image; b) axial projection, T1-weighted image with additional contrast enhancement: pathological tissue, accumulating the contrast agent, is clearly delineated from unaffected tissue of the brain.

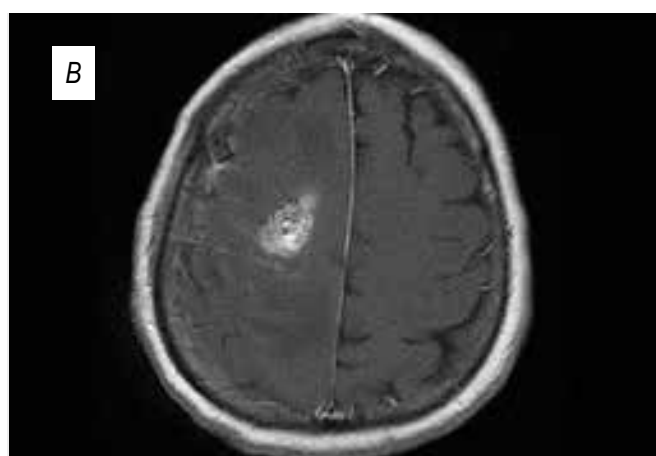
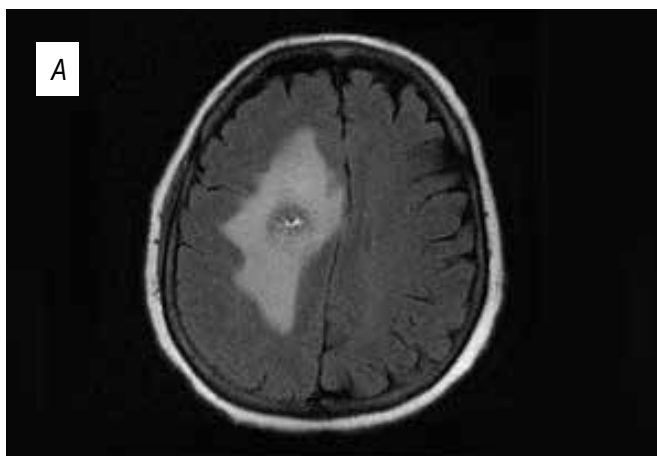


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма пациентки с солитарным метастатическим поражением левой лобной области после операции: а) аксиальная проекция: T1-взвешенное изображение; б) аксиальная проекция: T1-взвешенное изображение с дополнительным контрастным усилением: опухоль удалена totally, определяется гемостатический материал (Сурджисель) в ложе удаленной опухоли.

Fig. 3. Magnetic resonance tomography of a patient with a solitary metastatic lesion of the left frontal region after the operation: a) axial projection: T1-weighted images; b) axial projection: T1 weighted image with additional contrast enhancement: the tumor is removed totally, hemostatic material (Surgicel) is determined in the resected tumor bed.

в дозе 20 мг/кг за 2–2,5 ч до начала интубационного наркоза (за 3–4 ч до предполагаемого времени проведения ФД и ФДТ). Для проведения ФД использовалась флуоресцентная диагностическая установка: «D-Light AF System» Karl Storz (Germany) и операционный микроскоп Carl Zeiss OPMI Pentero. Для проведения ФДТ применялся полупроводниковый лазер ALOD-01 (Россия) с длиной волны 635 нм.

Контроль радикальности оценивался по данным МРТ с внутривенным контрастным усилением. Примеры до- и послеоперационных снимков представлены на рисунках 2 и 3.

Тактика дальнейшего лечения вырабатывалась на консилиуме с участием лучевых терапевтов, химиотерапевтов, нейрохирургов и онкогинекологов на основании существующих российских и международных клинических рекомендаций. Больные продолжали лечение как в МНИОИ, так и в других специализированных учреждениях. Данные динамического наблюдения анализировались с применением стандартных методик статистической обработки (программа Statistica 10, Excel 2014).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рак яичников

Общая характеристика больных РЯ представлена в таблице 2. Средний возраст составлял 54 года (24–67 лет). К 1-му и 2-му RPA-классу относились 5 (55,5%) больных, к 3-му RPA-классу – 4 (44,5%) пациентки. Наиболее часто (7 больных, 77,7%) метастазы обнаруживались в полушариях головного мозга, у 1 (11,1%) пациентки был первично поражен мозжечок, в 1 случае у пациентки после удаления конвексимальной опухоли через 11 мес выявлен новый очаг в гемисфере мозжечка, также потребовавший хирургического лечения. У 3 пациентов (33,3%) были одиночные (2–3) метастазы в головной мозг. Больных с множественными метастазами в головной мозг не зарегистрировано. Среднее время от выявления первичного очага составило 31,8 месяцев. Перед началом лечения все больные проходили комплексное

обследование. У 5 (55,5%) больных были выявлены экстракраниальные метастазы, при этом у 4 (44,5%) женщин метастатическое поражение головного мозга было единственным проявлением генерализации процесса. Серозная аденокарцинома установлена у 5 пациенток, у 3 больных – низкодифференцированная аденокарцинома, у 1 больной – умеренно дифференцированная аденокарцинома. У всех пациенток ранее проводилось лекарственное лечение, средний бесплатиновый промежуток составил 13,4 мес.

Все пациенты до появления метастазов в головном мозге получали комплексное лечение, включавшее хирургическое лечение на первичном очаге и 1 линию полихимиотерапии. У 5 больных до метастатического поражения головного мозга уже регистрировался маркерный рецидив либо прогрессирование по органам, в связи с чем назначались схемы лечения в зависимости от длительности бесплатинового промежутка. После выявления внутримозгового метастаза всем пациенткам на первом этапе лечения выполнялось хирургическое лечение в условиях нейрохирургического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена. С целью контроля радикальности удаления опухоли у 7 (77,7%) больных использовался метод ФД. У всех больных по данным контрольного МРТ в первые сутки после операции удаление метастаза выполнено тотально. Больные находились под динамическим наблюдением; период наблюдения составил от 3 до 84 мес. К моменту публикации живы 3 больных (33,3%), умерли 6 (77,7%). Важно отметить, что лишь 1 (11,1%) пациентка умерла от рецидива метастаза в головном мозге при массивном экстракраниальном прогрессировании процесса, 1 пациентка умерла от появления новых очагов в головном мозге, причиной смерти остальных больных стала генерализация основного процесса.

Рецидив в зоне удаленной опухоли был зарегистрирован в 5 случаях через 11, 16 и 36 мес соответственно. В 2 случаях выполнены повторные вмешательства, после которых проведено ранее не выполненное облучение всего головного мозга (ОВГМ). В одном случае проводились

Таблица 2. Основные характеристики группы больных РЯ.
Table 2. The main characteristics of group of patients with OC

Число случаев (возраст, лет)	RPA	Общая выживаемость*, мес	Безрецидивная выживаемость*, мес	Стадия	G	Экстракраниальные очаги на момент выявления метастазов в ГМ	Время между выявлением опухоли яичника и метастазов в ГМ	Бесплатиновый промежуток	Дальнейшее лечение
1 (25)	1	20	19	1	3	нет	42	13	ОВГМ + ПХТ
2 (49)	2	26	11	1	3	есть	33	24	ПХТ, новый очаг, операция + ПХТ, рецидив, ПХТ + ОВГМ
3 (64)	3	3	3	1	1	есть	84	3	ПХТ
4 (58)	1	12	12	2	1	нет	18	14	ОВГМ + ПХТ
5 (57)	3	18	16	2	2	есть	21	14	ПХТ + ОВГМ
6 (42)	2	72	36	3	3	есть	24	24	ОВГМ + ПХТ, рецидив в зоне удаленной опухоли, операция, ПХТ
7 (66)	3	8	7	4	3	есть	25	6	СРХГМ + ПХТ
8 (67)	3	4	4	4	3	нет	16	11	ПХТ
9 (58)	1	8	8	4	2	нет	24	12	СРХГМ + ПХТ

*выживаемость после выявления метастаза в головном мозге (ГМ)
G – степень дифференцировки.

ОВГМ и лекарственная терапия. У 1 пациентки был выявлен новый очаг, потребовавший комплексного лечения (хирургическое, проведение ОВГМ и химиотерапии).

На фоне комплексного лечения достигнута высокая медиана общей выживаемости – 14,0 месяцев (интерквартильный размах 10,2 мес, рис. 4). Медиана безрецидивной выживаемости составляла 9,4 мес (интерквартильный размах 7 мес (рис. 5)).

В малой группе пока очень сложно проследить факторы, влияющие на выживаемость, тем не менее, было показано, что общая выживаемость проявляла тенденцию к зависимости от количества внутримозговых очагов ($p = 0,08$).

После операции на головном мозге 8 больным было проведено комплексное лечение, включавшее облучение головного мозга и полихимиотерапию (ПХТ), одной пациентке выполнено радиохирургическое лечение на оставшийся метастаз с последующей полихимиотерапией. В 3 случаях выявлен продолженный рост в зоне операции в головном мозге, что потребовало проведения повторной операции в 2 случаях. У одной больной рецидив в зоне операции наблюдался через 16 мес после комплексного лечения (хирургическое лечение, дополненное сеансом интраоперационной фотодинамической терапии, ОВГМ

и ПХТ). Однако с учетом массивного экстракраниального прогрессирования от хирургического лечения решено было отказаться.

Рак эндометрия

Общая характеристика больных РЭ представлена в таблице 3. Средний возраст составлял 56,6 лет (42–69 лет). К 1-му и 2-му RPA-классу относились 3 (50,0%) больных, к 3-му RPA-классу – 3 (50,0%) пациентки. У всех пациенток метастазы обнаруживались в полушариях головного мозга. У 2 пациенток они были одиночные (2–3). Больных с множественными метастазами в головной мозг не зарегистрировано. Среднее время от выявления первичного очага составило 14 мес. Перед началом лечения все больные проходили комплексное обследование. У 2 больных были выявлены экстракраниальные метастазы, а для 4 больных метастатическое поражение головного мозга было единственным проявлением генерализации процесса.

У 5 пациенток первичная опухоль была выявлена в среднем за 14,4 мес до появления очагов в головном мозге. Больные получали комплексное и комбинированное лечение. У одной больной рак эндометрия был выявлен в процессе онкопоиска после обнаружения внутримозго-

Таблица 3. Основные характеристики группы больных РЭ
Table 3. The main characteristics of group of patients with EC

Число случаев (возраст, лет)	RPA	Общая выживаемость*, мес	Безрецидивная выживаемость*, мес	Стадия	G	Экстракраниальные очаги на момент выявления метастазов в ГМ: 0 – нет, 1 – есть	Время между выявлением опухоли яичника и мтс в ГМ	Дальнейшее лечение
1 (69)	3	1	1	1	3	0	6	нет
2 (42)	3	9	9	1	2	1	2	ПХТ + ОВГМ
3 (61)	3	4	2	3	3	0	26	ОВГМ
5 (58)	2	7	7	1	1	1	18	ПХТ + ОВГМ
6 (56)	1	3	3	1	1	0	20	ОВГМ
7 (54)	1	4	3	4	3	0	0	нет

*выживаемость после выявления метастаза в головном мозге (ГМ)

G – степень дифференцировки.

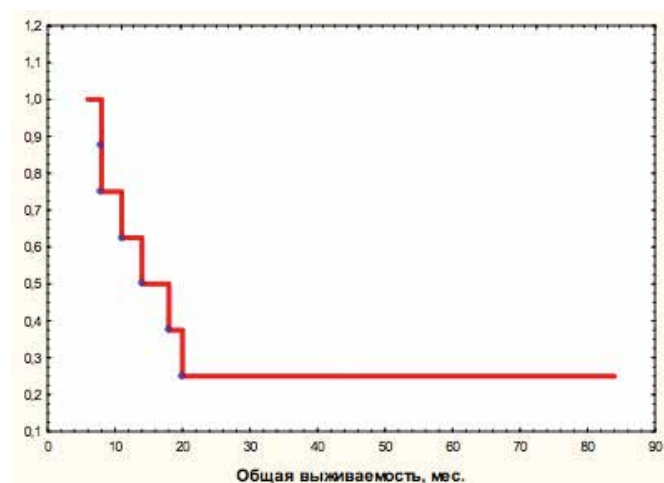


Рис. 4. Медиана общей выживаемости методом Каплана-Мейера.

Fig. 4. The median of overall survival by Kaplan-Meier.

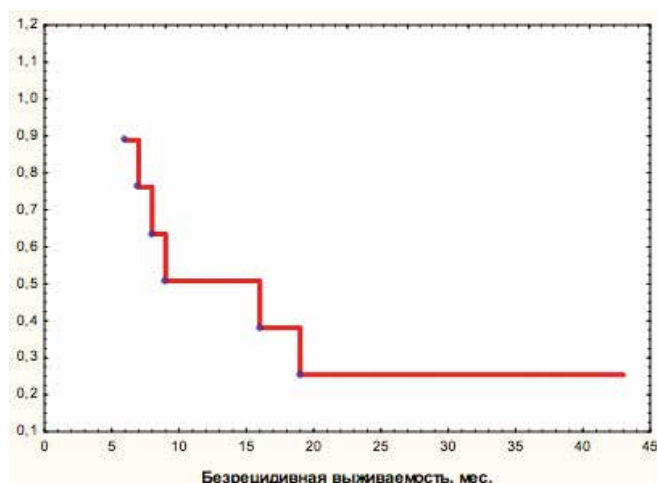


Рис. 5. Медиана безрецидивной выживаемости методом Каплана-Мейера.

Fig. 5. The median of progression-free survival using the Kaplan-Meier method.

вого новообразования. После выявления внутримозгового метастаза всем пациенткам на первом этапе лечения выполнялось хирургическое лечение в условиях нейрохирургического отделения МНИОИ им. П. А. Герцена.

С целью контроля радикальности удаления опухоли у 3 (50,0%) больных использовался метод ФД. Метастазы РЭ (как и рака яичников) демонстрируют хорошую флуоресцентную контрастность опухоль/норма, благодаря чему интраоперационное использование метаболической навигации представляется хорошим методом повышения радикальности вмешательства. У всех пациентов по данным МРТ с внутривенным контрастным усилением удаление опухоли выполнено радикально. Больные находились под динамическим наблюдением; период наблюдения составил от 1 до 9 мес. К моменту публикации живы 2 больных, умерли 4. У 4 пациенток причиной смерти являлась генерализация опухолевого процесса, при этом у 1 пациентки на фоне генерализации был зафиксирован продолженный рост оперированной опухоли.

После операции на головном мозге 3 больным была проведена комплексное лечение, включавшее ОВГМ и ПХТ, 2 больным – только ОВГМ. Несмотря на лечение, в данной группе пациенток средняя опухоль-специфическая выживаемость на фоне комплексного лечения составила 5,4 мес (рис. 6). Полученные нами данные соответствуют опыту, представленному в мировой литературе, свидетельствующему о крайне низкой выживаемости больных с метастазами РЭ в головном мозге.

Анализируя причины столь низкой медианы выживаемости, даже на больных метастатическим поражением головного мозга, можно отметить два фактора. Во-первых, метастазы в головной мозг наиболее часто дает самый агрессивный текущий рак с низкой степенью дифференцировки. Во-вторых, рак эндометрия сравнительно малочувствителен к химиотерапии, зато гормоночувствителен, однако ингибиторы ароматазы не проникают через гематоэнцефалический барьер.

Рак шейки матки

За 7 лет наблюдений в отделении выполнено хирургическое лечение всего 4 пациенткам с метастазами рака шейки матки в головном мозге. Средний возраст составлял 46,5 лет. К 1-му и 2-му RPA-классу относились 3 больных, к 3-му RPA-классу – 1 пациентка. У одной пациентки метастаз в головной мозг был солитарным, у 2 – единичным, у одной больной выявлено 10 метастатических очагов. Последняя больная прошла стереотаксическую лучевую терапию на все образования, в результате чего отмечена стабилизация. Однако через 3 мес после завершения лечения зарегистрирован рост одного из ранее облученных очагов, и, в связи с масс-эффектом, принято решение о его удалении. У одной из пациенток РШМ был выявлен за полгода до метастазирования в головной мозг, однако за противоопухолевым лечением пациентка не обращалась. Среднее время между обнаружением первичной опухоли и метастазом в головном мозге составило 24,7 мес.

После диагностики внутримозгового метастаза всем пациенткам на первом этапе лечения выполнялось хирургическое лечение в условиях нейрохирургического отделения МНИОИ им. П. А. Герцена.

С целью контроля радикальности удаления опухоли у 2 (50,0%) больных использовался метод ФД. Метастазы РШМ флуоресцентно контрастны. У всех пациенток по данным МРТ с внутривенным контрастным усилением удаление опухоли выполнено радикально. Одна больная скончалась на 7-е сутки после операции, в результате массивной тромбоэмболии легочных артерий, источником которой стали тромбы в сосудах малого таза, где находилась нелеченная опухоль шейки матки. В двух других случаях послеоперационный период протекал гладко, пациентки после операции продолжили лечение с проведением химиотерапии в 2 случаях, в одном – лучевой терапии, средняя выживаемость составила 6,4 мес. Следует отметить, что полученные нами данные соответствуют опыту, представленному в мировой литературе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Опухоли женских половых органов обладают низкой потенцией к метастазированию в головной мозг. Больные с метастазами ЗНО женской репродуктивной системы в головной мозг представляют собой неоднородную группу пациентов с неоднозначным прогнозом. Данные зарубежной литературы и собственные наблюдения свидетельствуют о целесообразности нейрохирургического вмешательства в случае наличия клинически значимых метастазов более 3 см, вызывающих масс-эффект.

Среди больных РЯ интракраниальное метастазирование встречается всего лишь в 0,24–1,01% случаев [8]. При этом, за последние 20 лет количество больных, обращающихся с данной патологией, возрастает, что объясняется как увеличением продолжительности жизни больных, так и широким использованием методов нейровизуализации. Химиотерапия является одним из основных методов лечения РЯ, однако большинство химиопрепаратов плохо проникают в неповрежденный гематоэнцефалический барьер. Многие авторы отмечают увеличение частоты встречаемости внутримозговых метастазов РЯ. Так, the Royal Marsden

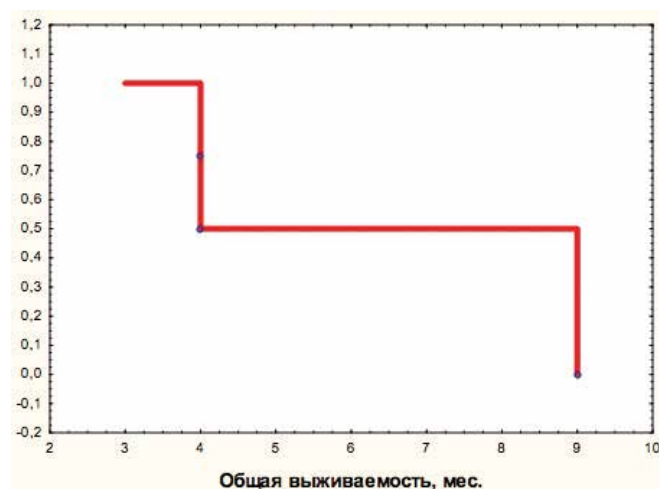


Рис. 6. Медиана общей выживаемости методом Каплана-Мейера.

Fig. 6. The median of overall survival by Kaplan-Meier.

Hospital приводит данные, согласно которым в 1980 г. среди больных РЯ метастазы в головном мозге развивались у 0,2%, а в 1999 г. – уже у 1,3% больных [9]. В целом, среди метастазов в головном мозге метастазы РЯ составляют от 0,2 до 11,6%. Причиной этих довольно низких цифр, вероятно, является относительно слабая способность серозного РЯ к гематогенному метастазированию. Ввиду редкой встречаемости стандартных подходов к лечению данной группы больных пока не разработано. Опыт отдельных центров редко превышает 20 наблюдений [9–22]. В данной статье приводится обзор доступных на сегодняшний день данных литературы и опыт нейрохирургического отделения МНИОИ в лечении этой группы пациентов.

Неоднозначным является вопрос: повышается ли уровень онкомаркеров при изолированном поражении головного мозга или рецидиве внутричерепного метастаза? N. Anupol и соавт. показано, что уровень СА-125 повышался у 66% (10 из 15) женщин, у которых развивались изолированные внутричерепные метастазы, но прогностическим фактором уровень СА-125 не являлся [19]. Аналогичные данные о повышении СА-125 у 33% больных опубликованы в работе Chen и соавт. [23] и Longo и соавт. [24].

Эпидемиологические данные по выявлению и лечению метастазов РЯ в головном мозге приведены в таблице 4. Среди 278 больных средний возраст пациенток при выявлении опухолей головного мозга составил 55,6 лет, время между диагностикой первичной опухоли и метастаза – 22,5 мес. Внутричерепные метастазы были множественными в 23–75% наблюдений, экстракраниальные метастазы присутствовали в 23–100% наблюдений.

Приведенные данные литературы демонстрируют обычно низкую медиану выживаемости после диагностирования метастатического поражения центральной нервной системы – 7,98 мес, коррелирующую с количеством внутримоз-

говых очагов и экстракраниальной распространенностью процесса. Так, в работе J.P. Geisler и H.E. Geisler [10], медиана составляла 18,5 мес у пациентов с солитарным метастазом и 2,5 мес в случае множественного поражения. Медиана выживаемости была наиболее высокой при использовании комплексного лечения.

В группе G. Cormio и соавт. [11], включавшей 22 пациентки, которым проведено хирургическое удаление солитарного внутримозгового метастаза, медиана выживаемости составила 22 мес. Однако если аналогичное лечение проводилось больным с наличием экстракраниальных очагов, медиана падала более чем вдвое, составляя 9 мес. Также показано значение длительности безрецидивного периода, а именно: пациенты, метастатическое поражение головного мозга которых устанавливалось спустя более чем 29 мес после лечения первичной опухоли, имели 22-месячную медиану общей выживаемости, тогда как больные с ранним обнаружением метастазов имели медиану выживаемости достоверно ($p = 0,03$) ниже – 7 мес. По данным D. Kawatiga и соавт., который анализировал 10 случаев лечения внутримозговых метастазов РЯ в головной мозг, накопленных за 8-летний период, интервал между лечением первичной опухоли яичников и манифестацией метастазов в головной мозг составил 3,5 лет.

Пациенты с солитарным метастазом в головном мозге обычно подвергались нейрохирургическому лечению с последующим ОБГМ. Комплексный подход обеспечивал повышение выживаемости в сравнении с отдельно хирургией или облучением. Для сравнения, в группе Z.R. Cohen и соавт. [12] общая медиана выживаемости больных, получивших комплексное лечение, составляла 23,1 мес, в то время как только после облучения головного мозга – 5,3 мес ($p < 0,01$), а после самостоятельного хирургического лечения – 6,9 мес ($p < 0,01$). Аналогичные данные

Таблица 4. Характеристика интракраниальных метастазов РЯ: данные литературы
Table 4. Characteristics of intracranial metastases of OC: literature data

Автор	Количество наблюдений, n	Возраст выявления первичного очага	Время между выявлением первичного очага и метастазом в головной мозг, мес	Процент множественных метастазов, n (%)	Экстракраниальные метастазы, n (%)	Медиана выживаемости после выявления мозговых метастазов, мес
Geisler [10]	16	–	19,0	8 (50)	8 (50)	3,0
Kolomaimen [14]	18	57,0	46,0	9 (50)	10 (55,5)	7,0
Cohen [12]	72	53,7	22,0	47 (65)	41 (57)	6,3
Tay [15]	4	–	16,5	3 (75)	4 (100)	19,5
Rodriguez [16]	15	57,0	18,5	10 (67)	4 (40)	9,0
Corn [17]	32	56,0	24,0	17 (30)	20 (62,5)	4,0
Kaminsky-Forrett [18]	8	58,0	15,0	2 (25)	7 (87)	3,0
Anupol [19]	15	–	22,0	7 (47)	7 (47)	6,0
Kumar [13]	18	54,0	29,0	12 (67)	13 (72)	7,2
Pectasides [20]	17	58,0	15,9	13 (65)	4 (23)	5,7
McMeekin [21]	15	–	19,5	6 (41)	–	6,0
LeRoux [22]	14	52,5	14,5	5 (36)	8 (57)	3,0
Cormio [11]	22	56,0	29,0	0	13 (59)	16,0
Chen [25]	19	54,0	25,2	12 (63)	10 (83)	16,0
Среднее значение	20,3	55,62	22,58	10,7 (48)	11,4 (56)	7,98

представлены L. Kumar и соавт. [13]: в группе из 18 больных с солитарным метастазом РЯ в головной мозг после комплексного лечения, включавшего на первом этапе хирургическое лечение, с последующей лучевой и химиотерапией, медиана выживаемости составила 7,2 мес, причем причиной смерти больных во всех случаях являлась системная диссеминация.

В отношении солитарных и олигометастазов РЯ в головной мозг на первом этапе лечения при наличии масс-эффекта методом выбора должно рассматриваться хирургическое лечение. Его задача состоит в гистологической верификации, устранении масс-эффекта и создании условий для проведения дальнейшего консервативного лечения. Основополагающими принципами хирургического лечения метастазов РЯ следует считать [2, 4]:

1. максимально возможное удаление опухоли;
2. минимальные послеоперационные осложнения;
3. точную диагностику и возможность навигации.

Нейрохирургическая операция должна выполняться только с применением операционного микроскопа. По показаниям, точность навигации и полнота удаления опухоли могут контролироваться с помощью интраоперационного ультразвукового исследования, ФД, нейромониторинга или нейронавигации. Среди методов нейрохирургического лечения предпочтение следует отдавать тотальной резекции в пределах безопасной зоны диссекции. Микрохирургическое удаление опухоли может быть дополнено сеансом интраоперационной фотодинамической терапии [26].

Стереотаксическая радиохирургия, сформировавшаяся как отдельное направление в нейрохирургии и лучевой терапии в 50-х гг. XX в., согласно RTOG 2000 г., может быть использована при лечении пациентов с олигометастазами (1–3 очага) в головной мозг, без масс-эффекта, менее 3 см в диаметре, без кровоизлияния, в том числе при наличии массивного внечерепного прогрессирования болезни [27, 28]. Так, на основании опыта лечения 1180 больных, В. Lippitz отмечает, что уровень локального контроля метастазов с применением «Гамма-ножа» составляет от 71 до 97% [29]. Преимуществом радиохирургии в случаях наличия и экстра-, и интракраниальных очагов является скорейшее создание условий для проведения системного лечения. По данным С.Р. Ильялова, проведение СРХГН (стереотаксическая радиохирургия «Гамма-ножом») позволило достичь стабилизации внутримозговых метастазов в 88,3% случаев, а у 93,3% больных удалось получить паллиативный эффект в виде стабилизации или регресса неврологической симптоматики [30]. В работе Da Silva с соавт. [31] у 2 больных, с метастазами РЯ до 4,1 см³ путем облучения опухолей на аппарате Leksell Gamma Knife в СОД 45,8 Гр констатировалось уменьшение опухолей на 15% и более.

Немаловажным остается вопрос о необходимости ОВГМ после удаления солитарного метастаза РЯ. ОВГМ является методом выбора при множественных метастазах с или без экстракраниальных проявлений болезни, однако медиана выживаемости не превышает 3–10 мес. Рандомизированное исследование RTOG, сравнивающее гиперфракционированное облучение (1,6 Гр дважды в сутки до СОД 54,4 Гр), не показало прироста выживаемости

в сравнении с традиционным фракционированием дозы (30 Гр за 10 фракций) [32].

При уже развившихся метастазах в головном мозге повреждается гематоэнцефалический барьер, что ведет к повышению его проницаемости для химиопрепаратов. Так, Z.R. Cohen и соавт. [12] приводят 1 случай полного клинического ответа и 2 случая частичного ответа среди 3 больных, получавших карбоплатин в монорежиме по поводу метастазов РЯ в головной мозг, не подвергавшихся хирургическому лечению. Пациентам с множественными метастазами рекомендовано проведение химиотерапии с включением цисплатина и гемцитабина в сочетании с ОВГМ [33]. В «адьювантном» режиме назначается химиотерапия, включающая 5-фторурацил, цисплатин и гемцитабин.

Факторами риска внутримозгового метастазирования РЯ считаются стадия процесса и степень дифференцировки опухоли. Наиболее часто метастазируют низкодифференцированные серозные опухоли. Влияние бесплатинового промежутка показано в работе J. Sehouli и соавт. [34], где в группе пациентов с платинорезистентным рецидивом РЯ медиана выживаемости составляла 7 мес и была достоверно ниже ($p < 0,001$), чем медиана выживаемости больных с платиночувствительным рецидивом (12 мес).

Несмотря на относительно низкую частоту метастазирования РЯ в головной мозг, с ростом общей продолжительности жизни пациенток и улучшением диагностики этот показатель имеет тенденцию к повышению. На общую выживаемость, согласно данным литературы, оказывают влияние количество очагов в головном мозге, соматический статус, чувствительность опухоли к препаратам платины, степень дифференцировки опухоли, наличие экстракраниальных метастазов, характер лечения, время между выявлением первичного очага и метастазированием, RPA-класс. Хирургическое лечение солитарных и одиночных метастазов в программе комплексной терапии позволяет достичь относительно длительной медианы выживаемости. Методом выбора при экстракраниальной генерализации процесса при небольших внутримозговых очагах без масс-эффекта является СРХГН. Так, безрецидивная выживаемость при использовании радиохирургии в подобной ситуации составляет 29 мес, тогда как при применении ОВГМ – всего 6, однако облучение отдельных очагов не обеспечивает контроля над возможными, еще не реализовавшимися, микрометастазами в вещество головного мозга.

РЭ является наиболее частой опухолью женской репродуктивной системы, при этом его внутричерепное метастазирование, в отличие от метастазов в легкие, печень и кости, констатируется редко. Частота прижизненно выявленных внутримозговых метастазов РЭ варьирует от 0,3 до 1,4%, по данным аутопсии – 3% [13, 35]. Крупных серий наблюдений данной группы больных найти не удалось, опубликованные данные ограничиваются, как правило, набором клинических случаев [11, 36–41]. Так, по данным L.T. Gien и соавт. [37], за период с 1991 по 2003 гг. из 1295 женщин, проходивших лечение по поводу РЭ в London Regional Cancer Centre, лишь у 8 (0,6%) из них выявлено метастазирование в головном мозге. По результатам обзора E. Piura [42], до 2012 г. описано лишь 115 слу-

чаев метастатического поражения головного мозга при РЭ, медиана выживаемости в среднем составила 5 мес с момента выявления очагов. Проанализировав выживаемость 91 больной РЭ, получившей лечение, авторы заключают, что удаление метастазов, преимущественно одиночных, в головном мозге с последующим ОВГМ приводит к лучшим показателям выживаемости в случае контроля системного заболевания.

Mahmoud-Ahmed и соавт. [43] проанализировали 10 случаев метастазов РЭ в головном мозге и отметили разительное отличие выживаемости пациенток, прошедших комплексное лечение – хирургическое, лучевое и лекарственное (15 мес), в сравнении с больными, подвергшимися только лучевой терапии или операции (2 мес). Стереотаксическая радиохирургия, по данным Мопасо и соавт. [44], повышает медиану выживаемости до 5,8 мес. Факторами риска последующего развития метастазов в головном мозге считают низкую дифференцировку опухоли, III–IV стадии процесса на момент диагностики первичной опухоли и наличие специфической лимфоваскулярной инвазии.

В крупном обзоре E. Piura, B. Piura [45] описано 100 случаев метастазов РШМ, что составило 0,6% от всех метастатических опухолей, включенных в исследование. Средний интервал между выявлением первичной опухоли и очагов в головном мозге составил 18 мес. Изолированное метастазирование встречалось в 46,8% случаев, наличие экстракраниальных метастазов констатировано у 53,2% больных. У половины пациенток выявлялись солитарные метастазы, у остальных – единичные либо множествен-

ные метастазы в головном мозге. Медиана выживаемости от момента выявления метастаза составляла 4 мес, при этом лучших показателей удавалось добиться в группах пациенток, получавших комбинированное лечение.

Медиана выживаемости больных РЭ и РШМ в головном мозге, как по нашим данным, так и по данным зарубежных авторов, составляет около полугода даже на фоне комплексного лечения. Данный факт является не столько нейрохирургической, сколько онкологической проблемой. Следует подчеркнуть, что гибель больных наступает чаще не от продолженного роста в зоне операции, а от генерализации процесса. В этих ситуациях выполнение нейрохирургического лечения создает возможность продолжения системного лечения, однако не гарантирует его эффективность. Хирургическое лечение устраняет неврологическую симптоматику, улучшая качество жизни.

Низкая частота метастазирования опухолей женской репродуктивной системы в головной мозг снижает онкологическую настороженность врачей неврологов, онкологов и гинекологов. Зачастую, на момент нейровизуализации выявленный метастаз уже достигает значительных размеров, что затрудняет лечение пациентки.

Метастатическое поражение головного мозга традиционно считается финальным проявлением заболевания и характеризуется крайне пессимистичным прогнозом. Наш опыт демонстрирует, что проведение комплексного лечения, включающего нейрохирургическое, приводит к увеличению выживаемости больных, обеспечивая удовлетворительное качество жизни.

Список литературы

1. Лошаков В. А. Интракраниальные метастатические опухоли: Клиническая неврология. Под ред. Коновалова А. Н. Том III. Часть 1. Глава 20.2. 2005:402–8.
2. Зайцев А. М., Куржупов М. И., Самарин А. Е., Кирсанова О. Н. Лечение метастатического поражения головного мозга. Исследование и практика в медицине. 2015;2 (2):8–14. DOI: 10.17709/2409–2231–2015–2–2–8–14.
3. Disibio G., French S. W. Metastatic patterns of cancers: results from the large autopsy study. Arch Path Lab Med. 2008;132:931–939. DOI: 10.1043/1543–2165 (2008)132 [931: MPOCRF]2.0.CO;2.
4. NCCN clinical practice guidelines in Oncology. Central Nervous System Cancers, version 1.2013.
5. Chen P. G., Lee Shih-Yuan, Barnett G. H., Vogelbaum M. A., Saxton J. P., Fleming P. A., Suh J. H. Use of the radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis classification system and predictors of survival in 19 women with brain metastases from ovarian carcinoma. Cancer. 2005;104 (10). DOI: 10.1002/cncr.21472.
6. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М., 2015. URL: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2013.pdf (дата обращения 27.03.2016).
7. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2001 г. М.: Медицинское информативное агентство, 2003.
8. Kawamura D., Tanaka T., Fuga M., Yanagisawa T., Tochigi S., Irie K., et al. Slow progression of calcified cerebellar metastasis from ovarian cancer: a case report and review of the literature. Neurol Med Chir (Tokyo). 2013;53 (10):722–6. DOI: 10.1155/2015/936260.
9. Ротин Д. Л. Клинико-морфологические и молекулярно-биологические аспекты развития метастазов в головном мозге. Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. 2012;2:70–6.
10. Geisler J. P., Geisler H. E. Brain metastases in epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol. 1995;57:246–9. DOI: 10.1186/1471–2407–14–543.
11. Cormio G., Maneo A., Colamaria A., Loverro G., Lissoni A., Selvaggi L. Surgical resection of solitary brain metastasis from ovarian carcinoma: an analysis of 22 cases. Gynecol Oncol. 2003;89:116–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0090–8258 \(03\)00060-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0090–8258 (03)00060-X)
12. Cohen Z. R., Suki D., Weinberg J. S., Marmor E., Lang F. F., Gershenson D. M., et al. Brain metastases in patients with ovarian carcinoma: prognostic factors and outcome. J Neurooncol. 2004;66:313–25. DOI: 10.1023/B: NEON.0000014516.04943.38.
13. Kumar L., Barge S., Mahapatra A. K., Thulkar S., Kishore G., Kumar S., et al. Central nervous system metastases from primary epithelial ovarian cancer. Cancer Control. 2003;3:244–53. DOI: 10.3109/01443615.2012.693981. Available at: <https://www.moffitt.org/File%20Library/Main%20Nav/Research%20and%20Clinical%20Trials/Cancer%20Control%20Journal/v10n3/244.pdf>.
14. Kolomainen D. F., Larkin J. M., Badran M., A'Hern R. P., King D. M., Fisher C., et al. Epithelial ovarian cancer metastasizing to the brain: a late manifestation of the disease with an increasing incidence. J Clin Oncol. 2002;20:982–6. DOI: 10.1200/JCO.20.4.982.
15. Tay S. K., Rajesh H. Brain metastases from epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2005;15 (5):824–9. DOI: 10.1111/j.1525–1438.2005.00143.x.
16. Rodriguez G. C., Soper J. T., Berchuck A., Oleson J., Dodge R., Montana G., et al. Improved palliation of cerebral metastases in epithelial ovarian cancer using a combined modality approach including radiation therapy, chemotherapy and surgery. J Clin Oncol. 1992;10:1553–60. DOI: 10.1016/0090–8258 (92)90611-L.
17. Corn B. W., Greven K. M., Randall M. E., Wolfson A. H., Kim R. Y., Lancia-no R. M. The efficacy of cranial irradiation in ovarian cancer metastatic to the brain: analysis of 32 cases. Obstet Gynecol. 1995;86:955–9. DOI: 10.1016/0029–7844 (95)00320-Q.

18. Kaminsky-Forrett M.C., Weber B., Conroy T., Spaeth D. Brain metastase from epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2000;10:366–71. DOI: 10.1046/j.1525–1438.2000.010005366.x.
19. Anupol N., Ghamande S., Odunsi K., Driscoll D., Shashikant L. Evaluation of prognostic factors and treatment modalities in ovarian cancer patients with brain metastases. *Gynecol Oncol*. 2002;85:487–92. DOI: 10.1006/gyno.2002.6653.
20. Pectasides D., Aravantinos G., Fountzilas G., Kalofonos C., Efsthathiou E., Karina M., et al. Brain metastases from epithelial ovarian cancer. The Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) experience and review of the literature. *Anticancer Res*. 2005;25 (5):3553–8. DOI: 10.1634/theoncologist.11–3–252.
21. McMeekin D.S., Kamelle S.A., Vasilev S.A., Tillmanns T.D., Gould N.S., Scribner D.R., et al. Ovarian cancer metastatic to the brain: what is the optimal management? *J Surg Oncol*. 2001;78:194–201. DOI: 10.1002/jso.1149.
22. LeRoux P.D., Berger M.S., Elliott J.P., Tamimi HK. Cerebral metastases from ovarian carcinoma. *Cancer*. 1991;67:2194–9. Available at: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097–0142 \(19910415\)67:8<2194::AID-CNCR2820670832>3.0.CO;2-%23/pdf](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097–0142 (19910415)67:8<2194::AID-CNCR2820670832>3.0.CO;2-%23/pdf).
23. Chen Y.L., Cheng W.F., Hsieh C.Y., Chen CA. Brain metastasis as a late manifestation of ovarian carcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2011;20 (1):44–9. DOI: 10.1111/j.1365–2354.2009.01133.x.
24. Longo R., Platini C., Eid N., Elias-Matta C., Buda T., 'Nguyen D., et al. A late, solitary brain metastasis of epithelial ovarian carcinoma. *BMC Cancer*. 2014;14:543. DOI: 10.1186/1471–2407–14–543.
25. Chen P.G., Lee S.Y., Barnett G.H., Vogelbaum M.A., Saxton J.P., Fleming P.A., et al. Use of the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis classification system and predictors of survival in 19 women with brain metastases from ovarian carcinoma. *Cancer*. 2005;104:2174–80. DOI: 10.1002/cncr.21472.
26. Зайцев А.М., Куржупов М.И., Самарин А.Е., Кирсанова О.Н. Результаты лечения больных с метастатическим поражением головного мозга. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2014;3:4–10.
27. Shaw E., Scott C., Souhami L., Dinapoli R., Kline R., Loeffler J., et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90–05. *J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47:291–8. DOI: 10.1016/S0360–3016 (99)00507–6.
28. Aoyama H., Shirato H., Tago M., Nakagawa K., Toyoda T., Hatano K., et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:2483–91. DOI: 10.1001/jama.295.21.2483.
29. Ogino A., Hirai T., Fukushima T., Serizawa T., Watanabe T., Yoshino A., et al. Gamma knife surgery for brain metastases from ovarian cancer. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 Sep;154 (9):1669–77. DOI: 10.1007/s00701–012–1376–3.
30. Ильялов С.П. Стереотаксическая радиохирургия внутримозговых метастазов рака с применением установки гамма-нож. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 2008 г.
31. Da Silva A.N., Nagayama K., Schlesinger D., Sheehan J.P. Early brain tumor metastasis reduction following Gamma Knife surgery. *J Neurosurg*. 2009;110:547–52. DOI: 10.3171/2008.4.17537.
32. Murray K.J., Scott C., Greenberg H.M., Emami B., Seider M., Vora N.L., et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39:571–4. DOI: 10.1016/S0360–3016 (97)00341–6.
33. Melichar B., Urminska H., Kohlova T., Nova M., Cesak T. Brain metastases of epithelial ovarian carcinoma responding to cisplatin and gemcitabine combination chemotherapy: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2004;94:267–76. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.05.026.
34. Sehouli J., Pietzner K., Harter P., Muñstedt K., Mahner S., Hasenburg A., et al. Prognostic role of platinum sensitivity in patients with brain metastases from ovarian cancer: results of a German multicenter study. *Annals of Oncology*. 2010;21 (11):2201–5. DOI: 10.1093/annonc/mdq229.
35. Orru S., Lay G., Dessi M., Murtas R., Deidda M.A., Amichetti M. Brain metastases from endometrial carcinoma: report of 3 cases and review of the literature. *Tumori*. 2007;93:112–7. Available at: <http://www.tumorjournal.com/article/brain-metastases-from-endometrial-carcinoma-report-of-three-cases-and-review-of-the-literature>.
36. De Porre P.M., Subandono Tjokwardojo A.J. Brain metastases of endometrial carcinoma. Case report and review of literature. *Strahlenther Onkol*. 1992;168:100–101.
37. Gien L.T., Kwon J.S., D'Souza D.P., Radwan J.S., Hammond J.A., Sugimoto A.K., et al. Brain metastases from endometrial carcinoma: a retrospective study. *Gynecol Oncol*. 2004;93:524–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.02.006.
38. Martinez-Manas R.M., Brell M., Rumia J., Ferrer E. Brain metastases in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1998;70:282–4. DOI: 10.1006/gyno.1998.5021.
39. Petru E., Lax S., Kurschel S., Gucer F., Sutter B. Long-term survival in a patient with brain metastases preceding the diagnosis of endometrial cancer. Report of 2 cases and review of the literature. *J Neurosurg*. 2001;94:846–8. DOI: 10.3171/jns.2001.94.5.0846.
40. Ruelle A., Zuccarello M., Andrioli G. Brain metastasis from endometrial carcinoma. Report of 2 cases. *Neurosurg Rev*. 1994;17:83–7. DOI: 10.5402/2012/581749.
41. Wronski M., Zakowski M., Arbit E., Hoskins W.J., Galicich J.H. Endometrial cancer metastasis to brain: report of 2 cases and a review of the literature. *Surg Neurol*. 1993;39:355–9.
42. Piura E., Piura B. Brain metastases from endometrial carcinoma. *ISRN Oncol*. 2012;2012:581749. DOI: 10.5402/2012/581749.
43. Mahmoud-Ahmed A.S., Suh J.H., Barnett G.H., Webster K.D., Belinson J.L., Kennedy A.W. The effect of radiation therapy on brain metastases from endometrial carcinoma: a retrospective study. *Gynecol Oncol*. 2001;83:305–9. DOI: 10.1006/gyno.2001.6384.
44. Monaco E. 3rd, Kondziolka D., Mongia S., Niranjan A., Flickinger J.C., Lunsford L.D. Management of brain metastases from ovarian and endometrial carcinoma with stereotactic radiosurgery. *Cancer*. 2008 Nov 1;113 (9):2610–4. DOI: 10.1002/cncr.23868.
45. Piura E., Piura B. Brain metastases from cervical carcinoma: overview of pertinent literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2012;33 (6):567–73. DOI: 10.1700/1660.18186.

References

1. Loshakov V.A. Intrakranial'nye metastaticheskie opukholi: Klinicheskaya nevrologiya. [Intracranial metastatic tumors: clinical neurology]. Edited by Konovalov A.N. 2005. Vol. III. Part 1. Chapter 20.2. pp. 402–8. (In Russian).
2. Zaytsev A.M., Kurzupov M.I., Potapova E.A., Kirsanova O.N. Treatment of metastatic brain lesion. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2015;2 (2):8–14. DOI: 10.17709/2409–2231–2015–2–2–8–14 (In Russian).
3. Disibio G., French S.W. Metastatic patterns of cancers: results from the large autopsy study. *Arch Path Lab Med*. 2008;132:931–939. DOI: 10.1043/1543–2165 (2008)132 [931: MPOCRF]2.0.CO;2.
4. NCCN clinical practice guidelines in Oncology. Central Nervous System Cancers, version 1.2013
5. Chen P.G., Lee Shih-Yuan, Barnett G.H., Vogelbaum M.A., Saxton J.P., Fleming P.A., Suh J.H. Use of the radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis classification system and predictors of survival in 19 women with brain metastases from ovarian carcinoma. *Cancer*. 2005;104 (10). DOI: 10.1002/cncr.21472.
6. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu [Malignancies in Russia in 2013 (morbidity and mortality)]. Moscow, 2015. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2013.pdf (Accessed 27.03.2016) (In Russian).

7. Davydov M. I., Akseil' E. M. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii i stranakh SNG v 2001 g. [Malignancies in Russia and the CIS countries in 2001]. Moscow: "Meditsinskoe informativnoe agentstvo" Publ., 2003. (In Russian).
8. Kawamura D., Tanaka T., Fuga M., Yanagisawa T., Tochigi S., Irie K., et al. Slow progression of calcified cerebellar metastasis from ovarian cancer: a case report and review of the literature. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2013;53 (10):722–6. DOI: 10.1155/2015/936260.
9. Rotin D. L. Clinico-morphological and molecular-biological aspects of cerebral metastases development. *Problems of Neurosurgery named after N. N. Burdenko*. 2012;2:70–6. (In Russian).
10. Geisler J. P., Geisler H. E. Brain metastases in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1995;57:246–9. DOI: 10.1186/1471-2407-14-543.
11. Cormio G., Maneo A., Colamaria A., Loverro G., Lissoni A., Selvaggi L. Surgical resection of solitary brain metastasis from ovarian carcinoma: an analysis of 22 cases. *Gynecol Oncol*. 2003;89:116–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-8258\(03\)00060-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-8258(03)00060-X).
12. Cohen Z. R., Suki D., Weinberg J. S., Marmor E., Lang F. F., Gershenson D. M., et al. Brain metastases in patients with ovarian carcinoma: prognostic factors and outcome. *J Neurooncol*. 2004;66:313–25. DOI: 10.1023/B:NEON.0000014516.04943.38.
13. Kumar L., Barge S., Mahapatra A. K., Thulker S., Kishore G., Kumar S., et al. Central nervous system metastases from primary epithelial ovarian cancer. *Cancer Control*. 2003;3:244–53. DOI: 10.3109/01443615.2012.693981. Available at: <https://www.moffitt.org/File%20Library/Main%20Nav/Research%20and%20Clinical%20Trials/Cancer%20Control%20Journal/v10n3/244.pdf>.
14. Kolomainen D. F., Larkin J. M., Badran M., A'Hern R. P., King D. M., Fisher C., et al. Epithelial ovarian cancer metastasizing to the brain: a late manifestation of the disease with an increasing incidence. *J Clin Oncol*. 2002;20:982–6. DOI: 10.1200/JCO.20.4.982.
15. Tay S. K., Rajesh H. Brain metastases from epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15 (5):824–9. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2005.00143.x.
16. Rodriguez G. C., Soper J. T., Berchuck A., Oleson J., Dodge R., Montana G., et al. Improved palliation of cerebral metastases in epithelial ovarian cancer using a combined modality approach including radiation therapy, chemotherapy and surgery. *J Clin Oncol*. 1992;10:1553–60. DOI: 10.1016/0090-8258(92)90611-L.
17. Corn B. W., Greven K. M., Randall M. E., Wolfson A. H., Kim R. Y., Lanciano R. M. The efficacy of cranial irradiation in ovarian cancer metastatic to the brain: analysis of 32 cases. *Obstet Gynecol*. 1995;86:955–9. DOI: 10.1016/0029-7844(95)00320-Q.
18. Kaminsky-Forrett M. C., Weber B., Conroy T., Spaeth D. Brain metastase from epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2000;10:366–71. DOI: 10.1046/j.1525-1438.2000.010005366.x.
19. Anupol N., Ghamande S., Odunsi K., Driscoll D., Shashikant L. Evaluation of prognostic factors and treatment modalities in ovarian cancer patients with brain metastases. *Gynecol Oncol*. 2002;85:487–92. DOI: 10.1006/gyno.2002.6653.
20. Pectasides D., Aravantinos G., Fountzilas G., Kalofonos C., Efsthathiou E., Karina M., et al. Brain metastases from epithelial ovarian cancer. The Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) experience and review of the literature. *Anticancer Res*. 2005;25 (5):3553–8. DOI: 10.1634/theoncologist.11-3-252.
21. McMeekin D. S., Kamelle S. A., Vasilev S. A., Tillmanns T. D., Gould N. S., Scribner D. R., et al. Ovarian cancer metastatic to the brain: what is the optimal management? *J Surg Oncol*. 2001;78:194–201. DOI: 10.1002/jso.1149.
22. LeRoux P. D., Berger M. S., Elliott J. P., Tamimi H. K. Cerebral metastases from ovarian carcinoma. *Cancer*. 1991;67:2194–9. Available at: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(19910415\)67:8<2194::AID-CNCR2820670832>3.0.CO;2-%23/pdf](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(19910415)67:8<2194::AID-CNCR2820670832>3.0.CO;2-%23/pdf).
23. Chen Y. L., Cheng W. F., Hsieh C. Y., Chen C. A. Brain metastasis as a late manifestation of ovarian carcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2011;20 (1):44–9. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2009.01133.x.
24. Longo R., Platini C., Eid N., Elias-Matta C., Buda T., 'Nguyen D., et al. A late, solitary brain metastasis of epithelial ovarian carcinoma. *BMC Cancer*. 2014;14:543. DOI: 10.1186/1471-2407-14-543.
25. Chen P. G., Lee S. Y., Barnett G. H., Vogelbaum M. A., Saxton J. P., Fleming P. A., et al. Use of the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis classification system and predictors of survival in 19 women with brain metastases from ovarian carcinoma. *Cancer*. 2005;104:2174–80. DOI: 10.1002/cncr.21472.
26. Zaitsev A. M., Kurzhupov M. I., Samarin A. E., Kirsanova O. N. Results of treatment in patients with metastatic brain involvement. *Onkologiya. Zhurnal imeni P. A. Gertsena*. 2014;3:4–10. (In Russian).
27. Shaw E., Scott C., Souhami L., Dinapoli R., Kline R., Loeffler J., et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47:291–8. DOI: 10.1016/S0360-3016(99)00507-6.
28. Aoyama H., Shirato H., Tago M., Nakagawa K., Toyoda T., Hatano K., et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:2483–91. DOI: 10.1001/jama.295.21.2483.
29. Ogino A., Hirai T., Fukushima T., Serizawa T., Watanabe T., Yoshino A., et al. Gamma knife surgery for brain metastases from ovarian cancer. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 Sep;154 (9):1669–77. DOI: 10.1007/s00701-012-1376-3.
30. Ilialov S. R. Stereotaksicheskaya radiokhirurgiya vnutrimozgovykh metastazov raka s primeneniem ustanovki gamma-nozh. [Stereotactic radiosurgery of intracranial metastases with Gamma Knife installation]. Dissertation, 2008. (In Russian).
31. Da Silva A. N., Nagayama K., Schlesinger D., Sheehan J. P. Early brain tumor metastasis reduction following Gamma Knife surgery. *J Neurosurg*. 2009;110:547–52. DOI: 10.3171/2008.4.17537.
32. Murray K. J., Scott C., Greenberg H. M., Emami B., Seider M., Vora N. L., et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39:571–4. DOI: 10.1016/S0360-3016(97)00341-6.
33. Melichar B., Urminska H., Kohlova T., Nova M., Cesak T. Brain metastases of epithelial ovarian carcinoma responding to cisplatin and gemcitabine combination chemotherapy: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2004;94:267–76. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.05.026.
34. Sehouli J., Pietzner K., Harter P., Mu"nstedt K., Mahner S., Hasenburg A., et al. Prognostic role of platinum sensitivity in patients with brain metastases from ovarian cancer: results of a German multicenter study. *Annals of Oncology*. 2010;21 (11):2201–5. DOI: 10.1093/annonc/mdq229.
35. Orru S., Lay G., Dessi M., Murtas R., Deidda M. A., Amichetti M. Brain metastases from endometrial carcinoma: report of 3 cases and review of the literature. *Tumori*. 2007;93:112–7. Available at: <http://www.tumorjournal.com/article/brain-metastases-from-endometrial-carcinoma-report-of-three-cases-and-review-of-the-literature>.
36. De Porre P. M., Subandono Tjokrowardojo A. J. Brain metastases of endometrial carcinoma. Case report and review of literature. *Strahlenther Onkol*. 1992;168:100–101.
37. Gien L. T., Kwon J. S., D'Souza D. P., Radwan J. S., Hammond J. A., Sugimoto A. K., et al. Brain metastases from endometrial carcinoma: a retrospective study. *Gynecol Oncol*. 2004;93:524–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.02.006.
38. Martinez-Manas R. M., Brell M., Rumia J., Ferrer E. Brain metastases in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1998;70:282–4. DOI: 10.1006/gyno.1998.5021.
39. Petru E., Lax S., Kurschel S., Gucer F., Sutter B. Long-term survival in a patient with brain metastases preceding the diagnosis of endometrial cancer. Report of 2 cases and review of the literature. *J Neurosurg*. 2001;94:846–8. DOI: 10.3171/jns.2001.94.5.0846.
40. Ruelle A., Zuccarello M., Andrioli G. Brain metastasis from endometrial carcinoma. Report of 2 cases. *Neurosurg Rev*. 1994;17:83–7. DOI: 10.5402/2012/581749.
41. Wronski M., Zakowski M., Arbit E., Hoskins W. J., Galicich J. H. Endometrial cancer metastasis to brain: report of 2 cases and a review of the literature. *Surg Neurol*. 1993;39:355–9.
42. Piura E., Piura B. Brain metastases from endometrial carcinoma. *ISRN Oncol*. 2012;2012:581749. DOI: 10.5402/2012/581749.
43. Mahmoud-Ahmed A. S., Suh J. H., Barnett G. H., Webster K. D., Belinson J. L.,

- Kennedy AW. The effect of radiation therapy on brain metastases from endometrial carcinoma: a retrospective study. *Gynecol Oncol.* 2001;83:305–9. DOI: 10.1006/gyno.2001.6384.
44. Monaco E. 3rd, Kondziolka D., Mongia S., Niranjan A., Flickinger J.C., Lunsford L.D. Management of brain metastases from ovarian and endometrial carcinoma with stereotactic radiosurgery. *Cancer.* 2008 Nov 1;113 (9):2610–4. DOI: 10.1002/cncr.23868.
45. Piura E., Piura B. Brain metastases from cervical carcinoma: overview of pertinent literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012;33 (6):567–73. DOI: 10.1700/1660.18186.

Информация об авторах:

Зайцев Антон Михайлович – к. м. н., заведующий отделением нейрохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Новикова Елена Григорьевна – д. м. н., профессор, руководитель гинекологического отделения отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Кирсанова Ольга Николаевна – младший научный сотрудник отделения нейрохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Куржупов Михаил Иванович – к. м. н., научный сотрудник отделения нейрохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Потапова Елена Александровна – врач-невролог отделения нейрохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Information about authors:

Anton M. Zaytsev – PhD, head of neurosurgical department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia
Elena G. Novikova – MD, professor, head of the gynecological department of the Division of tumors of reproductive and urinary organs, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia
Olga N. Kirsanova – junior researcher of neurosurgical department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia
Mikhail I. Kurzhupov – PhD, researcher of neurosurgical department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia
Elena A. Potapova – neurologist of neurosurgical department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia

СТРУКТУРА ПИТАНИЯ И РИСК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.А.Радкевич, Д.А.Радкевич

ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН»;
119991, Россия, Москва, ул. Косыгина, 4



РЕЗЮМЕ

Нарастающую частоту неинфекционных хронических заболеваний (НИЗ) в мире связывают с влиянием внешних факторов, в том числе с нерациональным питанием и ожирением.

Цель исследования. В работе проведены сравнительные исследования структуры питания в странах с одинаковыми социальными условиями, но с разной частотой рака молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. Сведения о заболеваемости РМЖ в 160 странах мира собраны из базы GLOBOCAN за 2008 г. Уровни потребления продуктов и нутриентов (53 вида) для каждой страны выбраны из базы FAO за 1990–2005 и 2003–2005 гг. Структуру питания стран представляли в виде общего суточного уровня потребления (ОУП) (г/чел./день), а также в виде блоков продуктов, объединенных общим источником происхождения (г/чел./день): «продукты животных», «зерна, овощи», «фрукты, напитки», «алкогольные напитки»; «нутриенты животных продуктов» (%): энергия, протеин, жир; «полные нутриенты» (%): углеводы, протеины, жиры; энергия (ккал/чел./день), протеины и жиры (г/чел./день). Определяли процентный вклад каждого блока структуры питания в ОУП. В сравнительном анализе использовали также предикторы метаболического синдрома: индекс массы тела ($ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$) и уровень холестерина крови ($УХл \geq 50 \text{ ммол/л}$).

Результаты. При сходных социальных и географических условиях в странах с высокой заболеваемостью РМЖ состав структуры питания был представлен: 36% – «продукты животных», 37% – «зерна и овощи», 14% – «фрукты и напитки», 13% – «алкогольные напитки». В странах Средиземноморья с низкой частотой РМЖ: 28% – «продукты животных», 55% – «зерна и овощи», 11% – «фрукты и напитки», 5% – «алкогольные напитки». В странах с высокой заболеваемостью РМЖ нутриентов «животных продуктов» в 1,5 раза больше, чем в странах Средиземноморья с низкой частотой РМЖ.

Заключение. Структура питания оказывает модифицирующее влияние на риск развития РМЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

средиземноморская диета, частота РМЖ, структура питания, уровни потребления продуктов и нутриентов, метаболический синдром

Оформление ссылки для цитирования статьи: Радкевич Л.А., Радкевич Д.А. Структура питания и риск рака молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(3): 30-41. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-3

Для корреспонденции

Радкевич Дария Андреевна – инженер-исследователь ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН»
Адрес: 119997, Россия, Москва, ул. Косыгина, 4; E-mail: rlactp@gmail.com;
<http://orcid.org/0000-0002-6299-662X>

Информация о финансировании

Работа была поддержана Грантом Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» 2006–2011 гг. и ФЦП Научные и научно-педагогические кадры – Госконтрактом ГК №14.740.11.0008, Шифр заявки: «2010-1.1-203-074-005». ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН».

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Авторы выражают признательность за полезные советы в планировании исследований и статистической обработке данных Марапову Дамиру Ильдаровичу, ассистенту кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом медицинской информатики Казанского государственного медицинского университета, <http://medstatistic.ru/index.php>

THE DIETARY PATTERNS AND THE RISK OF BREAST CANCER

L.A.Radkevich, D.A.Radkevich

Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Institution of Russian Academy of Sciences;
4, ul. Kosygina, Moscow, 119991, Russia

ABSTRACT

Malnutrition in the early stages of life cause hypomotilinemia and shape the epigenome, and does not change the genetic code. Increasing the frequency of non-communicable chronic diseases (NCDS) in the world associated with influence of external factors, including poor diet and obesity.

Purpose. A comparative study of dietary patterns in countries with similar social conditions but with different frequency of breast cancer.

Materials and methods. Data on incidence of breast cancer in 160 countries is selected from the database GLOBOCAN 2008. Levels of consumption of food and nutrients (53 species) for each country selected from the FAO database for 1990–2005 and 2003–2005 years. The power structure of countries were represented in the form of a total daily level of consumption (DLC) (g/person/day), and also in the form of blocks of products with common source of origin (g/person/day): animal products, grains, vegetables, "fruit drinks", "alcoholic beverages"; "nutrients of animal products" (%): energy, protein, fat; "full of nutrients" (%): carbohydrates, proteins, fats; energy (kcal/person/day), proteins and fats (g/person/day). Determined the percent contribution of each block in the structure of food in the total daily consumption of food and nutrients (DLC). In the comparative analysis used as a predictor of the metabolic syndrome: body mass index ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) and blood cholesterol ($NF \geq 50 \text{ mmol/l}$).

Results. Under similar social and geographical conditions in countries with a high incidence of breast cancer part of the power Structure were represented: 36% of "animal products", 37% "of grain and vegetables," 14% "fruits and beverages", 13% "alcoholic beverages". In the Mediterranean countries with a low incidence of breast cancer: 28% of "animal products", 55% "grain & vegetables 11% fruits & drink", 5% "alcoholic beverages". In countries with a high incidence of breast cancer Nutrients "animal products" in 1,5 times more than in the Mediterranean countries with a low incidence of breast cancer.

Conclusions. The food pattern has modifying effects on the risk of breast cancer.

KEYWORDS:

Mediterranean diet, the frequency of breast cancer, dietary patterns, levels of consumption of food and nutrients, the metabolic syndrome

For citation: Radkevich L.A., Radkevich D.A. The Dietary patterns the risk of breast cancer. Issled. prakt. med. (Research'n Practical Medicine Journal). 2016; 3(3): 30-41. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-3

For correspondence:

Daria A. Radkevich – research engineer, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Institution of Russian Academy of Sciences
Address: 4, ul. Kosygina, Moscow, 119991, Russia; E-mail: rlactp@gmail.com;
<http://orcid.org/0000-0002-6299-662X>

Information about funding

The work was supported by the Grant of Presidium of RAS "Fundamental science–medicine" 2006–2011 and the Federal program scientific and Scientific-pedagogical personnel of the state Contract GK №14.740.11.0008. Code of the application: "2010-1.1-203-074-005". "Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology", Institution of Russian Academy of Sciences.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

Gratitude

The authors are grateful to Marapov Damir Ildarovich, the assistant of the Department of public health and organization of healthcare with a course of medical Informatics of Kazan state medical University, for helpful advice in planning the study and statistical data processing order; <http://medstatistic.ru/index.php>

Известно, что Средиземноморская диета защищает, а Западная диета повышает риск рака молочной железы (РМЖ [1, 2]. Большинство исследователей считают более важным выяснение влияния на риск РМЖ комбинации продуктов и нутриентов, а не отдельных продуктов [3]. Обсервационные наблюдения рассматриваются как имеющие слабый уровень доказательности, вследствие возможного влияния третьих переменных [2]. Однако некоторые авторы утверждают, что обсервационные исследования наиболее адекватны для оценки взаимосвязи, например, диеты и рака, так как оперируют большими массивами данных [4]. Исследования по типу «случай–контроль» о влиянии потребления жиров на риск РМЖ оказались невоспроизводимыми [5].

В работе проведены сравнительные исследования структуры питания стран с одинаковыми социальными условиями, но с разной частотой РМЖ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Сведения о заболеваемости РМЖ в 160 странах мира выбраны из базы GLOBOCAN за 2008 г. [6]. Уровни потребления продуктов и нутриентов (53 вида) для каждой страны выбраны из базы FAO за 1990–2005 и 2003–2005 гг [7]. Структуру питания стран представляли в виде общего суточного уровня потребления (ОУП) (г/чел./день), а также в виде блоков продуктов, объединенных общим источником происхождения (г/чел./день): «продукты животных», «зерна, овощи», «фрукты, напитки», «алкогольные напитки»; «нутриенты животных продуктов» (%): энергия, протеин, жир; «полные нутриенты» (%): углеводы, протеины, жиры; энергия (ккал/чел./день), протеины и жиры (г/чел./день).

Для характеристики социальных условий стран использовали Индекс развития человеческого потенциала (ИРЧП) и Валовой внутренний продукт (ВВП) на душу населения (\$) [8]. О географическом положении стран судили по широте [9]. В качестве предикторов метаболического синдрома (МС) использовали процент женщин в популяции с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м² и уровнем холестерина крови (УХл) $\geq 5,0$ ммол/л [10].

Межстрановый анализ всех исследуемых показателей проводили с помощью Т-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок, так как некоторые выборки не были нормально распределены. Нормальность распределения в выборках стран оценивали по близости среднего, медианы и моды, а также по критерию Фишера равенства дисперсий при $p \geq 0,05$. В наших исследованиях конкордантность Т-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни составляла 96%. Стандартные ошибки ($\pm m$) средних (M) были в пределах от 0,5 до 11%. Уровень статистической значимости (p) принимали $\leq 0,05$. Для анализа данных использовали 10-ю версию StatSoft.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1-я серия – «Исследование структуры питания стран, отличающихся частотой заболеваемости РМЖ».

Мы предположили, что если сравнить структуру питания

2 групп стран, отличающихся частотой РМЖ, но со сходными социальными и географическими условиями, то различия в диете этих стран можно будет рассматривать как факторы риска РМЖ. Для этого выбрали по 30 стран с частотой РМЖ ($M \pm m$) $73 \pm 4,8$ чел./100 тыс. (1-я группа) и $46 \pm 4,2$ чел./100 тыс. (2-я группа) (табл. 1, 2). ИРЧП, географическая широта 1-й группы стран не отличались от 2-й группы стран (табл. 1). ВВП и суточный уровень потребления продуктов (ОУП) (г/чел./день) и энергии (ккал/чел./день) в 1-й и 2-й группах стран были одинаковыми (табл. 1). Имелись небольшие различия ИРЧП и географической широты. В целом исследуемые страны относились к одной группе высокоразвитых стран. Однако в 1-й группе стран, по сравнению со 2-й группой, были выше уровни потребления: «продукты животных» (в 1,2 раза); «алкогольные напитки» (% от ОУП, в 2,6 раз); красного мяса, цельного молока, сыра, кофе и вина (в 1,5–2 раза); энергии, протеина и жира «нутриентов животных продуктов» (в 1,3 раза) (табл. 1, рис. 1, 2). В 1-й группе стран, по сравнению со 2-й группой, были ниже уровни потребления: «зерна, овощи» (процент от ОУП, в 1,2 раза); риса и лука (в 1,5–2 раза) (табл. 1, рис. 1). В 1-й группе стран в составе «полных нутриентов» уровень углеводов был в 1,1 раза ниже, жиров – в 1,1 раза выше, а протеинов не отличался от 2-й группы стран (табл. 1). В 1-й группе стран было на 12% больше женщин с УХл $\geq 5,0$ ммол/л (табл. 1).

2-я серия – «Исследование структуры питания стран с высокой частотой заболеваемости РМЖ и стран Средиземноморья с низкой частотой РМЖ».

В 1-й группе стран частота РМЖ ($M \pm m$) – $76 \pm 4,0$ чел./100 тыс. (30 стран). Во 2-й группе частота РМЖ ($M \pm m$) – $51 \pm 4,7$ чел./100 тыс. (24 страны Средиземноморья) (табл. 1, 2). В 1-й и 2-й группах стран уровни ОУП (г/чел./день) и энергии (ккал/чел./день) не различались (табл. 1). ИРЧП и ВВП в странах 1-й группы были статистически выше, чем во второй группе стран. Географическая широта стран статистически не различалась (табл. 1).

В 1-й группе стран уровни потребления «продукты животных», «фрукты, напитки» и «алкогольные напитки» были в 1,3–2,6 раз выше, а «зерна, овощи» в 1,5 раза ниже стран 2-й группы – стран Средиземноморья (табл. 1, рис. 3).

Таким образом, структура питания в странах с высокой частотой РМЖ состояла из: 36% – «продукты животных», 37% – «зерна, овощи», 14% – «фрукты, напитки», 13% – «алкогольные напитки». В странах Средиземноморья с низкой частотой РМЖ структура питания включала: 28% – «продукты животных», 55% – «зерна, овощи», 11% – «фрукты, напитки», 5% – «алкогольные напитки» (табл. 1).

В 1-й группе стран уровни потребления красного мяса, свинины, обезжиренного молока, сливочного масла, животного жира, апельсинов, яблок, кофе, сахара, крепкого алкоголя, вина и пива были в 1,5–2 раза выше, а пшеницы, томатов, лука, оливкового и подсолнечного масла и прочих овощей – в 2–2,5 раза ниже стран Средиземноморья (табл. 1).

В странах 1-й группы процент энергии, протеинов и жиров «нутриентов животных продуктов» был в 1,5 раза выше

Таблица 1. Сравнение социальных условий, географических координат и уровней потребления продуктов и нутриентов стран с высокой и низкой частотой РМЖ (1-я серия); стран с высокой частотой РМЖ со странами Средиземноморья (СЗМ) с низкой частотой РМЖ; стран с одинаковыми частотами РМЖ

Table 1. Comparison of social conditions, geographical coordinates and levels of consumption of food and nutrients countries with high frequency and low frequency of breast cancer (1 lot); countries with a high incidence of breast cancer with the Mediterranean countries (MC) with a low incidence of breast cancer; countries with the same frequency of breast cancer

Показатели	1-я серия			2-я серия			3-я серия		
	группа 1, n – 30 стран	группа 2, n – 30 стран	p	группа 1, n – 30 стран	группа 2, n – 24 страны СЗМ	p	группа 1, n – 32 страны	группа 2, n – 31 страна	p
ИРЧП	0,897	0,853	0,037442	0,918	0,837	0,0001480	0,864	0,876	0,589537
ВВП (\$)	27	21	0,159143	32	16	0,0002500	22	24	0,611133
Широта°	46	40	0,037399	44	39	0,0889330	44	41	0,212564
КЗ РМЖ – (чел./100 тыс.)	73	46	0,000004	76	51	0,0000140	57,6	58,0	0,944653
Общий уровень потребления – ОУП (г/чел./день)	2109	2047	0,428674	2049	2025	0,8112010	2106	2035	0,343195
УП «Продукты-животных» (г/чел./день)									
Мясо кр. рог. скота	60	33	0,000707	61	34	0,0012660	43	50	0,423875
Мясо птицы	58	52	0,447372	69	52	0,0915640	48	59	0,183
Баранина	11	9	0,581104	11	11	0,9187710	10	12	0,61106
Свинина	65	70	0,667286	87	52	0,0089110	72	59	0,280828
Молоко цельное	287	201	0,024303	232	253	0,5801250	259	248	0,766337
Молоко обезжиренное	61	61	0,990444	79	42	0,0324130	76	43	0,038499
Яйцо	26	27	0,699789	27	25	0,3272820	27	27	0,827822
Сыр	30	19	0,037837	32	21	0,0548110	27	21	0,224568
Масло сливочное	8	5	0,066546	9	4	0,0007860	7	6	0,537619
Субпродукты	10	8	0,176599	11	9	0,3115200	10	9	0,792587
Мясо прочее	44	35	0,001176	48	35	0,0000030	40	39	0,53335
Животный жир	10	8	0,399458	13	6	0,0010490	11	8	0,16098
Рыба пресноводная	6	7	0,670382	8	4	0,0286330	6	6	0,897803
Рыба демерсиальная	15	18	0,523023	20	10	0,0470490	15	16	0,930878
Рыба морская	5	4	0,334037	7	4	0,1661220	3	4	0,462404
Рыба пелагическая	5	3	0,446091	20	14	0,3010150	16	20	0,409717
Моллюски	19	18	0,876237	6	3	0,2068990	4	4	0,895898
% П-Ж от ОУП	34	28	0,001192	36	28	0,0000380	31	30	0,623209
УП «Зерна-овощи» (г/чел./день)									
Пшеница	287	316	0,268292	233	367	0,0000000	315	291	0,388793
Рис	16	47	0,010804	22	21	0,8137010	24	37	0,287593
Кукуруза	45	35	0,484507	29	50	0,1147170	39	51	0,489836
Картофель	192	183	0,705685	177	157	0,3690820	212	166	0,055912
Томаты	76	110	0,056944	50	135	0,0000010	93	90	0,876444
Овощи прочие	222	264	0,121364	18	36	0,0000910	235	243	0,773099
Лук	24	37	0,002193	5	11	0,1957340	34	28	0,181737
Ячмень				4	5	0,4542240	13	5	0,10264
Бобы	3	5	0,323442	15	4	0,0150080	3	6	0,226218
Рожь	8	18	0,068657	9	13	0,0886150	15	10	0,284729
Орехи	10	10	0,908002	12	11	0,8064340	10	9	0,794954
Масло сои	9	12	0,238211	6	14	0,0056020	10	11	0,622791
Масло подсолнечника	10	8	0,470604	2	6	0,0291910	8	9	0,677715
Масло оливок	3	3	0,811015	751	1100	0,0000000	3	3	0,803349
З-О % от ОУП	44	52	0,011579	233	367	0,0000000	49	47	0,67075

Таблица 1. Сравнение социальных условий, географических координат и уровней потребления продуктов и нутриентов стран с высокой и низкой частотой РМЖ (1-я серия); стран с высокой частотой РМЖ со странами Средиземноморья (СЗМ) с низкой частотой РМЖ; стран с одинаковыми частотами РМЖ

Table 1. Comparison of social conditions, geographical coordinates and levels of consumption of food and nutrients countries with high frequency and low frequency of breast cancer (1 lot); countries with a high incidence of breast cancer with the Mediterranean countries (MC) with a low incidence of breast cancer; countries with the same frequency of breast cancer

Показатели	1-я серия			2-я серия			3-я серия		
	группа 1, n – 30 стран	группа 2, n – 30 стран	p	группа 1, n – 30 стран	группа 2, n – 24 страны СЗМ	p	группа 1, n – 32 страны	группа 2, n – 31 страна	p
УП «Фрукты–напитки» (г/чел./день)									
Апельсины, мандарины	72	54	0,175567	86	58	0,0404270	59	63	0,755159
Яблоки	56	51	0,517965	63	45	0,0449460	50	55	0,502274
Кофе	13	8	0,015918	14	8	0,0168600	9	11	0,390902
Мед	2	1	0,15039	2	1	0,1963190	1	1	0,914429
Сахар (сырцовый эквивалент)	95	90	0,514059	105	86	0,0106050	89	94	0,606979
Лимоны, лаймы	8	8	0,930436	10	12	0,7412890	6	10	0,086658
Чай	4	2	0,168936	4	3	0,2743060	2	4	0,105655
Ф-Н % от ОУП	12	11	0,191757	14	11	0,0038340	10	12	0,135548
УП «Алкогольные напитки» (г/чел./день)									
Крепкий алкоголь	13,6	11,3	0,479577	13	7	0,0271460	13	11	0,49
Вино	52,2	26,8	0,01671	50	35	0,1814880	40	34	0,553326
Пиво	160,2	123,5	0,18332	205	78	0,0000020	146	126	0,477076
А-Н % от ОУП	13	5	0	13	5	0,0000000	9	8	0,458363
«Нутриенты животных продуктов» (%)									
Энергия 1990-92 (%)	28	22	0,014218	32	19	0,0000000	25	24	0,78526
Энергия 2003-05 (%)	28	21	0,000935	30	20	0,0000010	25	24	0,752444
Жир 1990-92 (%)	60	50	0,013989	62	44	0,0000070	56	55	0,894844
Жир 2003-05 (%)	56	46	0,001376	58	41	0,0000010	52	51	0,687272
Протеин 1990-92 (%)	53	44	0,034068	61	39	0,0000000	48	48	0,939285
Протеин 2003-05 (%)	55	45	0,006316	60	43	0,0000000	50	50	0,926844
«Состав полной энергии» (%)									
Углеводы 1990-92 (%)	57	61	0,125862	54	61	0,0001510	59	60	0,743141
Углеводы 2003-05 (%)	56	60	0,025416	54	59	0,0019120	58	58	0,82473
Жир 1990-92 (%)	12,2	11,8	0,202316	12,3	11,7	0,0418090	12	12	0,835472
Жир 2003-05 (%)	12,3	11,7	0,056256	12,1	11,8	0,4181840	12	12	0,918141
Протеин 1990-92 (%)	31	28	0,145362	34	27	0,0002330	29	28	0,717959
Протеин 2003-05 (%)	32	28	0,036698	35	29	0,0015690	30	30	0,879985
«Полные нутриенты»									
Энергия (ккал/чел./день) 1990-92	3152	3150	0,982982	3105	3166	0,5257980	3154	3070	0,285538
Энергия (ккал/чел./день) 2003-05	3192	3233	0,633283	3234	3197	0,6828210	3226	3179	0,558514
Жиры (г/чел./день) 1990-92	97	91	0,130477	95	93	0,5728780	97	91	0,178981
Жиры (г/чел./день) 2003-05	98	95	0,51145	98	95	0,4747620	97	95	0,672175
Протеины (г/чел./день) 1990-92	122	100	0,01472	120	102	0,0081970	116	105	0,275172
Протеины (г/чел./день) 2003-05	117	103	0,110545	125	105	0,0114100	109	107	0,774951
Метаболический синдром									
Мужчины ИМТ ≥ 25 кг/м ²	61	57	0,132919	63	59	0,0410000	54	57	0,190591
Женщины ИМТ ≥ 25 кг/м ²	55	56	0,486845	56	57	0,7780000	21	21	0,58842
Мужчины УХл $\geq 5,0$ ммол/л	55	48	0,021395	57	47	0,0010000	52	53	0,837535
Женщины УХл $\geq 5,0$ ммол/л	56	50	0,021098	58	49	0,0010000	14	15	0,989238

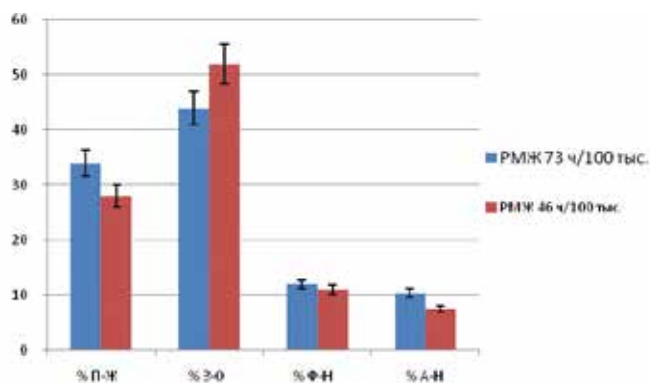


Рис. 1. Структура питания в странах с высокой и низкой частотой РМЖ при сходных социальных условиях.

Условные обозначения:

П-Ж – «продукты животных» – % от ОУП;

З-О – «зерна-овощи» – % от ОУП;

Ф-Н – «фрукты-напитки» – % от ОУП;

А-Н – «алкогольные напитки» – % от ОУП.

Различие показателей при $p \leq 0,01 (M \pm m)$. На рисунках стандартная ошибка в виде % от среднего.

Fig. 1. The power structure in countries with high and low incidence of breast cancer under similar social conditions.

A-P – “animal products” – % of total daily consumption (TDC);

V-G – “vegetable-grain” – % of total daily consumption (TDC);

F-D – “fruit-drink” – % of total daily consumption (TDC);

A-B – “alcoholic beverages” – % of total daily consumption (TDC).

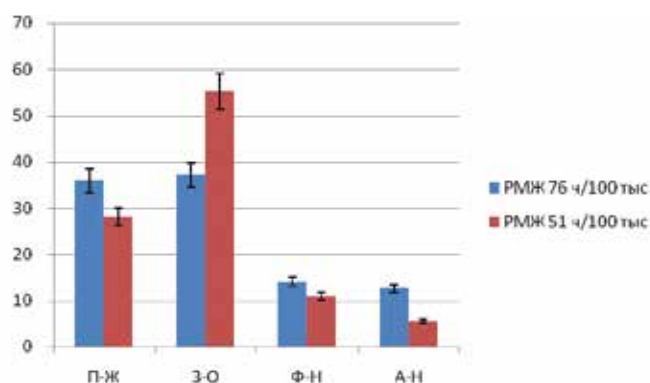


Рис. 3. Структура питания в странах с высокой частотой РМЖ ($76 \pm 4,0$ чел./100 тыс.) 1-й группы и странах СЗМ 2-й группы с низкой частотой РМЖ ($51 \pm 4,7$ чел./100 тыс.).

Условные обозначения:

П-Ж – «продукты животных» – % от Общего ОУП;

З-О – «зерна-овощи» – % от ОУП;

Ф-Н – «фрукты-напитки» – % от ОУП;

А-Н – «алкогольные напитки» – % от ОУП.

Различие показателей при $p \leq 0,01 (M \pm m)$. На рисунках стандартная ошибка в виде % от среднего.

Fig. 3. The power structure in the countries with high frequency of breast cancer ($76 \pm 4,0$ persons per 100 thousand) 1 C. and the countries of the SPM 2 gr. low frequency of breast cancer ($51 \pm 4,7$ persons per 100 thousand).

A-P – “animal products” – % of total daily consumption (TDC);

V-G – “vegetable-grain” – % of total daily consumption (TDC);

F-D – “fruit-drink” – % of total daily consumption (TDC);

A-B – “alcoholic beverages” – % of total daily consumption (TDC).

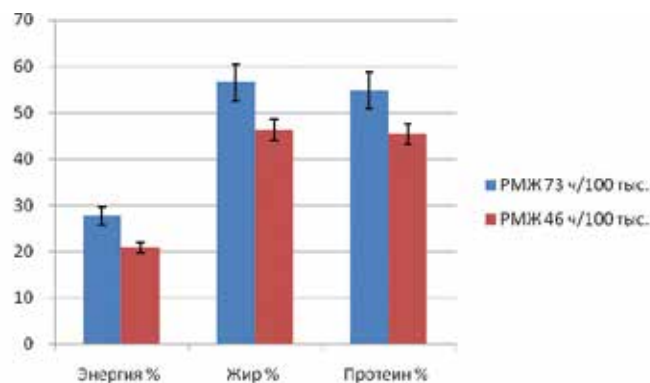


Рис. 2. Структура нутриентов животных продуктов (энергия, протеины и жиры в % от полных нутриентов) в странах с высокой ($73 \pm 4,8$ чел./100 тыс.) и низкой ($46 \pm 4,2$ чел./100 тыс.) частотой РМЖ.

Различие показателей при $p \leq 0,01 (M \pm m)$. На рисунках стандартная ошибка в виде % от среднего.

Fig. 2. The structure of animal product nutrients (energy, proteins and fats % of total nutrients) in countries with high ($73 \pm 4,8$ persons per 100 thousand) and low ($46 \pm 4,2$ persons per 100 thousand) frequency of breast cancer.

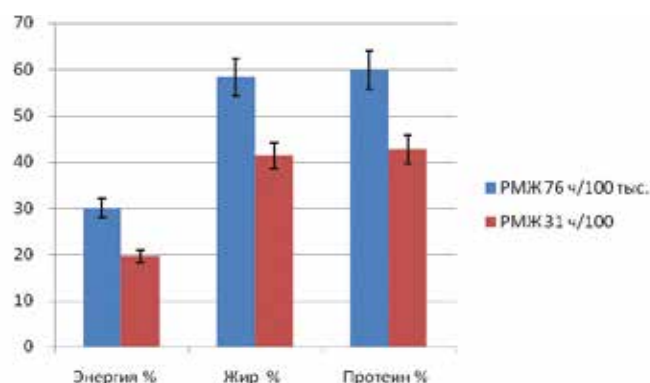


Рис. 4. Структура нутриентов «животных продуктов» (энергия, протеины и жиры в процентах от полных нутриентов) в странах с высокой частотой РМЖ (76 чел./100 тыс.) 1-й группы и низкой частотой РМЖ (51 чел./100 тыс.) 2-й группы СЗМ.

Условные обозначения: различие показателей при $p \leq 0,01 (M \pm m)$. На рисунках стандартная ошибка в виде % от среднего.

Fig. 4. The power structure in the countries with high frequency of breast cancer ($76 \pm 4,0$ persons per 100 thousand) 1 C. and the countries of the SPM 2 gr. low frequency of breast cancer ($51 \pm 4,7$ persons per 100 thousand).

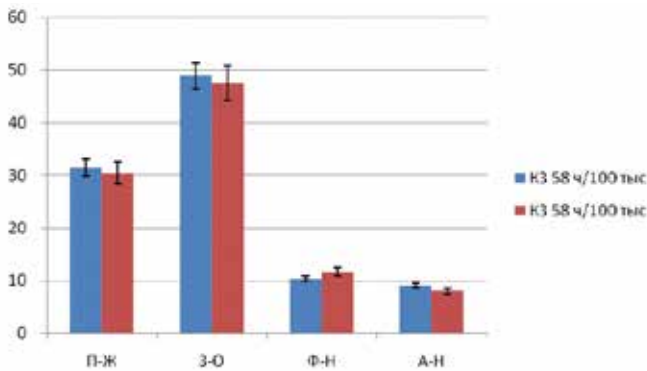


Рис. 5. Структура питания в странах с одинаковой частотой РМЖ.

Условные обозначения:

П-Ж – «продукты животных» – % от ОУП;

З-О – «зерна-овощи» – % от ОУП;

Ф-Н – «фрукты-напитки» – % от ОУП;

А-Н – «алкогольные напитки» – % от ОУП.

Различие показателей при $p \leq 0,01 (M \pm m)$. На рисунках стандартная ошибка в виде процента от среднего.

Fig. 5. The power structure in countries with equal frequency in breast cancer.

A-P – “animal products” – % of total daily consumption (TDC);

V-G – “vegetable-grain” – % of total daily consumption (TDC);

F-D – “fruit-drink” – % of total daily consumption (TDC);

A-B – “alcoholic beverages” – % of total daily consumption (TDC).

2-й группы стран (табл. 1, рис. 4).

В 1-й группе стран процент углеводов «полных нутриентов» был в 1,2 раза ниже, жиров – в 1,2 раза выше в сравнении со 2-й группой (табл. 1). Уровень полных протеинов не отличался в сравниваемых группах стран.

В странах 1-й группы на 18% было больше женщин с УХл $\geq 5,0$ ммол/л.

3-я серия – «Исследование структуры питания стран с одинаковой частотой заболеваемости РМЖ»

В 1-й группе (32 страны) частота РМЖ была ($M \pm m$) $58 \pm 4,9$ чел./100 тыс., во 2-й группе (31 страна) частота РМЖ аналогична $58 \pm 5,0$ чел./100 тыс. В результате исследований не установлено статистически значимых различий по анализируемым показателям между двумя группами стран, не отличающихся частотой РМЖ (табл. 1, 2; рис. 5, 6).

ОУП и энергии в странах с высокой и низкой заболеваемостью РМЖ статистически не отличались. Географическая широта сравниваемых стран также была близкой. Несмотря на сходство социальных условий, в сравниваемых странах наблюдались существенные различия в структуре питания и составе нутриентов. В странах с высокой заболеваемостью РМЖ суточные уровни потребления «продукты животных», «фрукты и напитки» и «алкогольные напитки», а также «нутриенты животных продуктов» были в 1,5–2 раза выше, чем в странах с низкой заболеваемостью РМЖ, в том числе странах Средиземноморья. В странах с высокой частотой РМЖ уровни потребления «зерна, овощи» и углеводов были в 1,2–1,5 раза ниже, а жира в 1,2 раза выше по сравнению со странами Средиземноморья с низкой частотой РМЖ. В странах Средизем-

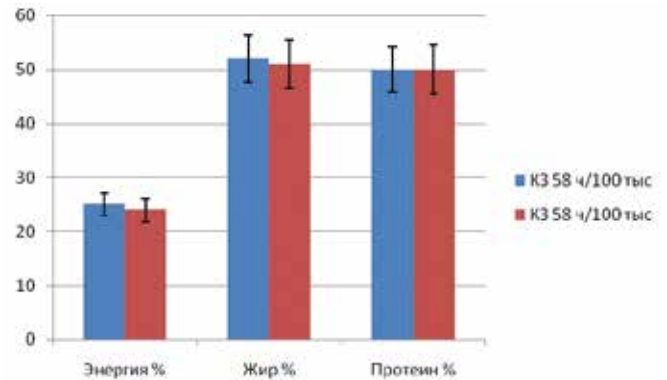


Рис. 6. Структура нутриентов «животных продуктов» (энергия, протеины и жиры в % от полных нутриентов) в странах с одинаковой частотой РМЖ ($58 \pm 4,9$ чел./100 тыс.) 1-й и 2-й групп РМЖ ($58 \pm 5,0$ чел./100 тыс.). Различие показателей при $p \leq 0,01 (M \pm m)$. На рисунках стандартная ошибка в виде процента от среднего.

Fig. 6. Nutrient structure of “animal products” (energy, proteins and fats % of total nutrients) in countries with the same frequency of breast cancer (58 ± 4.9 hours/100 thousand) 1st gr. and 2nd gr. Breast cancer (58 ± 5.0 person/100 million). The difference of parameters at $p \leq 0.01 (M \pm m)$. In the figures the standard error in % of the average.

номорья потребление красного мяса, свинины, снятого молока, сыра, масла бутербродного и животного жира было в 1,6 раза ниже, чем в других рассматриваемых странах, а апельсинов, яблок, кофе и сахара – в 1,5 раза больше, чем в странах с высокой частотой РМЖ. В странах Средиземноморья потребляли алкогольных напитков в 2,3 раза меньше, чем в странах с высокой частотой РМЖ. В Средиземноморских странах в 1,5–2 раза было выше потребление пшеницы, томатов, оливкового и подсолнечного масла. В странах Средиземноморья с низкой частотой РМЖ на 20% было меньше женщин с уровнем УХл $\geq 5,0$ ммол/л. Не установлено значимых различий исследуемых показателей питания между 1990–2003 и 2003–2005 гг.

Таким образом, в странах Средиземноморья структура питания состоит из: 28% продуктов животных, 55% зерен и овощей, 11% фруктов и напитков и 5% алкогольных напитков. В странах с высокой частотой РМЖ состав структуры питания следующий: 36% – продуктов животных, 37% – зерен и овощей, 14% – фруктов и напитков и 13% – алкогольных напитков.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании показано, что при сходных социальных и географических условиях в странах с высокой заболеваемостью РМЖ состав диеты значительно отличается от стран с низкой частотой РМЖ. В странах с высокой частотой РМЖ наблюдается более высокий уровень потребления как животных жиров, так и общего жира. Результаты исследований позволяют предположить, что структура питания оказывает модифицирующее влияние на риск РМЖ.

Таблица 2. Списки стран
Table 2. Lists of countries

Серия 1									
Группа 1					Группа 2				
Страны	ИРЧП	ВВП, \$	Широта, °	КЗ РМЖ чел./100 тыс.	Страны	ИРЧП	ВВП, \$	Широта, °	КЗ РМЖ чел./100 тыс.
Албания	0,818	6,4	41,2	48,2	Алжир	0,754	7,1	36,4	28,6
Аргентина	0,866	14,5	34,2	74,0	Австрия	0,955	39,6	47,1	69,9
Армения	0,798	6,6	39,5	47,3	Азербайджан	0,787	9,5	40,2	24,6
Австралия	0,970	39,3	34,0	84,8	Белоруссия	0,826	12	53,5	42,2
Бельгия	0,953	38,3	50,8	109,4	Китай	0,772	6,1	31,5	21,6
Босния и Герцеговина	0,812	6,6	43,5	38,4	Куба	0,863	12,7	19,6	38,6
Болгария	0,840	13,2	42,4	57,2	Кипр	0,914	29,2	35,2	67,5
Канада	0,966	40,2	49,1	83,2	Чехия	0,903	26,8	50,1	67,7
Чили	0,878	15,4	33,3	40,1	Египет	0,703	5,5	27,9	37,3
Хорватия	0,871	16,9	45,3	56,8	Эстония	0,883	21,9	59,2	50,2
Дания	0,955	38,9	55,7	89,1	Греция	0,942	32,8	37,9	44,9
Финляндия	0,959	38,4	60,8	86,6	Иран	0,782	13,1	35,7	18,4
Франция	0,961	32,7	48,5	99,7	Ю. Корея	0,937	27,1	37,3	38,9
Грузия	0,778	5,0	42,6	38,5	Ливия	0,847	14,9	32,4	23,2
Германия	0,947	34,8	53,4	81,8	Литва	0,87	18,4	54,4	46,4
Исландия	0,969	34,1	65,2	86,2	Мальта	0,902	24,2	35,9	72,2
Ирландия	0,965	47,8	51,8	93,9	Марокко	0,654	4	34,1	36,5
Израиль	0,935	28,9	32,5	96,8	Норвегия	0,971	57,5	59,6	76,2
Италия	0,951	31,0	45,3	86,3	Польша	0,88	17,8	52,3	48,9
Казахстан	0,804	12,0	43,2	35,5	Португалия	0,909	22	39,2	60
Ливан	0,803	11,1	33,5	55,4	Румыния	0,837	12,5	43,5	45,4
Люксембург	0,960	85,1	49,6	82,3	Россия	0,817	15,8	55,5	43,2
Новая Зеландия	0,950	28,5	36,5	89,4	Словакия	0,88	22,6	48,4	53,4
Республика Молдова	0,720	2,5	46,8	38,7	Словения	0,929	30,8	46,1	65,5
Швеция	0,963	39,6	59,2	82,7	Испания	0,955	34,1	40,4	61
Швейцария	0,960	40,9	46,7	89,4	Тунис	0,769	8	36,5	30,2
Нидерланды	0,964	41,3	52,2	96,8	Турция	0,806	12,9	41,1	28,3
Украина	0,796	7,8	50,2	39,7	ОАЭ	0,903	40,4	25,1	36,7
Англия	0,947	37,4	51,3	87,9	США	0,956	48	38,5	76
Уругвай	0,865	12,3	34,5	90,7	Вануату	0,693	4,7	15,3	23,7
Среднее	0,897	26,9	45,8	72,9	Среднее	0,853	21,1	40,3	45,9
Суммарная статистика									
	Mean* – гр. 1	Mean* – гр. 2	t-value*	df*	p*	Std.Dev* – гр. 1	Std.Dev* – гр. 2	F-ratio – Variances*	p – Variances*
ИРЧП	0,897	0,853	2,129804	58	0,037442	0,075657	0,084718	1,253864	0,546323
ВВП, \$	27	21	1,426296	58	0,159143	17,95567	13,50076	1,768833	0,130429
Широта, °	46	40	2,130308	58	0,037399	8,690566	10,92634	1,580714	0,223581
КЗ РМЖ чел./100 тыс.	73	46	5,116729	58	0,000004	22,92179	17,58147	1,699755	0,159128

Таблица 2. Списки стран
Table 2. Lists of countries

Серия 2									
Группа 1					Группа 2				
Страны	ИРЧП	ВВП, \$	Широта, °	КЗ РМЖ чел./100 тыс.	Страны	ИРЧП	ВВП, \$	Широта, °	КЗ РМЖ чел./100 тыс.
Бельгия	0,953	38,3	50,8	109,4	Франция	0,961	32,7	48,5	99,7
Нидерланды	0,964	41,3	52,2	96,8	Израиль	0,935	28,9	32,5	96,8
Ирландия	0,965	47,8	51,8	93,9	Италия	0,951	31	45,3	86,3
Уругвай	0,865	12,3	34,5	90,7	Мальта	0,902	24,2	35,9	72,2
Новая Зеландия	0,95	28,5	36,5	89,4	Кипр	0,914	29,2	35,2	67,5
Швейцария	0,96	40,9	46,7	89,4	Словения	0,929	30,8	46,1	65,5
Дания	0,955	38,9	55,7	89,1	Испания	0,955	34,1	40,4	61,0
Англия	0,947	37,4	51,3	87,9	Болгария	0,84	13,2	42,4	57,2
Финляндия	0,959	38,4	60,8	86,6	Хорватия	0,871	16,9	45,3	56,8
Исландия	0,969	34,1	65,2	86,2	Ливан	0,803	11,1	33,5	55,4
Австралия	0,97	39,3	34	84,8	Албания	0,818	6,4	41,2	48,2
Канада	0,966	40,2	49,1	83,2	Румыния	0,837	12,5	43,5	45,4
Швеция	0,963	39,6	59,2	82,7	Греция	0,942	32,8	37,9	44,9
Люксембург	0,96	85,1	49,6	82,3	Иордания	0,77	5	31,9	42,4
Германия	0,947	34,8	53,4	81,8	Украина	0,796	7,8	50,2	39,7
Норвегия	0,971	57,5	59,6	76,2	Грузия	0,778	5	42,6	38,5
США	0,956	48	38,5	76,0	Босния и Герцеговина	0,812	6,6	43,5	38,4
Аргентина	0,866	14,5	34,2	74,0	Египет	0,703	5,5	27,9	37,3
Барбадос	0,903	20,2	13,1	74,0	Марокко	0,654	4	34,1	36,5
Австрия	0,955	39,6	47,1	69,9	Тунис	0,769	8	36,5	30,2
Чехия	0,903	26,8	50,1	67,7	Алжир	0,754	7,1	36,4	28,6
Багамы	0,856	29,9	26,3	61,0	Турция	0,806	12,9	41,1	28,3
Португалия	0,909	22	39,2	60,0	Ливия	0,847	14,9	32,4	23,2
Сербия	0,826	6,982	44,5	56,9	Сирия	0,742	4,9	35,3	22,5
Ямайка	0,766	7,7	17,6	56,8	Среднее	0,837	16,1	39,2	50,9
Новая Каледония	0,918	15	22,2	56,5					
Словакия	0,88	22,6	48,4	53,4					
Парагвай	0,761	4,3	25,2	51,4					
Эстония	0,883	21,9	59,2	50,2					
Польша	0,88	17,8	52,3	48,9					
Среднее	0,918	31,7	44,3	75,6					
Суммарная статистика									
	Mean* - гр. 1	Mean* – гр. 2	t-value*	df*	p*	Std.Dev.* – гр. 1	Std.Dev.* – гр. 2	F-ratio – Variances*	p – Variances*
ИРЧП	0,918	0,837	4,095237	52	0,000148	0,05881	0,08535	2,106174	0,058901
ВВП, \$	32	16	3,932827	52	0,00025	16,80167	11,04681	2,313295	0,042595
Широта, °	44	39	1,733503	52	0,088933	13,48976	5,848894	5,319377	0,000113
КЗ РМЖ чел./100 тыс.	76	51	4,794002	52	0,000014	16,01745	21,73406	1,841175	0,120554

Таблица 2. Списки стран
Table 2. Lists of countries

Серия 3

Группа 1					Группа 2				
Страны	ИРЧП	ВВП, \$	Широта, °	КЗ РМЖ чел./100 тыс.	Страны	ИРЧП	ВВП, \$	Широта, °	КЗ РМЖ чел./100 тыс.
Албания	0,818	6,4	41,2	48,2	Аргентина	0,866	14,5	34,2	74
Алжир	0,754	7,1	36,4	28,6	Армения	0,798	6,6	39,5	47,3
Австралия	0,97	39,3	34	84,8	Австрия	0,955	39,6	47,1	69,9
Азербайджан	0,787	9,5	40,2	24,6	Бельгия	0,953	38,3	50,8	109,4
Белоруссия	0,826	12	53,5	42,2	Босния и Герцеговина	0,812	6,6	43,5	38,4
Китай	0,772	6,1	31,5	21,6	Болгария	0,84	13,2	42,4	57,2
Хорватия	0,871	16,9	45,3	56,8	Канада	0,966	40,2	49,1	83,2
Чехия	0,903	26,8	50,1	67,7	Чили	0,878	15,4	33,3	40,1
Египет	0,703	5,5	27,9	37,3	Куба	0,863	12,7	19,6	38,6
Франция	0,961	32,7	48,5	99,7	Кипр	0,914	29,2	35,2	67,5
Германия	0,947	34,8	53,4	81,8	Дания	0,955	38,9	55,7	89,1
Греция	0,942	32,8	37,9	44,9	Эстония	0,883	21,9	59,2	50,2
Ирландия	0,965	47,8	51,8	93,9	Финляндия	0,959	38,4	60,8	86,6
Италия	0,951	31	45,3	86,3	Грузия	0,778	5	42,6	38,5
Киргизия	0,71	2,2	43,2	27,2	Исландия	0,969	34,1	65,2	86,2
Латвия	0,866	18,5	56,5	47,9	Иран	0,782	13,1	35,7	18,4
Ливия	0,847	14,9	32,4	23,2	Израиль	0,935	28,9	32,5	96,8
Литва	0,87	18,4	54,4	46,4	Казахстан	0,804	12	43,2	35,5
Мальта	0,902	24,2	35,9	72,2	Ю. Корея	0,937	27,1	37,3	38,9
Марокко	0,654	4	34,1	36,5	Ливан	0,803	11,1	33,5	55,4
Польша	0,88	17,8	52,3	48,9	Люксембург	0,96	85,1	49,6	82,3
Португалия	0,909	22	39,2	60	Мексика	0,854	14,4	19,3	27,2
Республика Молдова	0,72	2,5	46,8	38,7	Новая Зеландия	0,95	28,5	36,5	89,4
Словакия	0,88	22,6	48,4	53,4	Норвегия	0,971	57,5	59,6	76,2
Словения	0,929	30,8	46,1	65,5	Румыния	0,837	12,5	43,5	45,4
Швеция	0,963	39,6	59,2	82,7	Россия	0,817	15,8	55,5	43,2
Швейцария	0,96	40,9	46,7	89,4	Испания	0,955	34,1	40,4	61
Нидерланды	0,964	41,3	52,2	96,8	Тунис	0,769	8	36,5	30,2
Туркмени	0,739	5,8	37,6	30,9	Турция	0,806	12,9	41,1	28,3
Украина	0,796	7,8	50,2	39,7	ОАЭ	0,903	40,4	25,1	36,7
Англия	0,947	37,4	51,3	87,9	Уругвай	0,865	12,3	34,5	90,7
США	0,956	48	38,5	76	Вануату	0,693	4,7	15,3	23,7
Среднее	0,864	22,1	44,4	57,6	Среднее	0,876	24,2	41,2	58,0
Суммарная статистика									
	Mean* - гр. 1	Mean* – гр. 2	t-value*	df*	p*	Std.Dev.* – гр. 1	Std.Dev.* – гр. 2	F-ratio – Variances*	p – Variances*
ИРЧП	0,864	0,876	–0,542328	62	0,589537	0,093435	0,075224	1,542784	0,232962
ВВП, \$	22	24	–0,511048	62	0,611133	14,39664	17,53996	1,484346	0,276928
Широта, °	44	41	1,25952	62	0,212564	8,195504	12,19729	2,215009	0,030128
КЗ РМЖ чел./100 тыс.	57,6	58,0	–0,069705	62	0,944653	24,38847	25,10068	1,059258	0,873695

Примечание:

K3 – коэффициент заболеваемости – чел./100 тыс. стандартизированного по возрасту населения;
K3 РМЖ – частота рака молочной железы в стране (чел/100 тыс.);
ИРЧП – индекс развития человеческого потенциала в стране (0–1);
Широта – географическая широта (°);
Mean – среднее значение для выборки (M);
t-value – значение критерия Стьюдента (для определенного количества степеней свободы его можно сравнить с табличными значениями);
df – количество степеней свободы (сумма двух выборок минус 2);
p – уровень статистической значимости отличий сравниваемых выборок по критерию Стьюдента;
Std. Dev – стандартное отклонение выборки;
Standard Error – Стандартная ошибка (m);
F-ratio – Variances – значение F-критерия Фишера, с помощью которого проверяется гипотеза о равенстве дисперсий в сравниваемых выборках; отношение большей дисперсии (квадрата стандартного отклонения) к меньшей дисперсии;
p – Variances – уровень статистической значимости отличий сравниваемых выборок по критерию Фишера.

Note:

CM – coefficient of morbidity – people/100 thousand standardized by age of the population;
BC CM – the frequency of breast cancer in the country (people/100 thousand);
IHD – index of human development in the country (0-1);
Latitude – geographical latitude (°);
Mean – the average value for the sample (M);
t-value – value of the student criterion (for a certain number of degrees of freedom can be compared to tabular values);
df – number of degrees of freedom (the sum of the two samples minus 2);
p – level of statistical significance of differences of the compared samples by student's test;
Std.Dev – standard deviation of a sample;
Standard Error – the Standard error (m);
F-ratio Variances – value of F-Fisher criterion, which checks the hypothesis of equality of variances in compared samples; the ratio of the greater variance (square of standard deviation to the smallest dispersion);
p – Variances – level of statistical significance of differences of the compared samples by the Fisher test.

Полученные данные соответствуют сведениям других исследователей. Ранее были предложены механизмы влияния питания на эпигенез и риск РМЖ [11–13, 15]. Показано, что железо, содержащееся в мясе, увеличивает производство свободных радикалов и повреждение ДНК, что может быть фактором риска РМЖ [13, 14]. Тормозящее действие на риск РМЖ оказывают полиненасыщенные жирные кислоты конъюгированной линолевой и γ -линоленовой кислоты [1, 13, 14].

Однако причина отличий структуры питания в странах с высокой и низкой частотой РМЖ, при одинаковом ОУП и энергии неясна. По-видимому, причин много: адаптация питания к местным условиям флоры и фауны, национальные и религиозные традиции, генетические особенности метаболизма и пищевые мотивации. Полученные результаты могут быть использованы для разработки методов профилактики РМЖ путем модификации структуры питания: снижения доли в структуре питания «продуктов животных» и «алкогольных напитков» и увеличения доли «зерна и овощей». Не вполне ясна следующая из выполненного анализа корреляция повышенного уровня потребления «фрукты и на-

питки» с высокой частотой РМЖ (в рассматриваемой группе стран). По-видимому, «фрукты и напитки», содержащие излишки сахаристых веществ, тоже могут повышать риск РМЖ.

ВЫВОДЫ

1. В странах с высокой частотой РМЖ уровни потребления «продуктов животных», «фруктов и напитков» и «алкогольных напитков» в 1,3–2 раза выше, а доля «зерен, овощей» в 1,5–2,5 раза ниже, чем в странах Средиземноморья с низкой частотой РМЖ.

2. Состав структуры питания в странах с высокой частотой РМЖ: 36% – «продукты животных», 37% – «зерна и овощи», 14% – «фрукты и напитки», 13% – «алкогольные напитки». В странах Средиземноморья с низкой частотой РМЖ: 28% – «продукты животных», 55% – «зерна и овощи», 11% – «фрукты и напитки», 5% – «алкогольные напитки».

3. В странах с высокой заболеваемостью РМЖ нутриентов «животных продуктов» потребляется в 1,5 раза больше, чем в странах Средиземноморья с низкой частотой РМЖ.

Список литературы

1. Fung T.T., Hu F.B., Holmes M.D., Rosner B.A., Hunter D.J., Colditz G.A., et al. Dietary patterns and the risk of postmenopausal breast cancer. *Int J Cancer*. 2005;116 (1):116–21. DOI: 0.1002/ijc.20999
2. Willett W.S. Mediterranean diet and fracture risk. *JAMA Intern Med*. 2016;176 (5):652–53. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.0494.
3. Michels K.B., Mohllajee A.P., Roset-Bahmanyar E., Beehler G.P., Moysich K.B. Diet and breast cancer: a review of the prospective observational studies. *Cancer*. 2007;109 (12 Suppl):2712–49. DOI: 10.1002/cncr.22654
4. Hebert J.R., Miller D.R. Methodologic considerations for investigating the diet-cancer link. *Am J Clin Nutr*. 1988 Jun;47 (6):1068–77.
5. Howe G.R., Hirohata T., Hislop T.G., Iscovich J.M., Yuan J.M., Katsouyanni K., et al. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst*. 1990 Apr 4;82 (7):561–9.
6. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127 (12):2893–917. DOI: 10.1002/ijc.25516
7. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Food Balance Sheets. Available at: <http://faostat.fao.org/site/354/default.aspx> (accessed 27.06.2016).
8. Бушнев В.В., Голубев В.С., Коробейников А.А., Селюков Ю.Г. Человеческий капитал для социогуманитарного развития. М.: «ИАЦ Энергия», 2008. Available at: <http://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/939751> (accessed 27.06.2016).
9. Географические координаты. (С) Э.Г. Гаузер, Баку, 01.05.210. Available at: world cities coordinates, <http://erichware.info/sposob/geograf/geogorod.htm>
10. Global Health Observatory (GHO) data; Indicator and Measurement Registry version 1.7.0 BMI $\geq$ 25; total cholesterol $\geq$ 5.0; blood glucose $\geq$ 7.0; Insufficiently active; 2008/WHO (World Health Organization) Percentage of defined population

Programme Country 2008. Available at: http://apps.who.int/gho/indicatorregistry/App_Main/view_indicator.aspx?iid=2390;2382;2380;2381

11. Roseboom T. J., van der Meulen JHP, Osmond C, Barker DJP, Ravelli ACJ, Schroeder-Tanka JM, et al. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch Famine 1944–45. *Heart*. 2000;84 (6):595–8. Available at: <http://heart.bmj.com/content/84/6/595.long>

12. Michelle Harvie, Anthony Howell, Gareth Evans D. FCRP Can Diet and Life style Prevent Breast Cancer: What Is the Evidence? Home "Meeting Library" Educational Book, 2015.

13. Grant W.B. Trends in diet and Alzheimer's disease during the nutrition transition in Japan and developing countries. *J Alzheimer's Dis*. 2013;38:611–20. DOI: 10.3233/JAD-130719

14. Grant W.B. A multicountry ecological study of cancer incidence rates in 2008 with respect to various risk-modifying factors. *Nutrients*. 2013 Dec 27;6 (1):163–89. DOI: 10.3390/nu6010163.

15. Radkevich L.A., Piruzyan L.A., Nikolaeva I.S., Kabankin A.S., Sintsov A.V., Gulazizova K.S, et al. Cancer and environmental factors. *Dokl Biol Sci*. 2013 May;450:149–54. DOI: 10.1134/S0012496613030058

References

1. Fung T.T., Hu F.B., Holmes M.D., Rosner B.A., Hunter D.J., Colditz G.A., et al. Dietary patterns and the risk of postmenopausal breast cancer. *Int J Cancer*. 2005;116 (1):116–21. DOI: 0.1002/ijc.20999
2. Willett W.S. Mediterranean diet and fracture risk. *JAMA Intern Med*. 2016;176 (5):652–53. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.0494.
3. Michels K.B., Mohllajee A.P., Roset-Bahmanyar E., Beehler G.P., Moysich K.B. Diet and breast cancer: a review of the prospective observational studies. *Cancer*. 2007;109 (12 Suppl):2712–49. DOI: 10.1002/cncr.22654
4. Hebert J.R., Miller D.R. Methodologic considerations for investigating the diet-cancer link. *Am J Clin Nutr*. 1988 Jun;47 (6):1068–77.
5. Howe G.R., Hirohata T., Hislop T.G., Iscovich J.M., Yuan J.M., Katsouyanni K., et al. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst*. 1990 Apr 4;82 (7):561–9.
6. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127 (12):2893–917. DOI: 10.1002/ijc.25516
7. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Food Balance Sheets. Available at: <http://faostat.fao.org/site/354/default.aspx> (accessed 27.06.2016).
8. Bushuev V.V., Golubev V.S., Korobeynikov A.A., Selykov U.G. Chelovecheskii kapital dlya sotsiugumanitarnogo razvitiya [Human capital for socio-humanitarian development]. Moscow: «IATs Energiya» Publ., 2008. Available at: <http://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/939751> (accessed 27.06.2016). (In Russian).
9. Geographical coordinates. E. G. Gauzer, Baku, 01.05.210. Available at: world cities

coordinates, <http://erichware.info/sposob/geograf/geogorod.htm> (In Russian).

10. Global Health Observatory (GHO) data; Indicator and Measurement Registry version 1.7.0 BMI≥25; total cholesterol≥5.0; blood glucose≥7.0; Insufficiently active; 2008/WHO (World Health Organization) Percentage of defined population Programme Country 2008. Available at: http://apps.who.int/gho/indicatorregistry/App_Main/view_indicator.aspx?iid=2390;2382;2380;2381

11. Roseboom T. J., van der Meulen JHP, Osmond C, Barker DJP, Ravelli ACJ, Schroeder-Tanka JM, et al. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch Famine 1944–45. *Heart*. 2000;84 (6):595–8. Available at: <http://heart.bmj.com/content/84/6/595.long>

12. Michelle Harvie, Anthony Howell, Gareth Evans D. FCRP Can Diet and Life style Prevent Breast Cancer: What Is the Evidence? Home "Meeting Library" Educational Book, 2015.

13. Grant W.B. Trends in diet and Alzheimer's disease during the nutrition transition in Japan and developing countries. *J Alzheimer's Dis*. 2013;38:611–20. DOI: 10.3233/JAD-130719

14. Grant W.B. A multicountry ecological study of cancer incidence rates in 2008 with respect to various risk-modifying factors. *Nutrients*. 2013 Dec 27;6 (1):163–89. DOI: 10.3390/nu6010163.

15. Radkevich L.A., Piruzyan L.A., Nikolaeva I.S., Kabankin A.S., Sintsov A.V., Gulazizova K.S, et al. Cancer and environmental factors. *Dokl Biol Sci*. 2013 May;450:149–54. DOI: 10.1134/S0012496613030058

Информация об авторах:

Радкевич Людмила Александровна – д. б.н., профессор, заместитель по научной работе ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН»
<http://orcid.org/0000-0002-0827-9451>

Радкевич Дария Андреевна – инженер-исследователь ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН»
<http://orcid.org/0000-0002-6299-662X>

Information about authors:

Lyudmila A. Radkevich – MD, professor, Deputy director on scientific, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Institution of Russian Academy of Sciences
<http://orcid.org/0000-0002-0827-9451>

Daria A. Radkevich – research engineer, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Institution of Russian Academy of Sciences
<http://orcid.org/0000-0002-6299-662X>

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЗЕРВНОЙ ФУНКЦИИ ЯИЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С НЕОБСТРУКТИВНОЙ АЗОСПЕРМИЕЙ

Н.Г.Кульченко¹, А.А.Костин^{1,2}, Ю.В.Самсонов^{1,3}, Г.А.Демяшкин⁴, Д.В.Москвичев⁵

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; 249036, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Королёва, 4;

³ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

⁴ Научно-клинический центр ОАО «РЖД»; 123567, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 84

⁵ Клиника «Мать и дитя»; 127015, Россия, Москва, ул. Бутырская, 46, стр. 2



РЕЗЮМЕ

Известно, что на долю мужского бесплодия приходится до 40–50%. Наиболее тяжелой формой мужского бесплодия является азооспермия, которая наблюдается в 10–15%. При азооспермии единственным методом диагностики остается биопсия яичка, которая позволяет не только дифференцировать секреторную и экскреторную формы бесплодия, но и определить степень нарушения сперматогенеза.

Цель исследования. Улучшить результаты диагностики мужского бесплодия.

Материалы и методы. Обследованы 26 мужчин с необструктивной азооспермией (по данным спермограммы). Группу сравнения составили здоровые мужчины – 22 человека. Пациентам по показаниям выполняли биопсию яичка с последующим морфологическим анализом биоптатов. Срезы ткани яичка подвергали окрашиванию гематоксилином и эозином, непрямому иммуногистохимическому исследованию – определение ингибина В, белка пролиферации и апоптоза (ki-67)

Результаты. По данным клинического и инструментального обследования (УЗИ) мы не выявили патологических отклонений. Пациентам установлена идиопатическая форма бесплодия. При окрашивании срезов яичка гематоксилином и эозином мы зафиксировали достоверные изменения в извитых семенных канальцах у пациентов с азооспермией: диаметр уменьшен в 1,5–2 раза (гипоплазия), базальная мембрана с выраженным волокнистым компонентом (фиброзирование) ($p < 0,05$). Выраженная экспрессия тканевого ингибина В отмечается в клетках Сертоли («+++») и в меньшей степени в сперматогониях («±»), расположенных ближе к базальной мембране извитого семенного канальца. Уровень экспрессии ингибина В в половых клетках – до 5%. Экспрессия белка ki-67 отмечалась в ядрах (S-фаза митоза) сперматогоний («+++») на II и III этапах сперматогенеза и в ядрах некоторых первичных («+») и вторичных («+») сперматоцитов. Уровень экспрессии ki-67 в половых клетках – до 25%.

Выводы. Определение тканевого уровня ингибина В можно использовать в качестве прогностического критерия резервной функции яичка.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

необструктивное идиопатическое мужское бесплодие, морфология яичка, ингибин В, белок пролиферации и апоптоза (ki-67)

Оформление ссылки для цитирования статьи: Кульченко Н.Г., Костин А.А., Самсонов Ю.В., Демяшкин Г.А., Москвичев Д.В. Прогнозирование резервной функции яичек у пациентов с необструктивной азооспермией. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(3): 42-48. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-4

Для корреспонденции

Кульченко Нина Геннадьевна – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; E-mail: kle-kni@mail.ru

Информация о финансировании

Не сообщалось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 25.06.2016 г., принята к печати 15.08.2016 г.

PREDICTION BACKUP TESTICULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH NONOBSTRUCTIVE AZOOSPERMIA

N.G.Kul'chenko¹, A.A.Kostin^{1,2}, Yu.V.Samsonov^{1,3}, G.A.Demyashkin⁴, D.V.Moskvichev⁵

¹ Peoples Friendship University of Russia; 6, ul. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia;

² National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, ul. Koroleva, Obninsk, Kaluga region, 249036, Russia;

³ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia;

⁴ Scientific-clinical center JSC «RR»; 84, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123567, Russia;

⁵ «Mother and child» Clinic; 46/2, ul. Butyrskaya, Moscow, 127015, Russia

ABSTRACT

Modern authors believe that male infertility accounts for 40–50%. The most severe form of male infertility is azoospermia, which is observed in 10–15% of cases. The only method of diagnosis of azoospermia is testicular biopsy, which allows not only to differentiate the secretory and excretory forms of infertility, but also to determine the degree of impairment of spermatogenesis.

Purpose. To improve the diagnosis of male infertility.

Materials and methods. We have examined 26 men with non-obstructive azoospermia (according to semen). The comparison group included healthy men – 22 people. Patients underwent biopsy of the testicle, followed by morphological analysis of biopsies. Sections of testicular tissue was stained with hematoxylin and eosin, indirect immunohistochemical studies – definition of Inhibin B, a protein proliferation and apoptosis (ki-67)

Results. According to clinical and instrumental examination (ultrasound) we found no abnormalities. Patients set idiopathic form of infertility. When painting testice slices with hematoxylin and eosin, we recorded significant changes in the convoluted seminiferous tubules in patients with azoospermia: the diameter is reduced to 1.5–2 times (hypoplasia), the basement membrane with a strong fiber component (fibrosis) ($p < 0,05$). Expressed Inhibin tissue expression observed in Sertoli cells (“+++”) and to a lesser extent in spermatogonia («±»), located closer to the basal membrane convoluted seminiferous tubule. The expression level of Inhibin in germ cells - up to 5%. ki-67 protein expression was observed in the nuclei (S-phase of mitosis) spermatogonia (“++”) at stages II and III and spermatogenesis in some primary nuclei (“+”) and secondary (“+”) spermatocytes. Expression of ki-67 level in the germ cells – up to 25%.

Conclusion. Determination of tissue levels of Inhibin-B can be used as a prognostic test backup testicular function.

KEYWORDS:

nonobstructive idiopathic male infertility, testicular morphology, Inhibin B, a protein proliferation and apoptosis (ki-67)

For citation: Kul'chenko N.G., Kostin A.A., Samsonov Yu.V., Demyashkin G.A., Moskvichev D.V. Prediction backup testicular function in patients with nonobstructive azoospermia. Issled. prakt. med. (Research'n Practical Medicine Journal). 2016; 3(3): 42-48. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-4

For correspondence:

Nina G. Kulchenko – PhD, urologist, doctor of ultrasonic diagnostics, senior lecturer of the Department of histology, Cytology and embryology, Peoples Friendship University of Russia
Address: 6, ul. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia; E-mail: kle-kni@mail.ru

Information about funding

Not reported.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

The article was received 25.06.2016, accepted for publication 15.08.2016

По данным ВОЗ, около 15% супружеских пар в мире отмечают невозможность наступления беременности при регулярной половой жизни без использования контрацептивов в течение 1 года и поэтому обращаются за медицинской помощью к врачам различных специальностей [1, 2].

В РФ в 2013 г. всего зарегистрировано 42 326 пациентов с мужским бесплодием, тогда как в 2003 г. их было 22 647. Таким образом, за 10 лет прирост составил 86,9% [3].

Наиболее тяжелой формой мужского бесплодия является азооспермия, которая наблюдается в 10–15% случаев [2, 4]. При азооспермии единственным методом диагностики остается биопсия яичка, которая позволяет не только дифференцировать секреторную и экскреторную формы бесплодия, но и определить степень нарушения сперматогенеза [1, 4, 5, 6]. Тем не менее, биопсия яичка является инвазивным методом исследования, а информативность ее зачастую невысока [6, 7]. Например, в случае традиционной биопсии – TESE у пациентов с необструктивной азооспермией вероятность получения сперматозоидов составляет лишь 17% [7].

Поэтому поиск новых способов оценки резервной функции яичек является актуальной задачей.

Цель исследования: улучшить результаты диагностики мужского бесплодия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 26 пациентов в возрасте от 24 до 47 лет (средний возраст $35,5 \pm 11,5$ лет) из бесплодных пар. Эти пациенты составили основную группу исследования. Группу сравнения составили здоровые мужчины – 22 человека. Критериями включения пациентов в исследование были: возраст пациентов до 46 лет, установленный факт бесплодия без контрацепции, отсутствие гинекологических заболеваний у половой партнерши, отсутствие в анамнезе двусторонних поражений и гипоплазии яичек.

В исследование не включали пациентов с обструктивной формой бесплодия, заболеваниями, передаваемыми половым путем, варикоцеле, выявленными генетическими и эндокринными факторами бесплодия, тяжелой сопутствующей патологией на момент обследования.

В объем обязательного клинического исследования всех мужчин входили: сбор анамнеза, стандартные клинико-лабораторные методы, определение гормонального профиля и уровня ингибина В в сыворотке крови, двукратное исследование эякулята, методом MAR определяли процент сперматозоидов, покрытых антиспермальными антителами, ультразвуковое исследование (УЗИ) предстательной железы, органов мошонки.

Пациентам по показаниям выполняли биопсию яичка с последующим морфологическим анализом биоптатов. Ткань яичка подвергали стандартной гистологической обработке, с окрашиванием срезов гематоксилином и эозином. С целью прогнозирования резервной функции яичка мы проводили непрямой иммуногистохимический (ИГХ) анализ – определение универсального ростового фактора (Ингибина В) и белка пролиферации и апоптоза (ki-67).

Статистическую обработку материала проводили с использованием электронных таблиц Excel и программы

STATISTICA 6.0. При этом использовали следующие показатели: среднее значение (М) и среднеквадратичное отклонение (δ). Оценку достоверности различий между количественными показателями выполняли с помощью критерия Манна–Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера или χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 26 пациентов основной группы исследования мы зарегистрировали отсутствие сперматозоидов по данным спермограммы – необструктивную азооспермию. Эти пациенты составили основную группу исследования.

Результаты клинического исследования больных основной группы (клинический анализ крови, мочи, анализ секрета простаты, биохимический анализ крови, гормональный профиль, мазок из уретры на инфекции, передаваемые половым путем, определение антиспермальных антител, кариотипирование) патологических изменений не выявили. Таким образом, основную группу исследования составили пациенты с идиопатическим бесплодием.

У пациентов основной группы уровень сывороточного ингибина В составил $88,4 \pm 7,8$ нг/мл, у пациентов контрольной группы – $195,4 \pm 11,2$ нг/мл ($p < 0,01$).

По данным УЗИ мошонки в В-режиме мы отметили достоверную разницу структуры яичка у пациентов основной группы по сравнению с контрольной: наличие эхопозитивных включений, неоднородность паренхимы, повышение ее эхогенности ($p < 0,05$).

Большое внимание мы уделяли гистологическому исследованию ткани яичка. Во всех представленных фрагментах ткани яичка мы зафиксировали достоверные изменения в извитых семенных канальцах у пациентов с азооспермией: диаметр уменьшен в 1,5–2 раза ($p < 0,05$), базальная мембрана с выраженным волокнистым компонентом (фиброзирование). Такие канальцы не содержат просвета и заполнены недифференцированными клетками Сертоли с отчетливо различимыми ядрышками, располагающимися местами в несколько слоев. В некоторых семенных канальцах определяются единичные сперматогонии. Базальные отсеки вакуолизованные, половые клетки отсутствуют (сперматогонии), на месте просветов содержатся деструктивные клетки, которые еще не лизировались. Признаков интратубулярной неоплазии половых клеток нет. Во многих канальцах отмечаются морфологические признаки перитубулярного склероза с гиалинозом, прослойки интерстициальной ткани широкие (рис. 1). При серийных срезах в интерстиции выявлены регионы выраженной пролиферации клеток Лейдига (нодулярная гиперплазия).

С целью прогнозирования резервной функции яичка мы проводили непрямой ИГХ-анализ с определением универсального ростового фактора (Inhibin B). При ИГХ мы выявили высокую степень экспрессии ингибина В во всех зрелых клетках Сертоли («+++») и в меньшей степени в незрелых их формах («+»), расположенных ближе к базальной мембране извитого семенного канальца. В половых клетках белок не обнаружен (рис. 2). Уровень экспрессии ингибина в половых клетках – 0% (в норме до 5%).

Экспрессия белка ki-67 отмечалась в ядрах (S-фаза митоза) сперматогоний («++») на II и III этапах сперматогенеза и в ядрах некоторых первичных («+») и вторичных («+») сперматоцитов. Уровень экспрессии ki-67 в половых клетках – до 25%. В популяциях остальных половых клеток различных стадий сперматогенеза, в клетках Сертоли и Лейдига, а также в миоидных клетках экспрессии ki-67 не обнаружено («–»). Таким образом, пролиферация (высокий индекс ki-67) при нормальном сперматогенезе угасает по мере прохождения стадий дифференцировки: от сперматогониев до сперматозоидов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Причины нарушения репродуктивной функции у мужчин разнообразны [4, 8]. Нарушение сперматогенеза может возникать вследствие поражения генетических факторов и/или эндокринных механизмов регуляции дифференцировки половых клеток, нарушения анатомо-гистологических структур половой систем [2]. В связи с полиэтиологичностью форм мужского бесплодия назрела необходимость выявления универсальных маркеров, измерение уровня которых позволяло бы определить тактику ведения пациентов с нарушением фертильности и перспективность их лечения: рекомендовать ВРТ (программу вспомогательных репродуктивных технологий) или донорство. Андрологи рекомендуют оценивать прогнозы восстановления репродуктивной функции мужчин на основании определения уровня профильных гормонов в периферической крови (фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), тестостерон, антимюллеров гормон и т.д.) [4]. В последнее время повышенный интерес к гормону ингибину В, вырабатываемому клетками Сертоли, обусловлен тем, что, на основании полученных данных исследований, некоторые авторы зафиксировали взаимосвязь его уровня у больных с олигозооспермией/азооспермией и нормоспермией и, по их мнению, этот гормон является важным маркером качества сперматогенеза и функции клеток Сертоли [9, 10, 11].

Ингибин В – гликопротеин, который синтезируется в клетках Сертоли семенных канальцев яичек мужчин и гранулезных клетках фолликулов яичников женщин. Он относится к суперсемейству трансформирующего фактора роста В [12]. Активная форма гормона состоит из альфа- и бета-субъединиц, объединенных дисульфидными связями [1, 12]. Ингибин В угнетает образование ФСГ в гипофизе по принципу отрицательной обратной связи и оказывает местное паракринное воздействие в яичках [4, 11]. Синтез ингибина уменьшается под действием гонадолиберина [1].

Различные исследователи считают, что уровень ингибина В может быть потенциальным маркером сперматогенеза и тестикулярной функции [5, 12]. Его уровень уменьшается у субфертильных мужчин. Однако вопрос о точном соотношении между уровнем ингибина В и нарушением спермограммы до конца не изучен [1].

S. Grunewald et al. (2013) исследовали связь между гормональным статусом, особенно ингибином В, и качеством спермы у 2448 мужчин. Уровень ингибина В коррелировал с уровнем ФСГ ($r = -0,50$; $p < 0,00001$). Результаты этого исследования показали, что ингибин В является более чувствительным маркером мужского фактора бесплодия, чем ФСГ. Авторы установили, что вероятность получения сперматозоидов при биопсии яичка уменьшается при снижении уровня ингибина В. Исследователи считают: если уровень ингибина В составляет менее 20 нг/л в сыворотке крови, то сперматозоиды никогда не могут быть найдены в извитых семенных канальцах. Это позволяет избежать ненужных биопсий яичка. Также S. Grunewald et al. подтвердили наличие взаимосвязи концентрации сывороточного ингибина В с объемом яичка. Кроме того, в своей работе авторы выявили весьма значительную отрицательную корреляцию ингибина В с возрастом – у пациентов старше 30 лет ($R = -0,14$, $p < 0,000001$).

A.L. Barbotin et al. (2015) считают, что несмотря на то, что анализ ингибина В может быть полезным при оценке тестикулярной функции в определенных условиях, его надежные референсные значения до сих пор отсутству-

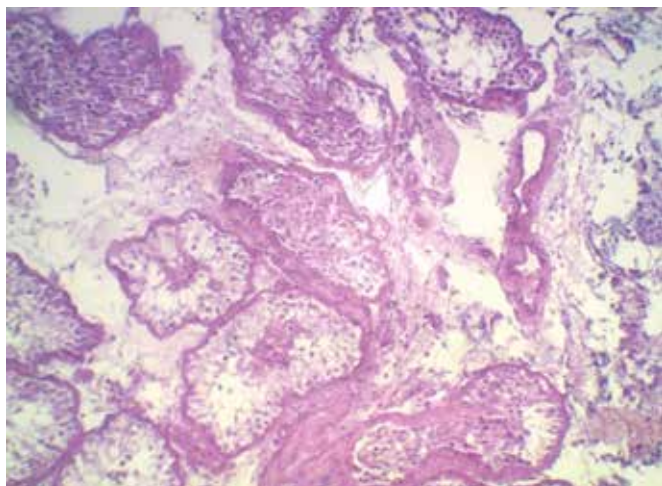


Рис. 1. Яичко при идиопатическом бесплодии (H&E, ×40).

Fig. 1. The testicle in case of idiopathic infertility (H&E, ×40).

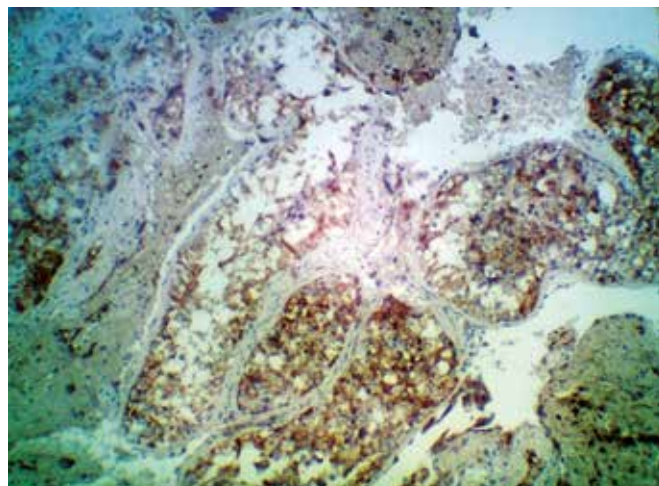


Рис. 2. Яичко при идиопатическом бесплодии; ИГХ с антителами к Inhibin B, окрашивание ядер гематоксилином, ×40.

Fig. 2. The testicle in case of idiopathic infertility; IGC with antibodies to Inhibin B, staining of nuclei with hematoxylin, ×40.

ют [12]. Авторы попытались установить референсное значение ингибина В в сыворотке крови, применяя усовершенствованный современный анализ ($n = 818$). Исследователи считают, что при концентрации ингибина В менее 80 нг/л и ФСГ более 10 МЕ/л выявление олигозооспермии возможно почти в 100% случаев [12].

V. Mitchell et al. (2011) рекомендуют использовать пороговое значение сывороточного ингибина В – 123,5 пг/мл для успешного прогноза биопсии яичка – TESE (чувствительность: 69,7%; специфичность: 66,7%) [14]. Для ФСГ достоверно значимых пороговых показателей авторы не зафиксировали [6].

N. Jorgensen et al. (2010) также считают, что уровень сывороточного ингибина В достоверно ниже 150 пг/мл у пациентов с нарушением качества спермы [8].

Другие авторы не выявили никаких существенных различий в концентрации ФСГ, ЛГ и ингибина В ($p > 0,05$) у пациентов с патоспермией и рекомендуют их использовать только в сочетании друг с другом [1].

A. McNeilly (2012) не обнаружил статистически значимых сдвигов ингибина В у бесплодных пациентов в сыворотке крови, хотя многие авторы предлагают использовать его в качестве косвенного маркера сперматогенеза и прямого маркера функции клеток Сертоли [13].

X. Huang et al. (2012) устанавливали диагностическую точность уровня ингибина В в сыворотке как предиктора результатов TESE у 305 китайских мужчин с необструктивной азооспермией и сравнивали его с традиционным сывороточным маркером – ФСГ и тестикулярным объемом [14]. Уровень ингибина В измеряли методом трехступенчатого иммуноферментного анализа до экстракции спермы и сравнивали его с другими маркерами по графику зависимости чувствительности от частоты ложноположительных заключений (ЛПЗ). В результате тестикулярная сперма была восстановлена у 137 (44,9%) из 305 пациентов. Уровни ингибина В, ФСГ и тестикулярный объем значительно различались между положительными и отрицательными группами по результатам TESE. Согласно ЛПЗ-кривой, пороговое значение ингибина В для различия между положительными и отрицательными результатами TESE составило 28,39 пг/мл (чувствительность 83,5%, специфичность 79,1%), а пороговое значение ФСГ – 11,05 пг/мл (чувствительность – 83,5%, специфичность – 74,5%). Площади под ЛПЗ-кривой ингибина В и ФСГ аналогичны. Уровни ингибина В и ФСГ в сыворотке коррелируют со сперматогенезом. Однако, по мнению этих авторов, ингибин В не является главным фактором прогноза наличия сперматозоидов после TESE. А их сочетание не улучшает точность прогноза результатов TESE [14].

Российские авторы также оценивали роль нарушения ингибин-активинового статуса сыворотки крови и эякулята в развитии патологии репродуктивной функции при идиопатическом бесплодии у мужчин [15]. Исследователи зафиксировали у мужчин с идиопатическим бесплодием статистически значимое снижение концентрации сперматозоидов и увеличение доли половых клеток с морфологическими аномалиями. У пациентов с патозооспермией выявлено резкое падение концентрации ингибина В в эякуляте, но не в сыворотке крови, на фоне прироста содержания

активина А, что сопровождалось закономерным смещением их соотношения, ассоциированным с ухудшением качественных и количественных параметров спермограммы [15].

М.Н. Тарасова и др. (2007) исследовали уровень ингибина В у мужчин с нарушением репродуктивной функции [9]. Полученные данные свидетельствуют о снижении концентрации ингибина В в системном кровотоке у мужчин, что характеризует подавленное состояние сперматогенеза пациентов. Полученные данные позволили сделать вывод о диагностической ценности определения уровня ингибина В при углубленном обследовании мужчин с бесплодием неясного генеза [9].

Изучению экспрессии ингибина В в половых клетках посвящено крайне мало работ. Z. Y. Dong et al. (2008) провели исследование с целью определения места синтеза ингибина В [10]. Для этого была выполнена тестикулярная биопсия 83 пациентам с азооспермией. Образцы разделили на 4 группы в соответствии с различными видами нарушений сперматогенеза: Сертоли-клеточный синдром ($n = 21$), гипосперматогенез ($n = 20$), половое недоразвитие ($n = 24$) и почти нормальный сперматогенез ($n = 18$). Определение β -В-субъединиц ингибина В проводили методом ИГХ-окрашивания различных препаратов сперматогенеза, залитых в парафин, для локализации искомым субъединиц в семенных канальцах. В результате положительные образцы показали наличие β -В-субъединиц ингибина В в обоих семенных канальцах и интерстициальной ткани яичка в виде коричневых и желтых частиц в цитоплазме. Железистые клетки яичка и ранние промежуточные сперматогенные клетки показали сильноположительный результат; клетки Сертоли в семенных канальцах – в основном положительный; околоканальцевые клетки – слабopоложительный; в зрелых сперматидеях и старых сперматозоидах β -В-субъединиц ингибина В не обнаружено. Авторы доказали, что ингибин В вырабатывается клетками Сертоли, а также молодыми сперматогенными клетками в семенных канальцах.

Таким образом, несмотря на информативность, биопсия яичка остается инвазивным методом, и в этой связи поиск новых способов оценки резервной функции яичек является актуальной задачей медицины. Существующий так называемый биомаркер сперматогенеза в венозной крови – гормон ФСГ часто зависит от функции гипоталамуса.

Наше исследование демонстрирует, что уровень сывороточного и тканевого ингибина В может отражать уровень функции яичка, и этот показатель возможно использовать в качестве маркера функционального состояния сперматогенного эпителия, а также клеток Сертоли. Мы рекомендуем применять тканевые маркеры сперматогенеза с целью прогнозирования резервной функции яичек у пациентов с необструктивной азооспермией с исходно низким сывороточным ингибином В.

Таким образом, тенденция к увеличению случаев мужского бесплодия определяет необходимость разработки и внедрения в лабораторную практику новых методов анализа нарушений мужской репродуктивной функции. Оценка уровня ингибина В может стать альтернативой биопсии яичка, а также применяться для дифференциальной диагностики мужского бесплодия.

ВЫВОДЫ

Определение ингибина В можно использовать в качестве перспективного диагностического и прогностического маркера риска развития репродуктивной дисфункции.

Список литературы

1. Kumanov P., Nandipati K., Tomova A., Agarwal A. Inhibin B is a better marker of spermatogenesis than other hormones in the evaluation of male factor infertility. *Fertility and Sterility*. 2006;86 (2):332–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.01.022
2. Nieschlag E., Behre H.M. *Andrology. Male Reproductive Health and Dysfunction*. Springer, 2010, 629 p.
3. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003–2013 гг. Экспериментальная и клиническая урология. 2015;2:4–12.
4. Гамидов С.И., Попова А.Ю., Овчинников Р.И. Необструктивная азооспермия – клинические рекомендации. *Русский медицинский журнал*. 2015;11 (23):595–601.
5. Витязева И.И. Лечение бесплодия у мужчин с необструктивной формой азооспермии методом микродиссекционной техники извлечения сперматозоидов из ткани яичка в программе экстракорпорального оплодотворения с применением техники интраплазматической инъекции единичного сперматозоида. Обзор литературы. *Андрология и генитальная хирургия*. 2014;2:6–22.
6. Mitchell V., Robin G., Boitrelle F., Massart P., Marchetti C., Marcelli F., et al. Correlation between testicular sperm extraction outcomes and clinical, endocrine and testicular histology parameters in 120 azoospermic men with normal serum FSH levels. *Int J Androl*. 2011 Aug;34 (4):299–305. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2010.01094.x.
7. Касатонova Е.В., Ефремов Е.А., Мельник Я.И., Залетова В.В., Мсхала Г.Ж. Опыт применения микрохирургической биопсии яичка и его придатка у пациентов с необструктивной азооспермией. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014;4:38–41.
8. Jorgensen N., Liu F., Andersson A.M., Vierula M., Irvine D.S., Auger J., et al. Serum inhibin-b in fertile men is strongly correlated with low but not high sperm counts:

Многофакторность мужского бесплодия, полиэтиологичный характер заболевания и функциональная взаимосвязь мужских половых желез с другими системами и органами требуют разностороннего и комплексного подхода к диагностике данного заболевания.

- rum inhibin-b in fertile men is strongly correlated with low but not high sperm counts: a coordinated study of 1,797 European and US men. *Fertility and Sterility*. 2010;94 (6):2128–34. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.12.051.
9. Тарасова М.Н., Чистякова Г.П., Газиева И.А., Ремизова И.И., Токарь В.И. Содержание ингибина В у мужчин с нарушением репродуктивной функции. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2007;9:77.
10. Dong Z.Y., Yu H., Xiu H.M., Sun H.C., Qiu J.H. Expression of inhibin B subunits in the testicular tissues of azoospermia patients with different pathological alterations. *National journal of andrology*. 2008;14 (1):20–2. (In Chinese).
11. Grunewald S., Glander H.J., Paasch U., Kratzsch J. Age-dependent inhibin B concentration in relation to FSH and semen sample qualities: a study in 2448 men. *Reproduction*. 2013;145 (3):237–44. DOI: 10.1530/REP-12-0415.
12. Barbotin A.L., Ballot C., Sigala J., Ramdane N., Duhamel A., Marcelli F., et al. The serum inhibin B concentration and reference ranges in normozoospermia. *Eur J Endocrinol*. 2015;172 (6):669–76. DOI: 10.1530/EJE-14-0932.
13. McNeilly A. Diagnostic applications for inhibin and activins. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;359:121–5. DOI: 10.1016/j.mce.2011.06.017.
14. Huang X., Bai Q., Yan L., Zhang Q., Geng L., Qiao Dr. J. Combination of serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels can not improve the diagnostic accuracy on testicular sperm extraction outcomes in Chinese non-obstructive azoospermic men. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Aug;125 (16):2885–9.
15. Галимова Э.Ф., Ахмадуллина Г.Х., Булыгин К.В., Мочалов К.С., Галимов Ш.Н. Ингибин В и активин А в патогенезе идиопатического бесплодия у мужчин. *Казанский медицинский журнал*. 2015;5 (96):749–52. DOI: 10.17750/KMJ2015-749.

References

1. Kumanov P., Nandipati K., Tomova A., Agarwal A. Inhibin B is a better marker of spermatogenesis than other hormones in the evaluation of male factor infertility. *Fertility and Sterility*. 2006;86 (2):332–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.01.022.
2. Nieschlag E., Behre H.M. *Andrology. Male Reproductive Health and Dysfunction*. Springer, 2010, 629 p.
3. Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analysis of urological morbidity and mortality in Russian Federation for 2003–2013. *Experimental and Clinical Urology*. 2015;2:4–12. (In Russian).
4. Gamidov S.I., Popova A.Yu., Ovchinnikov R.I. Neobstruktivnaya azoospermia – klinicheskie rekomendatsii. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2015;11 (23):595–601. (In Russian).
5. Vityazeva I.I. In vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection in treatment of infertility in men with non-obstructive azoospermia: microdissection technique of sperm extraction from testicular tissue. Review of literature. *Andrology and Genital Surgery*. 2014;2:6–22. (In Russian).
6. Mitchell V., Robin G., Boitrelle F., Massart P., Marchetti C., Marcelli F., et al. Correlation between testicular sperm extraction outcomes and clinical, endocrine and testicular histology parameters in 120 azoospermic men with normal serum FSH levels. *Int J Androl*. 2011 Aug;34 (4):299–305. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2010.01094.x.
7. Kasatonova E.V., Efremov E.A., Melnik Ya.I., Zaletova V.V., Mshalya G.J. The experiences with the microsurgical testis and epididymis biopsy in patients with non-obstructive azoospermia. *Experimental and Clinical Urology*. 2014;4:38–41. (In Russian).
8. Jorgensen N., Liu F., Andersson A.M., Vierula M., Irvine D.S., Auger J., et al. Serum inhibin-b in fertile men is strongly correlated with low but not high sperm counts:

- a coordinated study of 1,797 European and US men. *Fertility and Sterility*. 2010;94 (6):2128–34. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.12.051.
9. Tarasova M.N., Chistyakova G.N., Gaziyeva I.A., Remizova I.I., Tokar V.I. Inhibin B levels in males with reproductive dysfunction. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2007;9:77. (In Russian).
10. Dong Z.Y., Yu H., Xiu H.M., Sun H.C., Qiu J.H. Expression of inhibin B subunits in the testicular tissues of azoospermia patients with different pathological alterations. *National journal of andrology*. 2008;14 (1):20–2. (In Chinese).
11. Grunewald S., Glander H.J., Paasch U., Kratzsch J. Age-dependent inhibin B concentration in relation to FSH and semen sample qualities: a study in 2448 men. *Reproduction*. 2013;145 (3):237–44. DOI: 10.1530/REP-12-0415.
12. Barbotin A.L., Ballot C., Sigala J., Ramdane N., Duhamel A., Marcelli F., et al. The serum inhibin B concentration and reference ranges in normozoospermia. *Eur J Endocrinol*. 2015;172 (6):669–76. DOI: 10.1530/EJE-14-0932.
13. McNeilly A. Diagnostic applications for inhibin and activins. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;359:121–5. DOI: 10.1016/j.mce.2011.06.017.
14. Huang X., Bai Q., Yan L., Zhang Q., Geng L., Qiao Dr. J. Combination of serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels can not improve the diagnostic accuracy on testicular sperm extraction outcomes in Chinese non-obstructive azoospermic men. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Aug;125 (16):2885–9.
15. Galimova E.F., Akhmadullina G.Kh., Bulygin K.V., Mochalov K.S., Galimov Sh.N. Inhibin B and activin A in the pathogenesis of idiopathic male infertility. *Kazan Medical Journal*. 2015;5 (96):749–52. (In Russian). DOI: 10.17750/KMJ2015-749.

Информация о авторах:

Кульченко Нина Геннадьевна – к. м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Костин Андрей Александрович – д. м.н., профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии, онкологии, радиологии ФПК медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

<http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Самсонов Юрий Владимирович – к. м.н., ведущий научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, доцент кафедры урологии, онкологии и радиологии ФПК ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Демяшкин Григорий Александрович – врач-патологоанатом Научно-клинического центра ОАО

Москвичев Дмитрий Викторович – врач-уролог, андролог отделения экстракорпорального оплодотворения Клиники «Мать и дитя»

Information about authors:

Nina G. Kulchenko – PhD, urologist, doctor of ultrasonic diagnostics, senior lecturer of the Department of histology, Cytology and embryology, Peoples Friendship University of Russia

Andrey A. Kostin – MD, professor, first deputy general director, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, head of department of urology, oncology and radiology of FAS, Medical institute, Peoples Friendship University of Russia

<http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Yuriy V. Samsonov – PhD, leading researcher of RCITEO, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, associate professor of department of urology, oncology and radiology, Peoples Friendship University of Russia

Grigoriy A. Demyashkin – pathologist of Scientific-clinical center JSC «RR»

Dmitriy V. Moskvichev – urologist, andrologist of in vitro fertilization department, "Mother and child" Clinic

КИСТОЗНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

А.Г.Кригер, А.В.Смирнов, С.В.Берелавичус, Д.С.Горин, Н.Н.Ветшева, Я.И.Нерестюк, Д.В.Калинин, А.В.Готов

ФГБУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского Минздрава России;
115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27



РЕЗЮМЕ

Воспалительное кистозное поражение нисходящей части двенадцатиперстной кишки (ДПК), преимущественно в области малого дуоденального сосочка при хроническом панкреатите (ХП), описывается как «дуоденальная дистрофия» (ДД). Патогенез этого состояния не изучен, а лечебная тактика не определена.

Цель исследования. Изучить патогенез ДД, оптимизировать диагностику и лечение больных ХП, ассоциированным с ДД.

Материал и методы. В исследование включены 82 пациента с ДД, находившихся на лечении в Институте хирургии им. А. В. Вишневского в 2004–2015 гг. Диагноз установлен по данным ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и эндоскопического УЗИ (эндоУЗИ). Первоначально все пациенты получали консервативную терапию. Оперированы 74 пациента после консервативного лечения с медианой продолжительности 2 года. 34 больным выполнена панкреатодуоденальная резекция (ПДР), 21 больному выполнены различные варианты резекции ДПК (с резекцией головки поджелудочной железы – 16, панкреассохраняющие – 5), 15 – дуоденумсохраняющие резекции головки поджелудочной железы (ПЖ). Паллиативные операции произведены 4 больным. Не оперированы и находятся под наблюдением 8 больных. Отдаленные результаты лечения изучены у 47 человек, медиана наблюдения составила 49,9 мес.

Результаты. Причиной кинической картины ДД в 69,6% случаев явился бороздчатый панкреатит, 30,4% – эктопия ткани ПЖ. Клинические проявления ДД не зависели от причины ее возникновения и проявлялись симптомокомплексом, характерным для ХП. Послеоперационные осложнения развились у 25 больных (34,7%): после ПДР – 33,5%, резекций ДПК – 70% (умер 1 больной). Общая летальность составила 1,3%. При оценке отдаленных результатов полное исчезновение симптоматики было у 66% человек, значительное улучшение – 32%, отсутствие эффекта – 2%.

Заключение. Лечение больных, страдающих ХП и ДД, должно начинаться с консервативной терапии. Хирургическое лечение показано при сохраняющихся болях и наличии осложнений ХП, нарушениях проходимости ДПК. Операциями выбора являются ПДР, резекции головки ПЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

парадуоденальный панкреатит, дуоденальная дистрофия, хронический панкреатит, бороздчатый панкреатит

Оформление ссылки для цитирования статьи: Кригер А.Г., Смирнов А.В., Берелавичус С.В., Горин Д.С., Ветшева Н.Н., Нерестюк Я.И., Калинин Д.В., Готов А.В. Кистозная трансформация двенадцатиперстной кишки при хроническом панкреатите. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(3): 49-58. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-5

Для корреспонденции

Смирнов Александр Вячеславович, аспирант, врач-хирург отделения абдоминальной хирургии №1 ФГБУ «Институт хирургии им. А.В.Вишневского Минздрава России»

Адрес: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27; E-mail: alvsmirnov@mail.ru

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

CYSTIC DEGENERATION OF THE DUODENUM ASSOCIATED WITH CHRONIC PANCREATITIS

A.G.Kriger, A.V.Smirnov, S.V.Berelavichus, D.S.Gorin, N.N.Vetsheva, Ja.I.Nerestjuk, D.V.Kalinin, A.V.Glotov

A.V.Vishnevsky Institute of Surgery; 27, ul. Bol'shaya Serpukhovskaya, Moscow, 115093, Russia

ABSTRACT

Inflammatory cystic lesion of the descending part of the duodenum, mainly in the field of small duodenal papilla in chronic pancreatitis (CP) is described as "duodenal dystrophy" (DD). The pathogenesis of this condition has not been studied and treatment strategy is not defined.

Purpose. Investigation of cystic inflammatory transformation of duodenal wall pathogenesis in patients with CP, described as a DD, and evaluate the clinical efficiency of surgical treatment.

Material and methods. Eighty two patients with DD were retrospectively included over 12 years. The diagnosis of DD was established by transabdominal ultrasound, CT, MRI and endosonography. Initially, all patients were treated conservatively. 74 patients required surgical treatment subsequently after conservative treatment with a median duration of 2 years. 34 patients underwent pancreaticoduodenectomy (PD), 21 patients underwent duodenum resection, 15 – duodenum preserving pancreatic head resection of (DPPHR). 4 patients underwent palliative operations. Diagnosis of CP and DD was verified by histological study of surgical specimens. Not operated patients (8) are under observation. Long-term results of surgical treatment were evaluated in 47 patients with a median follow-up was 49.9 months.

Results. Histological examination resulted that in 69.9% of DD was related with groove pancreatitis, with ectopic pancreatic tissue – in 30.1%. DD was associated with CP in 92.6% of cases. Clinical presentation of DD was not related with etiology and showed typical symptoms of CP: abdominal pain occurred in 98.8% of patients, body weight loss – 61.7%, duodenal obstruction – 35.8%, biliary hypertension – 34.1%. The overall morbidity was 35.1%. Overall postoperative mortality was 1.37% (1 patient). 66% of patients had no clinical symptoms postoperatively, a significant improvement – 32%, no effect – 2%.

Conclusion. The most cases of DD is related with groove pancreatitis, less – with ectopic pancreatic tissue in the duodenal wall. Typically DD occurs in patients with CP. Treatment of patients with CP and DD should be started with conservative therapy. Surgery is indicated for persistent abdominal pain and presence of CP complications. Procedures of choice are PD and DPPHR.

KEYWORDS:

duodenal dystrophy, groove pancreatitis, paraduodenal pancreatitis, chronic pancreatitis

For citation: Kriger A.G., Smirnov A.V., Berelavichus S.V., Gorin D.S., Vetsheva N.N., Nerestjuk Ja.I., Kalinin D.V., Glotov A.V. Cystic degeneration of the duodenum associated with chronic pancreatitis. Issled. prakt. med. (Research'n Practical Medicine Journal). 2016; 3(3): 49-58. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-5

For correspondence:

Alexander V. Smirnov – postgraduate, surgeon, department of abdominal surgery №1, A.V.Vishnevsky Institute of Surgery
Address: 27, ul. Bol'shaya Serpukhovskaya, Moscow, 115093, Russia; E-mail: alvsmirnov@mail.ru

Information about funding

No funding of this work has been held.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

Воспалительное кистозное поражение нисходящей части двенадцатиперстной кишки (ДПК), преимущественно в области малого дуоденального сосочка, описывается в литературе под различными наименованиями – “groove” (бороздчатый) панкреатит, миоаденоматоз ДПК, кистозная дистрофия гетеротопичной поджелудочной железы (ПЖ); панкреатическая гамартома ДПК; парадуоденальная киста; параампулярные кисты стенки ДПК. Схожая клиническая и морфологическая картина данных состояний позволила N. V. Adsay и G. Zamboni в 2004 г. ввести собирательный термин «парадуоденальный панкреатит» [1]. Однако в отечественной литературе наиболее устоявшимся термином является «дуоденальная дистрофия» (ДД) [2, 3].

Заболевание наиболее часто поражает мужчин средней возрастной группы, злоупотребляющих алкоголем, и проявляет себя симптомокомплексом, характерным для хронического панкреатита (ХП). Кроме того, при инструментальном обследовании в 80–90% наблюдений имеются признаки хронического воспалительного поражения ПЖ. Данное обстоятельство послужило причиной продолжающихся дискуссий о том, является ли ДД отдельной нозологической формой или осложнением ХП. При этом патогенез изменений стенки ДПК при ДД до конца не ясен. Лечебная тактика при ДД также далека от разрешения и варьирует от консервативной терапии и эндоскопических вмешательств до панкреатодуоденальной резекции (ПДР).

Одним из основных направлений практической и научной деятельности отделения абдоминальной хирургии Института хирургии им. А. В. Вишневского является лечение больных ХП. Продолжая традиции клиники, мы задались целью изучить патогенез ДД, оптимизировать диагностику и лечение больных ХП, ассоциированным с ДД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В Институте хирургии им. А. В. Вишневского с июня 2004 г. по февраль 2016 г. были оперированы 532 пациента с ХП. Из исследования исключены больные, оперированные с диагнозом ХП, у которых при последующем морфологическом исследовании был обнаружен рак ПЖ. Диагноз ХП устанавливался на основании клинических проявлений болезни (боли в животе) и при обязательном присутствии характерных критериев, выявляемых при лучевой диагностике (увеличение размеров ПЖ или ее атрофия; вирсунголитиаз и/или кальцинаты паренхимы; расширение панкреатического протока до 5 мм и более; постнекротические интрапанкреатические кисты).

ДД была диагностирована у 82 (15,4%) больных. Диагноз ДД устанавливался на основании лучевых методов диагностики, свидетельствующих об утолщении стенки ДПК за счет воспалительной инфильтрации более 8 мм и выявлении кист в толще стенки ДПК.

Проявления ДД были у 77 мужчин и 5 женщин. Медиана возраста больных составила 47 лет (от 29 до 73 лет), интерквартильный размах – от 41 до 52,5 лет.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) выполнено всем больным на аппаратах экспертного класса с применением стандартных режимов (В-режим, режим цветового и энергетического доплеровского картирования).

Компьютерная томография (КТ) произведена всем больным на томографе Brilliance iCT 256 фирмы Philips с внутривенным болюсным контрастным усилением с получением нативной, артериальной, венозной и отсроченных фаз. Для контрастного усиления использовались неионные рентгеноконтрастные препараты в объеме 70–100 мл (в зависимости от массы тела пациента) при концентрации йода 300–370 мг/мл, скорость введения контрастного вещества составляла 3–4 мл/с. Для получения артериальной фазы контрастного усиления выставлялась задержка сканирования 10–12 с от момента достижения пороговой плотности 100–110 HU в просвете аорты на уровне диафрагмы. Венозная фаза выполнялась на 40-й секунде, отсроченная – на 6-й минуте.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости выполнена 41 больному на аппарате Philips 3,0 T Achieva с использованием 16-канальной катушки SENSE Torso-XL. В протокол сканирования включались T1-и T2-взвешенные последовательности без подавления и с подавлением сигнала от жира, диффузно взвешенное изображение с последующим построением карт ADC. Все программы исполнялись при триггерной синхронизации с дыханием, за исключением T1 с подавлением сигнала от жира (TRIVE), которая осуществлялась на задержке дыхания.

Эндоскопическое УЗИ (эндоУЗИ) произведено 54 пациентам электронным эхо-эндоскопом с радиальным датчиком во всех доступных режимах.

Для определения степени стенозирования просвета ДПК 24 пациентам произведено рентгенологическое исследование пассажа серноокислого бария.

Детальному изучению подвергнуты анамнез и клинические проявления заболевания, результаты лучевых методов исследования. Интенсивность болевого синдрома оценивалась по аналогово-визуализационной шкале (ВАШ).

Хирургическое лечение проведено 74 из 82 больных. Радикальные операции выполнены 70, паллиативные – 4 пациентам. Операции предшествовали динамическое наблюдение и лечение ХП в различных стационарах от 2 мес до 14 лет. Медиана предоперационного лечения составила 2 года, интерквартильный размах – от 1 до 5 лет. В этот период 6 больным в различных стационарах было выполнено эндоскопическое стентирование, направленное на устранение желчной, панкреатической гипертензий или нарушения проходимости ДПК; паллиативные операции произведены 7 больным (формирование обходных анастомозов – 5, резекция желудка – 1, лапаротомия, дренирование постнекротической кисты – 1).

Не оперированы и наблюдаются нами 8 больных, которые пока не требуют хирургического лечения.

Гистологическому исследованию подлежал операционный материал, полученный после всех операций, сопряженных с резекцией органов (ПДР – 34, резекции головки ПЖ – 15, резекции ДПК – 21, из них 16 – с резекцией головки железы). ПЖ изучена в 65 наблюдениях, ДПК – в 55. Во всех случаях использовалась окраска гематоксилином и эозином. Исследования выполнены патологоанатомами, имеющими значительный опыт диагностики заболеваний ПЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из анамнеза заболевания установлено, что у 47 пациентов (57,3%) из 82 болезнь началась с острого панкреатита после приема алкоголя, при этом стационарное лечение потребовалось 40 больным. В последующем у этих пациентов периодически возникали боли в верхних отделах живота различной интенсивности, соответствующие ХП. Постепенное развитие болезни было у 34 больных (41,4%) злоупотреблявших алкоголем, у которых первыми симптомами явились незначительные боли в верхних отделах живота с последующим нарастанием их интенсивности и частоты возникновения. Нарушение пассажа содержимого по ДПК в качестве первого симптома отмечено лишь у 1 (1,2%) пациента.

Боли в животе явились основным симптомом болезни, присутствовавшим у 81 (98,8%) больного. Один раз в 2–4 недели боли в животе возникали у 38 больных; чаще 1 раза в неделю боли были у 42 человек, из которых у 29 интенсивность болевого синдрома превышала 6 баллов по ВАШ. Полностью безболевого вариант болезни был у 1 (1,2%) больного.

Потеря массы тела явилась частым симптомом заболевания и зарегистрирована у 51 (62,2%) больного. Сокращение массы тела достигало 33% за 2 мес.

Билиарная гипертензия обнаружена у 28 (34,1%) больных, из которых у 7 имела и механическая желтуха, возникавшая на фоне болевого синдрома.

Клинические проявления нарушения проходимости ДПК выявлены у 30 (36,6%) больных, из которых у 14 (17%) больных при рентгенологическом исследовании выявлено нарушение эвакуации контрастного препарата из желудка.

Повышенный уровень онкомаркера СА19–9 констатирован у 12 (14,8%) больных.

При трансабдоминальном УЗИ брюшной полости типичные изменения в виде утолщения стенки нисходящего отдела ДПК с наличием в ее толще анэхогенных структур, имеющих округлые формы и четкие контуры, выявлены

у 40 пациентов (49,4%). В остальных наблюдениях ультразвуковая картина соответствовала ХП.

По данным КТ, из 82 больных ДД диагностические критерии ХП присутствовали у 70 (85,4%), отсутствовали – у 12 (14,6%) человек. Увеличение размеров, кальциноз и постнекротические кисты были только в головке ПЖ у 49 больных, диффузные изменения железы – у 21. Поражение ДПК в ее нисходящей части обнаружено у всех 82 пациентов, при этом у 6 больных оно распространялось на луковицу ДПК, а у 4 больных – на нижнюю горизонтальную часть ДПК. Случаев поражения более двух отделов ДПК не было. Медиана протяженности патологических изменений ДПК составила 40 мм, интерквартильный размах – от 34,75 до 47,75. Стенка ДПК во всех случаях была утолщена от 8 до 30 мм, медиана – 12,5 мм, интерквартильный размах – от 10,0 до 47,75 мм. Кисты в стенке ДПК визуализировались в 74 (91,4%) наблюдениях, при этом у 51 больного они были одиночные, две-три кисты выявлены у 15 больных и еще у 8 больных количество кист превышало три (рис. 1 А). Медиана размера наиболее крупной кисты составила 17,5 мм, интерквартильный размах – от 12 до 25,5 мм. Локализовались кисты преимущественно в мышечном слое по медиальной стенке ДПК, однако у 16 больных они располагались и по задней и латеральной стенкам. В ряде наблюдений обнаружены парадуоденальные кисты в проекции «борозды» между головкой ПЖ и стенкой ДПК. Расположение гастродуоденальной артерии слева от кист являлось дифференциально-диагностическим признаком ДД, позволявшим отличить кисты стенки ДПК от постнекротических кист головки ПЖ (рис. 1 Б, В).

При МРТ во всех наблюдениях (41) было выявлено утолщение стенки ДПК более 8 мм. Кисты в стенке ДПК обнаружены в 32 наблюдениях.

При ЭндоУЗИ в 44 из 54 наблюдений обнаружены изменения нисходящего отдела ДПК, расположенные преимущественно в ее медиальной стенке. Типичной эндоскопической картиной являлось утолщение стенки ДПК более

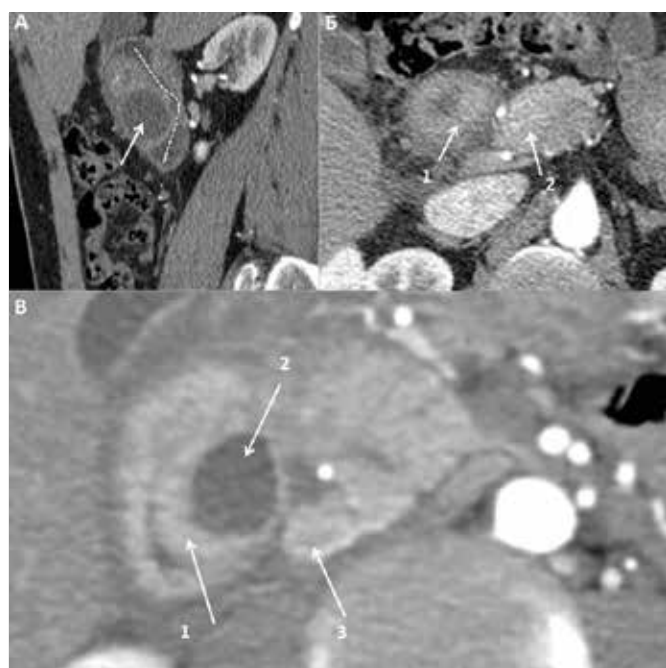


Рис. 1. КТ, артериальная фаза контрастного усиления. А – сагиттальная проекция. Кистозная форма ДД. Пунктиром обозначен стенозированный просвет ДПК, стрелкой обозначена киста стенки ДПК. Б – инфильтративная форма ДД. Стрелками обозначено: 1 – утолщенная стенка ДПК; 2 – головка ПЖ. В – кистозная форма ДД. Стрелками обозначено: 1 – утолщенная стенка ДПК; 2 – киста в стенке ДПК; 3 – головка ПЖ.

Fig. 1. CT scan, arterial phase of contrast enhancement. A – sagittal projection. Cystic form of DD. The dotted line marked stenotic lumen of the duodenum, arrow denotes the cyst wall of the duodenum. B – infiltrative form of DD. Arrows indicate: 1 – thickened wall of the duodenum, 2 – is the head of the pancreas. In the cystic form of DD. Arrows indicate: 1 – thickened wall of the duodenum, 2 – a cyst in the wall of the duodenum, 3 – head of the pancreas.

Таблица 1. Послеоперационные осложнения
Table 1. Postoperative complications

Наименование операции	Количество операций	Послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo	
		I–II	III–IV
1 Панкреатодуоденальная резекция	34	7	4
2 Циркулярная резекция нисходящей части ДПК и резекция головки ПЖ	16	6	3
3 Резекция нисходящей части ДПК с дуоденопластикой и реимплантацией большого сосочка ДПК	3	1	1 + 1*
4 Панкреасохраняющая субтотальная резекция двенадцатиперстной кишки	2	2	–
5 Резекция головки ПЖ (операции Бегера, Фрея, бернский вариант резекции)	15	1	–
6 Паллиативные операции	4	–	–

*больной умер на фоне послеоперационного панкреонекроза и несостоятельности швов-анастомозов.

Таблица 2. Отдаленные результаты хирургического лечения больных ХП, ассоциированным с ДД
Table 2. Long-term results of surgical treatment of patients with chronic pancreatitis associated with DD.

Наименование операции	Количество больных	Полный эффект	Частичный эффект	Отсутствие эффекта
1 Панкреатодуоденальная резекция	22	15	6	1
2 Циркулярная резекция нисходящей части ДПК и резекция головки ПЖ	10	8	2	–
3 Резекция нисходящей части ДПК с дуоденопластикой и реимплантацией большого сосочка ДПК	2	–	2	–
4 Панкреасохраняющая субтотальная резекция ДПК	2	2	–	–
5 Резекция головки ПЖ (операции Бегера, Фрея, бернский вариант резекции)	8	5	3	–
6 Паллиативные операции	3	1	2	–

8 мм со сглаживанием слоев и наличием в ее проекции анэхогенных образований (кист) с четкими ровными контурами.

Показанием к оперативному лечению у 73 (98,6%) больных ДД служило наличие болей, не поддающихся медикаментозной терапии. На фоне болевого синдрома у 24 имелась билиарная гипертензия, стенозирование просвета ДПК – у 13; исключить наличие злокачественной опухоли не представлялось возможным у 8 (11,4%) больных. Боли отсутствовали у 1 больного, у которого показанием к оперативному лечению явился декомпенсированный стеноз ДПК.

ПДР произведена 34 больным (с сохранением привратника 23, с резекцией желудка – 11).

Органосохраняющие операции выполнены 36 больным, из которых резекция головки ПЖ в различных модификациях (Фрея, Бегера, бернский вариант) – 15 больным. При локализации патологических изменений преимущественно в стенке ДПК и минимальном изменении паренхимы ПЖ у 16 больных выполнена циркулярная резекция нисходящей части ДПК и резекция головки, у 3 – резекция нисходящей части ДПК с дуоденопластикой и реимплантацией большого сосочка ДПК, у 2 – субтотальная резекция ДПК.

Паллиативными операциями, из-за наличия выраженной воспалительной инфильтрации в области головки ПЖ и подковы ДПК, пришлось ограничиться у 4 больных. Наложение обходных анастомозов произведено 3 больным, субтотальное иссечение стенок кисты ДПК – 1 пациенту.

Послеоперационные осложнения возникли у 26 больных (35,1%). Результаты отражены в таблице 1.

Основная часть осложнений пришлась на боль-

ных с дуоденумсохраняющими операциями, у которых были минимальные морфологические проявления ХП: из 21 оперированного больного осложнения возникли у 14 (66,7%), из которых 1 умер (4,76%). Основной проблемой послеоперационного периода у этих больных был острый панкреатит и обусловленная им несостоятельность швов анастомозов. Общая летальность составила 1,3%.

Отдаленные результаты оценены у 47 больных и отражены в таблице 2. Медиана наблюдения составила 49,9 мес. Эффект от оперативного лечения считался полным (66%) при отсутствии жалоб, беспокоивших пациента до операции. Эффект признавался частичным (32%), если жалобы сохранились, но выраженность их значительно уменьшилась. В 1 случае, когда дооперационная симптоматика сохранилась, считали, что эффект достигнут не был (2%). Определить причину отсутствия эффекта хирургического лечения не удалось, поскольку пациент отказался от предложенного обследования.

При макроскопическом исследовании операционного материала стенки ДПК были утолщены, с рубцовыми изменениями и кистозными полостями (рис. 2).

Микроскопическое исследование ткани ДПК, полученной после 56 резекционных операций, показало наличие хронического воспаления и инфильтрации стенок, соответствующих бороздчатому панкреатиту в 39 (69,6%) наблюдениях. Гетеротопированная ткань ПЖ в стенке ДПК обнаружена в 17 наблюдениях (30,4%) (рис. 3). Признаки ХП обнаружены в 61 случае, в 4 наблюдениях (5%) они практически отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поражение ДПК с развитием дуоденальной непроходимости (ДН) при хроническом панкреатите (ХП) встречается относительно редко. К 1991 г. в англоязычной литературе было описано лишь 58 подобных наблюдений [8]. При этом в большинстве крупных исследований об обструкции ДПК при ХП либо вообще не упоминается, либо ее частота не превышает 5%. При осуществлении литературного поиска нами было найдено и проанализировано 4 национальных мультицентровых исследований, в которых приводились данные об осложнениях ХП. При общем количестве пациентов 5656, ДН не отмечена ни у одного больного [9–12].

В условиях ограниченных данных разработка оптимальной лечебно-диагностической тактики затруднена. Н. G. Beger, M. Büchler et. al. в своем фундаментальном клиническом руководстве «Хронический панкреатит», изданном в 1990 г., рекомендуют при вторичной по отношению к ХП обструкции ДПК проведение консервативной терапии в течение 3–4 нед. В дальнейшем, в случае сохранения признаков ДН, по мнению авторов, показано хирургическое лечение в объеме формирования обходного гастроэнтероанастомоза [13].

В отечественном руководстве «Хирургия поджелудочной железы» под редакцией М. В. Данилова и В. Д. Федорова (1995) говорится, что при наличии хронической ДН, связанной с ХП, лучшим вариантом оперативного лечения являются вмешательства, направленные на выключение дуоденального пассажа, в частности антрумэктомию по Ру с ваготомией или пилорэктомию с дуоденоэнтеро- и энтероэнтеростомией и ваготомией [14].

За последние 20 лет представления о природе ДН при ХП изменились. Установлено, что воспалительные изменения стенки ДПК в сочетании с признаками ХП могут являть-

ся отдельным самостоятельным заболеванием. В литературе для обозначения данного состояния используются различные термины – «парадуоденальный панкреатит», «бороздчатый панкреатит», «дуоденальная дистрофия».

Хроническое воспаление стенки ДПК с формированием кист за счет гетеротопии в нее ткани ПЖ впервые описали F. Potet и N. Duclert в 1970 г., назвав эти изменения «кистозная дистрофия эктопированной ткани поджелудочной железы», или «дуоденальная дистрофия» [15]. Дальнейшее изучение ДД показало, что ее обязательными морфологическими признаками является наличие в стенке ДПК гетеротопированной ткани ПЖ, гипертрофии Бруннеровых желез, а также хронической воспалительной инфильтрации в подслизистом и мышечных слоях. Кистозные полости в стенке ДПК – частый, но не строго обязательный компонент. При наличии кист употребляют термин «кистозная ДД», при отсутствии кист или их максимальном размере менее 1 см говорят об инфильтративной форме ДД [2].

Существует 2 теории патогенеза этих изменений стенки ДПК. Первая заключается в предположении об обструкции протоков гетеротопированной ткани ПЖ, которая приводит к воспалению и формированию кист. Вторая теория предполагает большую подверженность гетеротопированной ткани ПЖ токсическому воздействию алкоголя [16].

Немецкий исследователь V. Becker описал отдельную форму ХП, названную им «Rinnenpankreatitis» [17, 18]. При этой форме заболевания автор описал локализацию воспаления преимущественно между головкой ПЖ и стенкой ДПК. Позднее, в 1982 г., коллектив немецких авторов под руководством M. Stolte детально изучили это состояние, назвав его «groove pancreatitis» (в русском переводе – бороздчатый панкреатит) [19]. В работе была определена граница зоны борозды («groove») – анатомическая область, располагающаяся между задне-медиальной стенкой ДПК, захватывая устье малого сосочка, прилежащей частью головки ПЖ и общим желчным протоком. Морфологические изменения при бороздчатом панкреатите характеризовались распространенным фиброзом подслизистого и мышечных слоев ДПК с гиперплазией Бруннеровых желез. В стенке ДПК в 49–60% случаев выявлены кисты как с эпителиальной выстилкой, так и лишенные эпителия (псевдокисты). Могли встречаться фокусы гнойного расплавления ткани с формированием микроабсцессов. Как правило, указанные изменения локализовались вокруг малого сосочка ДПК [20].

В то же время, по мнению Н. Nagai, внедрение паренхимы ПЖ вплоть до подслизистого слоя по периметру малого сосочка ДПК является нормальным состоянием, а не гетеротопией [21].

В 1991 г. V. Becker и U. Mischke выделили 3 формы бороздчатого панкреатита: изолированный, сегментарный и несегментарный. Под изолированным бороздчатым панкреатитом авторы подразумевали локализацию хронического воспаления исключительно в борозде между дорсо-краниальной частью головки ПЖ и ДПК; при сегментарном бороздчатом панкреатите дополнительное вовлечение в воспаление прилежащей ткани ПЖ; под несегментарным бороздчатым панкреатитом – хронический панкреатит с распространением на зону борозды [17].

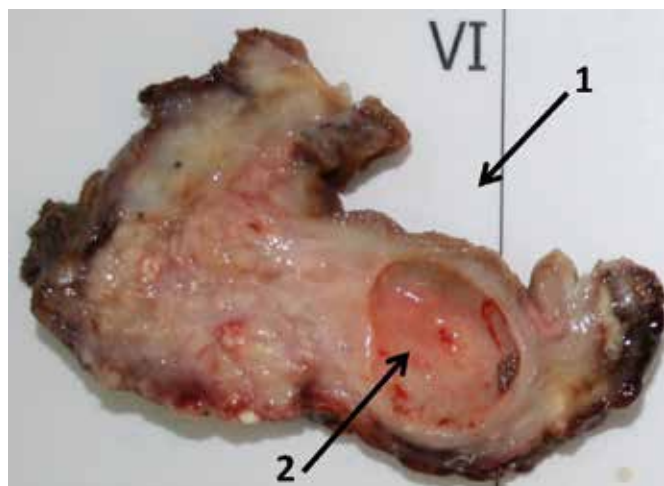


Рис. 2. Макропрепарат, фиксация формалином. Поперечный срез панкреатодуоденального комплекса: 1 – просвет ДПК; 2 – кистозная полость в мышечном слое ДПК.

Fig. 2. Macroscopic specimens, fixation with formalin. A cross-section of the pancreaticoduodenal complex: 1 – the lumen of the duodenum; 2 – cystic cavities in the muscular layer of duodenum.

Основной теорией о причине развития бороздчатого панкреатита является нарушение оттока панкреатического секрета через малый сосочек ДПК [22].

На сегодняшний день морфологи не могут дать однозначного ответа на вопрос, являются ли ДД и бороздчатый панкреатит различными заболеваниями, несмотря на то, что их морфологические проявления очень близки. Следствием этого явилось предложение N.V. Adsay и G. Zamboni (2004) использовать собирательный термин «парадуоденальный панкреатит» [1].

По результатам нашего исследования, среди больных ДД бороздчатый панкреатит был в 69,6% случаев, гетеротопия ткани ПЖ – в 30,4%. Поскольку эти морфологические изменения приводили к идентичной клинической картине, требовали одинакового лечения и верифицировались лишь при морфологическом исследовании, мы не считали необходимым рассматривать их как отдельные заболевания. В качестве обобщенного названия кистозно-воспалительной трансформации стенки ДПК мы использовали принятый в нашей стране термин «дуоденальная дистрофия».

Кроме того, остается открытым вопрос, правомочно ли считать ДД проявлением самостоятельного заболевания или она является осложнением ХП.

Наиболее значимыми исследованиями связи ДД и ХП явились работы, в которых анализу было подвергнуто большое количество больных с четко определенными диагностическими критериями ДД и ХП и морфологической верификацией диагноза. Этим требованиям отвечали публикации Rebours et al. (2007), включившие 105 пациентов, M. Wagner et. al. (2016) с количеством 76 пациентов, M. Arvanitakis et. al (2014) – 51 больной; A. Arora et. al. (2015) – 33 пациента [5, 16, 23, 24]. По данным методов лучевой диагностики, приведенным в перечисленных публикациях, у больных с верифицированным диагнозом ДД в 20–30% случаев отсутствовали лучевые признаки ХП. По данным нашего исследования, при наличии ДД лучевые признаки ХП отсутствовали у 12,7% больных, а морфологические – у 6,2%.

Таким образом, исходя из накопленного коллективного опыта, можно утверждать, что у больных ХП может возникать кистозно-воспалительная трансформация стенки ДПК, что усугубляет тяжесть течения заболевания. В то же время существует небольшая группа больных, составляющая около 6–20% популяции, у которых поражение стенки ДПК возникает первично, приводит к панкреатической гипертензии и вторичному развитию ХП.

Лучевые методы диагностики, при целенаправленном поиске и наличии настороженности в отношении выявления ДД, позволяют с высокой степенью достоверности обнаружить кистозную трансформацию стенки ДПК. По нашим данным, наиболее информативными методами оказались КТ и эндоУЗИ.

Подходы к лечению ПП разработаны недостаточно. Традиционно считалось, что метод выбора при симптомном течении ПП – это хирургическое лечение в объеме ПДР, обеспечивающее удовлетворительные отдаленные результаты. Так, в исследовании 2009 г. L. Casetti et al. 58 пациентам с клинической картиной ПП была выполнена ПДР. Ме-

диана наблюдения составила 96,3 месяца. Показаниями к операции являлись болевой синдром у 79,4% пациентов, желтуха – у 3% больных, дуоденальная непроходимость – у 1,7% пациентов и подозрение на онкологический процесс – у 13,8%. В результате хирургического лечения полный регресс симптоматики отмечен у 76% пациентов и частичный регресс – у 24%. Летальности не было, уровень послеоперационных осложнений 18,9% [6].

Однако в последнее время от этого подхода большинство авторов стали отказываться, отдавая предпочтение минимально инвазивным вмешательствам и консервативному лечению. Так, в исследовании Arora et al., опубликованном в 2015 г., из 33 наблюдаемых пациентов с ПП, при медиане наблюдения 10 мес, только одному потребовалось хирургическое лечение в объеме ПДР [24]. Остальные пациенты получали медикаментозную терапию и/или им были выполнены различные эндоскопические вмешательства с хорошим клиническим эффектом.

В 2007 г. группа французских авторов во главе с Vinciane Rebours опубликовала результаты лечения 105 пациентов с установленным диагнозом «дуоденальная кистозная дистрофия», с медианой наблюдения 15 мес. 19 (18%) больным не потребовалось ни хирургического лечения,

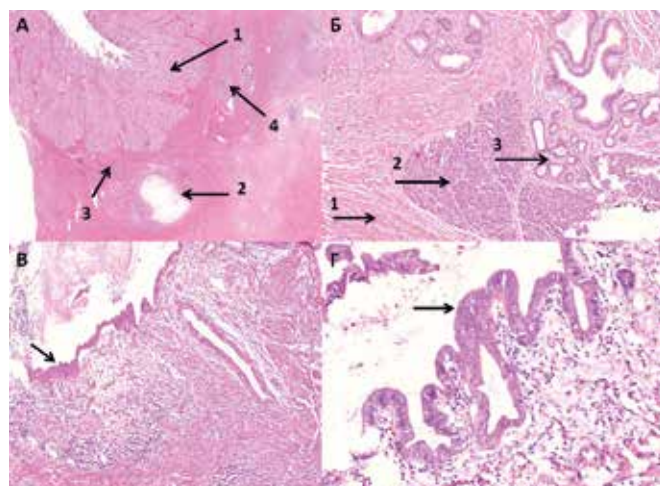


Рис 3. Микропрепарат, станка ДПК, окраска гематоксилин-эозином.

А. 1 – гиперплазия Бруннеровых желез; 2 – киста без эпителиальной выстилки; 3 – мышечный слой ДПК; 4 – участки гетеротопированной ткани ПЖ, представленные ветвящимися протоками и ацинарными структурами (×10). Б. 1 – мышечный слой ДПК; 2 – ацинарные структуры; 3 – ветвящиеся протоки (гематоксилин-эозин, ×200). В. Кистозная полость в толще мышечной оболочки кишки с частично сохраненной эпителиальной выстилкой (обозначено стрелкой) (×100). Г. Панкреатическая интраэпителиальная неоплазия низкой степени в частично сохранившемся эпителии кистозной полости (обозначено стрелкой) (×200).

Fig. 3. Microreport, WPC machine, colouring with hematoxylin-eosin. A. 1 – hyperplasia of Brunnerov glands, 2 – a cyst without epithelial lining, 3 – muscular layer of the duodenum, 4 – sections of heterotopian tissue of the pancreas, presented by the branching ducts and acinar structures (×10). B. 1 – the muscle layer of the duodenum, 2 – acinar structure, 3 – branching ducts (hematoxylin-eosin, ×200). C. Cystic cavity in the thickness of muscular tunic of small intestine partially intact epithelial lining (arrow) (×100). D. Pancreatic intraepithelial low-grade neoplasia partially preserved in the epithelium of cystic cavities (arrow) (×200).

ни медикаментозного, лечебная тактика в их отношении заключалась в наблюдении [16]. Аналоги соматостатина получали 8 (7,6%) больных, у 2 из которых достигнуто стойкое исчезновение болевого синдрома и симптомов дуоденального стеноза. Еще у 5 больных эффект носил временный и частичный характер, и только у 1 пациента не зафиксировано каких-либо улучшений. Эндоскопическая фенестрация кист выполнена у 16 (15,2%) пациентов, у 10 из которых эффект был временным и частичным и у 6 – полным и стойким. Хирургическое вмешательство потребовалось лишь 29 (27%) больным. Причем только у 13 (12%) больных решение о необходимости операции было принято изначально. Показаниями к оперативному вмешательству в этом случае являлись декомпенсированный дуоденальный стеноз и выраженный болевой синдром, не поддающийся терапии анальгетиками. Остальные пациенты были оперированы в связи с отсутствием стойкого эффекта от эндоскопического или медикаментозного лечения с применением аналогов соматостатина. Вид оперативного вмешательства зависел от наличия болевого синдрома. При наличии значимого болевого синдрома выполнялась ПДР (17 пациентов), а при его отсутствии – формирование обходных анастомозов (гастроэнтероанастомоза и билиодигестивного анастомоза). Ни у одного из пациентов, кому было выполнено формирование обходных анастомозов, в дальнейшем не потребовалось выполнения ПДР. Частичный эффект после хирургического лечения отмечен у 2 пациентов и полный – у 27 [16].

Другое крупное исследование, включившее 51 больного с установленным диагнозом ПП, представлено бельгийскими авторами Marianna Arvanitakis et al. в 2014 г. 8 пациентов получали только медикаментозную терапию. 39 пациентам выполнены эндоскопические вмешательства: цистэнтеростомия (n = 20), сфинктеротомия (n = 35), стентирование панкреатического протока пластиковым стентом (n = 15), стентирование открытых желчных протоков (ОЖП) пластиковым стентом (n = 9), дилатация стеноза ДПК (n = 5) и дилатация стеноза ДПК в сочетании с установкой дуоденального стента (n = 1). Причем у 28 пациентов выполнено только эндоскопическое вмешательство, у 11 пациентов было комбинированное лечение (медикаментозное лечение и эндоскопическое вмешательство). Только 3 пациентам первоначально потребовалось хирургическое вмешательство. Медикаментозная терапия заключалась в применении аналогов соматостатина у 13 больных и нутритивной поддержке – у 6. Отдаленные результаты оце-

нены у 41 пациента. 24 больным потребовалось повторное эндоскопическое вмешательство и 9 больных были оперированы (4 ПДР и 5 формирований обходных анастомозов). Медиана времени до рецидива симптоматики – 3,5 мес. Летальность составила 5,6% (умерли 3 больных: один пациент вследствие печеночной недостаточности в результате цирроза печени, другой – вследствие панкреонекроза и причина смерти третьего пациента не установлена) [5].

Не вызывает сомнений, что хирургическое лечение больных ХП и ДД оправдано только после предварительной настойчивой консервативной терапии. Использование аналогов соматостатина, паллиативных эндоскопических вмешательств, обеспечивающих устранение билиарной и панкреатической гипертензий, позволяют добиться стойкой ремиссии заболевания у значительной части пациентов.

Отсутствие эффекта от консервативного лечения является показанием к хирургическому лечению. Сочетание ХП с преимущественным поражением головки ПЖ и ДД со стенозированием просвета ДПК является показанием к панкреатодуоденальной резекции. Больные ХП со стойким болевым синдромом, вирсунголитиазом, постнекротическими кистами и ДД без клинически значимого нарушения проходимости ДПК, по нашему мнению, подлежат органосохраняющему хирургическому лечению в виде резекции головки железы с продольной панкреатоеюностомией. Различные варианты хирургического лечения дают схожие отдаленные результаты. Выполнение операций с резекцией вертикальной части ДПК, реимплантацией большого сосочка ДПК не оправдано из-за большого риска возникновения тяжелых послеоперационных осложнений.

Таким образом, кистозно-воспалительная трансформация стенки ДПК является актуальной проблемой абдоминальной хирургии. Эти изменения стенки кишки, именуемые ДД, чаще являются осложнением ХП, но возможно и первичное их возникновение с последующим присоединением изменений ткани ПЖ, соответствующих ХП. Клинические проявления ДД не зависят от причины ее возникновения и сводятся к симптоматике, не отличимой от симптомокомплекса ХП. Лечение больных, страдающих ХП и ДД, должно начинаться с консервативной терапии, при необходимости – паллиативных эндоскопических вмешательств, направленных не на устранение билиарной и панкреатической гипертензий. Хирургическое лечение показано при сохраняющихся болях и наличии осложнений ХП, нарушениях проходимости ДПК.

Список литературы

1. Adsay N.V., Zamboni G. Paraduodenal pancreatitis: a clinico-pathologically distinct entity unifying "cystic dystrophy of heterotopic pancreas", "para-duodenal wall cyst", and "groove pancreatitis". *Semin Diagn Pathol.* 2004;21 (4):247–54.
2. Паклина О.В., Кармазановский Г.Г., Сетдинова Г.Р. Патоморфологическая и лучевая диагностика хирургических заболеваний поджелудочной железы. М.: Видар-М, 2014.
3. Дубова Е.А., Щеголев А.И. Дуоденальная дистрофия. *Архив патологии.* 2009;71 (4):47–50.
4. Егоров В.И., Кубышкин В.А., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И., Козлов И.А., Яшина Н.И., и др. Гетеротопия ткани поджелудочной железы как

- причина хронического панкреатита. Типичный и редкий варианты. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2006;11:58–62.
5. Arvanitakis M., Rigaux J., Toussaint E., Eisendrath P., Bali M.A., Matos C., et. al. Endotherapy for paraduodenal pancreatitis: a large retrospective case series. *Endoscopy.* 2014;46 (7):580–7. doi: 10.1055/s-0034-1365719.
6. Casetti L., Bassi C., Salvia R., Butturini G., Graziani R., Falconi M., et. al. "Paraduodenal" pancreatitis: results of surgery on 58 consecutive patients from a single institution. *World J Surg.* 2009;33 (12):2664–69. doi: 10.1007/s00268-009-0238-5.
7. Egorov V.I., Vankovich A.N., Petrov R.V., Starostina N.S., Butkevich A.Ts., Sazhin A.V., et. al. Pancreas-preserving approach to "paraduodenal pancreatitis" treatment:

why, when, and how? Experience of treatment of 62 patients with duodenal dystrophy. *Biomed Res Int.* 2014;2014:185265. doi: 10.1155/2014/185265.

8. Taylor S.M., Adams D.B., Anderson M.C. Duodenal stricture: a complication of chronic fibrocystic pancreatitis. *South Med J.* 1991 Mar;84 (3):338–41.

9. Balakrishnan V., Unnikrishnan A.G., Thomas V., Choudhuri G., Veeraraju P., Singh S.P., et. al. Chronic pancreatitis. A prospective nationwide study of 1,086 subjects from India. *JOP.* 2008 Sep 2;9 (5):593–600. Available at: <http://www.joplink.net/prev/200809/05.html>

10. Lévy P., Barthet M., Mollard B.R., Amouretti M., Marion-Audibert A.M., Dyard F. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006 Jun-Jul;30 (6–7):838–44. Available at: <http://www.em-consulte.com/article/129932/alertePM>

11. Ryu J.K., Lee J.K., Kim Y.T., Lee D.K., Seo D.W., Lee K.T., et. al. Multicenter Study Group on Chronic Pancreatitis. Clinical features of chronic pancreatitis in Korea: a multicenter nationwide study. *Digestion.* 2005;72 (4):207–11. Available at: <http://www.karger.com/Article/Abstract/89414>

12. Wang L.W., Li Z.S., Li S.D., Jin Z.D., Zou D.W., Chen F. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years. *Pancreas.* 2009 Apr;38 (3):248–54. doi: 10.1097/MPA.0b013e31818f6ac1.

13. Beger H.G., Büchler M., Ditschuneit H., Malferteiner P. Chronic pancreatitis: research and clinical management. Berlin: Springer-Verlag, 1990. 574 p.

14. Данилов М.В., Федоров В.Д. Руководство по хирургии поджелудочной железы. М.: Медицина, 1995. 510 с.

15. Potet F., Duclert N. Cystic dystrophy on aberrant pancreas of the duodenal wall. *Arch Fr Mal App Dig.* 1970;59 (4):223–38.

References

1. Adsay N.V., Zamboni G. Paraduodenal pancreatitis: a clinico-pathologically distinct entity unifying "cystic dystrophy of heterotopic pancreas", "para-duodenal wall cyst", and "groove pancreatitis". *Semin Diagn Pathol.* 2004;21 (4):247–54.

2. Paklina O.V., Karmazanovskii G.G., Setdikova G.R. Patomorfologicheskaya i lucheвая diagnostika khirurgicheskikh zabolevaniy podzheludochnoi zhelezy. Moscow: "Vidar-M" Publ., 2014. (In Russian).

3. Dubova E.A., Shchegolev A.I. Duodenal dystrophy. *Arkhiv Patologii (Archive of Pathology).* 2009;71 (4):47–50. (In Russian).

4. Egorov V.I., Kubyshkin V.A., Karmazanovskii G.G., Shchegolev A.I., Kozlov I.A., Yashina N.I., i dr. Geterotopiya tkani podzheludochnoi zhelezy kak prichina khronicheskogo pankreatita. Tipichnyi i redkii varianty. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2006;11:58–62. (In Russian).

5. Arvanitakis M., Rigaux J., Toussaint E., Eisendrath P., Bali MA., Matos C., et. al. Endotherapy for paraduodenal pancreatitis: a large retrospective case series. *Endoscopy.* 2014;46 (7):580–7. doi: 10.1055/s-0034-1365719.

6. Casetti L., Bassi C., Salvia R., Butturini G., Graziani R., Falconi M., et. al. "Paraduodenal" pancreatitis: results of surgery on 58 consecutive patients from a single institution. *World J Surg.* 2009;33 (12):2664–69. doi: 10.1007/s00268-009-0238-5.

7. Egorov V.I., Vankovich A.N., Petrov R.V., Starostina N.S., Butkevich A.T., Sazhin AV., et. al. Pancreas-preserving approach to "paraduodenal pancreatitis" treatment: why, when, and how? Experience of treatment of 62 patients with duodenal dystrophy. *Biomed Res Int.* 2014;2014:185265. doi: 10.1155/2014/185265.

8. Taylor S.M., Adams D.B., Anderson M.C. Duodenal stricture: a complication of chronic fibrocystic pancreatitis. *South Med J.* 1991 Mar;84 (3):338–41.

9. Balakrishnan V., Unnikrishnan A.G., Thomas V., Choudhuri G., Veeraraju P., Singh S.P., et. al. Chronic pancreatitis. A prospective nationwide study of 1,086 subjects from India. *JOP.* 2008 Sep 2;9 (5):593–600. Available at: <http://www.joplink.net/prev/200809/05.html>

10. Lévy P., Barthet M., Mollard B.R., Amouretti M., Marion-Audibert A.M., Dyard F. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its

16. Rebours V., Lévy P., Vullierme M.P., Couvelard A., O'Toole D., Aubert A., et. al. Clinical and morphological features of duodenal cystic dystrophy in heterotopic pancreas. *Am J Gastroenterol.* 2007 Apr;102 (4):871–9. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01091.x

17. Becker V., Mischke U. Groove pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1991;10:173–82.

18. Becker V. Bauchspeicheldrüse. In: Doerr W, Seifert G, Uhlirger E, Eds. *Spezielle Pathologische Anatomie, Chap 6.* Berlin, Germany: Springer, 1973. P. 252–445.

19. Stolte M., Weiss W., Volkholz H., Rosch W. A special form of segmental pancreatitis: "groove pancreatitis". *Hepatogastroenterology.* 1982;29:198–08.

20. Goldaracena N., McCormack L. A typical feature of groove pancreatitis. *HPB (Oxford).* 2012 Jul;14 (7):487–8. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00469.x

21. Nagai H. Configurational anatomy of the pancreas: its surgical relevance from ontogenetic and comparative-anatomical viewpoints. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003;10 (1):48–56.

22. Tezuka K., Makino T., Hirai I., Kimura W. Groove pancreatitis. *Dig Surg.* 2010;27 (2):149–52. doi: 10.1159/000289099.

23. Wagner M., Vullierme M.P., Rebours V., Ronot M., Ruszniewski P., Vilgrain V. Cystic form of paraduodenal pancreatitis (cystic dystrophy in heterotopic pancreas (CDHP)): a potential link with minor papilla abnormalities? A study in a large series. *Eur Radiol.* 2016 Jan;26 (1):199–205. doi: 10.1007/s00330-015-3799-8.

24. Arora A., Rajesh S., Mukund A., Patidar Y., Thapar S., Arora A., et. al. Clinicoradiological appraisal of 'paraduodenal pancreatitis': Pancreatitis outside the pancreas! *Indian J Radiol Imaging.* 2015 Jul-Sep;25 (3):303–14. doi: 10.4103/0971-3026.161467.

complications. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006 Jun-Jul;30 (6–7):838–44. Available at: <http://www.em-consulte.com/article/129932/alertePM>

11. Ryu J.K., Lee J.K., Kim Y.T., Lee D.K., Seo D.W., Lee K.T., et. al. Multicenter Study Group on Chronic Pancreatitis. Clinical features of chronic pancreatitis in Korea: a multicenter nationwide study. *Digestion.* 2005;72 (4):207–11. Available at: <http://www.karger.com/Article/Abstract/89414>

12. Wang L.W., Li Z.S., Li S.D., Jin Z.D., Zou D.W., Chen F. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years. *Pancreas.* 2009 Apr;38 (3):248–54. doi: 10.1097/MPA.0b013e31818f6ac1.

13. Beger H.G., Büchler M., Ditschuneit H., Malferteiner P. Chronic pancreatitis: research and clinical management. Berlin: Springer-Verlag, 1990. 574 p.

14. Danilov M.V., Fedorov V.D. Rukovodstvo po khirurgii podzheludochnoi zhelezy. Moscow: "Meditsina" Publ., 1995. 510 s. (In Russian).

15. Potet F., Duclert N. Cystic dystrophy on aberrant pancreas of the duodenal wall. *Arch Fr Mal App Dig.* 1970;59 (4):223–38.

16. Rebours V., Lévy P., Vullierme M.P., Couvelard A., O'Toole D., Aubert A., et. al. Clinical and morphological features of duodenal cystic dystrophy in heterotopic pancreas. *Am J Gastroenterol.* 2007 Apr;102 (4):871–9. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01091.x

17. Becker V., Mischke U. Groove pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1991; 10:173–82.

18. Becker V. Bauchspeicheldrüse. In: Doerr W, Seifert G, Uhlirger E, Eds. *Spezielle Pathologische Anatomie, Chap 6.* Berlin, Germany: Springer, 1973. P. 252–445.

19. Stolte M., Weiss W., Volkholz H., Rosch W. A special form of segmental pancreatitis: "groove pancreatitis". *Hepatogastroenterology.* 1982;29:198–08.

20. Goldaracena N., McCormack L. A typical feature of groove pancreatitis. *HPB (Oxford).* 2012 Jul;14 (7):487–8. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00469.x

21. Nagai H. Configurational anatomy of the pancreas: its surgical relevance from ontogenetic and comparative-anatomical viewpoints. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003;10 (1):48–56.

22. Tezuka K., Makino T., Hirai I., Kimura W. Groove pancreatitis. *Dig Surg.* 2010;27 (2):149–52. doi: 10.1159/000289099.

23. Wagner M., Vullierme M.P., Rebours V., Ronot M., Ruszniewski P., Vilgrain V. Cystic form of paraduodenal pancreatitis (cystic dystrophy in heterotopic pancreas (CDHP)): a potential link with minor papilla abnormalities? A study in a large series. *Eur Radiol.* 2016 Jan;26 (1):199–205. doi: 10.1007/s00330–015–3799–8.
24. Arora A., Rajesh S., Mukund A., Patidar Y., Thapar S., Arora A., et. al. Clinicoradiological appraisal of 'paraduodenal pancreatitis': Pancreatitis outside the pancreas! *Indian J Radiol Imaging.* 2015 Jul-Sep;25 (3):303–14. doi: 10.4103/0971–3026.161467.

Информация об авторах:

Кригер Андрей Германович – д. м.н., профессор, заведующий отделением абдоминальной хирургии № 1 ФГБУ Институт хирургии им. А. В. Вишневского Минздрава России
Смирнов Александр Вячеславович – аспирант, врач-хирург отделения абдоминальной хирургии № 1 ФГБУ Институт хирургии им. А. В. Вишневского Минздрава России
Берелавичус Станислав Валерьевич – к. м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной хирургии № 1 ФГБУ Институт хирургии им. А. В. Вишневского Минздрава России
Горин Давид Семенович – к. м.н., научный сотрудник отделения абдоминальной хирургии № 1 ФГБУ Институт хирургии им. А. В. Вишневского Минздрава России
Ветшева Наталья Николаевна – к. м.н., старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики и лечения ФГБУ Институт хирургии им. А. В. Вишневского Минздрава России
Нерестюк Ярослав Игоревич – аспирант ФГБУ Институт хирургии им. А. В. Вишневского Минздрава России
Калинин Дмитрий Валерьевич – к. м.н., заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ Институт хирургии им. А. В. Вишневского Минздрава России
Глотов Андрей Вячеславович – младший научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ Институт хирургии им. А. В. Вишневского Минздрава России

Information about authors:

Andrey G. Kriger – MD, professor, head of department of abdominal surgery № 1, A. V. Vishnevsky Institute of Surgery
Alexandr V. Smirnov – postgraduate, surgeon, department of abdominal surgery № 1, A. V. Vishnevsky Institute of Surgery
Stanislav V. Berelavichus – PhD, senior researcher, department of abdominal surgery № 1, A. V. Vishnevsky Institute of Surgery
David S. Gorin – PhD, researcher, department of abdominal surgery № 1, A. V. Vishnevsky Institute of Surgery
Natalia N. Vetsheva – PhD, senior researcher, department of ultrasonic diagnostic and treatment, A. V. Vishnevsky Institute of Surgery
Yaroslav I. Nerestyuk – postgraduate, A. V. Vishnevsky Institute of Surgery
Dmitriy V. Kalinin – PhD, head of department of pathology, A. V. Vishnevsky Institute of Surgery
Andrey V. Glotov – junior researcher of department of pathology, A. V. Vishnevsky Institute of Surgery

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ БРЮШИНЫ

Э.А.Сулейманов¹, В.М.Хомяков², Л.Г.Серова², Л.И.Москвичева², Е.В.Филоненко², А.Д.Каприн²

¹ ГБУ «Республиканский онкологический диспансер»;

364029, Россия, Чеченская Республика, Грозный, ул. Леонова, 81

² МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России;

125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3



РЕЗЮМЕ

Настоящий обзор посвящен проблеме циторедуктивного лечения при злокачественной опухолевой патологии органов брюшной полости. Актуальность проблемы обусловлена как ростом заболеваемости раком данной локализации в России и в большинстве развитых стран мира, так и высокой частотой выявления заболевания на поздних стадиях. Описаны методы специфического лечения канцероматоза брюшины, основанные на возможности воздействия на очаги микродиссеминации после выполненной хирургической максимальной циторедукции. К данным методикам дополнительного интраоперационного специфического противоопухолевого воздействия относятся интраоперационная лучевая терапия, гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия, интраоперационная фотодинамическая терапия, каждая из которых отличается уровнем сложности исполнения, механизмами воздействия на опухоль и здоровые ткани больного, эффективностью. В обзоре наиболее подробно описаны преимущества, перспективы и возможности применения интраоперационной фотодинамической терапии (ИОФДТ) при перитонеальном канцероматозе, приведены результаты ряда отечественных и зарубежных клинических исследований, продемонстрировано успешное применение ИОФДТ в клинической онкологии, позволяющее существенно снизить риск развития вторичного опухолевого поражения брюшины. Фотодинамическая терапия – метод, обладающий высокой эффективностью и практически не имеющий побочных эффектов и осложнений, основанный на способности фотосенсибилизаторов селективно накапливаться и удерживаться в высокопролиферативных тканях. Преимуществами данного вида лечения больных перитонеальным канцероматозом являются селективность воздействия на скрытые очаги микродиссеминации, а также визуально определяющуюся опухолевую ткань, высокая эффективность использования у больных злокачественными новообразованиями органов брюшной полости и малого таза в сочетании с циторедуктивным лечением, минимальное влияние на здоровые органы и ткани пациента, хорошая переносимость процедуры.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

интраоперационная фотодинамическая терапия, канцероматоз брюшины, колоректальный рак, рак желудка, рак яичников

Оформление ссылки для цитирования статьи: Сулейманов Э.А., Хомяков В.М., Серова Л.Г., Москвичева Л.И., Филоненко Е.В., Каприн А.Д. Интраоперационная фотодинамическая терапия при метастатическом поражении брюшины. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(3): 59-67. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-6

Для корреспонденции

Филоненко Елена Вячеславовна – д.м.н., профессор, руководитель Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; E-mail: derkul23@yandex.ru

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 22.06.2016 г., принята к печати 15.08.2016 г.

INTRAOPERATIVE PHOTODYNAMIC THERAPY FOR METASTATIC PERITONEAL TUMORS

E.A.Suleimanov¹, V.M.Khomyakov², L.G.Serova², L.I.Moskvicheva², E.V.Filonenko², A.D.Kaprin²

¹ Republican oncologic dispensary; 81, ul. Leonova, Grozny, Chechnya, 364029

² P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

ABSTRACT

This review is devoted to the cytoreductive treatment of malignant tumors of the abdominal organs. The actuality of the issue is determined both by increase of the incidence of abdominal cancer in Russia and in majority of developed countries and by high rate diagnosis on late stages of disease. The methods of treatment of peritoneal carcinomatosis, based on possible effects on the secondary peritoneal tumors after surgical cytoreduction to reduce the risk of local recurrence and disease progression are described. These methods of additional intraoperative specific antitumor action include intraoperative radiation therapy, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, intraoperative photodynamic therapy characterized by differences in difficulty of performance, mechanisms of effect on tumor and healthy tissues, efficiency. Benefits, opportunities and possibilities of application of intraoperative photodynamic therapy (IOPDT) for secondary peritoneal tumors are described in details, the results of a number of domestic and foreign clinical studies are shown, the successful application of intraoperative photodynamic therapy in clinical oncology, which allows reducing the risk of secondary tumor lesions of the peritoneum significantly, is demonstrated. Photodynamic therapy – a method with high efficiency and almost no side effects and complications, based on the ability of photosensitizer to accumulate selectively and retain in the high proliferative tissues. The advantages of this type of treatment of patients with peritoneal carcinomatosis are a selective effect on the peritoneal carcinomatosis and on visually detected tumor tissue, high efficiency in patients with malignant tumors of the abdominal cavity and pelvis combined with surgical cytoreduction, minimal effect on normal organs and tissues of the patient, well tolerated procedure.

KEYWORDS:

intraoperative photodynamic therapy, peritoneal carcinomatosis, colorectal cancer, gastric cancer, ovarian cancer

For citation: Suleimanov E.A., Khomyakov V.M., Serova L.G., Moskvicheva L.I., Filonenko E.V., Kaprin A.D. Intraoperative photodynamic therapy for metastatic peritoneal tumors. Issled. prakt. med. (Research'n Practical Medicine Journal). 2016; 3(3): 59-67. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-6

For correspondence:

Elena V. Filonenko – MD, Prof., Head of Center of laser and photodynamic diagnosis and therapy of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Adpec: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia; E-mail: derkul23@yandex.ru

Information about funding

No funding of this work has been held.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

В настоящее время заболеваемость раком органов брюшной полости неуклонно растет как в России, так и в большинстве развитых стран мира. Доля злокачественных новообразований органов брюшной полости в структуре онкологической заболеваемости в странах Западной Европы составляет около 30% всех локализаций. В России показатель общей распространенности злокачественных новообразований в 2013 г. составил 373,42 случаев на 100 тыс. населения. В 2013 г. в России было выявлено 535 887 новых случаев злокачественного новообразования (54,2% у женщин, 45,8% у мужчин), что на 15,0% больше по сравнению с 2003 г. (455 375), при этом злокачественные новообразования органов брюшной полости и малого таза для обоих полов составили 579,5 случаев на 100 тыс. населения (рак желудка – 25,99; колоректальный рак – 42,6; поджелудочная железа – 10,69; рак яичников – 17,21 случаев на 100 тыс. населения) [1]. Достижение долговременной выживаемости больных является основной задачей в лечении злокачественных новообразований органов брюшной полости и малого таза. Высокий уровень оперативной техники, разработка комбинированных и расширенных операций с максимальным соблюдением онкологических принципов позволяют достоверно улучшить выживаемость у значительной доли таких больных [2].

Лечение метастатических опухолей органов брюшной полости и малого таза представляет собой нерешенную проблему современной онкологии. К сожалению, полное удаление первичной опухоли и определяемых интраоперационно метастатических очагов, выполнение расширенных и комбинированных операций, сопровождающихся обширным вмешательством на лимфатических путях, с резекцией соседних органов, сосудистых и нервных структур не приводит к стойкому выздоровлению из-за высокой частоты прогрессирования опухолевого процесса, реализующегося через субклинические метастазы [3].

Проблема канцероматоза брюшины остается актуальной в лечении рака органов желудочно-кишечного тракта и рака яичников. По данным отечественных и зарубежных авторов, во время операции обнаруживают диссеминацию опухоли по брюшине у 19–25% больных раком желудка или толстой кишки и у 70% больных – при раке яичников [2, 3].

Попадание свободных опухолевых эмболов в брюшную полость в результате прорастания брюшины, расширенная лимфодиссекция и нарушение целостности пораженных органов при их мобилизации во время хирургической операции, захват опухолевых клеток фибрином межтканевым матриксом в зонах десерозированной поверхности и нарушения в микроциркуляторном звене – все эти факторы являются важной этиологической составляющей для развития интраперитонеального метастазирования. Вторым вариантом рецидивирования опухолей брюшной полости является развитие местного рецидива в ложе удаленной опухоли или пораженного органа. Причинами подобных рецидивов является наличие субклинических метастазов – опухолевых клеток, на стенках магистральных сосудов, в окружающей клетчатке. Стандартных способов оценки распространенности канцероматоза брюшины, как и общепринятой классификации, в настоящее время нет. Предложены для практического применения различные

классификации, основанные на балльных шкалах оценки площади и локализации поражения брюшины, выражаемые «коэффициентами», или «индексами перитонеального канцероматоза», или «ранжирование» канцероматоза брюшины по стадиям в зависимости от оцениваемых параметров – распространенности, размера, глубины инвазии опухолевых очагов. Индекс перитонеального канцероматоза определяется в ходе хирургической ревизии брюшной полости: при лапароскопии или лапаротомии [2].

Методики интраоперационного воздействия на область операционного поля и брюшину у онкологических больных

С целью снижения риска развития местного рецидива и перитонеального канцероматоза возможно применение различных методов дополнительного противоопухолевого воздействия на область операционного поля и брюшину: интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ), гипертермическая интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия (ГИВХ), интраоперационная фотодинамическая терапия (ОИФДТ).

ИОЛТ заключается в подведении в ходе оперативного вмешательства высокой дозы излучения непосредственно на ложе опухоли и зону основных лимфатических коллекторов. Противоопухолевый эффект однократной высокой дозы ионизирующего излучения более выражен, чем при фракционированном облучении, однако, несмотря на теоретические преимущества комбинированного лечения с применением ИОЛТ распространение метода сдерживается отсутствием стандартизированных подходов к ее выполнению, сложностью процедуры, связанной с транспортировкой, укладкой и привлечением дополнительных специалистов [4–8].

По данным ряда авторов установлено, что лучевая терапия не позволяет достигнуть значительного повреждающего эффекта при низкодифференцированных опухолях и, прежде всего, карциномах, защищенных муцино-мукоидными субстанциями. Недостаточно изучена радиочувствительность микрометастазов в регионарных лимфатических узлах. Также остаются крайне противоречивыми данные о переносимости ИОЛТ с расширенными комбинированными оперативными вмешательствами, частоте развития и тяжести осложнений в раннем послеоперационном периоде и в отдаленные сроки после лечения [9, 10, 11].

В настоящее время для улучшения прогноза у больных с местнораспространенным и диссеминированным опухолевым процессом активно разрабатываются методики внутрибрюшинного введения противоопухолевых препаратов в нормо- и гипертермических режимах как одного из возможных способов профилактики и лечения канцероматоза брюшины [4, 12, 13, 14]. Так, при внутрибрюшном введении концентрация митомицина С в перитонеальной жидкости длительно остается высокой, при этом концентрация препарата в сыворотке крови не достигает максимальных значений, характерных для парентерального введения той же дозы препарата [15]. Более перспективным считается метод, включающий циторедуктивную операцию в сочетании с ИВГХ. При этом используются различные комби-

нации митомицина, цисплатина, 5-фторурацила и этопозида. Y. Yonetani в рандомизированном исследовании показал достоверное улучшение отдаленных результатов хирургического лечения после интраперитонеальной гипертермической перфузии с использованием митомицина С и цисплатина по сравнению с интраперитонеальным введением, но без гипертермии. Химиотерапевтические агенты при внутриволостном введении способны проникать лишь на 1–2 мм вглубь опухолевой ткани, поэтому для реализации максимального эффекта решающее значение имеет выполнение хирургической циторедукции, в ходе которой производят удаление пораженной брюшины, рассекают спайки и контролируют распределение гипертермического раствора [16]. Однако в настоящее время отсутствует единое мнение о спектре цитостатических препаратов, необходимых дозах, длительности воздействия, а также отсутствуют достоверные данные о влиянии индуцированной гипертермии на клеточные компоненты опухолевой и здоровой ткани [17–20].

Учитывая все вышеизложенное, в последние годы в литературе появились публикации, посвященные ИОФДТ при метастатическом поражении брюшины.

Возможности проведения интраоперационной фотодинамической терапии у больных с перитонеальной диссеминацией

Фотодинамическая терапия – метод, обладающий высокой эффективностью и практически не имеющий побочных эффектов и осложнений. Он основан на способности ряда лекарственных препаратов – фотосенсибилизаторов селективно накапливаться и удерживаться в ткани злокачественных опухолей, а также в активно пролиферирующих тканях. Под действием энергии лазерного излучения в сенсибилизированных клетках и тканях развиваются фотохимические реакции с выделением синглетного кислорода и свободных радикалов, что приводит к гибели и разрушению сенсибилизированных субстанций без негативного влияния на здоровые ткани и органы [21, 22].

Впервые эффективность ИОФДТ брюшины ученые оценивали в экспериментальных исследованиях. Так, в 1983 г. Н.О. Douglass et al. обосновали эффективность ИОФДТ брюшины: кроликам имплантировались клетки эпителиомы Brown-Pierce на висцеральную брюшину, поверхность поджелудочной железы и капсулу печени. В качестве фотосенсибилизатора использовалось производное гематопорфирина в дозе 5 мг/кг, применялось лазерное излучение с длиной волны 631 нм. На 5–7-е сутки после был отмечен выраженный некроз опухоли [23]. В другом экспериментальном исследовании, проведенном Z. Tochner et al., интраперитонеально мышам вводили овариальные раковые эмбриональные клетки. ИОФДТ проводили на 9-й и 15-й дни с интраперитонеальным введением производных гематопорфирина. Получены хорошие результаты, отмечена регрессия заболевания у 6 из 16 животных [24]. R. B. Veenhuizen et al. изучали эффективность многокурсовой ИОФДТ при лечении СС531 карциномы кишечника, имплантированной в интраперитонеальную жировую клетчатку крыс. Оценивалась эффективность различных

путей введения фотофрина: парентеральный и интраперитонеальный. На 7-е сутки после инокуляции опухоли крысам был введен фотофрин в дозе 5 мг/кг, длина волны 628 нм, плотность излучения 25–75 Дж/см². У всех животных основной группы отмечено увеличение безрецидивного периода. В исследовании не выявлено статистически значимых различий в эффективности парентерального и внутриволостного пути введения [25]. K. L. Molpus et al., проводили многокурсовую ИОФДТ с дериватом бензопорфирина (BPD), используя лазер с длиной волны 690 нм, плотностью излучения 20 Дж/см² у мышей с перевивным раком яичников NIH: OVCAR-5. На аутопсии у всех животных выявлено уменьшение объема опухолевой массы [26].

Параллельно с этим проводились доклинические исследования по определению показаний и потенциальных преимуществ ИОФДТ, оценке токсичности данного вида лечения, а также степени воздействия ФДТ на кровоток в стенке кишки. В исследованиях R. B. Veenhuizen et al. изучал на крысах линии Wag/RijA токсичность и вероятность перфорации стенки кишки после ИОФДТ. Для фотофрина и мезотетрагидроксифенилхлорина (mTHPC) наблюдался одинаковый спектр токсичности, лишь один случай перфорации кишки был в группе с mTHPC [25, 27]. Токсичность ФДТ по отношению к здоровой ткани брюшины исследовалась в эксперименте на собаках. Фотофрин в дозе 1,25 мг/кг вводили внутривенно и интраперитонеально. Использовали лазер с длиной волны 630 нм, плотность энергии составила от 0,57 до 0,74 Дж/см². Кроме незначительного транзиторного снижения числа лимфоцитов и умеренного подъема уровня трансаминаз, никаких других показателей токсичности отмечено не было. По данным биопсии отмечались незначительные воспалительные изменения брюшины. На аутопсии выявлены обратимые повреждения паренхимы почки, не сопровождавшиеся лабораторными изменениями [28].

Особое внимание в доклинических исследованиях по токсичности ИОФДТ уделялось воздействию на межкишечный анастомоз. T. F. DeLaney et al. у новозеландских белых кроликов проводили резекцию тонкой кишки и формировали межкишечный анастомоз после сеанса ИОФДТ. Производное гематопорфирина вводили в дозах 1,5–2,5 мг/кг за 24 ч перед операцией, плотность излучения составляла 1–20 Дж/см². Не было выявлено ни одной несостоятельности анастомоза при этих дозах. Более высокие дозы ПГП – 10 мг/кг и 20 мг/кг при плотности излучения 20 Дж/см² приводили в 75% случаев к несостоятельности анастомоза [29].

Исследована реакция тонкой кишки на ИОФДТ с использованием 5-АЛК при интраперитонеальном введении в дозе 50 мг/кг 5-АЛК. Определена максимальная пороговая доза для разрушения метастазов яичника – 1,6 Дж/см², не повреждающая мускулатуру кишечника [30].

Токсичность и переносимость интраперитонеальной ФДТ с мотексафин лютеина (MLu) тестировалась на собаках G. Griffin et al. В этом исследовании ИОФДТ проведена 13 собакам, MLu в дозе 0,2–2 мг/кг вводили за 3 ч до лапаротомии и воздействовали светом с мощностью 0,5–2 Дж/см² и длиной волны 732 нм. Лечение хорошо переносилось экспериментальными животными и определялось только незначительное проходящее повышение

показателей печеночных тестов, но не было клинически значимых повреждений печени или почек. Токсическое воздействие на кишечник определялось на второй лапаротомии через 7–10 суток после ИОФДТ, на гистологическом исследовании был выявлен незначительный энтерит как в контрольной группе (2 особи – интраперитонеальное облучение без MLu), так и пролеченных ИОФДТ. Важно, что у животных, которые подверглись резекции кишечника на первой лапаротомии, не было несостоятельности анастомоза, перфораций или других признаков токсического воздействия на стенку кишки [31]. В другом исследовании сходные результаты и минимальная токсичность наблюдались у собак, которым был выполнен низкий ректальный анастомоз и ИОФДТ с MLu в качестве фотосенсибилизатора на тазовую область [32].

Первая фаза клинического исследования ИОФДТ в сочетании с хирургическим лечением с фотофрином при диссеминированных злокачественных новообразованиях проводилась в Национальном институте рака США. В исследование было включено 70 пациентов, в основном с рецидивными опухолями яичников – перитонеальным канцероматозом без отдаленных гематогенных и лимфогенных метастазов. На дооперационном этапе пациенты внутривенно получали фотосенсибилизатор, доза которого составляла от 1,5 до 2,5 мг/кг с последующей попыткой максимальной циторедукции. В ходе проведенного клинического исследования были отмечены осложнения ИОФДТ в виде перфорации кишки у 8 пациентов, развития плеврального выпота, сопровождающегося дыхательной недостаточностью и требующего выполнения торакоцентеза у 7 больных, также послеоперационный период сопровождался обильным количеством отделяемого по дренажам в ранние сутки, отмечалось большое число случаев тромбоцитопении и повышения показателей печеночных ферментов [33–35].

Основываясь на результатах первой фазы клинического исследования, проведенной в Национальном институте рака, в 1997 г. была начата вторая фаза исследований по ИОФДТ при перитонеальной диссеминации в Университете Пенсильвании. В работе проанализированы результаты лечения 100 больных: группа № 1: больные раком яичников ($n = 33$); группа № 2: рак желудка ($n = 5$), псевдомиксома ($n = 5$), карциноид червеобразного отростка ($n = 1$), колоректальный рак ($n = 26$); группа № 3: больные неорганными забрюшинными саркомами ($n = 17$), гастроинтестинальные стромальные опухоли забрюшинной локализации ($n = 13$). На дооперационном этапе пациенты внутривенно получали фотофрин 2,5 мг/кг за 48 ч до оперативного вмешательства. Затем предпринималась попытка максимальной циторедукции. Плотность излучения при ИОФДТ варьировала от 2,5 Дж/см² до 15 Дж/см². В ходе проведенного исследования в послеоперационном периоде отмечено значительное количество отделяемого по дренажам в ранние сутки, что требовало массивной инфузии [36–39].

В работе отечественных авторов проанализированы результаты лечения 84 больных раком желудка II–IV стадии, которым выполнены условно-радикальные и паллиативные операции по поводу местнораспространенного и диссеминированного рака желудка с применением в качестве метода интраоперационной абластики фотодинамической тера-

пии брюшины с препаратом фотогем в дозе 2,5 мг/кг веса тела больного за 48 ч до облучения. В ходе проведенного исследования в послеоперационном периоде осложнений отмечено не было. Методика ИОФДТ брюшины показала свою эффективность у больных с условно-радикальным хирургическим лечением, где получено статистически достоверное улучшение безрецидивной выживаемости [40].

В настоящее время активно исследуются пути повышения эффективности ИОФДТ с использованием новых фотосенсибилизаторов и в комбинации с противоопухолевыми средствами, а именно с группой моноклональных антител.

В 2004 г. С.М. Silva et al. сформулировали гипотезу о возможном стимулировании рецептора эпидермального фактора роста [РЭФР, EGFR] и пострецепторных молекул, таких, как PI3K/AKT-и MAPK-линии, ведущем к повышению клеточной резистентности на ФДТ-опосредованную цитотоксичность. EGFR – это рецепторная тирозинкиназа, которая регулирует важные клеточные функции, включая прогрессию клеточного цикла и выживание, через PI3K-AKT, пролиферацию через MAPK и защиту от апоптоза через STAT3. Эти взаимодействия между сигналом EGFR и ФДТ комплексные и могут иметь высокую степень зависимости от клеточной линии, фотосенсибилизатора и дозы ФДТ [41, 42]. Группа других исследователей предполагают, что ФДТ-опосредованная EGFR-активация играет роль в выживании раковых клеток после ФДТ и что EGFR сигнал стимулируется ФДТ [43, 44]. Другие авторы выявили, что ФДТ вызывает временную деградацию/инактивацию клеточных поверхностных рецепторов, включая EGFR [45]. Эти наблюдения могут быть связаны с тем, что при низких дозах ФДТ, и EGFR и STAT3 активируются/тирозинфосфорилируются и сохраняются в ядре. При высоких дозах ФДТ STAT3 формирует нефункциональные олигометрические комплексы, которые могут указывать на эффективность ФДТ [46].

В соответствии с изложенной выше теорией, можно прогнозировать увеличение терапевтического индекса для ИОФДТ при использовании препаратов группы моноклональных антител, направленных против рецептора эпидермального фактора роста, ингибирующих функцию данных рецепторов, подавляя тем самым сигналы, направленные на стимуляцию выживания раковых клеток при ФДТ. В пре-клинических исследованиях M. G. del Carmen et al. изучали эффекты воздействия на рецепторы эпидермального фактора роста [РЭФР-EGFR] моноклональными антителами «Цетуксимаб» в комбинации с дериватом бензопорфирина (BPD) – monoacid A на модели канцероматоза при раке яичников у мышей. Цетуксимаб вводился в четырех дозах по 0,5 мг в течение 9 дней. По окончании курса выполнялась ИОФДТ. В группе с комбинированным лечением опухолевый ответ и медиана выживаемости были достоверно выше, чем в группе монотерапии цетуксимабом, группе только ИОФДТ и группе без лечения. Важно, что в группе комбинированного лечения не выявлено повышения токсичности для здоровых тканей по сравнению с другими группами. Эксперименты демонстрируют эффективность комбинированного лечения с использованием цетуксимаба при ИОФДТ, что в дальнейшем поможет уменьшить дозу фотосенсибилизатора, снизить плотность излучения при ИОФДТ и улучшить терапевтический индекс этого вида лечения [47].

Другой потенциальный механизм повышения эффективности ИОФДТ – использование меченых фотосенсибилизаторов. В экспериментах Н. Solhan et al. тестировали эффективность моноклональных анти-EGFR антител, связанных с хлорином е6 при различных условиях [48].

К. L. Molpus et al. исследовали токсичность и эффективность конъюгата ОС125 F [ab']хлорин е6 с свободным хлорином е6 при ИОФДТ в эксперименте на мышах. Ответ опухоли на лечение выявляли при обоих агентах, но животные, пролеченные с использованием конъюгата ОС125F [ab]хлорин е6 демонстрировали увеличение общей выживаемости и низкую токсичность по сравнению с животными, которых лечили хлорином е6 [49].

В настоящее время с целью повышения эффективности ИОФДТ используют нанотехнологии. Исследования по применению липосомальных наночастиц для доставки деривата бензопорфирина, а также наночастиц на основе керамических составов или кремния как носителя для фотосенсибилизатора по использованию инкапсулированных

в полимерные наночастицы молекул фотосенсибилизатора и антиангиогенных препаратов фуллеренов, демонстрируют новые возможности в уничтожении раковых клеток при помощи ФДТ [50–53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о достаточно безопасном и эффективном применении ИОФДТ у больных с опухолевой перитонеальной диссеминацией в сочетании с циторедуктивным и паллиативным лечением. Принимая во внимание тот факт, что хирургический метод не в состоянии предотвратить развитие локально-регионарного рецидива и генерализацию заболевания в случае условно-радикальных оперативных вмешательств, интраоперационная фотодинамическая терапия является одним из наиболее перспективных методов осуществления локального контроля с учетом относительной простоты выполнения, малоинвазивности и низкой частоты осложнений.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна. В.В. Старинского. Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. Доступно по: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2014.pdf>
2. Давыдов М.И., Абдихакимов А.Н., Полоцкий Б.Е., Стилиди И.С., Тер-Аванесов М.Д., Марчук В.А. К вопросу о роли хирургии в лечении местнораспространенного и диссеминированного рака желудка. *Анналы хирургии*. 2002;2:33–41.
3. Sugarbaker P.H., Yonemura Y. Clinical pathway for the management of respectable gastric cancer with peritoneal seedings: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology*. 2000;58:96–107.
4. Мительман Л.Ю. Адьювантная лучевая терапия рака желудка: Дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 2007.
5. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Адьювантная химиотерапия и химиолучевая терапия операбельного рака желудка: современное состояние проблемы. *Вопросы онкологии*. 2004;50 (5):524–32.
6. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Мардынский Ю.С. Пред- и интраоперационная лучевая терапия в сочетании с расширенной лимфодиссекцией при лечении местнораспространенного рака желудка: результаты 2-й фазы клинического исследования. *Вопросы онкологии*. 2004;50 (5):585–9.
7. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Мардынский Ю.С., Титова Л.Н. Сравнительный анализ отдаленных результатов комбинированного и хирургического лечения рака желудка. *Вопросы онкологии*. 2007;53 (4):427–35.
8. Ogata T., Araki K., Matsuura K., Kobayashi M., Inomata T., Yasuhiro O., et al. A 10-year experience of intraoperative radiotherapy for gastric carcinoma and a new surgical method of creating a wider irradiation field for cases of total gastrectomy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32 (2):341–7. DOI: 10.1016/0360-3016 (94)00479-5.
9. Василенко И.В., Садчиков В.Д., Галахин К.А. и др. Предрак и рак желудка. Киев: 3 здоровья, 2001. 214 с.
10. Галахин Л.Ф., Курик Е.Г. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей пищеварительного тракта (научно-практическое издание). Киев: «Книга плюс», 2000. 175 с.
11. Wydmanski J., Suwinski R., Poltorak S., Maka B., Miszczyk L., Wolny E., et al. The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study. *Radiother Oncol*. 2007 Feb;82 (2):132–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.01.009
12. Туркин И.Н. Парааортальная лимфодиссекция при раке желудка. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2003.
13. Elias D. M. Peritoneal carcinomatosis or liver metastases from colorectal cancer: similar standards for a curative surgery? *Ann Surg Oncol*. 2004 Feb;11 (2):122–3.
14. Wu Y.F., Xu H.M., Chen J.Q. Relations of proliferative activities of gastric carcinoma cells to lymphatic involvement, venous invasion and prognosis. *Chin Med J. (Engl)*. 2004;117 (10):1530–5.
15. Veenhuizen R.B., Marijnissen J.P., Kenemans P., Ruevekamp-Helmers M.C., 't Mannetje L.W., Helmerhorst T.J., et al. Intraperitoneal photodynamic therapy of the rat CC531 adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 1996;73:1387–92. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2074484/>
16. Yonemura Y., Fujimura T., Nishimura G., Falla R., Sawa T., Katayama K., et al. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surgery*. 1996;119 (4):437–44. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0039-6060 \(96\)80145-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0039-6060 (96)80145-0)
17. Gilly F.N., Beaujard A., Glehen O., Grandclement E., Caillot J.L., Francois Y. Peritonectomy combined with intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis phase I–II study. *Anticancer Res*. 1999;19:2317–21.
18. Glehen O., Mithieux F., Osinsky D., Beaujard A.C., Freyer G., Guertsch Ph., et al. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2003 Mar 1;21 (5):799–806. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.139
19. Sugarbaker P.H. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of resectable gastric cancer. 4th International gastric cancer congress. 2001, New York. P.336.
20. Verwaal V.J., Van Ruth S., De Bree E., Van Slooten G.W., Van Tinteren H., Boot H., et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Oct 15;21 (20):3737–43. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.187
21. Странадко Е.Ф., Толстых П.И. Фотодинамическая терапия неопухолевых заболеваний. Актуальные аспекты лазерной медицины: Сб. научных трудов. М., 2002. С. 365–6.
22. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2014;1:3–7.
23. Douglass H.O., Nava H.R., Weishaupt K.R., Boyle D., Sugerman M.G., Halpern E., et al. Intra-abdominal applications of hematoporphyrin photoradiation therapy. *Adv Exp Med Biol*. 1983;160:15–21.

24. Tochner Z., Mitchell J.B., Smith P., Harrington F., Glatstein E., Russo D., et al. Photodynamic therapy of ascites tumours within the peritoneal cavity. *Br J Cancer*. 1986;53:733–6. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2001401/>
25. Veenhuizen R.B., Marijnissen J.P., Kenemans P., Ruevekamp-Helmers M.C., 't Mannetje L.W., Helmerhorst T.J., et al. Intraperitoneal photodynamic therapy of the rat CC531 adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 1996;73:1387–92. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2074484/>
26. Molpus K.L., Kato D., Hamblin M.R., Lilge L., Bamberg M., Hasan T. Intraperitoneal photodynamic therapy of human epithelial ovarian carcinomatosis in a xenograft murine model. *Cancer Res*. 1996;56:1075–82. Available at: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/56/5/1075>
27. Veenhuizen R.B., Ruevekamp-Helmers M.C., Helmerhorst T.J., Kenemans P., Mooi W.J., Marijnissen J.P., et al. Intraperitoneal photodynamic therapy in the rat: comparison of toxicity profiles for photofrin and MTHPC. *Int J Cancer*. 1994;59:830–6.
28. Tochner Z., Mitchell J.B., Hoekstra H.J., Smith P., DeLuca A.M., Barnes M., et al. Photodynamic therapy of the canine peritoneum: normal tissue response to intraperitoneal and intravenous photofrin followed by 630 Nm light. *Lasers Surg Med*. 1991;11(2):158–64. DOI: 10.1002/lsm.1900110210.
29. DeLaney T.F., Sindelar W.F., Thomas G.F., DeLuca A.M., Taubenberger J.K. Tolerance of small bowel anastomoses in rabbits to photodynamic therapy with dihematoporphyrin ethers and 630 nm red light. *Lasers Surg Med*. 1993;13:664–71. DOI: 10.1002/lsm.1900130611.
30. Major A.L., Rose G.S., Svaasand L.O., Lüdicke F., Campana A., van Gemert M.J. Intraperitoneal photodynamic therapy in the Fischer 344 rat using 5-ami-nolevulinic acid and violet laser light: a toxicity study. *J Photochem Photobiol B*. 2002 Mar;66(2):107–14. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1011-1344\(01\)00249-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1011-1344(01)00249-4).
31. Griffin G.M., Zhu T., Solonenko M., Del Piero F., Kapakin A., Busch T.M., et al. Preclinical evaluation of motexafin lutetium-mediated intraperitoneal photodynamic therapy in a canine model. Available at: *Clin Cancer Res*. 2001 Feb;7(2):374–81. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/7/2/374.long>
32. Ross H.M., Smelstoy J.A., Davis G.J., Kapatkin A.S., Del Piero F., Reineke E., et al. Photodynamic Therapy with motexafin lutetium for rectal cancer: a preclinical model in the dog. *Surg Res*. 2006;135:323–30. DOI: 10.1016/j.jss.2006.01.020.
33. DeLaney T.F., Sindelar W.F., Tochner Z., Smith P.D., Friauf W.S., Thomas G., et al. Phase I Study of Debulking Surgery and Photodynamic Therapy for disseminated intraperitoneal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;25:445–57. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(93\)90066-5](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(93)90066-5).
34. Sindelar W.F., DeLaney T.F., Tochner Z., Thomas G.F., Dachoswki L.J., Smith P.D., et al. Technique of photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal malignant neoplasms. phase I study. *Arch Surg*. 1991;126:318–24. DOI:10.1001/archsurg.1991.01410270062011.
35. Sindelar W. et al. Intraperitoneal Photodynamic therapy shows efficacy in phase I trial. *Proc Am Soc Clin. Oncol*. 1995;14:447.
36. Griffin G.M., Zhu T., Solonenko M., Del Piero F., Kapakin A., Busch T.M., et al. Preclinical evaluation of motexafin lutetium-mediated intraperitoneal photodynamic therapy in a canine model. *Clin Cancer Res*. 2001;7:374–81. Available at: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/7/2/374.long>
37. Wilson J.J., Jones H., Burock M., Smith D., Fraker D.L., Metz J., et al. Patterns of recurrence in patients treated with photodynamic therapy for intraperitoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Int J Oncol*. 2004;24:711–7. DOI: 10.3892/ijo.24.3.711.
38. Hendren S.K., Hahn S.M., Spitz F.R., Bauer T.W., Rubin S.C., Zhu T., et al. Phase II trial of debulking surgery and photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal tumors. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:65–71.
39. Menon C., Kutney S.N., Lehr S.C., Hendren S.K., Busch T.M., Hahn S.M., et al. Vascularity and uptake of photosensitizer in small human tumor nodules: implications for intraperitoneal photodynamic therapy. *Clin Cancer Res*. 2001;7:3904–11. Available at: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/7/12/3904.long>
40. Филоненко Е.В., Вашакмадзе Л.А., Кириллов Н.В., Хомяков В.М. ИОФДТ в хирургическом лечении рака желудка. *Сибирский онкологический журнал*. 2012;2(50):84–9.
41. Hynes N.E., Lane H.A., ERBB Receptors and Cancer: The complexity of targeted inhibitors. *Natl. Rev. Cancer*. 2005;5:341–54. DOI: 10.1038/nrc1609
42. Silva C.M. Role of STATs as downstream signal transducers in Src family kinase-mediated tumorigenesis. *Oncogens*. 2004;23:8017–23. DOI: 10.1038/sj.onc.1208159
43. Moor A. et al. Photoimmunotargeting of the epidermal growth factor receptor for the treatment of ovarian cancer. 13th International Congress on Photobiology and 28th Annual Meeting ASP. 2000. p. 166.
44. Tong Z., Singh G., Rainbow A.J. Sustained activation of the extracellular signal-regulated kinase pathway protects cells from photofrin-mediated photodynamic therapy. *Cancer Res*. 2002;62:5528–35. Available at: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/62/19/5528.long>
45. Liu W., Oseroff A.R., Baumann H. Photodynamic therapy causes cross-linking of signal transducer and activator of transcription proteins and attenuation of interleukin-6 cytokine responsiveness in epithelial cells. *Cancer Res*. 2004;64:6579–87. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1580
46. Kengel K., et al. Survival signaling through nuclear epidermal growth factor receptor and STAT3 mediates photodynamic therapy resistance in ovarian and lung cancer cells. *Int J Radiat Oncol. Biot Phys*. 2007;69(3):98–9.
47. del Carmen M.G., Rizvi I., Chang Y., Moor A.C., Oliva E., Sherwood M., et al. Synergism of epidermal growth factor receptor-targeted immunotherapy with photodynamic treatment of ovarian cancer in vivo. *Natl. Cancer Inst*. 2005;97:1516–24. DOI: 10.1093/jnci/dji314
48. Hasan Solhan N., Rizvi I., Hasan T. Targeted photodynamic therapy. *Users Surg Med*. 2006;38:522–31. DOI: 10.1002/lsm.20345
49. Molpus K.L., Hamblin M.R., Rizvi I., Hasan T. Intraperitoneal photoimmunotherapy of ovarian carcinoma xenografts in nude mice using charged photoimmunconjugates. *Gynecol Oncol*. 2000;76:397–404. DOI: 10.1006/gyno.1999.5705
50. Verwaal V.J., Van Ruth S., De Bree E., Van Slooten G.W., Van Tinteren H., et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol by American Society of Clinical Oncology*. 2003;21:3737–43. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.187
51. Roy I., Ohulchanskyy T.Y., Pudavar H.E., Bergey E.J., Oseroff A.R., Morgan J., et al. Ceramic-based nanoparticles entrapping water-insoluble photosensitizing anticancer drugs: a novel drug-carrier system for photodynamic therapy. *J Am Chem Soc*. 2003 Jul 2;125(26):7860–5. DOI: 10.1021/ja0343095
52. Rai P., Chang S.K., Mai Z., Neuman D., Hasan T. Nanotechnology-based combination therapy improves treatment response in cancer models. *Proc SPIE*. 2009;7380:73801–11.
53. Wilson B.C. Photonic and non-photonic based nanoparticles in cancer imaging and therapeutics. In: Dubowski J, Tanev S, eds. *Photon-Based Nanoscience and Nanobiotechnology*. Dordrecht, the Netherlands: Springer; 2006. P. 121–51.

References

1. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 godu [State of cancer care in Russia in 2014]. Ed by A.D. Kaprin. V.V. Starinskii. G.V. Petrova. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 2015. Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2014.pdf> (In Russian).
2. Davydov M.I., Abdikhakimov A.N., Polotskii B.E., Stilidi I.S., Ter-Avanesov M.D.,

- Marchuk V.A. K voprosu o roli khirurgii v lechenii mestnorasprostranennogo i disseminirovannogo raka zheludka. *Annals of Surgery*. 2002;2:33–41. (In Russian).
3. Sugarbacker P.H., Yonemura Y. Clinical pathway for the management of respectable gastric cancer with peritoneal seedings: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology*. 2000;58:96–107.

4. Mitel'man L.Yu. Ad'yuvantnaya luchevaya terapiya raka zheludka [Adjuvant radiation therapy for gastric cancer]. Dissertation. Tomsk, 2007. (In Russian).
5. Skoropad V.Yu., Berdov B.A. Ad'yuvantnaya khimioterapiya i khimioluchevaya terapiya operabel'nogo raka zheludka: sovremennoe sostoyanie problemy. Voprosy onologii. 2004;50 (5):524–32. (In Russian).
6. Skoropad V.Yu., Berdov B.A., Mardynsky Yu. S., Titova L. N., Pakhomenko K. V. Pre- and intraoperative radiotherapy for locally advanced gastric cancer in conjunction with extended lymph node dissection: results of phase II clinical study. Voprosy onologii. 2004;50 (5):585–9. (In Russian).
7. Skoropad V.Yu., Berdov B.A., Mardynsky Yu. S., Titova L. N. Comparison of end-results of combined and surgical treatment of gastric cancer Voprosy onologii. 2007;53 (4):427–35. (In Russian).
8. Ogata T., Araki K., Matsuura K., Kobayashi M., Inomata T., Yasuhiro O., et al. A 10-year experience of intraoperative radiotherapy for gastric carcinoma and a new surgical method of creating a wider irradiation field for cases of total gastrectomy patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;32 (2):341–7. DOI: 10.1016/0360-3016 (94)00479-5
9. Vasilenko I. V., Sadchikov V. D., Galakhin K. A., et al. Predrak i rak zheludka [Precancer and cancer of the stomach]. Kiev: "3dorov'ya" Publ., 2001, 214 p.
10. Galakhin L. F., Kurik E. G. Lechebnyi patomorfiz zlokachestvennykh opukholei pishchevaritel'nogo trakta [Therapeutic pathomorphosis of malignant tumors of the digestive tract]. Kiev: "Kniga plyus" Publ., 2000, 175 p. (In Russian).
11. Wydmanski J., Suwinski R., Poltorak S., Maka B., Miszczyk L., Wolny E., et al. The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study. Radiother Oncol. 2007 Feb;82 (2):132–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.01.009
12. Turkin I. N. Paraaortal'naya limfodissektsiya pri rake zheludka [Paraaortic lymph node dissection in gastric cancer]. Dissertation. Moscow, 2003. (In Russian).
13. Elias D. M. Peritoneal carcinomatosis or liver metastases from colorectal cancer: similar standards for a curative surgery? Ann Surg Oncol. 2004 Feb;11 (2):122–3.
14. Wu Y. F., Xu H. M., Chen J. Q. Relations of proliferative activities of gastric carcinoma cells to lymphatic involvement, venous invasion and prognosis. Chin Med J. (Engl). 2004;117 (10):1530–5.
15. Veenhuizen R. B., Marijnissen J. P., Kenemans P., Ruevekamp-Helmers M. C., 't Mannelte L. W., Helmerhorst T. J., et al. Intraperitoneal photodynamic therapy of the rat CC531 adenocarcinoma. Br J Cancer. 1996;73:1387–92. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2074484/>
16. Yonemura Y., Fujimura T., Nishimura G., Falla R., Sawa T., Katayama K., et al. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination. Surgery. 1996;119 (4):437–44. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0039-6060 \(96\)80145-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0039-6060 (96)80145-0)
17. Gilly F. N., Beaujard A., Glehen O., Grandclement E., Caillot J. L., Francois Y. Peritonectomy combined with intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis phase I-II study. Anticancer Res. 1999;19:2317–21.
18. Glehen O., Mithieux F., Osinsky D., Beaujard A. C., Freyer G., Guertsch Ph., et al. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. J Clin Oncol. 2003 Mar 1;21 (5):799–806. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.139
19. Sugarbaker P. H. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of resectable gastric cancer. 4th International gastric cancer congress. 2001, New York. P.336.
20. Verwaal V. J., Van Ruth S., De Bree E., Van Slooten G. W., Van Tinteren H., Boot H., et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. J Clin Oncol. 2003 Oct 15;21 (20):3737–43. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.187
21. Stranadko E. F., Tolstykh P. I. Fotodinamicheskaya terapiya neopukholevykh zabolevanii. Aktual'nye aspekty lazernoi meditsiny [Photodynamic therapy of non-neoplastic diseases. Actual aspects of laser medicine]. Collection of scientific works. Moscow, 2002, pp. 365–6. (In Russian).
22. Filonenko E. V. Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy: justification of applications and opportunities in oncology. Photodynamic therapy and photodiagnostics. 2014;1:3–7. (In Russian).
23. Douglass H. O., Nava H. R., Weishaupt K. R., Boyle D., Sugerman M. G., Halpern E., et al. Intra-abdominal applications of hematoporphyrin photoradiation therapy. Adv Exp Med Biol. 1983;160:15–21.
24. Tochner Z., Mitchell J. B., Smith P., Harrington F., Glatstein E., Russo D., et al. Photodynamic therapy of ascites tumours within the peritoneal cavity. Br J Cancer. 1986;53:733–6. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2001401/>
25. Veenhuizen R. B., Marijnissen J. P., Kenemans P., Ruevekamp-Helmers M. C., 't Mannelte L. W., Helmerhorst T. J., et al. Intraperitoneal photodynamic therapy of the rat CC531 adenocarcinoma. Br J Cancer. 1996;73:1387–92. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2074484/>
26. Molpus K. L., Kato D., Hamblin M. R., Lilge L., Bamberg M., Hasan T. Intraperitoneal photodynamic therapy of human epithelial ovarian carcinomatosis in a xenograft murine model. Cancer Res. 1996;56:1075–82. Available at: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/56/5/1075>
27. Veenhuizen R. B., Ruevekamp-Helmers M. C., Helmerhorst T. J., Kenemans P., Mooi W. J., Marijnissen J. P., et al. Intraperitoneal photodynamic therapy in the rat: comparison of toxicity profiles for photofrin and MTHPC. Int J Cancer. 1994;59:830–6.
28. Tochner Z., Mitchell J. B., Hoekstra H. J., Smith P., DeLuca A. M., Barnes M., et al. Photodynamic therapy of the canine peritoneum: normal tissue response to intraperitoneal and intravenous photofrin followed by 630 Nm light. Lasers Surg Med. 1991;11 (2):158–64. DOI: 10.1002/lsm.1900110210
29. DeLaney T. F., Sindelar W. F., Thomas G. F., DeLuca A. M., Taubenberger J. K. Tolerance of small bowel anastomoses in rabbits to photodynamic therapy with dihematoporphyrin ethers and 630 nm red light. Lasers Surg Med. 1993;13:664–71. DOI: 10.1002/lsm.1900130611
30. Major A. L., Rose G. S., Svaasand L. O., Lüdicke F., Campana A., van Gemert M. J. Intraperitoneal photodynamic therapy in the Fischer 344 rat using 5-ami-nolevulinic acid and violet laser light: a toxicity study. J Photochem Photobiol B. 2002 Mar;66 (2):107–14. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1011-1344 \(01\)00249-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1011-1344 (01)00249-4)
31. Griffin G. M., Zhu T., Solonenko M., Del Piero F., Kapakin A., Busch T. M., et al. Preclinical evaluation of motexafin lutetium-mediated intraperitoneal photodynamic therapy in a canine model. Available at: Clin Cancer Res. 2001 Feb;7 (2):374–81. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/7/2/374.long>
32. Ross H. M., Smelstoy J. A., Davis G. J., Kapatkin A. S., Del Piero F., Reineke E., et al. Photodynamic Therapy with motexafin lutetium for rectal cancer: a preclinical model in the dog. Surg Res. 2006;135:323–30. DOI: 10.1016/j.jss.2006.01.020
33. DeLaney T. F., Sindelar W. F., Tochner Z., Smith P. D., Friauf W. S., Thomas G., et al. Phase I Study of Debulking Surgery and Photodynamic Therapy for disseminated intraperitoneal tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;25:445–57. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016 \(93\)90066-5](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016 (93)90066-5)
34. Sindelar W. F., DeLaney T. F., Tochner Z., Thomas G. F., Dachoski L. J., Smith P. D., et al. Technique of photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal malignant neoplasms. phase I study. Arch Surg. 1991;126:318–24. DOI:10.1001/archsurg.1991.01410270062011
35. Sindelar W. et al. Intraperitoneal Photodynamic therapy shows efficacy in phase I trial. Proc Am Soc Clin. Oncol. 1995;14:447.
36. Griffin G. M., Zhu T., Solonenko M., Del Piero F., Kapakin A., Busch T. M., et al. Preclinical evaluation of motexafin lutetium-mediated intraperitoneal photodynamic therapy in a canine model. Clin Cancer Res. 2001;7:374–81. Available at: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/7/2/374.long>
37. Wilson J. J., Jones H., Burock M., Smith D., Fraker D. L., Metz J., et al. Patterns of recurrence in patients treated with photodynamic therapy for intraperitoneal carcinomatosis and sarcomatosis. Int J Oncol. 2004;24:711–7. DOI: 10.3892/ijo.24.3.711
38. Hendren S. K., Hahn S. M., Spitz F. R., Bauer T. W., Rubin S. C., Zhu T., et al. Phase II trial of debulking surgery and photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal tumors. Ann Surg Oncol. 2001;8:65–71.

39. Menon C., Kutney S. N., Lehr S. C., Hendren S. K., Busch T. M., Hahn S. M., et al. Vascularity and uptake of photosensitizer in small human tumor nodules: implications for intraperitoneal photodynamic therapy. *Clin Cancer Res.* 2001;7:3904–11. Available at: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/7/12/3904.long>
40. Filonenko E. V., Vashakmadze L. A., Kirillov N. V., Khomyakov V. M. Intraoperative photodynamic therapy in surgical treatment of gastric cancer (literature review). *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal.* 2012;2 (50):84–9. (In Russian).
41. Hynes N. E., Lane H. A., ERBB Receptors and Cancer: The complexity of targeted inhibitors. *Natl. Rev. Cancer.* 2005;5:341–54. DOI: 10.1038/nrc1609
42. Silva C. M. Role of STATs as downstream signal transducers in Src family kinase-mediated tumorigenesis. *Oncogens.* 2004;23:8017–23. DOI: 10.1038/sj.onc.1208159
43. Moor A. et al. Photoimmunotargeting of the epidermal growth factor receptor for the treatment of ovarian cancer. 13th International Congress on Photobiology and 28th Annual Meeting ASP. 2000. p. 166.
44. Tong Z., Singh G., Rainbow A. J. Sustained activation of the extracellular signal-regulated kinase pathway protects cells from photofrin-mediated photodynamic therapy. *Cancer Res.* 2002;62:5528–35. Available at: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/62/19/5528.long>
45. Liu W., Oseroff A. R., Baumann H. Photodynamic therapy causes cross-linking of signal transducer and activator of transcription proteins and attenuation of interleukin-6 cytokine responsiveness in epithelial cells. *Cancer Res.* 2004;64:6579–87. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1580
46. Kengel K., et al. Survival signaling through nuclear epidermal growth factor receptor and STAT3 mediates photodynamic therapy resistance in ovarian and lung cancer cells. *Int J Radiat Oncol. Biot Phys.* 2007;69 (3):98–9.
47. del Carmen M. G., Rizvi I., Chang Y., Moor A. C., Oliva E., Sherwood M., et al. Synergism of epidermal growth factor receptor-targeted immunotherapy with photodynamic treatment of ovarian cancer in vivo. *Natl. Cancer Inst.* 2005;97:1516–24. DOI: 10.1093/jnci/dji314
48. Hasan Solhan N., Rizvi I., Hasan T. Targeted photodynamic therapy. *Users Surg Med.* 2006;38:522–31. DOI: 10.1002/ism.20345
49. Molpus K. L., Hamblin M. R., Rizvi I., Hasan T. Intraperitoneal photoimmunotherapy of ovarian carcinoma xenografts in nude mice using charged photoimmunocjugates. *Gynecol Oncol.* 2000;76:397–404. DOI: 10.1006/gyno.1999.5705
50. Verwaal V. J., Van Ruth S., De Bree E., Van Slooten G. W., Van Tinteren H., et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol by American Society of Clinical Oncology.* 2003;21:3737–43. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.187
51. Roy I., Ohulchanskyy T. Y., Pudavar H. E., Bergey E. J., Oseroff A. R., Morgan J., et al. Ceramic-based nanoparticles entrapping water-insoluble photosensitizing anticancer drugs: a novel drug-carrier system for photodynamic therapy. *J Am Chem Soc.* 2003 Jul 2;125 (26):7860–5. DOI: 10.1021/ja0343095
52. Rai P., Chang S. K., Mai Z., Neuman D., Hasan T. Nanotechnology-based combination therapy improves treatment response in cancer models. *Proc SPIE.* 2009;7380:73801–11.
53. Wilson B. C. Photonic and non-photonic based nanoparticles in cancer imaging and therapeutics. In: Dubowski J, Tanev S, eds. *Photon-Based Nanoscience and Nanobiotechnology.* Dordrecht, the Netherlands: Springer; 2006, pp. 121–51.

Информация об авторах:

Сулейманов Эльхан Абдуллаевич – к. м. н., главный врач ГБУ «Республиканский онкологический диспансер»

Хомяков Владимир Михайлович – к. м. н., руководитель торакоабдоминального отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Серова Любовь Геннадьевна – к. м. н., научный сотрудник Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Москвичева Людмила Ивановна – лаборант-исследователь Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0002-5750-8492>

Филоненко Елена Вячеславовна – д. м. н., профессор, руководитель Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Каприн Андрей Дмитриевич – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН, генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Information about authors:

Elkhan A. Suleymanov – PhD, head doctor of Republican oncologic dispensary

Vladimir M. Khomyakov – PhD, head of the thoracoabdominal division of thoracoabdominal oncosurgery Department of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Liubov G. Serova – PhD, researcher of Center of laser and photodynamic diagnosis and therapy of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Liudmila I. Moskvicheva – laboratory researcher of Center of laser and photodynamic diagnosis and therapy of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-5750-8492>

Elena V. Filonenko – MD, Prof., Head of Center of laser and photodynamic diagnosis and therapy of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Andrey D. Kaprin – corr. Member of RAS, PhD, MD, Prof.; Corr. member of the Russian Academy of Education; Honored Physician of the Russian Federation; General Director of National Medical Research Radiological Centre, Head of Department of Urology with Course of Urological Oncology, Faculty for Postgraduate Training, Peoples' Friendship University of Russia. <http://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД, АКТУАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

О.И.Старцева, Д.В.Мельников, А.С.Захаренко, К.А.Кириллова, С.И.Иванов, Е.Д.Пищикова, Г.Э.Даштоян

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»; 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 6



РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день аутотрансплантация жировой ткани является самой популярной тематикой для научных исследований в области пластической хирургии и регенеративной медицины. Трансплантация жировой ткани получила широкое признание как общепринятая техника для увеличения объема мягких тканей или для заполнения дефектов мягких тканей, обусловленных травмой или процессами старения. Инъекции аутологичного жира широко применяются в пластической хирургии и регенеративной медицине, так как иногда выполняемые пересадки дают непредсказуемый и слишком кратковременный результат из-за частичного некроза или прогрессивной резорбции жировой ткани (от 20 до 60%, по данным различных авторов). Многие ученые, занимающиеся пластической хирургией по всему миру (США, Европа, Китай, Япония), пересмотрели свои взгляды на проблему пересадки собственной жировой ткани в связи с достижениями в области клеточных технологий. В настоящее время основным объектом изучения в данной области являются факторы роста, которые могут повлиять на степень приживаемости жировой ткани и сделать ее более предсказуемой. В данном обзоре литературы обсуждаются экспериментальные исследования, сосредоточенные на изучении ангиогенных свойств СКЖТ (стволовые клетки жировой ткани) и СВКФ (стромально-васкулярная клеточная фракция), а также возможности их использования для стимуляции неоваскуляризации и улучшения выживаемости жировых трансплантатов в пластической хирургии и регенеративной медицине. Приведены результаты исследований по приживаемости жировых аутотрансплантатов на животных и результаты клинических исследований при сочетании различных методов, улучшающих васкуляризацию жировой ткани

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

стволовые клетки жировой ткани, мезенхимальные стволовые клетки, жировые трансплантаты, преадипоциты, липофилинг, липоаспират, васкуляризация, сосудисто-стромальная фракция (ССФ), фибробласты

Оформление ссылки для цитирования статьи: Старцева О.И., Мельников Д.В., Захаренко А.С., Кириллова К.А., Иванов С.И., Пищикова Е.Д., Даштоян Г.Э. Мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани: современный взгляд, актуальность и перспективы применения в пластической хирургии. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(3): 68-75. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-7

Для корреспонденции

Даштоян Георгий Эдуардович – соискатель степени кандидата медицинских наук кафедры пластической хирургии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»
Адрес: 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 6; E-mail: George_dash@hotmail.com

Информация о финансировании

Не сообщалось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

MESENCHYMAL STEM CELLS OF ADIPOSE TISSUE: A MODERN VIEW, THE RELEVANCE AND PROSPECTS OF APPLICATION IN PLASTIC SURGERY

O.I.Startseva, D.V.Melnikov, A.S.Zakharenko, K.A.Kirillova, S.I.Ivanov, E.D.Pischikova, G.E.Dashtoyan

The First Sechenov Moscow State Medical University; 6, ul. Bol'shaya Pirogovskaya, Moscow, 119991, Russia

ABSTRACT

Nowadays autotransplantation of adipose tissue is the most popular subject for research in the field of plastic surgery and regenerative medicine. Transplantation of adipose tissue is widely recognized as a common technique to increase the volume of soft tissues or for filling of soft tissue defects caused by trauma or the aging process. Injections of autologous fat are widely used in plastic surgery and regenerative medicine, as performed transplant sometimes gives unpredictable and too short due to partial necrosis or progressive resorption of fat (from 20 to 60% according to various authors). Many scientists who involved in plastic surgery around the world (USA, Europe, China, Japan) has revised its Outlook on the problem of transplantation of own fat tissue in connection with the advances in cellular technologies. Currently, the main object of study in this area are growth factors, which can affect the degree of engraftment of the adipose tissue and make it more predictable. This literature review describes the experimental studies focused on the study of the angiogenic properties of SCAT (stem cells of adipose tissue) and SVCF (stromal-vascular cell fraction) and their use for the stimulation of neovascularization and improving the survival of fat grafts in plastic surgery and regenerative medicine. The results of studies on the survival of fat autografts in animal and clinical studies with the combination of different methods that improve the vascularization of adipose tissue.

KEYWORDS:

adipose stem cells, mesenchymal stem cells, fat grafts, preadipocytes, lipofilling, lipoaspirate, vascularization, stromal vascular fraction (SVF), fibroblasts

For citation: Startseva O.I., Melnikov D.V., Zakharenko A.S., Kirillova K.A., Ivanov S.I., Pischikova E.D., Dashtoyan G.E. Mesenchymal stem cells of adipose tissue: a modern view, the relevance and prospects of application in plastic surgery. *Issled. prakt. med. (Research'n Practical Medicine Journal)*. 2016; 3(3): 68-75. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-7

For correspondence:

Georgiy E. Dashtoyan – Competitor for PhD, Department of Plastic Surgery of FPPED, The First Sechenov Moscow State Medical University
Address: 6, ul. Bol'shaya Pirogovskaya, Moscow, 119991, Russia; E-mail: George_dash@hotmail.com

Information about funding

Not reported.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

The article was received 08.04.2016, accepted for publication 15.08.2016

Последнее столетие для пластической хирургии и регенеративной медицины ознаменовалось расцветом и все большим возрастанием научного интереса к аутотрансплантации жировой ткани. Поиск компромиссов между снижением травматизации используемых хирургических методов и достижением максимального терапевтического эффекта при закрытии различных дефектов врожденного и приобретенного характера, контурных деформаций и дефицита мягких тканей побудил пластических хирургов к более детальному изучению данного подхода. Безопасная, малоинвазивная методика на протяжении всей долгой истории попыток ее применения проигрывала более сложным методам (пересадка лоскутов, использование имплантов), имея главный существенный недостаток – непрогнозируемое и неэффективное приживление пересаженного жира [1]. Снижение резорбции пересаженной жировой ткани и поиск возможностей повлиять на данный механизм является краеугольным камнем и целью возросшего количества публикаций на эту тему в профессиональной научной литературе.

Первое упоминание пересадки собственной жировой ткани отмечается в конце XIX в., а именно в 1893 г. немецким хирургом Gustav Neuber (1850–1932), использовавшим жировую аутотрансплантат с руки для коррекции рубцового вдавления нижнего края орбиты после остеомиелита [2]. Несколько позже Victor Czerny (1842–1916) пересадил блок жировой ткани в молочную железу для восстановления симметрии после односторонней мастэктомии по поводу фиброкистозного мастита [3]. В 1919 г. челюстно-лицевой и пластический хирург, Erich Lexer (1867–1937) опубликовал работу, посвященную клиническому применению пересадки жировой ткани для коррекции посттравматических деформаций лица, гемифасциальной микросомии, асимметрии молочных желез и контрактуры Дюпюитрена. В своих наблюдениях он обратил внимание на необходимость снижения повреждения жировой ткани во время забора и имплантации для успешного ее приживления [4].

В 50-х гг. прошлого века Lyndon Peer (1898–1977) исследовал структуру аутогенной жировой ткани, пересаженной год назад, и сообщил, что 50% адипоцитов разрушаются и погибают после пересадки. Гибель адипоцитов сопровождалась замещением их фиброзной тканью, часто с образованием кист. Причину гибели жировых трансплантатов он связывал с их недостаточным кровоснабжением. Прежде всего, это затрагивало клетки, расположенные в центре жирового трансплантата. Несмотря на значительные потери жировой ткани, частично она сохранялась. Предположительно, сохранялись те участки, которые соседствовали с кровеносными сосудами и получали питание от них. Новое кровообращение в свободном аутогенном жировом трансплантате появляется через 4 дня посредством образования сосудистых анастомозов между реципиентной областью и жировым трансплантатом. Если этого не происходит, периферийные участки, питаемые сосудами окружающих трансплантат тканей, сохраняются, а центральные, внутренние зоны – погибают, образуя масляные кисты и некрозы [5]. Таким образом, недостаточная реваскуляризация снижает доставку кислорода и питательных веществ к трансплантату, приводя к ишемии, что, в свою очередь,

приводит к непредсказуемому и кратковременному результату пересадки из-за частичного некроза и прогрессивной резорбции жировой ткани [6–9].

Многочисленные исследования в смежных специальностях выявили высокую эффективность применения стволовых клеток жировой ткани (СКЖТ) в лечении сахарного диабета, цирроза печени, сердечно-сосудистых заболеваний и ишемий нижних конечностей. Также СКЖТ успешно использовались при лечении аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит) [10, 11], рассеянного склероза [12] и восстановлении костных тканей [13]. Относительная доступность получения СКЖТ и перспективы прикладного применения клеточных технологий в вопросах реконструкции и восполнения дефектов мягких тканей побудили пластических хирургов к изучению влияния СКЖТ на приживление жировых аутотрансплантатов.

Определение понятия мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани

На сегодняшний день функции жировой ткани человеческого организма широко изучены. Жировая ткань представляет собой не только метаболический резервуар для хранения и образования высокоэнергетических субстратов, но и участвует в процессах метаболизма гормонов [14]. Более детально изучить строение жировой ткани удалось M. Rodbell, который, используя методы механического измельчения, протеолитического расщепления и дифференциального центрифугирования, выделил две фракции жировой ткани: собственно зрелые адипоциты и более плотную клеточную массу, которой впоследствии дал термин стромально-сосудистой фракции (ССФ). ССФ гетерогенна и представлена клетками крови, фибробластами, перicyтами, эндотелиальными клетками и преадипоцитами [15]. Дальнейшие исследования показали, что именно стромально-сосудистая фракция является огромным резервуаром мезенхимальных стволовых клеток, способных к дифференциации в разных направлениях, в зависимости



Рис. 1. Классификация стволовых клеток.

Fig. 1. Classification of stem cells.

от окружающих условий. В 2001 г. P.A. Zuk с соавт. отметили, что свойства так называемых Adipose Derived Stem Cells (ADSCs) имеют большое сходство с мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга [16, 17].

Стволовые клетки являются ранними типами клеток в последовательной цепи строго упорядоченных процессов, таких как пролиферация клеток, их миграция, дифференцировка, созревание и апоптоз. Данные процессы обеспечивают образование и поддержание клеточных линий тканей взрослого человека. Для описания свойств стволовых клеток используется понятие «потентности», ограничивающее возможные варианты дифференцировки данного типа клеток (рис. 1). Поли-, мульти- (рис. 2) и олигопотентные СК обладают более ограниченной способностью к дифференцировке, чем тотипотентные [18]. Хотя эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) обладают почти неограниченными возможностями дифференцироваться в лабораторных и естественных условиях, их применение ограничено этическими, правовыми и политическими соображениями, а также научными и клиническими вопросами безопасности и эффективности.

Тотипотентные клетки способны формировать все эмбриональные и экстраэмбриональные типы клеток, к ним относятся только оплодотворенный ооцит и бластомеры 2–8 стадии. Плюрипотентные клетки способны формировать все типы клеток эмбриона – эмбриональные стволовые клетки, первичные половые клетки и клетки эмбриональных карцином.

Таким образом, использование тканеспецифических стволовых клеток взрослого организма, а именно мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани, позволяет решить многие из проблем, сопряженных с пересадкой жировой ткани. В свете данных факторов комитетом Международного общества клеточной терапии установлено, что термин «мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки» (ММСК) должен быть зарезервирован только за клетками, проявляющими активность стволовых клеток по четко установленным критериям [19]:



Рис. 2. Классификация мультипотентных стволовых клеток.

Fig. 2. Classification of multipotent stem cells.

1) адгезивность к пластику при культивировании в стандартных условиях;

2) экспрессия специфических поверхностных антигенов;

3) способность дифференцироваться *in vitro* в остеобласты, хондробласты, миоциты и адипоциты.

Сравнительный анализ показал, что МСК из костного мозга и СКЖТ не отличаются по морфологии, иммунному фенотипу и способности к дифференциации. В то же время СКЖТ более доступны для выделения и использования в клинике. В то время как в костном мозге взрослого человека на 50 000–1 000 000 клеток приходится всего 1 мезенхимальная стволовая клетка (СК), в жировой ткани содержание СК составляет 1 на 30–1000 клеток [20]. Жировую ткань, таким образом, можно считать привлекательным альтернативным источником СК, так как она может быть собрана в больших количествах как из фрагментов жировой ткани, так и методом липосакции.

Выделение и применение СК жировой ткани в пластической хирургии

В клинической практике вопрос выбора лучшего метода для забора липоасpirата остается нерешенным [21]. После иссечения жировой ткани цельными кусками необходимо проводить измельчение забранного материала вручную, удаление фрагментов соединительной ткани, являющихся возможным источником эндотелиальных клеток и фибробластов, а также ферментативное расщепление. Данные манипуляции приводят к увеличению времени оперативно-го подхода и не всегда представляются возможными.

При использовании вакуумной аспирации техника получения клеток упрощается, так как создаются более однородные фрагменты тонко измельченной ткани, что предпочтительнее для более эффективного ферментативного расщепления. И, как следствие, измельченная жировая ткань после липоасpirации содержит сосуды и соединительную ткань [22]. Аспират, полученный при липосакции жировой ткани, представляет собой тонко измельченную жировую ткань, состоящую, в основном, из жизнеспособных клеток. В аспирате могут обнаруживаться В- и Т-лимфоциты, тучные клетки, NK-клетки, макрофаги, моноциты, стволовые кроветворные клетки и предшественники эндотелиальных клеток.

D. Matsumoto и соавт. показали, что в аспирированном жире содержание СКЖТ уже вдвое меньше, чем в интактной жировой ткани. Это объясняется тем, что СКЖТ локализируются преимущественно вокруг кровеносных сосудов, расположенных в соединительной ткани, которая в липоаспирате (вследствие техники липосакции) практически отсутствует [23].

СК жировой ткани выделяют вручную, путем отмывания в физиологическом растворе на фосфатном буфере для удаления клеток крови, обработки коллагеназой (что облегчает последующее выделение разных типов клеток) и центрифугированием для получения осадка, состоящего из сосудистой стромы и СК. Этот осадок ресуспендируют в культуральной среде и оставляют на ночь в пластиковом флаконе для отделения прилипающих клеток. Пластик

служит подложкой для прикрепления и выращивания этих клеток. Для лучшего прикрепления клеток поверхность пластика покрывают коллагеном или другими белками межклеточного матрикса. В условиях *in vitro* время удвоения популяции СКЖТ составляет 48–96 ч, в зависимости от состава среды культивирования и номера пассажа. Кинетика роста СКЖТ и возможности дифференцировки клеток при долговременном культивировании значительно не изменяются [24].

В настоящее время разработано оборудование, позволяющее автоматизировать процедуру выделения стромально-васкулярной клеточной фракции (СВКФ) (Tissue Genesis, Inc., Honolulu, Hawaii; Genesis Biosystems, Lewisville, Texas; Cytori Therapeutics, Inc., San Diego, Calif.). В 2008 г. компания Cytori (США) зарегистрировала в Европейском Союзе устройство для липоаспирации, запатентовала методики по выделению из части жира СВКФ, обогащению этими клетками оставшегося жира и дальнейшего введения его пациентам. СВКФ представляет собой не единую клеточную фракцию, а смесь из различных клеток, содержащих в себе мезенхимальные стволовые клетки.

Состав СВКФ:

- преадипоциты <10% (дифференцирование адипоцитов);
- эндотелиальные клетки <10% (ангиогенез);
- жировые стволовые клетки <10% (дифференцирование в разные виды клеток);
- фибробласты <5% (формирование экстрацеллюлярного матрикса);
- перициты <5% (стабилизация кровеносных сосудов);
- моноциты, макрофаги <40%;
- другие клетки – 20%.

Использование предложенной компанией технологии позволяет в течение часа выделить стволовые клетки из аспирата жировой ткани пациента. Затем клеточная суспензия, без этапа культивирования, вновь смешивается с жировым аспиратом и вводится пациенту. При этом, в то время как большинство основанных на стволовых

клетках методов коррекции занимают по времени несколько дней или недель, при использовании данной технологии достаточное количество клеток может быть получено из жировой ткани в течение одной хирургической процедуры, без необходимости каких-либо дальнейших манипуляций с этими клетками. Этот факт позволяет проводить оперативное вмешательство достаточно быстро, в условиях клиники, при этом пациент получает свои собственные (выделенные и обработанные) клетки, не покидая не только клинику, но даже и операционную [25, 26].

Американские ученые, совместно с испанскими коллегами, зарегистрировали аналогичный аппарат для выделения СВКФ GID SVF-1, который позволяет непосредственно в операционной, сразу после липосакции, через 60 минут получить концентрированную клеточную фракцию в закрытой стандартизированной системе.

Matsumoto с соавт. выдвинули предположение, что СК должны повышать выживаемость трансплантатов жировой ткани и снижать риск фиброза, обызвествления и образования ложных кист. Авторы сравнили жировую ткань человека, полученную путем аспирации и иссечения, по числу выделенных из нее прилипающих клеток и гистологическим характеристикам. Кроме того, они оценили эффективность трансплантации мышам и крысам жировой ткани человека, не обогащенной и обогащенной СК, и проследили судьбу СК из обогащенного трансплантата.

Первая часть исследования была проведена на материале, полученном от троих пациентов во время липосакции и абдоминальной пластики живота. У каждого пациента жировую ткань брали из одного и того же участка липосакцией и иссечением. Обе фракции полученного при липосакции аспирата были подвергнуты гистологическому исследованию. Для выделения сосудистой стромы, содержащей СК из аспирата и иссеченных фрагментов жировой ткани, использовали модификацию метода, описанного в 2002 г. Zuk с соавт. [18]. Сосудистую строму выделяли из одинаковых по массе образцов жировой ткани, получен-

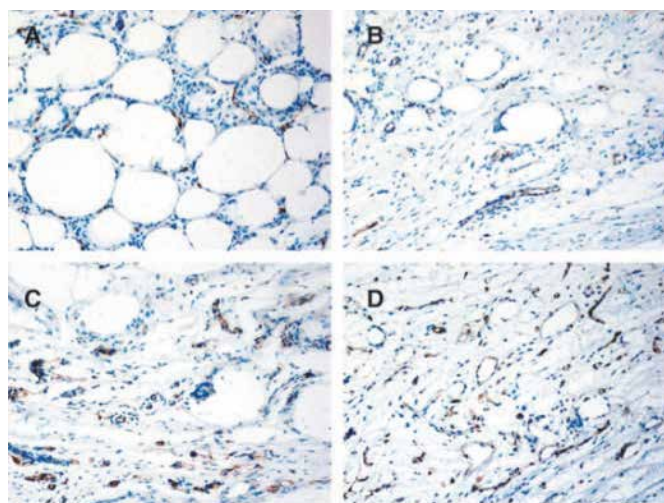


Рис. 3. Результаты экспериментальных исследований использования СВКФ и плазмы, обогащенной факторами роста, для приживления жировой ткани: 1) гистологическая картина; 2) визуальная оценка на кроликах [28].

Fig. 3. The results of experimental studies of the use SVCF and plasma enriched with growth factors for the engraftment of adipose tissue 1) histology, 2) a visual assessment in rabbits [28].

ной путем липосакции и иссечения. Во второй части исследования аспират жировой ткани человека под местной анестезией вводили под кожу спины мышам с тяжелым комбинированным иммунодефицитом. Для инъекций использовали аспират жировой ткани с добавлением сосудистой стромы, содержащей СК и выделенной из того же аспирата. Через 4 недели трансплантированную жировую ткань выделяли и готовили из нее гистологические препараты для окрашивания гематоксилином и эозином. Трансплантаты жировой ткани, обогащенной СК, по сравнению с необогащенной, имели больший вес и более крупные размеры, были лишены центральной зоны некроза и лучше васкуляризированы. Эти данные свидетельствуют о более высокой выживаемости трансплантатов жировой ткани, обогащенной СК, по сравнению с необогащенной. Третья часть исследования была посвящена наблюдению за СК после их трансплантации. Мышам с тяжелым комбинированным иммунодефицитом вводили СК свежесодержимой жировой ткани человека, а крысам – измельченную жировую ткань крыс. Наблюдение показало, что клетки сосудистой стромы дифференцируются в клетки эндотелия сосудов и обеспечивают неоваскуляризацию трансплантатов. Таким образом, обогащение жировой ткани СК может приводить к уменьшению некроза в центре трансплантата и способствовать разрастанию сосудов по периферии трансплантата. Кроме того, авторы высказали предположение, что значительная часть СК, лежащих вблизи крупных кровеносных сосудов, при липосакции не захватывается. По-видимому, из-за низкого содержания СК в необогащенном аспириате приготовленные из него трансплантаты имеют более низкую выживаемость и после операции подвергаются частичной атрофии [23].

В 2009 г. М. Zhu и соавт. [27] в доклинических исследованиях на мышах выявили, что обогащенный СВКФ липографт сохранялся в объеме, больше чем в 2 раза превышавшем объем жирового трансплантата, введенного по стандартной технологии.

Список литературы

1. Carpaneda C.A., Ribeiro M.T. Percentage of graft viability versus injected volume in adipose autotransplants. *Aesthetic Plast Surg.* 1994;18:17–9.
2. Neuber G. Über die Wundheilung vollständig vom Körper getrennter, die ganze Fettschicht enthaltender Hautstücke. *Zbl f Chir.* 1893;30:16.
3. Czerny V. Plastischer Ersatz der Brustdrüse durch ein Lipom. *Arch f klin Chir.* 1895;50:544.
4. Lexer E. Die freien Transplantationen. Stuttgart, Enke, 1919.
5. Peer L.A. Transplantation of Tissues. Baltimore: Williams & Wilkins, 1955.
6. Yoshimura K., Sato K., Aoi N., Kurita M. Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation: supportive use of adipose-derived stem/stromal cells. *Aesthetic Plast Surg.* 2008;32:48–57. DOI: 10.1007/s00266-007-9019-4
7. Boschert M.T., Beckert B.W., Puckett C.L., Concannon M.J. Analysis of lipocyte viability after liposuction. *Plast Reconstr Surg.* 2002;109:761–7.
8. Nguyen A., Pasyk K.A., Bouvier N., Hassett C.A., Argenta L.C. Comparative study of survival of autologous adipose tissue taken and transplanted by different techniques. *Plast Reconstr Surg.* 1990;85:378–89.
9. Ramon Y., Shoshani O., Peled I.J., Gilhar A., Carmi N., Fodor L., et al. Enhancing the take of injected adipose tissue by a simple method for concentrating fat cells. *Plast Reconstr Surg.* 2005;115 (1):197–203. DOI: 10.1097/01.PRS.0000145713.49152.77

Гистологическое исследование срезов обогащенной СВКФ жировой ткани показало значительное увеличение в ней количества кровеносных сосудов, что привело к увеличению приживаемости жирового аутоотрансплантата и сохранению его объема.

Многообещающие результаты получены в доклинических исследованиях В. Liu и соавт. (2013), выполненных на новозеландских кроликах. Животным (n = 30) подкожно в ушную раковину вводили 1 из 4 вариантов аутологичного трансплантата (рис. 3):

- A. ЖТ (жировая ткань) +0,9% NaCl;
- B. ЖТ + PRP (Platelet-rich plasma);
- C. ЖТ + СВКФ;
- D. ЖТ + СВКФ + PRP.

Максимальное сохранение липогraftа наблюдается при введении комбинации ЖТ + СВКФ + PRP. В этом случае обновление клеток ЖТ происходит через 4 нед после трансплантации, а через 24 нед регистрируется самая высокая плотность кровеносных сосудов [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования стволовых клеток при аутоотрансплантации жировой ткани представляют перспективное и популярное направление. Жировая ткань является основным источником СК взрослого организма, которые могут быть использованы для восстановления объема мягких тканей, утраченных в результате заболеваний, травм, или старения. Созданы и продолжают разрабатываться методы выделения СК, которые позволят получать их в большом количестве с возможностью сохранения и применения для поэтапного оперативного лечения. Обширные доклинические и клинические исследования безопасности и эффективности использования СК открывают все большие горизонты в сфере применения данных методов в пластической хирургии и смежных специальностях.

10. Gonzalez-Rey E., Gonzalez M.A., Varela N., O'Valle F., Hernandez-Cortes P., Rico L., et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells reduce inflammatory and T cell responses and induce regulatory T cells in vitro in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2010;69 (1):241–8. DOI: 10.1136/ard.2008.101881.
11. Garcia-Olmo D., Garcia-Arriaza M., Herreros D. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula including Crohn's disease. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2008;8:1417–23. DOI: 10.1517/14712598.8.9.1417
12. Riordan N.H., Ichim T.E., Min W.P., Wang H., Solano F., Lara F., et al. Nonexpanded adipose stromal vascular fraction cell therapy for multiple sclerosis. *J Transl Med.* 2009;7:29. DOI: 10.1186/1479-5876-7-29.
13. Mesimäki K., Lindroos B., Törnwall J., Mauno J., Lindqvist C., Kontio R., et al. Novel maxillary reconstruction with ectopic bone formation by GMP adipose stem cells. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Mar;38 (3):201–9. DOI: 10.1016/j.ijom.2009.01.001.
14. Lindros B., Suuronen R., Miettinen S. The potential of adipose stem cells in regenerative medicine. *Stem Cell Rev.* 2011 Jun;7 (2):269–91. DOI: 10.1007/s12015-010-9193-7
15. Терских ВВ., Киселева Е.В. Биологические особенности и терапевтический потенциал стромальных клеток жировой ткани. Обзор. *Пластическая хирургия и косметология.* 2010;4:613–21.
16. Oedayrajsingh-Varma M.J., van Ham S.M., Knippenberg M., Helder MN,

Klein-Nulend J, Schouten TE., et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell yield and growth characteristics are affected by the tissue-harvesting procedure. *Cytotherapy*. 2006;8 (2):166–77.

17. Poznanski W.J., Waheed I., Van R. Human fat cell precursors: Morphologic and metabolic differentiation in culture. *Lab Invest*. 1973; 29:570–6.

18. Zuk P.A., Zhu M., Ashjian P. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Molecular Biology of the Cell*. 2002;13 (12):4279–95. DOI: 10.1091/mbc.E02–02–0105.

19. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D., et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International society for cellular therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8 (4):315–7. DOI: 10.1080/14653240600855905.

20. Brown S.A., Levi B., Lequex C., Wong V.W., Mojallal A., Longaker M.T. Basic science review on adipose tissue for clinicians. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126 (6):1409–22. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181f44790.

21. Gimble J., Guilak F. Adipose-derived adult stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential. *Cytotherapy*. 2003;5:362–9. DOI: 10.1080/14653240310003026.

22. Wosnitza M., Hemmrich K., Groger A., Pallua N. Plasticity of human adipose stem

cells to perform adipogenic and endothelial differentiation. *Differentiation*. 2007;75 (1):12–23. DOI: 10.1111/j.1432–0436.2006.00110.x.

23. Matsumoto D., Sato K., Gonda K. Cell-assisted lipotransfer: supportive use of human adipose-derived cells for soft tissue augmentation with lipoinjection. *Tissue Engineering*. 2006;12:3325–82. DOI: 10.1089/ten.2006.12.3375.

24. Киселева Е.В., Васильев А.В. Мультипотентные клетки стромы жировой ткани. Биология стволовых клеток и клеточные технологии. Под ред. М.А. Пальцева. Том 2. М.: Издательство «Медицина», Издательство «Шико», 2009. С. 124–63.

25. Артемьев А.А. Липофилинг с обогащением жира стволовыми клетками. Обзор. *Пластическая хирургия и косметология*. 2010;2:205–7.

26. Кец Б.И., Сейдик Н.С. Коррекция контуров тела. М.: Рид Элсивер, 2011. С. 36–51.

27. Zhu M., Zhou Z., Chen Y., Schreiber R., Ransom J.T., Fraser J.K., et al. Supplementation of fat grafts with adipose-derived regenerative cells (ADRCs) improves long-term graft retention. *Ann Plast Surg*. 2010 Feb;64 (2):222–8. DOI: 10.1097/SAP.0b013e31819ae05c.

28. Liu B., Tan X.Y., Liu Y.P., Xu X.F., Li L., Xu H.Y., An R., Chen F.M. The adjuvant use of stromal vascular fraction and platelet-rich fibrin for autologous adipose tissue transplantation. *Tissue Eng Part C Methods*. 2013 Jan;19 (1):1–14. DOI: 10.1089/ten.

References

1. Carpaneda C.A., Ribeiro M.T. Percentage of graft viability versus injected volume in adipose autotransplants. *Aesthetic Plast Surg*. 1994;18:17–9.
2. Neuber G. Über die Wundheilung vollständig vom Körper getrennter, die ganze Fettschicht enthaltender Hautstücke. *Zbl f Chir*. 1893;30:16.
3. Czerny V. Plastischer Ersatz der Brustdrüse durch ein Lipom. *Arch f klin Chir*. 1895;50:544.
4. Lexer E. Die freien Transplantationen. Stuttgart, Enke, 1919.
5. Peer L.A. Transplantation of Tissues. Baltimore: Williams & Wilkins, 1955.
6. Yoshimura K., Sato K., Aoi N., Kurita M. Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation: supportive use of adipose-derived stem/stromal cells. *Aesthetic Plast Surg*. 2008;32:48–57. DOI: 10.1007/s00266–007–9019–4.
7. Boschert M.T., Beckert B.W., Puckett C.L., Concannon M.J. Analysis of lipocyte viability after liposuction. *Plast Reconstr Surg*. 2002;109:761–7.
8. Nguyen A., Pasyk K.A., Bouvier N., Hassett C.A., Argenta L.C. Comparative study of survival of autologous adipose tissue taken and transplanted by different techniques. *Plast Reconstr Surg*. 1990;85:378–89.
9. Ramon Y., Shoshani O., Peled I.J., Gilhar A., Carmi N., Fodor L., et al. Enhancing the take of injected adipose tissue by a simple method for concentrating fat cells. *Plast Reconstr Surg*. 2005;115 (1):197–203. DOI: 10.1097/01.PRS.0000145713.49152.77.
10. Gonzalez-Rey E., Gonzalez M.A., Varela N., O'Valle F., Hernandez-Cortes P., Rico L., et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells reduce inflammatory and T cell responses and induce regulatory T cells in vitro in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69 (1):241–8. DOI: 10.1136/ard.2008.101881.
11. Garcia-Olmo D., Garcia-Arzan M., Herreros D. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula including Crohn's disease. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2008;8:1417–23. DOI: 10.1517/14712598.8.9.1417.
12. Riordan N.H., Ichim T.E., Min W.P., Wang H., Solano F., Lara F., et al. Nonexpanded adipose stromal vascular fraction cell therapy for multiple sclerosis. *J Transl Med*. 2009;7:29. DOI: 10.1186/1479–5876–7–29.
13. Mesimäki K., Lindroos B., Törnwall J., Mauno J., Lindqvist C., Kontio R., et al. Novel maxillary reconstruction with ectopic bone formation by GMP adipose stem cells. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Mar;38 (3):201–9. DOI: 10.1016/j.ijom.2009.01.001.
14. Lindros B., Suuronen R., Miettinen S. The potential of adipose stem cells in regenerative medicine. *Stem Cell Rev*. 2011 Jun;7 (2):269–91. DOI: 10.1007/s12015–010–9193–7.
15. Tersikh V.V., Kiseleva E.V. Biological peculiarities and therapeutic potential of stromal cells of adipose tissue. Review. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya*. 2010;4:613–21. (In Russian).
16. Oedayrajsingh-Varma M.J., van Ham S.M., Knippenberg M., Helder M.N., Klein-Nulend J., Schouten T.E., et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell yield and growth characteristics are affected by the tissue-harvesting procedure. *Cytotherapy*. 2006;8 (2):166–77.
17. Poznanski W.J., Waheed I., Van R. Human fat cell precursors: Morphologic and metabolic differentiation in culture. *Lab Invest*. 1973; 29:570–6.
18. Zuk P.A., Zhu M., Ashjian P. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Molecular Biology of the Cell*. 2002;13 (12):4279–95. DOI: 10.1091/mbc.E02–02–0105.
19. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D., et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International society for cellular therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8 (4):315–7. DOI: 10.1080/14653240600855905.
20. Brown S.A., Levi B., Lequex C., Wong V.W., Mojallal A., Longaker M.T. Basic science review on adipose tissue for clinicians. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126 (6):1409–22. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181f44790.
21. Gimble J., Guilak F. Adipose-derived adult stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential. *Cytotherapy*. 2003;5:362–9. DOI: 10.1080/14653240310003026.
22. Wosnitza M., Hemmrich K., Groger A., Pallua N. Plasticity of human adipose stem cells to perform adipogenic and endothelial differentiation. *Differentiation*. 2007;75 (1):12–23. DOI: 10.1111/j.1432–0436.2006.00110.x.
23. Matsumoto D., Sato K., Gonda K. Cell-assisted lipotransfer: supportive use of human adipose-derived cells for soft tissue augmentation with lipoinjection. *Tissue Engineering*. 2006;12:3325–82. DOI: 10.1089/ten.2006.12.3375.
24. Киселева Е.В., Васильев А.В. Мультипотентные клетки стромы жировой ткани. Биология стволовых клеток и клеточные технологии [Multipotent stromal cells of adipose tissue. Stem cell biology and cellular technologies]. Ed by M.A. Pal'tsev. Vol. 2. Moscow: «Meditsina» Publ., «Shiko» Publ., 2009, pp. 124–63. (In Russian).
25. Artemiev A.A. Lipofilling using fat enriched with stem cells. Review. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya*. 2010;2:205–7. (In Russian).

26. Brus I. Ketz, Nil S. Seydik. Korrektisiya konturov tela [Body Contouring]. Moscow: "Rid Elsilver" Publ., 2011, pp. 36–51. (In Russian).
27. Zhu M., Zhou Z., Chen Y., Schreiber R., Ransom J. T., Fraser J. K., et al. Supplementation of fat grafts with adipose-derived regenerative cells (ADRCs) improves long-term graft retention. *Ann Plast Surg.* 2010 Feb;64 (2):222–8. doi: 10.1097/SAP.0b013e31819ae05c.
28. Liu B., Tan X. Y., Liu Y. P., Xu X. F., Li L., Xu H. Y., An R., Chen F. M. The adjuvant use of stromal vascular fraction and platelet-rich fibrin for autologous adipose tissue transplantation. *Tissue Eng Part C Methods.* 2013 Jan;19 (1):1–14. doi: 10.1089/ten.

Информация об авторах:

Старцева Олеся Игоревна – д. м. н., профессор кафедры пластической хирургии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Мельников Дмитрий Владимирович – к. м. н., ассистент кафедры пластической хирургии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»

Захаренко Анна Сергеевна – младший научный сотрудник кафедры пластической хирургии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»

Кириллова Кира Анатольевна – соискатель степени кандидата медицинских наук кафедры пластической хирургии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»

Иванов Семен Ильич – аспирант кафедры пластической хирургии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»

Пищикова Евгения Дмитриевна – аспирант кафедры пластической хирургии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»

Даштоян Георгий Эдуардович – соискатель степени кандидата медицинских наук кафедры пластической хирургии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»

Information about authors:

Olesya I. Startseva – MD, professor of department of plastic surgery FPPED, The First Sechenov Moscow State Medical University

Dmitriy V. Melnikov – PhD, assistant of department of plastic surgery FPPED, The First Sechenov Moscow State Medical University

Anna S. Zakharenko – junior researcher of department of plastic surgery FPPED, The First Sechenov Moscow State Medical University

Kira A. Kirillova – Competitor for PhD of department of plastic surgery FPPED, The First Sechenov Moscow State Medical University

Semen I. Ivanov – postgraduate of department of plastic surgery FPPED, The First Sechenov Moscow State Medical University

Eugenia D. Pishikova – postgraduate of department of plastic surgery FPPED, The First Sechenov Moscow State Medical University

Georgiy E. Dashtoyan – Competitor for PhD of department of plastic surgery FPPED, The First Sechenov Moscow State Medical University

ВОЗМОЖНОСТИ HIFU-ТЕРАПИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Э.А.Сулейманов¹, Е.В.Филоненко², Л.И.Москвичева², А.Д.Каприн², А.А.Костин²,
Ю.В.Самсонов², А.Р.Исаев²

¹ ГБУ «Республиканский онкологический диспансер»;

364029, Россия, Чеченская Республика, Грозный, ул. Леонова, 81;

² МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России;

125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3



РЕЗЮМЕ

К написанию этой статьи подтолкнул возрастающий интерес к технологии высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (high-intensity focused ultrasound, HIFU), который, в свою очередь, связан с широким спектром потенциальных точек применения, минимальной инвазивностью данного метода, минимальным воздействием на организм пациента, характеризуется коротким периодом реабилитации. Также данный метод лечения обладает высокой воспроизводимостью, что, в свою очередь, способствует быстрому распространению HIFU-терапии в практике. Обзор посвящен истории развития, изучения и применения метода ультразвуковой абляции, современным представлениям о методике проведения HIFU-терапии, имеющимся в настоящее время техническим возможностям для проведения неинвазивной высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии, а также демонстрации эффективности проведения данного лечения у пациентов со злокачественными и доброкачественными новообразованиями различной локализации, как в самостоятельном варианте, так и в комплексе с другими вариантами лечения (хирургия, лекарственная терапия, лучевая терапия), попытке систематизации ранних и отдаленных результатов лечения. В статье отображены данные мировой и отечественной литературы. Одним из важных направлений изучения описанной методики является расширение возможных точек применения при различных локализациях злокачественной патологии как локального, так и генерализованного характера поражения. Отдельным пунктом стоит применение HIFU-терапии в лечении хронического болевого синдрома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

HIFU-терапия, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция, злокачественные новообразования, доброкачественные опухоли

Оформление ссылки для цитирования статьи: Сулейманов Э.А., Филоненко Е.В., Москвичева Л.И., Каприн А.Д., Костин А.А., Самсонов Ю.В., Исаев А.Р. Возможности HIFU-терапии на современном этапе. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(3): 76-82. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-8

Для корреспонденции

Филоненко Елена Вячеславовна – д.м.н., профессор, руководитель Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; E-mail: derkul23@yandex.ru

Информация о финансировании

Не сообщалось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

THE POSSIBILITY OF HIFU THERAPY AT THE PRESENT STAGE

E.A.Suleimanov¹, E.V.Filonenko², L.I.Moskvicheva², A.D.Kaprin², A.A.Kostin²,
Yu.V.Samsonov², A.R.Isaev²

¹ Republican oncologic dispensary; 81, ul. Leonova, Grozny, Chechnya, 364029;

² P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

ABSTRACT

Writing this article is prompted by growing interest in the technology of high intensity focused ultrasound (high-intensity focused ultrasound, HIFU), which, in turn, is associated with a wide range of potential points of use, minimal invasiveness of this method, minimal impact on the patient's body, characterized by a short period of rehabilitation. Also, this treatment method has a high reproducibility, which in turn contributes to the rapid spread of HIFU therapy in practice. The review is devoted to the history of development, study and application of the method of ultrasonic ablation, the modern view on how to conduct HIFU therapy, the currently available technical possibilities for non-invasive high-intensity focused ultrasound therapy as well as demonstrate the effectiveness of this treatment in patients with malignant and benign tumors of different localization, as in a standalone version or in combination with other treatment options (surgery, drug therapy, radiation therapy), an attempt to systematize the early and remote results of treatment. The article represents the data of world and national literature. One of the important directions of the study of the described technique is an expansion of possible application in various malignant pathologies, both local and generalized nature of the lesion. A separate item is the application of HIFU therapy in the treatment of chronic pain syndrome.

KEYWORDS:

HIFU-therapy, high-intensity focused ultrasound, FUS-ablation, cancer, benign tumors

For citation: Suleimanov E.A., Filonenko E.V., Moskvicheva L.I., Kaprin A.D., Kostin A.A., Samsonov Yu.V., Isaev A.R. The possibility of HIFU therapy at the present stage. Issled. prakt. med. (Research'n Practical Medicine Journal). 2016; 3(3): 76-82. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-8

For correspondence:

Elena V. Filonenko – MD, professor, head of the Center of laser and photodynamic diagnostics and therapy of tumors, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia; E-mail: derkul23@yandex.ru

Information about funding

Not reported.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

HIFU-терапия (High Intensive Focused Ultrasound, FUS-абляция, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия) – современный метод неинвазивного лечения опухолей различной локализации, использующийся с целью как радикального лечения, так и паллиативной помощи пациентам, страдающим местно-распространенными или генерализованными процессами. Метод HIFU основан на распространении механических волн с частотой выше 20000 Герц рассеянными пучками через ткани с фокусировкой в заданной зоне. Рассеянные ультразвуковые (УЗ) волны, подобно диагностическому ультразвуку, не оказывают какого-либо влияния на проходимые среды, однако при фокусировке УЗ-волн в ткани начинается каскад взаимосвязанных процессов, вызывающих локальный некроз.

История развития метода HIFU-терапии

Первые работы по изучению биологических эффектов ультразвука были проведены Wood and Loomis [1] в 1926–1927 гг. в Tuxedo Park, New Jersey. Они наблюдали воздействие УЗ-волн на одноклеточные микроорганизмы, ткани, мелких рыб и животных.

В 1942 г. Lynn J. G., Zwemer R. L., Chick A. J., Miller A. G. была опубликована первая работа, описывающая возможность локального нагрева тканей при фокусировке ультразвуковых волн в одну точку. В своей статье ученые описывают генератор, использующийся в их работе для фокусировки УЗ-волн, демонстрируют результаты такого воздействия в опытах на парафиновых блоках и говяжьей печени [2]. Изучение потенциальных возможностей HIFU получило значительное развитие в 50-е годы XX столетия

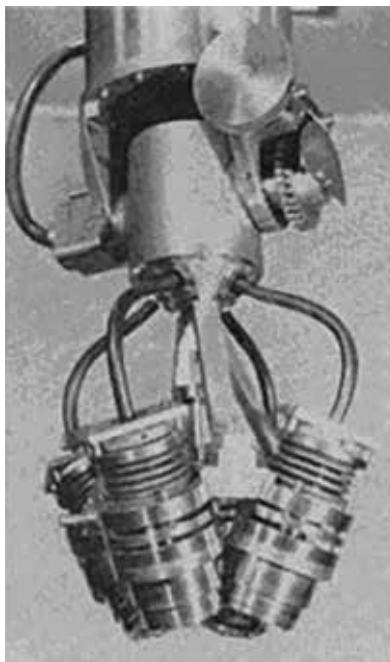


Рисунок. Аппарат для высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляции William Fry, 1954 г. [10].

Figure. Apparatus for high-intensity focused ultrasound ablation William Fry, 1954 г. [10].

в исследованиях William Fry et al., которые в экспериментах на кошках и обезьянах определили возможность HIFU создавать очаги поражения ткани глубоко в головном мозге, а также пытались применять данный метод для лечения неврологических патологий (рисунк) [3–9].

В качестве метода лечения онкологических заболеваний HIFU был впервые предложен А.К. Бузов в 1956 г. [11, 12]. В связи с отсутствием визуального контроля доказанная на тот момент эффективность сфокусированного ультразвука в разрушении опухолевых тканей не находила клинического применения. В 1970-х гг. Л.Д. Розенберг и М.Г. Сиротюк [13] разработали неинвазивные методы измерения акустического поля в тканях, метод контроля изменения температуры и усиления кавитации в тканях с помощью специальных приемников, что позволило понять механизм разрушающего действия ультразвука [14]. Появление и развитие таких методов визуального контроля, как УЗИ и МРТ, позволило в онлайн-режиме оценивать эффективность проводимой процедуры, контролировать зону воздействия сфокусированного ультразвука. За прошедший с тех пор период более глубоко были изучены биологические эффекты действия высокоинтенсивного фокусированного ультразвука на биологические системы, накоплен значительный опыт его применения в медицинской практике.

Биологические эффекты фокусированного ультразвука

В настоящее время известно, что само действие HIFU основано на двух основных механизмах, возникающих в тканях, расположенных в фокусе воздействия: термическая абляция (превращение механической энергии в тепловую) и акустическая кавитация, которые дополняются прямым повреждением питающих опухоль сосудов и иммунной реакцией организма – как местной, так и общей в ответ на травму [15].

При прохождении через ткани часть энергии УЗ-волны переходит в тепло и быстро рассеивается. Однако если скорость нагревания превышает скорость рассеивания, то происходит локальное повышение температуры. При HIFU-воздействии время экспозиции составляет примерно 3 с, что ограничивает реализацию охлаждающего эффекта перфузии. Температура ткани поднимается в течение 1 с до уровня 56–100°C, что создает цитотоксический эффект, вызывая необратимые изменения в клетках через механизм коагуляционного некроза [16].

Параллельно с этим УЗ-волны вызывают микровибрацию в тканях в области фокуса. При этом молекулярные структуры многократно сжимаются и расширяются, находящийся в растворенном состоянии газ переходит в газообразное, превращается в микропузырьки, которые при достижении УЗ-волны резонансной частоты лопаются, что ведет к многократному росту давления и температуры (2000–5000°C) в этой зоне [17].

В качестве контрольного метода при проведении HIFU-терапии в настоящее время используется УЗИ либо МРТ [18]. Первый имеет преимущества по стоимости, доступности, безопасности для пациента, меньшим временным затратам.

MPT дает лучшую визуальную картину, возможность температурного контроля, однако значительно дороже и обладает меньшим пространственным разрешением [19].

Аппараты для ультразвуковой абляции

В настоящее время аппараты для HIFU-терапии конструируют из расчета глубины локализации зоны воздействия по отношению к коже и полым органам. Аппараты различаются по методам контроля (УЗ, MPT), техническим характеристикам, преимущественным областям воздействия. Так, выделяют устройства для экстракорпорального лечения (дистанционные) [20, 21], с помощью которых осуществляется воздействие на очаговые образования брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза (Модель HIFU-2001 Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd, China; JC Focused Ultrasound Therapeutic System Chongqing HAIFU Technology Company, China; ExAblate 2000 InSightec-TxSonics, Ltd., Haifa, Israel). Данные аппараты позволяют с равной степенью эффективности воздействовать на опухолевые очаги, расположенные в различных органах и структурах (полиорганное воздействие), таких как печень, поджелудочная железа, почка, матка, молочная железа, предстательная железа, кости и другие [22–26].

Вторым видом аппаратов для УЗ-абляции являются контактные устройства, использующиеся для лечения солитарных заболеваний конкретного органа: предстательной железы, шейки и тела матки, вульвы (Sonablate 500 SonaCare Medical, Charlotte, NC, previously Focus Surgery Inc., Indianapolis, IN; Ablatherm, Technomed International, Lyon, France). Данные аппараты характеризуются моноорганным характером воздействия [27, 28].

Для всех аппаратов ограничивающими факторами являются постлучевые изменения кожи, тяжелая коагулопатия, полиорганная недостаточность, ожидаемая продолжительность жизни менее 3 месяцев, невозможность сохранения неподвижного положения пациента во время лечения. Проводить УЗ-абляцию невозможно при наличии медиастинальных опухолей, новообразований воздухоносных органов (легкие, кишечник) и позвоночника.

Результаты применения HIFU-терапии в качестве метода лечения онкологических больных в России

Во всем мире УЗ-абляция применяется с целью радикального или паллиативного лечения больных с опухолевыми новообразованиями различной локализации: печени, поджелудочной железы, почек, предстательной железы, молочной железы, костной ткани, сарком мягких тканей. За рубежом накоплен значительный опыт проведения таких процедур, отраженный в сотнях публикаций, однако, в связи с относительной молодостью метода, об отдаленных результатах говорить еще не приходится (кроме данных по УЗ-абляции рака предстательной железы) [17].

HIFU-терапия с целью радикального лечения больных со злокачественными новообразованиями чаще всего применяется при лечении локализованных форм рака пред-

стательной железы, о чем свидетельствуют данные крупных рандомизированных исследований.

Blana и соавт. опубликовали результаты HIFU-терапии у 146 пациентов со средним периодом наблюдения 22,5 мес [29]. Средний уровень простат-специфического антигена (ПСА) до лечения составлял 7,6 нг/мл; надир ПСА через 3 мес составил 0,07 нг/мл. Однако через 22 мес медиана ПСА составила 0,15 нг/мл. У 93,4% из 137 мужчин, данные которых были доступны для анализа, по результатам контрольной биопсии не было выявлено рака. Надир ПСА имел сильную корреляцию с частотой развития рецидива ($p < 0,001$) [30]. У пациентов с надиром ПСА 0,0–0,2 нг/мл частота рецидива составила всего 11% по сравнению с 46% у пациентов с надиром ПСА 0,21–1,00 нг/мл и 48% при надире ПСА $> 1,0$ нг/мл. Недавно авторы опубликовали новые результаты, представив данные по 163 пациентам с клинически локализованным раком предстательной железы (РПЖ). В течение $4,8 \pm 1,2$ года наблюдения 5-летняя актуальная безрецидивная выживаемость составила 66%, при этом спасительная терапия потребовалась 12% пациентов (HIFU-терапия при развитии гормонрезистентного РПЖ (ГРОПЖ)) [31]. Однако применение HIFU-терапии в лечении ГРПЖ является в настоящий момент экспериментальной методикой, крупные рандомизированные исследования по данной теме в литературе не описаны.

В России метод HIFU-терапии онкологических заболеваний начал получать популярность только в начале XXI века, но, несмотря на это, в настоящее время имеется множество сообщений, отражающих состояние проблемы УЗ-абляции в нашей стране.

В 2012 г. врачи и ученые из Самарского областного клинического онкологического диспансера, г. Самара, продемонстрировали возможности высокоинтенсивной фокусированной УЗ-абляции у больных гормонрезистентным локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы. В исследовании участвовал 341 пациент. Среднее время наблюдения после УЗ-абляции составило 36 (3–52) месяцев. Полученные авторами данные свидетельствовали о том, что HIFU-терапия ГРПЖ имела значительную клиническую эффективность: 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 95,5% в группе пациентов с низким риском прогрессии (локализованный РПЖ) и 80% – в группе с высоким риском прогрессии (местнораспространенный РПЖ). При этом отмечались умеренные краткосрочные побочные эффекты, связанные с развитием отека предстательной железы непосредственно после проведения процедуры. У большинства пациентов в результате проведенного лечения улучшилось качество жизни [32].

Через два года те же ученые представили оценку общей и безрецидивной 5-летней выживаемости больных РПЖ: при местно-распространенном раке медиана выживаемости составила 41 (3–72) месяц, 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость – 85,6 и 86,2%, соответственно; при гормонрезистентном варианте патологии общая 5-летняя выживаемость составила 78,2%; в случае метастатического рака простаты общая 5-летняя выживаемость была 41,3% [33].

В 2014 г. на базе ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр Н. И. Пирогова» Министерства здравоохра-

нения Российской Федерации было выполнено несколько исследований, посвященных возможности проведения высокоинтенсивной фокусированной УЗ-абляции опухолевых очагов различных органов.

Первое исследование проводилось с целью оценки эффективности HIFU-терапии вторичных образований печени [22]. Были проанализированы результаты применения УЗ-абляции для лечения метастатического поражения печени у 94 пациентов с 2009 по 2013 гг. Всего HIFU-абляции было подвергнуто 208 опухолевых очагов. Анализ ближайших результатов УЗ-абляции свидетельствовал о надежности деструкции опухолевой ткани независимо от ее морфологической структуры, отсутствии тяжелых осложнений после процедуры и летальных исходов.

Во втором исследовании оценивалась клиническая эффективность УЗ-абляции миомы матки и целесообразность ее выполнения на примере осуществления терапии у 133 пациенток. HIFU-абляции были подвергнуты 236 миоматозных узлов. В результате работы были систематизированы и разработаны принципы и подходы к HIFU-терапии миомы матки, в том числе с учетом количества узлов, их объема и МР-типов, уточнены критерии оценки результата воздействия, определены технические параметры, а также этапность вмешательства, оптимальные для достижения наибольшей эффективности, при максимальной безопасности. Выявлено, что к 6-му месяцу после HIFU-терапии миоматозные узлы объемом до 100 см³ уменьшаются на 50%, более крупные узлы – на 40% [34].

На базе Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский

радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2006 г. метод HIFU-терапии под МРТ-навигацией (FUS-абляция) используется для терапии первичного и метастатического поражения костно-мышечной системы, а с 2015 г. начал свою работу аппарат для осуществления дистанционной УЗ-абляции опухолей органов брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза. Накоплен клинический материал в несколько десятков больных. В настоящее время исследование продолжается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент HIFU-терапия считается экспериментальной методикой. Данный метод лечения разрабатывался как малоинвазивный метод лечения, сопоставимый по своей эффективности с хирургическим методом лечения и различными видами лучевой терапии, но имеющий при этом меньшее число осложнений. В настоящее время вопросы эффективности HIFU-терапии широко обсуждаются в медицинском сообществе. Сегодня в мире имеется высокоразвитая материально-техническая база осуществления метода. С каждым годом оборудованием для проведения HIFU-терапии под контролем МРТ или ультразвука оснащаются все больше медицинских учреждений Российской Федерации. Значительное количество публикаций врачей и ученых различных стран мира по данной тематике свидетельствует об эффективности использования метода и перспективности проведения широкомасштабных многоцентровых исследований в этом направлении в Российской Федерации.

Список литературы

1. Wood R. W., Loomis A. The physical and biological effects of high frequency sound-waves of great intensity. *Phil. Mag.* 1927;4:417.
2. Lynn J. G., Zwemer R. L., Chick A. J., Miller A. G. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology. *J Gen Physiol.* 1942;26:179–93. Available at: <http://jgp.rupress.org/content/26/2/179.long>
3. Fry W. J., Mosberg W. H., Barnard J. W., Fry F. J. Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *J Neurosurg.* 1954;11:471–8. DOI: 10.3171/jns.1954.11.5.0471.
4. Fry W. J., Barnard J. W., Krumins R. F., Brennan J. F. Ultrasonic lesions in the mammalian central nervous system. *Science.* 1955;122:517–8. Available at: <http://science.sciencemag.org/content/122/3168/517.long>
5. Fry F. J. Precision high-intensity focusing ultrasonic machines for surgery. *Am J Phys Med.* 1958;37:152–6.
6. Ballantine H. T., Bell E., Manlapaz J. Progress and problems in the neurological application of focused ultrasound. *J Neurosurg.* 1960;17:858–76. DOI: 10.3171/jns.1960.17.5.0858.
7. Warwick R., Pond J. B. Trackless lesions in nervous tissues produced by HIFU (high-intensity mechanical waves). *J Anat.* 1968;102:387–405. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1231478/>
8. Lele P. P. Concurrent detection of the production of ultrasonic lesions. *Med Biol Eng.* 1966;4:451–6.
9. Lele P. P. Production of deep focal lesions by focused ultrasound – current status. *Ultrasonics.* 1967;5:105–12.
10. Christian E., Cheng Yu, Apuzzo M. L. J. Focused ultrasound: relevant history and prospects for the addition of mechanical energy to the neurosurgical armamentarium. *World Neurosurg.* 2014 Sep-Oct;82 (3–4):354–65. DOI: 10.1016/j.wneu.2014.06.021.
11. Burov A. K. High-intensity ultrasonic vibrations for action on animal and human malignant tumours. *Dokl Akad Nauk SSSR.* 1956;106:239–41.
12. Taylor K. J. W., Connolly C. C. Differing hepatic lesions caused by the same dose of ultrasound. *J Pathol.* 1969;98:291–3. DOI: 10.1002/path.1710980410
13. Розенберг Л. Д. Фокусирующие излучатели ультразвука. В кн.: Физика и техника мощного ультразвука. Под ред. Л. Д. Розенберга. Кн. 1. Источники мощного ультразвука. М.: Наука, 1967. С. 149–206.
14. Вартанян И. А., Гаврилов Л. П., Гершуни Г. В., Розенблюм А. С., Цирульников Е. М. Сенсорное восприятие. Опыт исследования с помощью фокусированного ультразвука. Л.: Наука, 1985. 189 с.
15. Zhou Y. F. High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation. *World J Clin Oncol.* 2011;2 (1):8–27. DOI: 10.5306/wjco.v2.i1.8.
16. Chen L., ter Haar G. R., Hill C. R., Dworkin M., Carnochan P., Young H., et al. Effect of blood perfusion on the ablation of liver parenchyma with high-intensity focused ultrasound. *Phys Med Biol.* 1993;38:1661–73. Available at: <http://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/38/11/011/meta;jsessionid=61757B00473065216D5A4C-53B96CC155.c1.iopscience.cld.iop.org>
17. Карпов О. Э., Ветшев П. С., Животов В. А. Ультразвуковая абляция опухолей – состояние и перспективы. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова.* 2008;3 (2):77–82.
18. Hynynen K., Pomeroy O., Smith D. N., Huber P. E., McDannold N. J., Kettenbach J., et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in

the breast: A feasibility study. *Radiology* 2001;219:176–85. DOI: 10.1148/radiology.219.1.r01ap02176

19. Wu F., Wang Z. B., Wang Z. L., et al. Changes in ultrasonic image of tissue damaged by high intensity ultrasound in vivo. *J Acoustic Soc Am.* 1998;103:2869.

20. Schlosser J., Vallancien G. High-intensity focused ultrasound ablative surgery for bladder cancer. *Atlas of the Urologic Clinics of North America.* 1997;5:125–41.

21. Koehrmann K. U., Michel M. S., Steidler A., Marlinghaus E., Kraut O., Aiken P. Technical characterization of an ultrasound source for non-invasive thermoablation by high-intensity focused ultrasound. *Br J Urol (Int).* 2002;90:248–52. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1464-410X.2002.02848.x/full>

22. Свиридова Т. И. Неинвазивная дистанционная фокусированная ультразвуковая абляция (HIFU) вторичных образований печени. М: ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2014.

23. Gianfelice D., Khiat A., Boulanger Y., Amara M., Belblidia A. Feasibility of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery as an adjunct to tamoxifen therapy in high-risk surgical patients with breast carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2003; (14):1275–1282.

24. Stewart E. A., Gedroyc W. M., Tempany C. M., Quade B. J., Inbar Y., Ehrenstein T., et al. Focused treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:48–54. DOI: 10.1067/mob.2003.345.

25. Wu F., Wang Z. B., Chen W. Z. et al. Non-invasive ablation of high intensity focused ultrasound for the treatment of patients with malignant bone tumors. *J Bone Joint Surg. (Br).* 2005;87:4.

26. Stewart E. A., Gostout B., Rabinovici J., Kim H. S., Regan L., Tempany C. M. Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. *Obstet Gynecol.* 2007;110 (2 pt 1): 279–87. DOI: 10.1097/01.AOG.0000275283.39475.f6.

References

1. Wood R. W., Loomis A. The physical and biological effects of high frequency sound-waves of great intensity. *Phil. Mag.* 1927;4:417.

2. Lynn J. G., Zwemer R. L., Chick A. J., Miller A. G. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology. *J Gen Physiol.* 1942;26:179–93. Available at: <http://jgp.rupress.org/content/26/2/179.long>

3. Fry W. J., Mosberg W. H., Barnard J. W., Fry F. J. Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *J Neurosurg.* 1954;11:471–8. DOI: 10.3171/jns.1954.11.5.0471

4. Fry W. J., Barnard J. W., Krumins R. F., Brennan J. F. Ultrasonic lesions in the mammalian central nervous system. *Science.* 1955;122:517–8. Available at: <http://science.sciencemag.org/content/122/3168/517.long>

5. Fry F. J. Precision high-intensity focusing ultrasonic machines for surgery. *Am J Phys Med.* 1958;37:152–6.

6. Ballantine H. T., Bell E., Manlapaz J. Progress and problems in the neurological application of focused ultrasound. *J Neurosurg.* 1960;17:858–76. DOI: 10.3171/jns.1960.17.5.0858.

7. Warwick R., Pond J. B. Trackless lesions in nervous tissues produced by HIFU (high-intensity mechanical waves). *J Anat.* 1968;102:387–405. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1231478/>

8. Lele P. P. Concurrent detection of the production of ultrasonic lesions. *Med Biol Eng.* 1966;4:451–6.

9. Lele P. P. Production of deep focal lesions by focused ultrasound – current status. *Ultrasonics.* 1967;5:105–12.

10. Christian E., Cheng Yu, Apuzzo M. L. J. Focused ultrasound: relevant history and prospects for the addition of mechanical energy to the neurosurgical armamentarium. *World Neurosurg.* 2014 Sep-Oct;82 (3–4):354–65. DOI: 10.1016/j.wneu.2014.06.021.

11. Burov A. K. High-intensity ultrasonic vibrations for action on animal and human malignant tumours. *Dokl Akad Nauk SSSR.* 1956;106:239–41.

27. Vallancien G., Harouni M., Vellion B., et al. Focused extracorporeal pyrotherapy: Feasibility study in man. *J Endourol.* 1992;6:173–181.

28. Thuroff S., Chaussy C., Vallancien G., Wieland W., Kiel H. J., Le Duc A., et al. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. *J Endourol.* 2003;17:673–7. DOI: 10.1089/089277903322518699.

29. Blana A., Walter B., Rogenhofer S., Wieland W. F. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. *Urology* 2004 Feb;63 (2):297–300. DOI: 10.1016/j.urology.2003.09.020.

30. Uchida T., Illing R. O., Cathcart P. J., Emberton M. To what extent does the prostate-specific antigen nadir predict subsequent treatment failure after transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for presumed localized adenocarcinoma of the prostate? *BJU Int.* 2006 Sep;98 (3):537–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06297.x.

31. Blana A., Rogenhofer S., Ganzer R., Lunz J. C., Schostak M., Wieland W. F., et al. Eight years' experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. *Urology.* 2008 Dec;72 (6):1329–33; discussion 1333–4. DOI: 10.1016/j.urology.2008.06.062.

32. Трапезникова М. Ф., Поздняков К. В. Наблюдение и ведение пациентов с раком предстательной железы после выполнения ультразвуковой абляции. Учебное пособие. М.: ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского». 2014. 16 с.

33. Соловов В. А., Тюрюф С., Жосси К., Воздвиженский М. О., Матяш Я. С., Фесенко Д. В. Фокусированная высокоинтенсивная ультразвуковая абляция (hifu) при лечении пациентов с раком предстательной железы: status quo 2014. Злокачественные опухоли. 2014;3 (10):52–6. DOI: 10.18027/2224-5057-2014-3-52-56.

34. Слабожанкина Е. А. Возможности ультразвуковой абляции (HIFU) в лечении миомы матки. М.: ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2014.

12. Taylor K. J. W., Connolly C. C. Differing hepatic lesions caused by the same dose of ultrasound. *J Pathol.* 1969;98:291–3. DOI: 10.1002/path.1710980410.

13. Rozenberg L. D. Fokusiruyushchie izluchatel'i ul'trazvuka [Focusing ultrasound transducers]. In: Fizika i tekhnika moshchnogo ul'trazvuka [Physics and technique of powerful ultrasound]. Ed by Rozenberg L. D. Vol. 1. Istochniki moshchnogo ul'trazvuka [Sources of powerful ultrasound]. Moscow: "Nauka" Publ., 1967, pp. 149–206. (In Russian).

14. Vartanyan I. A., Gavrilov L. R., Gershuni G. V., Rozenblyum A. S., Tsirul'nikov E. M. Sensornoe vospriyatie. Opyt issledovaniya s pomoshch'yu fokusirovannogo ul'trazvuka [Sensory perception. Experience of investigation by focused ultrasound]. L.: "Nauka" Publ., 1985, 189 p. (In Russian).

15. Zhou Y. F. High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation. *World J Clin Oncol.* 2011;2 (1):8–27. DOI: 10.5306/wjco.v2.i1.8.

16. Chen L., ter Haar G. R., Hill C. R., Dworkin M., Carnochan P., Young H., et al. Effect of blood perfusion on the ablation of liver parenchyma with high-intensity focused ultrasound. *Phys Med Biol.* 1993;38:1661–73. Available at: <http://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/38/11/011/meta;jsessionid=61757B00473065216D5A4C-53B96CC155.c1.iopscience.cld.iop.org>

17. Karpov O. E., Vetshev P. S., Zhivotov V. A. Ultrasound tumour ablation: the current status and new opportunities. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2008;3 (2):77–82. (In Russian).

18. Hynynen K., Pomeroy O., Smith D. N., Huber P. E., McDannold N. J., Kettenbach J., et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: A feasibility study. *Radiology* 2001;219:176–85. DOI: 10.1148/radiology.219.1.r01ap02176.

19. Wu F., Wang Z. B., Wang Z. L., et al. Changes in ultrasonic image of tissue damaged by high intensity ultrasound in vivo. *J Acoustic Soc Am.* 1998;103:2869.

20. Schlosser J., Vallancien G. High-intensity focused ultrasound ablative surgery for bladder cancer. *Atlas of the Urologic Clinics of North America.* 1997;5:125–41.

21. Koehrmann K. U., Michel M. S., Steidler A., Marlinghaus E., Kraut O., Aiken P. Technical characterization of an ultrasound source for non-invasive thermoablation by high-intensity focused ultrasound. *Br J Urol (Int)*. 2002;90:248–52. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1464-410X.2002.02848.x/full>
22. Sviridova T. I. Neinvazivnaya distantsionnaya fokusirovannaya ul'trazvukovaya ablyatsiya (HIFU) vtorichnykh obrazovaniy pecheni [Remote non-invasive high-intensity focused ultrasound ablation (HIFU) of secondary structures of the liver]. Moscow: N. I. Pirogov National Medical Surgical Center, 2014. (In Russian).
23. Gianfelice D., Khiat A., Boulanger Y., Amara M., Belblidia A. Feasibility of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery as an adjunct to tamoxifen therapy in high-risk surgical patients with breast carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2003; (14):1275–1282.
24. Stewart E. A., Gedroyc W. M., Tempany C. M., Quade B. J., Inbar Y., Ehrenstein T., et al. Focused treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:48–54. DOI: 10.1067/mob.2003.345.
25. Wu F., Wang Z. B., Chen W. Z. et al. Non-invasive ablation of high intensity focused ultrasound for the treatment of patients with malignant bone tumors. *J Bone Joint Surg. (Br)*. 2005;87:4.
26. Stewart E. A., Gostout B., Rabinovici J., Kim H. S., Regan L., Tempany C. M. Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. *Obstet Gynecol*. 2007;110 (2 pt 1): 279–87. DOI: 10.1097/01.AOG.0000275283.39475.f6.
27. Vallencien G., Harouni M., Vellion B., et al. Focused extracorporeal pyrotherapy: Feasibility study in man. *J Endourol*. 1992;6:173–181.
28. Thuroff S., Chaussy C., Vallancien G., Wieland W., Kiel H. J., Le Duc A., et al. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. *J Endourol*. 2003;17:673–7. DOI: 10.1089/089277903322518699.
29. Blana A., Walter B., Rogenhofer S., Wieland W. F. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. *Urology* 2004 Feb;63 (2):297–300. DOI: 10.1016/j.urology.2003.09.020.
30. Uchida T., Illing R. O., Cathcart P. J., Emberton M. To what extent does the prostate-specific antigen nadir predict subsequent treatment failure after transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for presumed localized adenocarcinoma of the prostate? *BJU Int*. 2006 Sep;98 (3):537–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06297.x
31. Blana J. A., Rogenhofer S., Ganzer R., Lunz J. C., Schostak M., Wieland W. F., et al. Eight years' experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. *Urology*. 2008 Dec;72 (6):1329–33; discussion 1333–4. DOI: 10.1016/j.urology.2008.06.062.
32. Trapeznikova M. F., Pozdnyakov K. V. Nablyudenie i vedenie patsientov s rakom predstatel'noi zhelezy posle vypolneniya ul'trazvukovoi ablyatsii [Monitoring and management of patients with prostate cancer after performing ultrasonic ablation]. Moscow: The State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Area Moscovs regional research clinical institute N. A. M. F. Vladimirovskiy, 2014, 16 p. (In Russian).
33. Solovov V. A., Thüroff S., Chaussy C., Vozdvizhenskiy M. O., Matyash Y. S., Fesenko D. V. High-intensity focused ultrasound ablation (HIFU) in the treatment of prostate cancer: status quo 2014. *Malignant Tumours*. 2014;3 (10):52–6. DOI: 10.18027/2224-5057-2014-3-52-56 (In Russian).
34. Slabozhankina E. A. Vozmozhnosti ul'trazvukovoi ablyatsii (HIFU) v lechenii miomy matki [Ultrasound ablation (HIFU) in the treatment of uterine fibroids]. Moscow, 2014. (In Russian).

Информация об авторах:

Сулейманов Эльхан Абдуллаевич – к. м. н., главный врач ГБУ «Республиканский онкологический диспансер»

Филоненко Елена Вячеславовна – д. м. н., профессор, руководитель Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Москвичева Людмила Ивановна – лаборант-исследователь Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

<http://orcid.org/0000-0002-5750-8492>

Каприн Андрей Дмитриевич – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН, генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

<http://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Костин Андрей Александрович – д. м. н., профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

<http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Самсонов Юрий Владимирович – к. м. н., ведущий научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в онкологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Исаев Артур Рамазанович – врач-хирург отделения общей онкологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Information about authors:

Elkhan A. Suleymanov – PhD, head doctor of Republican oncologic dispensary

Elena V. Filonenko – MD, professor, head of the Center of laser and photodynamic diagnostics and therapy of tumors, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Lyudmila I. Moskvicheva – laboratory researcher of the Center of laser and photodynamic diagnostics and therapy of tumors, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

<http://orcid.org/0000-0002-5750-8492>

Andrey D. Kaprin – corr. Member of RAS, PhD, MD, Prof.; Corr. member of the Russian Academy of Education; Honored Physician of the Russian Federation; General Director of National Medical Research Radiological Centre, Head of Department of Urology with Course of Urological Oncology, Faculty for Postgraduate Training, Peoples' Friendship University of Russia

<http://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Andrey A. Kostin – MD, professor, first deputy general director, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

<http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Yuriy V. Samsonov – PhD, leading researcher of RCITEO, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Artur R. Isaev – surgeon of Department of General Oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

ОЦЕНКА ЛЕЧЕБНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫСОКОИНТЕНСИВНОГО ИМПУЛЬСНО-ПЕРИОДИЧЕСКОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ)

В.В.Соколов¹, А.Д.Каприн¹, А.А.Панкратов¹, Н.М.Лепёхин², Ю.С.Присеко², В.Г.Филиппов², М.В.Гальетов², А.В.Храпов²

¹ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 1 25284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

² ООО «Научно-производственное предприятие «ВЭЛИТ» (ООО «НПП «ВЭЛИТ»); 143500, Россия, Московская область, Истра, ул. Заводская, 5



РЕЗЮМЕ

Из опыта клинических наблюдений, на примере лазерной медицинской установки Кулон-Мед, показана высокая лечебная эффективность применения высокоинтенсивного лазерного излучения в области косметологии, неонкологических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта и онкологических заболеваний (рака желудка и прямой кишки), как на различных длинах волн, так и с различными типами фотосенсибилизаторов. В области противоопухолевой фотодинамической терапии (ФДТ), на основании экспериментальных исследований, показана высокая противоопухолевая (саркома S-37) эффективность применения установки (с торможением роста опухоли до 100%) как для импульсно-периодического режима облучения, так и для режима с фракционированием доз лазерного излучения. Кроме того, показаны существенные отличия эффективности противоопухолевых методов ФДТ при применении высокоинтенсивных лазеров непрерывного и импульсного действия, обусловленные фундаментальными свойствами характеристик излучения лазеров – временной структурой импульсов излучения. Таким образом, впервые показано, что временная структура импульсов высокоинтенсивного лазерного излучения существенно влияет на лечебную эффективность лазерной установки, а значит, и на механизмы взаимодействия лазерного излучения с биологической тканью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

лазер на парах меди, временная структура импульсов излучения, саркома S-37

Оформление ссылки для цитирования статьи: Соколов В.В., Каприн А.Д., Панкратов А.А., Лепёхин Н.М., Присеко Ю.С., Филиппов В.Г., Гальетов М.В., Храпов А.В. Оценка лечебной эффективности высокоинтенсивного импульсно-периодического лазерного излучения (экспериментальные и клинические данные). Исследования и практика в медицине. 2016; 3(3): 83-90. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-9

Для корреспонденции

Соколов Виктор Викторович – д.м.н., профессор, заведующий эндоскопическим отделением МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства РФ
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; E-mail: profvvs@bk.ru

Информация о финансировании

Исследования проведены при финансовой поддержке Российского фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере. Контракт №4766р/6896.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

EVALUATION OF THE THERAPEUTIC EFFICACY OF HIGH-INTENSITY PULSED-PERIODIC LASER RADIATION (CLINICAL AND EXPERIMENTAL OBSERVATIONS)

V.V.Sokolov¹, A.D.Kaprin¹, A.A.Pankratov¹, N.M.Lepekhin², Yu.S.Priseko², V.G.Filippov², M.V.Galyetov², A.V.Khrapov²

¹ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia;

² Research and Production Enterprise «VELIT»; 5, ul. Zavodskaya, Istra, 143500, Russia

ABSTRACT

From the experience of clinical observations, we have shown a high therapeutic effectiveness of the medical laser KULON-MED in: cosmetics, non-cancer inflammatory diseases of the gastrointestinal tract and cancer (cancer of the stomach and colon) as at different wavelengths, and with different types of photosensitizers. In the area of anti-tumor photodynamic therapy (PDT), based on experimental studies, we have showed the high antitumor (sarcoma S-37) effectiveness of the laser (with the inhibition of tumor growth of up to 100%) for repetitively pulsed irradiation mode, and for mode fractionation doses laser radiation. In addition, significant differences are shown in the effectiveness of anticancer PDT methods in the application of high-intensity lasers, continuous and pulsed caused fundamental properties of laser radiation characteristics – time structure of the radiation pulses. Thus, for the first time we have shown that the time of high-intensity laser pulses structure significantly affects therapeutic efficacy laser system, and hence on the mechanisms of interaction of laser radiation with biological tissue.

KEYWORDS:

copper vapor laser, the time structure of radiation pulses, sarcoma S-37

For citation: Sokolov V.V., Kaprin A.D., Pankratov A.A., Lepekhin N.M., Priseko Yu.S., Filippov V.G., Galyetov M.V., Khrapov A.V. Evaluation of the therapeutic efficacy of high-intensity pulsed-periodic laser radiation (clinical and experimental observations). Issled. prakt. med. (Research'n Practical Medicine Journal). 2016; 3(3): 83-90. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-9

For correspondence:

Viktor V. Sokolov – MD, professor, head of endoscopy Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia; E-mail: profvvs@bk.ru

Information about funding

Research has been conducted with the financial support of the Russian Fund of assistance to development of small forms of enterprises in scientific-technical sphere. Contract №4766p/6896.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

В современной экспериментальной и клинической медицине лазеры с высокоинтенсивным излучением видимого, красного и инфракрасного (ИК) диапазонов используются для разработки новых методов хирургии и терапии, включая различные методики фотодинамической терапии (ФДТ) при онкологических и неонкологических заболеваниях, а также в урологии, дерматологии, косметологии, гастроэнтерологии, оториноларингологии, офтальмологии, стоматологии и т.д. [1].

Концепции научного развития высокоинтенсивных лазерных медицинских установок для терапии и хирургии рассмотрены в [2–5].

В настоящей работе выполнена оценка лечебной эффективности высокоинтенсивной лазерной медицинской установки Кулон-Мед, которая разработана по Государственному контракту усилиями организаций «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» и ООО «Научно-производственное предприятие «ВЭЛИТ».

Оценка лечебной эффективности применения установки КУЛОН-МЕД при клинических наблюдениях

Сертифицированная и разрешенная к продаже и применению в клинической медицине [6, 7] лазерная медицинская установка Кулон-Мед 01, 02, 03 (три модификации), выполненная на базе лазера на парах меди (ЛПМ), является источником высокоинтенсивного лазерного излучения с максимальной частотой следования импульсов излучения 15 кГц. На длинах волн зелено-желтого диапазона (510,6 и 578,2 нм) максимальная средняя мощность излучения установки равняется 15 Вт, а на длинах волн красного (620–690 нм) и ИК диапазонов (680–750 нм) максимальная средняя мощность излучения составляет 2,7 Вт и 2,0 Вт соответственно. При наносекундной (15 нс) длительности генерируемых импульсов излучения, максимальная пиковая мощность в зеленом диапазоне достигает 60 кВт, в желтом – 40 кВт, в суммарном зелено-желтом – 100 кВт, а в красном и ИК диапазоне ~ 30 кВт. Спектральная ширина лазерного излучения в зелено-желтом диапазоне не более 0,3 нм, а в красном и ИК диапазонах – не более 0,5 нм.

Установки Кулон-Мед, в модификациях 01, 02, работают только в зелено-желтом диапазоне, а установка Кулон-Мед 03 объединяет в своем составе ЛПМ и перестраиваемый по длинам волн лазер на растворах красителей и генерирует как в зелено-желтом, так и в красном и ИК-диапазоне длин волн. Зависимость средней мощности излучения установки Кулон-Мед 03 от длины волны генерации в диапазоне 620–750 нм, на красителях Оксазин-17 и Пиридин-2, представлена на рисунке 1.

На отдельном выходном канале предусмотрена работа установки для биостимулирующей лазеротерапии на зеленой линии генерации (510,6 нм) со средней регулируемой мощностью излучения от 1 мВт до 150 мВт. Управление установкой (всех модификаций) выполняется с помощью персонального компьютера. При этом основными областями применения установки являются ФДТ онкологических

больных, а также косметология, дерматология, гинекология, проктология, абдоминальная, легочная патология.

Анализ первоначальных результатов клинических наблюдений указывает на хорошие или очень хорошие результаты лечения больных в области косметологии, неонкологических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также ряда онкологических заболеваний: ранний рак желудка и прямой кишки [2]. Сеансы ФДТ у больных с неонкологическими и онкологическими заболеваниями проводились с использованием различных фотосенсибилизаторов на различных длинах волн генерируемого лазерного излучения: с препаратом Радохлорин – на длине волны 662 нм; с Фотогемом – на длине волны 630 нм, с препаратом Аласенс – на длине волны 635 нм, с препаратом Фотосенс – на длине волны 670 нм.

Сравнительная оценка лечебной эффективности высокоинтенсивных лазеров с непрерывным и импульсным режимами работы

Режим генерации активной среды всех лазеров имеет временную зависимость, лазеры делятся на два основных типа – с режимом непрерывной и импульсной генерации [8]. При этом характерными особенностями лазера являются длина волны излучения и режим генерации активной среды, а также соответствующие этому режиму: энергетические параметры, качество выходного излучения, модовый состав, спектральные характеристики и временная структура импульсов.

Из названных выше характерных особенностей лазеров в современной лазерной медицине учитываются (помимо длины волны) только энергетические параметры лазерного излучения, такие как энергия излучения (Дж), плотность мощности (Вт/см²), а также плотность энергии (Дж/см²). Их определение и методы измерения широко известны и не требуют никаких пояснений.

Качество выходного излучения лазеров, которое опре-

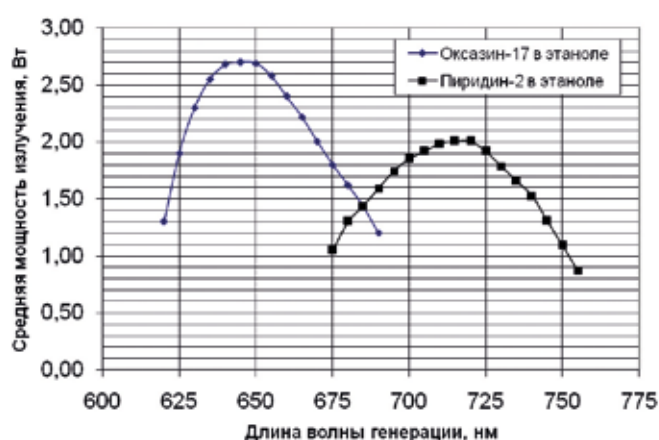


Рис. 1. Зависимости средней мощности излучения установки Кулон-Мед 03 от длины волны генерации.

Fig. 1. Dependence of the average radiation power of installation Kulon Med 03 of the lasing wavelength.

деляется преимущественно совокупностью пространственных и временных характеристик излучения [9], принято оценивать одномерным показателем качества M^2 [10], отражающим степень близости реального пучка лазерного излучения к Гауссову, для которого $M^2 = 1,0$. Показатель качества M^2 пропорционален углу расходимости излучения лазера, диаметру пучка (диаметру апертуры лазера) и обратно пропорционален длине волны излучения.

Модовый состав, являющийся характеристикой собственных колебаний электромагнитного поля в оптическом резонаторе, и спектральные характеристики, такие как ширина линии спектрального состава, ширина огибающей спектра, параметры относительного распределения плотности энергии в поперечном сечении пучка излучения и нестабильности энергии, как и качество выходного излучения, условно, из-за отсутствия в настоящее время экспериментальной доказательной базы их влияния на лечебную эффективность, можно отнести к параметрам второстепенной важности. Поэтому сравнение высокоинтенсивных лазеров с непрерывным и импульсным режимами работы выполнено ниже путем оценки их энергетических параметров и временных структур импульсов излучения без учета качества выходного излучения, модового состава и спектральных характеристик.

Временные структуры импульсов излучения лазеров с непрерывным и импульсным (импульсно-периодическим) режимами работы и их сравнительное влияние на эффективность методов ФДТ, при лечении онкологических заболеваний (саркома S-37) рассмотрим на примере лазера ЛФТ-630/675-01-БИОСПЕК [11] (далее Биоспек) и Кулон-Мед.

В соответствии с техническими характеристиками диапазон регулирования времени облучения лазера Биоспек составляет 1–60 мин, диапазон регулирования мощности излучения 100–2500 мВт, а минимальная энергия одного импульса излучения составляет 0,6 Дж при длительности фронта импульса не менее $0,5 \times 10^{-3}$ сек. Для лазера Кулон-

Мед минимальное время облучения (равно длительности одного импульса) составляет 15×10^{-9} сек (по уровню 0,5), максимальная пиковая мощность излучения в красном и ИК диапазонах составляет ~27 кВт с максимальной энергией одного импульса ~0,25 мДж при длительности фронта импульса не более 3–5 нс [12].

Временные структуры импульсов излучения лазера Кулон-Мед и стилизованного импульса лазера Биоспек (рассмотрим случай минимальной длительности времени облучения и максимальной амплитуды, когда отличия будут минимальными) представлены, соответственно, на рисунках 2 и 3.

Как следует из рисунков, для лазера Биоспек по сравнению с лазером Кулон-Мед длительность фронта импульса больше в $0,1 \times 10^6$ раза, т.е. на пять порядков, минимальное время облучения больше в 3×10^9 раза, т.е. на девять порядков, а максимальная мощность излучения меньше максимальной пиковой в 10×10^3 раза, т.е. на четыре порядка. При этом минимальная энергия одного импульса лазера Биоспек по сравнению с Кулон-Мед больше в $2,4 \times 10^3$ раза, т.е. на три порядка.

В работе В. И. Чиссова и соавт. представлены материалы и методика, а также, без анализа причинно-следственных связей, результаты экспериментальных исследований эффективности ФДТ при использовании импульсного (с фракционированием доз лазерного излучения) и непрерывного режимов облучения животных (мышей) с экспериментальной опухолью (саркома S-37) при использовании лазеров Кулон-Мед и БИОСПЕК [2]. Как для лазера Кулон-Мед, так и для лазера Биоспек были установлены одинаковые режимы проведения ФДТ: длина волны излучения – 670 нм; плотность мощности – 100 мВт/см²; плотность энергии – 90 Дж/см². В обоих случаях использовался препарат Фотосенс.

Оценка противоопухолевой эффективности была проведена в процентах по торможению роста опухоли (ТРО) и увеличению продолжительности жизни (УПЖ). Мини-

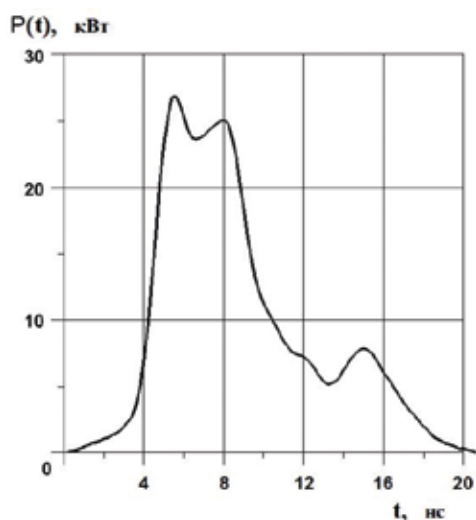


Рис. 2. Временная структура импульсов излучения лазера Кулон-Мед 03 ($\lambda = 670$ нм).

Fig. 2. Temporary laser pulse structure of Kulon Med 03 ($\lambda = 670$ nm).

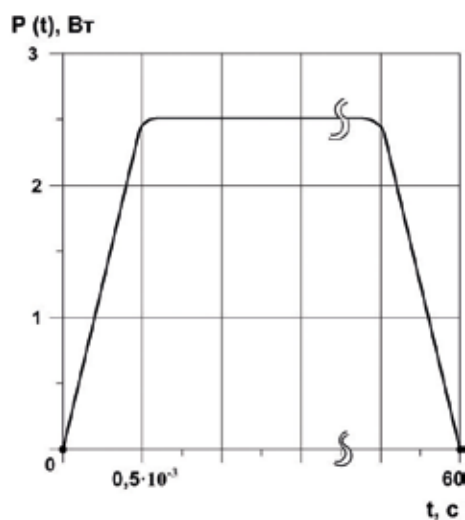


Рис. 3. Стилизованная временная структура импульсов излучения лазера Биоспек ($\lambda = 670$ нм).

Fig. 3. Stylized timing pulses of Biospec laser structure ($\lambda = 670$ nm).

мальным биологическим эффектом считали ТРО, равное 50%. Результаты исследований противоопухолевой эффективности методов ФДТ с препаратом Фотосенс у мышей с саркомой S-37 при использовании в качестве источников излучения лазеров Кулон-Мед и непрерывного диодного лазера Биоспек приведены в таблице.

Как показали результаты исследований, ТРО в процентах на 7-й день после лечения составили 88%, 100% и 74% (для трех разных импульсных режимов облучения) при использовании лазера Кулон-Мед и 72% – для Биоспек, а на 21-й день лечения (12-, 14-, 17-и 19-й дни лечения, см. табл.) ТРО в процентах составили 54%, 90% и 83% – для Кулон-мед и 2% для лазера Биоспек. Таким образом, разница в ТРО составила от 28% (на 7-й день после лечения) до 88% (на 21-й день после лечения). Причем в импульсном режиме облучения УПЖ животных составило от 18 до 39%, а при непрерывном режиме облучения биологически значимое УПЖ отсутствовало.

Не рассматривая возможные механизмы взаимодействия лазерного излучения с биологической тканью, остается предположить, что причиной отличия результатов экспериментальных исследований могут быть только различия во временной структуре импульсов излучения, которые подробно рассмотрены выше.

Анализ результатов исследований по четырем выполненным методикам лечения (три для импульсного режима и одна для непрерывного режима облучения) показывает, что эффективность методов ФДТ при воздействии на опухоль лазерного излучения, во-первых, значительно (до 88%) выше при использовании лазера с импульсно-периодическим режимом работы, чем с непрерывным. Во-вторых, существенно (от 26 до 36%) отличается при разных режимах облучения опухоли с импульсно-периодическим режимом работы лазера.

При этом следует отметить, что для трех методик облучения в импульсно-периодическом режиме существенные отличия (таблица) обусловлены также временной структурой, но не отдельных импульсов излучения, а фракционированием доз лазерного излучения, что также является важным результатом эксперимента.

Таким образом, сравнительная оценка лечебной эффективности высокоинтенсивных лазеров с непрерывным и импульсным режимами работы показывает более высокую эффективность последних, что обусловлено как структурой импульсов излучения (длительностью фронта, длительно-

стью импульса, пиковой мощностью, энергией импульса), так и режимами фракционирования доз высокоинтенсивного лазерного излучения, что, в свою очередь, косвенно доказывает влияние структуры импульсов излучения на механизмы взаимодействия лазерного излучения с биотканью.

В связи с этим следует подчеркнуть, что точное знание структуры импульсов лазерного излучения – это прямой путь для понимания механизмов взаимодействия лазерного излучения с биотканью.

Сравнительная характеристика высокоинтенсивных лазерных медицинских установок, выполненных на базе ЛПМ для ФДТ, дерматологии и косметологии

В настоящее время рядом отечественных предприятий [13–15] для ФДТ, дерматологии и косметологии выпускаются высокоинтенсивные лазерные установки, к которым, в частности, относится медицинская лазерная установка METALAS-MK [13], общая масса которой ~20 кг, а время выхода на рабочий режим составляет ~25 мин. Установки METALAS-M и METALAS-3 нашли применение для ФДТ ранних поверхностных форм рака полых органов [16]. Наиболее широкое клиническое применение в настоящее время получила установка лазерная на парах меди Яхрома-Мед [14, 17, 18]. Установка генерирует импульсы на зеленой (510,6 нм) и желтой (578,2 нм) длинах волн при пиковой мощности в несколько киловатт (до 30 кВт), что позволяет при лечении онкологических заболеваний проводить селективную фотодеструкцию патологических сосудов, вызывая регрессию опухоли. При использовании лазерного излучения в зеленом спектре лучше удаляются поверхностные образования, а в желтом – опухоли с большей глубиной инвазии. Под действием лазерного излучения и фотосенсибилизатора происходит прямое фототоксическое воздействие на опухолевые клетки и нарушается кровоснабжение опухоли, что приводит к ее ишемическому некрозу. Поэтому установка в настоящее время находит широкое применение для лечения базальноклеточного рака кожи, который среди злокачественных эпителиальных опухолей кожи составляет от 45 до 97%, а частота заболеваемости ежегодно увеличивается на 2–5%. Кроме того, установка широко используется в косметологии и дерматологии и позволяет удалять: кавернозные и звездчатые гемангиомы, очаги телеангиэктазии и себорейного кера-

Таблица. Результаты исследования противоопухолевой эффективности метода ФДТ с препаратом «Фотосенс» у мышей с саркомой S-37 при использовании в качестве источников излучения лазера Кулон Мед 03 и непрерывного лазера Биоспек [2]
Table. Antitumor efficacy results of the study with PDT drug "Photosense" in mice with sarcoma S-37, with use of laser Kulon Med 03 and Biospec continuous laser source of the laser radiation [2]

№ режима	Схема лечения	ТРО в на день после лечения, %					
		7	12	14	17	19	21
1	2 минуты облучения с частотой 14 кГц, 1 минута паузы	88	87	77	70	70	54
2	1 секунда облучения с частотой 14 кГц, 1 секунда паузы	100	95	88	90	88	90
3	Облучение без пауз с частотой облучения 14 кГц	74	74	77	79	82	83
4	Облучение в непрерывном режиме лазером Биоспек	72	51	54	47	3	2

Режимы облучения: длина волны – 670 нм; плотность мощности 100 мВт/см²; плотность энергии 90 Дж/см².

тоза, пигментный невус, лентиго, витилиго, фибромы, папилломы, угревую сыпь. Методические и технологические особенности лечения указанных заболеваний подробно изложены в [17–25].

Установки METALAS-MK [13] и Яхрома-Мед [14] близки по своим техническим характеристикам к установке Кулон-Мед [2], но уступают ей по функциональным возможностям и программному обеспечению.

Лазеры на парах золота, как и все газоразрядные лазеры на парах металлов, работают только в импульсно-периодическом режиме и широко используются для ФДТ онкологических и неонкологических заболеваний. В настоящее время в РФ разрешены к использованию лазерные медицинские установки на парах золота AVL-1,5M и Ауран [15]. Недостатком таких установок является генерирование только одной длины волны лазерного излучения (627,8 нм).

Число изготавливаемых в промышленном масштабе перестраиваемых высокоинтенсивных лазерных систем с узкой (0,3–0,5 нм) спектральной шириной линии излучения на мировом рынке не превышает одного десятка. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирована только одна высокоинтенсивная перестраиваемая лазерная медицинская установка – это установка Кулон-Мед, особенностью которой является наиболее широкий диапазон генерируемых длин волн лазерного излучения.

В заключение отметим, что общими недостатками всех газоразрядных медицинских лазеров и установок, в том числе и Кулон-Мед, являются значительные масса, габариты, высокое энергопотребление и низкий (по сравнению с полупроводниковыми или волоконными лазерами) ресурс работы, а также длительный (от 25 минут) период выхода на рабочий режим. В то же время основные недостатки волоконных лазеров, которые являются лучшими в классе твердотельных лазеров, – это ограниченный диапазон генерируемых длин волн и высокая стоимость, которая значительно (при импульсной мощности ~ 30 кВт) превосходит стоимость установки с ЛПМ.

Кроме того, временная структура импульсов излучения волоконных лазеров (как и всех других типов твердотельных лазеров) кардинально отличается от временной структуры газоразрядных лазеров [4, 5], что, по выполненным

выше оценкам, не может не сказаться на их лечебной эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установка Кулон-Мед может работать как биостимулирующая в зеленом (510,6 нм) диапазоне длин волн, как хирургическая – в зелено-желтом (510,6 нм и 578,2 нм).

Установка Кулон-Мед в зелено-желтом и во всем множестве длин волн красного и ИК диапазона (620–690 нм; 680–750 нм) может работать в терапевтическом режиме неспецифического лазерного лечения и как источник возбуждения флуоресценции фотосенсибилизаторов в процессе диагностического исследования.

На основании клинических наблюдений показана высокая лечебная эффективность применения установки Кулон-Мед в области косметологии, неонкологических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта и ряда онкологических заболеваний.

В области противоопухолевой ФДТ, на основании экспериментальных исследований, показана высокая противоопухолевая (саркома S-37) эффективность применения установки (с торможением роста опухоли до 100%) как для импульсно-периодического режима облучения, так и для режима с фракционированием доз лазерного излучения.

Впервые показано, что временные структуры импульсов высокоинтенсивного лазерного излучения, обусловленные фундаментальными свойствами характеристик излучения лазеров и определяемые длительностью фронта, длительностью импульса, пиковой мощностью, энергией импульса, а также режимы фракционирования доз высокоинтенсивного лазерного излучения, связанные со структурой импульсов излучения, существенно влияют на лечебную эффективность лазерной установки, т.е. на механизмы взаимодействия, лазерного излучения с биологической тканью.

Ссылаясь на полученные результаты [2] и многолетний успешный клинический опыт по применению ЛПМ в дерматологии и онкологии [20–25], следует считать разработку лазерной медицинской установки Кулон-Мед полезной и своевременной, а лечебную эффективность – высокой.

Список литературы

1. Материалы научно-практической конференции. Москва, 8–9 июня 2011 г. Лазерная медицина. 2011;15 (2):16–126.
2. Чиссов В.И., Соколов В.В., Якубовская Р.И., Лепёхин Н.М., Присеко Ю.С., Филиппов В.Г. и др. Многофункциональная лазерная медицинская установка «КУЛОН-МЕД» для научной и практической медицины. Лазерная медицина. 2011;15 (4):40–47.
3. Минаев В.П. Лазерные аппараты для хирургии и силовой терапии: вчера, сегодня, завтра. Лазерная медицина. 2012;16 (3):57–65.
4. Соколов В.В., Лепёхин Н.М., Присеко Ю.С. Газоразрядные лазеры для клинической и научной медицины. Лазерная медицина. 2012;16 (4):55–61.
5. Соколов В.В., Каприн А.Д., Гейниц А.В., Лепёхин Н.М., Присеко Ю.С. Особенности излучения современных лазеров для медико-биологических исследований. Лазерная медицина. 2014;18 (1):42–53.
6. Установка лазерная медицинская многофункциональная «КУЛОН-МЕД 01, 02, 03» по ЮВИЕ.941536.001 ТУ. Декларация о соответствии №РОСС RU.ИМ31.Д00132 от 21 декабря 2011 г.
7. Установка лазерная медицинская многофункциональная «КУЛОН-МЕД 01, 02, 03» по ЮВИЕ.941536.001 ТУ. Регистрационное удостоверение №ФСР 2011/12612 от 16 декабря 2011 г.
8. ГОСТ 15093–90. Лазеры и устройства управления лазерным излучением. Термины и определения.
9. Григорьянц А.Г., Казарян М.А., Лябин Н.А. Лазеры на парах меди: конструкция, характеристики и применения. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2005.
10. Лазерные технологии обработки материалов: современные проблемы фундаментальных исследований и прикладных разработок. Под ред. Панченко В.П.М.: ФИЗМАТЛИТ, 2009.
11. ЛФТ-630/675–01-БИОСПЕК http://www.biospec.ru/old/_ProductsLPhT_r.html (дата обращения: 04.05.2016)

12. Лепёхин Н. М., Присеко Ю. С., Филиппов В. Г., Карпукhin В. Т., Маликов М. М., Лябин Н. А. и др. Энергетические характеристики излучения саморазогревного промышленного лазера KULON-10Cu-M. Квантовая электроника. 2007;37 (8):765–9.
13. METALAS-MK. Установка для лазерной медицины. URL: <http://www.kvantron.ru/medical.html> (дата обращения: 04.05.2016).
14. Яхрома-Мед профессиональная лазерная установка для дерматокосметологии URL: <http://www.yachroma.com/laser.htm> (дата обращения: 04.05.2016).
15. Ауран Лазер на парах золота для фотодинамической терапии URL: <http://www.yachroma.com/auran> (дата обращения: 04.05.2016).
16. Соколов В. В., Чиссов В. И., Филоненко В. В. Способ лазерного облучения при эндоскопической фотодинамической терапии начального рака полых органов. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2002.
17. «Селективная фотодеструкция ряда новообразований дефектов кожи и слизистых оболочек лазерным медицинским аппаратом на парах меди «ЯХРОМА-МЕД», ФС-2005/011 и ФС № 2011/064. 2005.
18. Лечение эпителиальных образований кожи лазерным медицинским аппаратом на парах меди «ЯХРОМА-МЕД». Методические рекомендации. СПб.: СПбМА им. Мечникова, 2004.
19. Ключарева С. В., Пономарев И. В. Опыт применения лазера на парах меди

- в лечении ксантоматоза кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2007;4:52–4.
20. Ключарева С. В., Данилов С. И., Пономарев И. В. Лечение ульэритемы лазером на парах меди «Яхрома-Мед». Вестник дерматологии и венерологии. 2007;3:47–8.
21. Ключарева С. В., Пономарев И. В., Селиванова О. Д. Лечение новообразований кож в периорбитальной области неабляционными методами. Экспериментальная и клиническая дерматология. 2008;6:50–5.
22. Жигулина А. Г., Пономарев И. В., Ключарева С. В., Селиванова О. Д. Применение высокоинтенсивного лазерного излучения в лечении неопухолевых пигментаций кожи: сравнительное клиническое исследование. Вестник эстетической медицины. 2013;12 (2):36–41.
23. Ключарева С. В., Пономарев И. В. Лечение сосудистых новообразований кожи с помощью лазеров. Лечащий врач. 2006;3:62.
24. Ключарева С. В., Пономарев И. В. Лазерные технологии для лечения сосудистых дефектов кожи. Экспериментальная и клиническая дерматология. 2005;1:47–52.
25. Эрнандес Е., Пономарев И., Ключарева С. Современные пилинги: химический пилинг, лазерная шлифовка, механическая дерматология, плазменная шлифовка. 2-е изд., доп. М.: Медицина, 2011.

References

1. Materials of scientific-practical conference. Moscow, 8–9 June 2011. Laser Medicine. 2011;15 (2):16–126. (In Russian).
2. Chissov V. I., Sokolov V. V., Yakubovskaya R. I., Lepekhin N. M., Priseko Y. S., Philippov V. G., et al. Multifunctional laser medical device «KULON-MED» for scientific and applied medicine. Laser Medicine. 2011;15 (4):40–47. (In Russian).
3. Minaev V. P. Laser devices for surgery and power therapy: yesterday, today and tomorrow. Laser Medicine. 2012;16 (3):57–65. (In Russian).
4. Sokolov V. V., Lepekhin N. M., Priseko Yu. S. Gas-discharge lasers for clinical and research medicine. Laser Medicine. 2012;16 (4):55–61. (In Russian).
5. Sokolov V. V., Kaprin A. D., Geynits A. V., Lepekhin N. M., Priseko Y. S. Peculiarities of light beam in modern lasers which are used for medico-biological researches. Laser Medicine. 2014;18 (1):42–53. (In Russian).
6. Medical laser multifunctional Installation «KULON-MED 01, 02, 03» by Yu-VIE.941536.001 TU. Declaration of Conformity №POCC RU.IM31.D00132 of 21 december 2011. (In Russian).
7. Medical laser multifunctional Installation «KULON-MED 01, 02, 03» by Yu-VIE.941536.001 TU. Registration certificate №FSR 2011/12612 of 16 december 2011 (In Russian).
8. GOST 15093–90. Lazery i ustroystva upravleniya lazernym izlucheniem. Terminy i opredeleniya [State standart 15093–90. The lasers and control of laser radiation. Terms and definitions]. (In Russian).
9. Grigoryants A. G., Kazaryan M. A., Lyabin N. A. Lazery na parakh medi: konstruktsiya, kharakteristiki i primeneniya [The copper vapor lasers: design, characteristics and applications]. Moscow: «FIZMATLIT» Publ., 2005. (In Russian).
10. Lazernye tekhnologii obrabotki materialov: sovremennye problemy fundamental'nykh issledovaniy i prikladnykh razrabotok [Laser technologies of material processing: modern problems of fundamental research and applied developments]. Ed by Panchenko V. P. Moscow: «FIZMATLIT» Publ., 2009. (In Russian).
11. LFT-630/675–01-BIOSPEK. Available at: http://www.biospec.ru/old/_ProductsL-PhT_r.html (accessed 04.05.2016). (In Russian).
12. Lepekhin N. M., Priseko Yu. S., Filippov V. G., Karpukhin V. T., Malikov M. M., Lyabin N. A., et al. Energy characteristics of radiation from a KULON-10 Cu-M self-heated technological laser. Quantum Electronics. 2007;37 (8):765–9. (In Russian).
13. METALAS-MK. Installation for Laser Medicine. URL: <http://www.kvantron.ru/medical.html> (accessed 04.05.2016). (In Russian).
14. Yachroma-Med – professional laser system for dermatocosmetology URL: <http://www.yachroma.com/laser.htm> (accessed 04.05.2016). (In Russian).
15. Auran – Gold pairs Laser for photodynamic therapy URL: <http://www.yachroma.com/auran> (accessed 04.05.2016). (In Russian).
16. Sokolov V. V., Chissov V. I., Filonenko E. V. Sposob lazernogo oblucheniya pri endoskopicheskoi fotodinamicheskoi terapii nachaln'nogo raka polykh organov [The process of laser irradiation during the initial endoscopic photodynamic therapy of cancer of hollow organs]. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 2002. (In Russian).
17. «Selective photodestruction of number of tumors and defects of the skin and mucous membranes by medical device copper vapor laser "Yachroma-MED", FS-2005/011 и FS № 2011/064. 2005. (In Russian).
18. Lechenie epitelial'nykh obrazovaniy kozhi lazernym meditsinskim apparatom na parakh medi «YaKhROMA-MED» [Treatment of epithelial skin formations by medical device copper vapor laser "Yachroma-MED"]. Guidelines. Saint Petersburg, 2004. (In Russian).
19. Klyuchareva S. V., Ponomarev I. V. Application of a copper vapour laser for the treatment of skin xanthomatosis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2007;4:52–4. (In Russian).
20. Klyuchareva S. V., Danilov S. I., Ponomarev I. V. Treatment of ulerythema using a copper vapour laser (Yakhroma-Med). Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2007;3:47–8. (In Russian).
21. Klyuchareva S. V., Ponomarev I. V., Selivanova O. D. Lechenie novoobrazovaniy kozh v periorbital'noi oblasti neablyatsionnymi metodami. Eksperimental'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya. 2008;6:50–5. (In Russian).
22. Zhigulina A. G., Ponomarev I. V., Klyuchareva S. V., Selivanova O. D. High-intensive laser radiation application for non-neoplastic skin pigmentations healing: comparative clinical research. Vestnik esteticheskoi meditsiny. 2013;12 (2):36–41. (In Russian).
23. Klyuchareva S. V., Ponomarev I. V. Lechenie sosudistyykh novoobrazovaniy kozhi s pomoshch'yu lazerov. Lechashchii vrach. 2006;3:62. (In Russian).
24. Klyuchareva S. V., Ponomarev I. V., Selivanova O. D. Lechenie novoobrazovaniy kozh v periorbital'noi oblasti neablyatsionnymi metodami. Eksperimental'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya. 2005;1:47–52. (In Russian).
25. Ernandes E., Ponomarev I., Klyuchareva S. Sovremennye pilingi: khimicheskii piling, lazernaya shlifovka, mekhanicheskaya dermatologiya, plazmennaya shlifovka. 2nd ed. Moscow: «Meditsina» Publ., 2011. (In Russian).

Информация об авторах:

Соколов Виктор Викторович – д.м.н., профессор, заведующий эндоскопическим отделением МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства РФ

Каприн Андрей Дмитриевич – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН, генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Панкратов Андрей Александрович – к.б.н., старший научный сотрудник отделения модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Лепёхин Николай Михайлович – к.т.н., ведущий научный сотрудник отдела высоковольтной преобразовательной техники ООО «НПП «ВЭЛИТ»

Присеко Юрий Степанович – начальник отдела высоковольтной преобразовательной техники ООО «НПП «ВЭЛИТ»

Филиппов Валентин Георгиевич – к.т.н., старший научный сотрудник, генеральный директор ООО «НПП «ВЭЛИТ»

Гальетов Михаил Валерьевич – инженер отдела высоковольтной преобразовательной техники ООО «НПП «ВЭЛИТ»

Храпов Александр Валентинович – инженер отдела высоковольтной преобразовательной техники ООО «НПП «ВЭЛИТ»

Information about authors:

Viktor V. Sokolov – MD, professor, head of endoscopy Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center

Andrey D. Kaprin – corr. Member of RAS, PhD, MD, Prof.; Corr. member of the Russian Academy of Education; Honored Physician of the Russian Federation; General Director of National Medical Research Radiological Centre, Head of Department of Urology with Course of Urological Oncology, Faculty for Postgraduate Training, Peoples' Friendship University of Russia. <http://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Andrey A. Pankratov – PhD, senior researcher, department of Department of modifiers and protectors of anticancer therapy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center

Nikolay M. Lepekhin – PhD, leading researcher of Department of high-voltage converter equipment, Research and Production Enterprise «VELIT»

Yuriy S. Priseko – head of Department of high-voltage converter equipment, Research and Production Enterprise «VELIT»

Valentin G. Fiipov – PhD, senior researcher, general director, Research and Production Enterprise «VELIT»

Mikhail V. Galyetov – engineer of the high-voltage converter equipment, Research and Production Enterprise «VELIT»

Aleksandr V. Khrapov – engineer of the high-voltage converter equipment, Research and Production Enterprise «VELIT»

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ СООБЩЕСТВА КАК СОЦИАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ РЕАЛИЗАЦИИ КАДРОВОЙ ПОЛИТИКИ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

О.В.Плотникова

Институт государственной службы и управления Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ; 119606, Россия, Москва, проспект Вернадского, 84



РЕЗЮМЕ

Охарактеризована роль медицинских профессиональных сообществ как социального механизма реализации кадровой политики в системе российского здравоохранения. Социальный характер этого механизма проанализирован на уровнях: российского общества, социальной группы медицинских работников и на уровне отдельного врача и медицинского работника. Приведены данные социологического опроса участников X (XXVI) Чрезвычайного Пироговского съезда врачей (май 2016 г.), в соответствии с которыми 93% врачей, оценивая состояние российского здравоохранения, указали на присущие ему кризисные проявления. Это свидетельствует о том, что российское государство, объявив себя одновременно заказчиком, исполнителем и контролером медицинских программ, неэффективно реагирует на запросы пациентов как конечных потребителей, так и медицинского сообщества. В рамках темы данного исследования на съезде были выделены основные задачи профессионального медицинского сообщества: лицензирование и сертификация профессиональной деятельности врачей всех специальностей; организация повышения квалификации врачей; контроль деятельности врачей; создание и поддержка информационных баз данных о составе врачей; непосредственное участие в формировании политики доходов медицинского персонала; вовлечение персонала здравоохранения в процессы стратегического развития и управления здравоохранением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

здравоохранение, медицинское сообщество, кадровая политика, врач, медицинский персонал, социальный механизм, социологический опрос, управление

Оформление ссылки для цитирования статьи: Плотникова О.В. Профессиональные сообщества как социальный механизм реализации кадровой политики в здравоохранении. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(3): 91-96. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-10

Для корреспонденции

Плотникова Ольга Владимировна – аспирант Института государственной службы и управления при Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ
Адрес: 119606, Россия, Москва, проспект Вернадского, 84; E-mail: plotnikova27@mail.ru

Информация о финансировании

Не сообщалось.

Конфликт интересов

Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов.

PROFESSIONAL COMMUNITY AS A SOCIAL MECHANISM OF REALIZATION OF PERSONNEL POLICY IN HEALTH CARE

O.V.Plotnikova

The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; 84, prospekt Vernadskogo, Moscow, 119606, Russia

ABSTRACT

The role of medical professional societies as a social mechanism of realization of personnel policy in the Russian health care system is characterized. The social nature of this mechanism is analyzed on the levels of Russian society, social groups, health workers and at the level of individual physician and health worker. According to the data of sociological survey of participants of X (XXVI) Emergency Pirogov Congress of doctors (may 2016), 93% of the doctors evaluating the state of Russian health care, pointed to the inherent manifestation of the crisis. This suggests that the Russian government, declaring himself at the same time by the customer, performer and supervisor of medical programs that inefficiently responds to the queries of patients as the ultimate consumers and the medical community. Under the theme of this study at the Congress were the main objectives of the professional medical community: licensing and certification of professional activity of doctors of all specialties; organization of advanced training of doctors; the control of activities of doctors; the creation and support of information databases on doctors; direct participation in policy income for the medical staff; the involvement of health personnel in policy development processes and health management.

KEYWORDS:

public health, medical community, personnel policies, physician, medical personnel, social mechanism, sociological survey, management

For citation: Plotnikova O.V. Professional community as a social mechanism of realization of personnel policy in health care. Issled. prakt. med. (Research'n Practical Medicine Journal). 2016; 3(3): 91-96. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-10

For correspondence:

Olga V. Plotnikova – postgraduate of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration
Address: 84, prospekt Vernadskogo, Moscow, 119606, Russia; E-mail: plotnikova27@mail.ru

Information about funding

Not reported.

Conflict of interest

Author report no conflict of interest.

Изменения в социальной реальности, как и сложность задач, стоящих перед современными социальными институтами, включая систему национального здравоохранения, предопределяют необходимость их трансформации. Это особенно важно, если учесть, что состояние российского здравоохранения не в полной мере отвечает потребностям граждан, государства и общества. Реализация различного рода программ модернизации системы здравоохранения, как и Национального проекта «Здоровье», еще не дала ожидаемых результатов. Представляется, что формирование эффективной системы здравоохранения возможно при социологическом осмыслении роли и возможностей профессионального медицинского сообщества как механизма реализации кадровой политики государства в здравоохранении. Данное направление исследования актуально, поскольку в качестве приоритетной задачи в Стратегии социально-экономического развития России до 2020 г. выделена необходимость «серьезных, системных изменений в организации медицинской помощи и в техническом перевооружении медицинских организаций, и в качественном изменении кадрового потенциала здравоохранения» [1].

Профессиональное медицинское сообщество – это часть медицинского сообщества, реализующая задачу защиты интеллектуальной собственности, возможности для наиболее эффективного использования профессиональной квалификации, разделяющей и несущей ответственность перед обществом за качество труда каждого своего представителя и за его морально-этический облик. Таким образом, проявляется объективная необходимость участия профессионального медицинского сообщества в обеспечении реализации кадровой политики в системе здравоохранения.

Исторический опыт функционирования цехов и гильдий в XVII–XIX вв. показывает, что профессиональные сообщества являются апробированными социальными институтами. Формируясь нередко стихийно, в результате институциональной эволюции, профессиональные сообщества принимают форму существования, адекватную избранным целям. Тот факт, что медицинское профессиональное сообщество функционирует как устойчивый социальный институт, свидетельствует о его социальной востребованности. К тому же, профессиональное медицинское сообщество, выступая в качестве самостоятельного социального института, взаимодействует с подобными сообществами и выполняет при этом функции, свойственные данным институтам. В таком состоянии профессиональное медицинское сообщество является социальным механизмом реализации отмеченных выше функций. В этой связи представляет интерес исследование проблем, присущих функционированию профессиональных сообществ как социального механизма реализации государственной кадровой политики в сфере здравоохранения. При этом уместно охарактеризовать сущность и раскрыть содержание используемых в исследовании понятий.

В социологии управления механизм реализации кадровой политики получил различные определения. Так, профессором В.А. Сулемовым было предложено рассматривать механизм реализации кадровой политики как «определенный порядок, устойчивую систему правил

и требований к организации кадровой деятельности, решению текущих и стратегических задач на основе единства целей, задач, структур, технологий и методов работы» [2]. Более предметно механизм реализации кадровой политики может быть представлен системой органов государственной власти, административных, социально-политических, финансово-экономических, управленческих, научно-образовательных, информационных, культурно-воспитательных учреждений, а также способов, приемов, технологий, средств воздействия, процедур и мер, осуществляемых должностными лицами, которые обеспечивают легитимизацию и реализацию направлений кадровой политики.

Кадровая политика в здравоохранении

Результаты социологических исследований, выполненных учеными РАНХиГС при Президенте РФ, дают представление о механизме реализации кадровой политики как о сложной системе социальных средств, предназначенной для преобразования концептуальных идей в реальную практику формирования, развития и обеспечения востребованности кадрового потенциала общества [3]. Формирование общих методологических подходов имеет важное значение для раскрытия профессионального медицинского сообщества как механизма реализации кадровой политики в системе здравоохранения. Это обусловлено рядом обстоятельств.

Во-первых, формированием, развитием и востребованностью кадров здравоохранения государство призвано заниматься непосредственно и постоянно с учетом стратегических и тактических целей социального управления, включая регулирование кадровых процессов и отношений в медицинских организациях и в системе здравоохранения в целом. Тем самым актуализируется проблема разработки концепции кадровой политики с учетом специфики деятельности медицинских организаций и конкретных кадровых ситуаций. Однако до настоящего времени отсутствует научно-проработанная и легитимная кадровая политика. Отдельные ее элементы содержатся лишь в ряде нормативных документов по вопросам здравоохранения и социальной политике государства в целом.

Во-вторых, тем, что управление персоналом медицинских организаций рассредоточено в зависимости от вида лечебно-профилактического учреждения и его специализации. Широкий диапазон государственных и муниципальных управленческих структур, а также различного рода общественных организаций порождает дублирование функций, сбои в реализации направлений кадровой политики. Поэтому так важно согласование действий медицинских и общественных организаций с государственными и муниципальными структурами при соблюдении корпоративных интересов в сфере здравоохранения.

В-третьих, нацеленностью кадров медицинских организаций преимущественно на оказание медицинских услуг и реальное обеспечение конституционного права человека на охрану здоровья. Поэтому необоснованное перенесение целей и методов менеджмента в систему здравоохранения ущемляет интересы граждан. В этой связи, как отмечают исследователи проблем кадровой политики,

повышается актуальность формирования системы государственно-общественного управления здравоохранением, которая предполагает законодательное разделение полномочий по принятию решений между государственными органами управления здравоохранением и единой, представляющей корпоративные интересы общественной организацией врачей.

Научный интерес представляет раскрытие механизмов реализации кадровой политики, тем более, что профессиональное медицинское сообщество выступает социальным механизмом, взаимосвязанным с другими механизмами. Ученые солидаризируются во мнении, что основными механизмами реализации кадровой политики выступают нормативно-правовой, организационный, технологический, научно-методический, информационный и финансово-экономический механизмы.

Профессиональное медицинское сообщество как уровень социального механизма реализации кадровой политики

Социальный характер механизма реализации кадровой политики

Профессиональное медицинское сообщество как один из социальных механизмов реализации кадровой политики – это, прежде всего, целостная система социальных отношений, которая формируется между медицинскими работниками как единственными и исключительными носителями профессиональных способностей. Их реализация требует создания соответствующих условий для функционирования социального института государства как субъекта кадровой политики в сочетании с другими социальными субъектами кадровой политики в системе здравоохранения. При таком представлении в центре социального механизма реализации кадровой политики находятся, прежде всего, социальные отношения, взаимодействия и условия, которые создаются не только посредством реализации правовых норм, технологий, методов, организационных конструкций, но и при непосредственном участии людей, обладающих соответствующими знаниями, уровнем общей и профессиональной культуры, системой социальных ценностей.

Социальный характер рассматриваемого механизма рельефно выступает на трех уровнях: на уровне общества, уровне социальной группы медицинских работников, на уровне отдельного медицинского работника.

На уровне общества социальный характер механизма определяется тем, что профессиональное медицинское сообщество функционирует в интересах граждан Российской Федерации и гражданского общества. Автор придерживается мнения, что социальная политика государства обеспечивает создание условий для формирования и успешного функционирования системы здравоохранения. В ходе совместной деятельности с органами власти и управления профессиональное медицинское сообщество способно реализовать принцип «от здорового индивидуума – к здоровой популяции» путем освоения медицинских технологий, основанных на индивидуальном подходе к пациенту, когда каждый гражданин и состояние его здоровья представляет собой ценность по определению.

Как показали приведенные на X (XXVI) Чрезвычайном Пироговском съезде врачей (май 2016 г.) результаты исследований, 93% врачей, оценивая состояние российского здравоохранения, указали на присущие ему кризисные проявления. Лишь 4,9% опрошенных врачей отметили в анкетах, что они не видят кризисных явлений в современном здравоохранении. 30% граждан, не относящихся к медицинскому сообществу, оценивая ситуацию в здравоохранении, отметили, что она в последние годы существенно ухудшилась. Приведенные данные свидетельствуют о том, что российское государство, объявив себя одновременно заказчиком, исполнителем и контролером медицинских программ, неэффективно реагирует на запросы пациентов как конечных потребителей, так и медицинского сообщества. Поэтому не случайно 89% опрошенных врачей указали на целесообразность осуществления реформ в системе российского здравоохранения. Однако, и это отмечалось на съезде, осуществление реформ без участия и поддержки врачебного сообщества невозможно [4].

Система здравоохранения нуждается в стимулах самоорганизации и самореализации медицинских работников. Это необходимо для того, чтобы раскрылся и обогатился их творческий потенциал. Государственная программа «Развитие здравоохранения» содержит в качестве одного из положений стимулирование творчества, самостоятельности медицинских кадров как направления развития здравоохранения [5].

Исследования показывают, что профессиональное медицинское сообщество способно возродить исторический, философский, нравственный и гуманистический фундамент, заложенный в прошлом веке Обществом русских врачей. На этом пути уже заметно определенное продвижение. Так, реализована инициатива известных в стране врачей по добровольному объединению в Российскую медицинскую ассоциацию (1993 г.), восстановлена деятельность Пироговского движения, организовано проведение Всероссийских Пироговских съездов врачей, которые становятся высшими профессиональными медицинскими форумами страны. В течение двух десятилетий участники Пироговского движения врачей на своих профессиональных съездах демократически выработали основополагающие принципы врачебной деятельности: Кодекс врачебной этики; Медико-социальную Хартию (Общественный Договор между государством, врачебной профессией и обществом); Концепцию системы государственно-общественного управления здравоохранением и врачебного самоуправления в РФ; Концепцию регулирования профессиональной деятельности и страхования профессиональной ответственности врачей в РФ; Конвенцию о правах и обязанностях врачей в РФ и ряд других важных для здравоохранения документов.

На уровне отдельного медицинского работника социальность проявляется в том, что для функционирования системы здравоохранения важно обеспечение, поддержание социального статуса медицинского работника. Социальный статус ориентирует на занятие более высокого положения в структуре общества, выбор профессии врача, повышение квалификации. Как известно, показателями социального статуса являются имидж, авторитет, доход,

репутация, образование и др. В настоящее время экономическое, общественное положение и социальный статус врачей снизились. Заметна тенденция оттока квалифицированных кадров из медицинской науки и государственной сферы практического здравоохранения. Как отмечалось на Пироговском съезде врачей, 59,24% респондентов не отмечают увеличения заработной платы за период модернизации здравоохранения в 2011–2015 гг. При этом удовлетворены своей заработной платой частично (заработная плата покрывает необходимые расходы) – 34,25% опрошенных медицинских работников; не удовлетворены (заработная плата не покрывает необходимые расходы, но позволяет жить при экономном расходовании) – 52,87% медиков; не удовлетворены полностью (заработная плата полностью не обеспечивает даже простые жизненные потребности) – 10,62%. И лишь 0,92% респондентов удовлетворены полностью, поскольку заработная плата превышает необходимые расходы [4].

Видимо, этим обусловлено то, что в Федеральной программе «Развитие здравоохранения» выделены мероприятия, нацеленные на повышение престижа медицинской профессии. Предусмотрены также меры по обеспечению кадров государственных медицинских организаций конкурентным уровнем заработной платы, организации конкурсов «Лучший врач года», осуществляется поэтапный переход медицинских работников на «эффективный контракт». В рамках программы реализуются меры по социальной поддержке отдельных категорий медицинских работников. Все это должно организовываться и внедряться в практику при активном участии профессионального медицинского сообщества.

Итоги Пироговского съезда врачей

Таким образом, профессиональное медицинское сообщество как социальный механизм реализации кадровой политики участвует в решении проблем здравоохранения в целом, профессионального медицинского сообщества, лечебно-профилактических учреждений и отдельных медицинских работников. При таком рассмотрении профессионального медицинского сообщества требуют уточне-

ния задачи, которые будут стоять перед этим социальным институтом. Федеральный закон «О техническом регулировании» [6] вывел из-под непосредственного государственного регулирования основной элемент исполнения профессии – стандарты профессиональной деятельности. Определено право профессиональных ассоциаций на разработку стандартов организации и добровольность их выполнения. Вместо обязательной аккредитации хозяйствующих субъектов утверждена система добровольной сертификации соответствия, т.е. фактически определены функции, передаваемые профессиональному сообществу. Федеральный закон «О саморегулируемых организациях» [7] закрепил модель общественного здравоохранения, в которой профессиональное медицинское сообщество имеет возможность оказывать влияние на профессиональную деятельность своих членов, а различные институциональные структуры государства выполняют при этом в основном контрольно-разрешительные и надзорные функции.

Основными задачами профессионального медицинского сообщества в рамках темы данного исследования на IV (XX) Всероссийском Пироговском съезде врачей выделены: лицензирование и сертификация профессиональной деятельности врачей всех специальностей; организация повышения квалификации врачей; контроль деятельности врачей; создание и поддержка информационных баз данных о составе врачей; непосредственное участие в формировании политики доходов медицинского персонала; вовлечение персонала здравоохранения в процессы стратегического развития и управления здравоохранением.

Решение поставленных задач будет способствовать активному вовлечению профессионального медицинского сообщества в управление национальной системой здравоохранением и позволит реализовать принцип демократичности, предполагающий активное участие граждан и медицинской общественности в решении проблем здравоохранения. На наш взгляд, перераспределение полномочий и ответственности в реализации кадровой политики в здравоохранении между государственными и негосударственными регуляторами приведет, в конечном итоге, к повышению эффективности деятельности медицинских работников.

Список литературы

1. Россия 2020. Главные задачи развития страны. М.: Европа, 2008.
2. Сулемов В. А. Государственная кадровая политика в современной России: теория, история, новые реалии: монография. М.: РАГС, 2006.
3. Турчинов А. И., Магомедов К. О., Кононенко Т. А. Современная кадровая политика и управление персоналом в российских организациях: социологический анализ. М.: МАКС-Пресс, 2013.
4. Российская медицинская ассоциация. Доступно по: <http://www.rmass.ru/publ/info/RMA>. Дата обращения 15.06.2016 г.
5. Государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохране-

- ния» утверждена распоряжением Правительства РФ от 11.11.2010 г. № 1950-р. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_106979/. Дата обращения 15.06.2016 г.
6. Федеральный закон от 27.12.2002 № 184-ФЗ (ред. от 05.04.2016) «О техническом регулировании». Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_40241/. Дата обращения 15.06.2016 г.
7. Федеральный закон от 01.12.2007 № 315-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «О саморегулируемых организациях». Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_72967/. Дата обращения 15.06.2016 г.

References

1. Rossiya 2020. Glavnye zadachi razvitiya strany [Russia 2020. The main objectives of development of the country]. Moscow: «Evropa» Publ., 2008. (In Russian).
2. Sulemov V. A. Gosudarstvennaya kadrovaya politika v sovremennoi Rossii: teoriya,

- istoriya, novye realii [State personnel policy in modern Russia: theory, history, new realities]. Moscow, 2006. (In Russian).
3. Turchinov A. I., Magomedov K. O., Kononenko T. A. Sovremennaya kadrovaya

politika i upravlenie personalom v rossiiskikh organizatsiyakh: sotsiologicheskii analiz [Modern personnel policy and personnel management in russian organizations: a sociological analysis]. Moscow: «MAKS-Press» Publ., 2013. (In Russian).

4. Russian medical association. Available at: <http://www.rmass.ru/publ/info/RMA>. Accessed 15.06.2016. (In Russian).

5. State program of the Russian Federation «Development of health» approved by the decree of the RF Government of 11.11.2010. № 1950-п. Available at: <http://www.con->

sultant.ru/document/cons_doc_LAW_106979/. Accessed 15.06.2016. (In Russian).

6. Federal law of 27.12.2002 № 184-FL (as amended on 05.04.2016) «On technical regulation». Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_40241/. Accessed 15.06.2016 (In Russian).

7. Federal law of 01.12.2007 № 315-FL (as amended on 03.07.2016) « On self-regulatory organizations». Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_72967/. Accessed 15.06.2016 (In Russian).

Информация об авторе:

Плотникова Ольга Владимировна – аспирант Института государственной службы и управления при Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ

Information about author:

Olga V. Plotnikova – postgraduate of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration

ПЛАН

НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РОССИИ НА 2016 Г.

Наименование мероприятия	Наименование темы	Место проведения, организация, ответственная за подготовку и проведение мероприятия (адрес, телефон)	Время проведения (месяц), продолжительность
Октябрь			
Региональная конференция	Сложные и нерешенные проблемы анестезии и интенсивной терапии в онкологии	МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, ГБУЗ МЗ КК «КОД №1» г. Краснодар, ул. Димитрова, д. 146. Тел.: +7(903)144-59-99	Октябрь, 1 день
Региональная конференция	Сложные и нерешенные проблемы анестезии и интенсивной терапии в онкологии	МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, ГУЗ «ООД №1» г. Саратов, Смирновское ущелье, 1. Тел.: +7(903) 144-59-99 E-mail: mnioi@mail.ru	Октябрь, 1 день
Конференция с международным участием	Анатомическая сегментэктомия при злокачественных опухолях легких	МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3. Тел/факс: +7(495)945-86-49 E-mail: mnioi@mail.ru;	4 октября, 1 день
Межрегиональная научно-практическая конференция	Эволюция взглядов на лечение местно-распространенного и метастатического колоректального рака	МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, БУЗ ВО «ВОКОД» г. Воронеж, ул. Вайцеховского, д. 4. Тел.: +7(473)253-32-93. Факс: +7(473)253-15-80. E-mail: mail@vokod.vrn.ru	27 октября, 1 день
Всероссийская научно-практическая конференция	Аденокарцинома кардиоэзофагального перехода. Диагностика, лечение, прогноз. Современное состояние проблемы	МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3. Тел/факс: +7(495)945-80-20. E-mail: mnioi@mail.ru	27–28 октября, 2 дня
Ноябрь			
Научно-практическая конференция	Радиация и организм	МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Обнинск Калужской области, ул. Королева, д. 4, +7(484)399-30-25, (495)956-14-40 E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru	Ноябрь, 1 день
Конференция молодых ученых, посвященная памяти А.Ф. Цыба	Перспективные направления онкологии и радиологии	МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4. Тел.: +7(484)399-33-54. E-mail: onmt@inbox.ru	Ноябрь, 2 дня
III Всероссийская научно-практическая конференция	Анестезиология и интенсивная терапия в онкологии. Современные тенденции, проблемы и перспективы	МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3. Тел.: +7 (903)144-59-99 E-mail: mnioi@mail.ru	Ноябрь, 1 день
Региональная конференция	Сложные и нерешенные проблемы анестезии и интенсивной терапии в онкологии	МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. ГБУЗ КО «ОКОД», г. Кемерово, ул. Волгоградская, д. 35. Тел.: +7(903)144-59-99 E-mail: mnioi@mail.ru	Ноябрь, 1 день
III Всероссийская научно-практическая конференция	Эндоскопические технологии в онкогинекологии	МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, ФГБУ «НИИО им. Н.Н. Петрова» Минздрава России г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3. Тел/факс: +7(495) 945-86-49. E-mail: mnioi@mail.ru	Ноябрь, 2 дня
Всероссийская конференция	Современные аспекты гематологии и гепатологии	МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, РУДН Минздрава России г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3. Тел.: +7(916)811-95-51. E-mail: mnioi@mail.ru	19–20 ноября, 2 дня
Декабрь			
Региональная конференция	Сложные и нерешенные проблемы анестезии и интенсивной терапии в онкологии	МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, КГБУЗ «АКОД», г. Барнаул, Змеиногорский тракт, д. 110. Тел.: +7(903)144-59-99. E-mail: mnioi@mail.ru	Декабрь, 1 день

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ (ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ)



- С договором на публикацию статей, а также 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 электронной почте – rpmjournal@gmail.com;
 - через online форму на сайте журнала www.rpmj.ru;
 - по адресу: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3. Редакция журнала «Исследования и практика в медицине».

В журнале публикуются оригинальные и обзорные статьи по фундаментальным и прикладным вопросам в области медицинских и медико-биологических наук.

Не допускается направление в редакцию работ, уже опубликованных или отправленных в другие издания.

Все поступающие статьи рецензируются.

При направлении статьи в редакцию авторам следует заполнить и подписать бланк типового договора о передаче авторских прав на использование публикации редакцией (<http://www.rpmj.ru/rpmj/about/submissions>) и предоставить направительное письмо от организации, в которой работает автор.

1. Статья должна быть представлена в электронном виде. Шрифт – Times New Roman, размер – 14, интервал – 1,5. Текст статьи, включая резюме, информацию об авторах, список литературы, должны быть оформлены одним файлом, а каждый рисунок – отдельным.

Объем статей. Не более 20 страниц – для рубрики «Оригинальное исследование», 25 – «Обзор литературы», 12 – «Лекция», 10 – «Клиническое наблюдение».

2. **Оформление первой страницы** (сведения подаются на русском и английском языках).

- Название статьи. Должно быть кратким и информативным. В заглавии статьи не допускается использование сокращений и аббревиатур.

- Инициалы и фамилии всех авторов. Обязательно указывается, в каком учреждении работает автор.

- Полное название учреждения и его адрес.

3. **Резюме** является кратким и последовательным изложением материала статьи по основным разделам.

Резюме к оригинальным статьям должно быть структурированным (содержать разделы Цель, Материалы и методы, Результаты, Заключение). Объем текста резюме – в пределах 2000 знаков (для оригинальных), 600 знаков – для остальных рубрик.

Ключевые слова. Указать не менее 6 ключевых слов или фраз.

4. **Информация об авторах.** Указываются фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место работы всех (!) авторов. Отдельно следует выделить (значком *) автора, ответственного за связь с редакцией

и указать контактный e-mail и мобильный телефон.

5. **Дополнительная информация.**

- Конфликт интересов. Авторы должны раскрыть финансовые или другие существующие конфликты интересов, связанные с рукописью.

- Информация о финансировании. При наличии источника финансирования исследования необходимо его указать.

- Благодарности. Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи, но не являющимся ее авторами.

6. **Оформление списка литературы.** Ссылки в тексте статьи располагаются в квадратных скобках в порядке цитирования (не по алфавиту!).

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 30, в обзорах литературы – не более 60, в лекциях и других материалах – до 15.

- При ссылке на статьи из журналов указывают фамилии и инициалы авторов, название статьи, название журнала (название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine), год, том, номер выпуска, страницы.

- При ссылке на книжное издание – фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

- При ссылке на авторефераты диссертаций – фамилии и инициалы авторов, полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

- При ссылке на электронные источники – название сайта, электронный адрес цитируемого источника, дата обращения.

Второй список литературы (References) является полным аналогом списка литературы, в котором источники на русском языке должны быть представлены в романском алфавите (латинице) в таком качестве, чтобы эти ссылки могли быть учтены при изучении цитирования публикаций авторов и журналов.

Если у статьи есть официальный перевод названия, его нужно вставить вместо транслитерации!

Транслитерацию следует проводить в стандарте BSI (можно воспользоваться сайтом – <http://ru.translit.net/?account=bsi>).

7. Иллюстративный материал. Все таблицы и рисунки должны быть пронумерованы и иметь название. Ссылки на иллюстративный материал приводятся в тексте статьи в круглых скобках. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений на русском языке.

8. **Сокращения.** Единицы измерений даются в СИ. Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Ис-

пользование необщепринятых сокращений не допускается.

Все статьи принимаются к публикации **бесплатно**.

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

Редакция журнала «Исследования и практика в медицине»
125284, Москва, 2-й Боткинский проезд.3

Извещение	Форма №ПД-4 ООО «КВАЗАР» наименование получателя платежа 7720500514 ИНН получателя платежа 40702810338000098972 номер счета получателя платежа в ПАО «Сбербанк России» г. Москва БИК 044525225 наименование банка получателя платежа 30101810400000000225 Номер кор./сч. банка получателя платежа Исследования и практика в медицине № 4/2016 (подписка на журнал) наименование платежа Ф.И.О. плательщика Адрес плательщика Сумма платежа 2000 руб. 00 коп. Сумма платы за услуги руб. коп. Итого 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
Квитанция	Форма №ПД-4 ООО «КВАЗАР» наименование получателя платежа 7720500514 ИНН получателя платежа 40702810338000098972 номер счета получателя платежа в ПАО «Сбербанк России» г. Москва БИК 044525225 наименование банка получателя платежа 30101810400000000225 Номер кор./сч. банка получателя платежа Исследования и практика в медицине № 4/2016 (подписка на журнал) наименование платежа Ф.И.О. плательщика Адрес плательщика Сумма платежа 2000 руб. 00 коп. Сумма платы за услуги руб. коп. Итого 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



Ведущий поставщик дезинфицирующих средств, медицинского оборудования и расходных материалов в России.

Официальный дистрибьютор:

Johnson&Johnson, Schuelke&Mayr, Paul Hartmann, B.Braun, НПФ Винар, Росхим, Велт, а так же других производителей.

schülke 
Johnson & Johnson



Наша компания осуществляет комплексные поставки в клиники и медицинские учреждения по всей России. Гарантированно лучшие цены, высокое качество работы и оперативная логистика.



Мы ценим наших клиентов и всегда рады новому сотрудничеству!

ООО «М'АРС ИНТЕРНЕЙШНЛ»

Москва
ул. Новопоселковая д.6 корп.217

+7(495) 787-9309 (многоканальный)

Режим работы:
9:00—18:00 понедельник-пятница

Сайт:
M-ARS.RU



OPTIVISTA

Видеопроцессор EPK-i7010

PENTAX
MEDICAL

Уникальное сочетание оптического и цифрового улучшения качества изображения для совершенствования диагностики *in vivo*



Видеопроцессор PENTAX Medical OPTIVISTA EPK-i7010 совместно с новейшими эндоскопами серии i10 HD+ обеспечивает непревзойденное качество изображений. Будь то стандартная процедура или сложное вмешательство, видеопроцессор OPTIVISTA EPK-i7010 поможет достичь наилучших клинических результатов.

Помимо общепризнанных режимов i-scan, видеопроцессор OPTIVISTA EPK-i7010 теперь имеет функцию i-scan OE (оптическое улучшение качества изображений), что создает уникальную платформу, совмещающую достоинства как цифрового, так и оптического улучшения качества изображений. Эта уникальная комбинация дает дополнительную информацию для более точной диагностики *in vivo* за счет лучшей характеристики сосудистого рисунка и структуры слизистой.

Лучшее выявление

- Четкое изображение с высоким разрешением в сочетании с режимом визуализации i-scan и отличным освещением позволяет тщательно осмотреть слизистую и облегчает выявление патологических изменений.

Оптимизация диагностики *in vivo*

- Уникальная комбинация цифрового улучшения качества изображений (i-scan) и оптического усиления (i-scan OE) придает дополнительную уверенность при диагностике *in vivo* за счет лучшей характеристики сосудистого рисунка и структуры слизистой.

Мощная образовательная платформа

- Опция TwinMode отлично подходит для демонстрации правильной интерпретации изображений, полученных при эндоскопическом исследовании улучшенного качества, позволяя одновременно сравнивать параллельные эндоскопические изображения.
- Встроенная система аудио- и видеозаписи (HD+) позволяет получать и передавать последние научные данные из эндоскопического кабинета коллегам и экспертам.



Нексавар – первый удар в эффективной последовательной терапии метастатического почечно-клеточного рака!¹⁻⁵



 **Нексавар**

Нексавар (Nexavar). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: сорафениба тозилат – 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания). **Показания:** метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак, местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата, беременность и период кормления грудью, детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). **С осторожностью:** при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия. Развитие возможных нежелательных лекарственных реакций может потребовать временного прекращения и/или уменьшения дозы препарата Нексавар. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, сухость кожи, кожная сыпь, alopecia, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, запор, анорексия, артралгия, гипофосфатемия, увеличение активности липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в костях, боль в области опухоли, головная боль), снижение массы тела, инфекции, повышение температуры тела. Часто (от ≥1/10 до <1/10): лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, хроническая сердечная недостаточность, ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда, приливы, ринорея, дисфония, кератоакантома/плоскоклеточный рак кожи, эксфолиативный дерматит, акне, шелушение кожи, гиперкератоз, фолликулит, стоматит (включая сухость слизистой оболочки полости рта и глосситидию), диспепсия, дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс, периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия, депрессия, звон в ушах, миалгия, мышечные спазмы, почечная недостаточность, протеинурия, эректильная дисфункция; гипотиреоз, транзиторное повышение активности трансаминаз (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза), гипокальциемия, гипокалиемия, гипонатриемия, астеня, гриппоподобный синдром, воспаление слизистых оболочек. **Регистрационный номер:** ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 01.06.2015. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

1. C. Eichelberg et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European Urology 2015 available at www.sciencedirect.com. 2. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под редакцией: В.М. Моисеенко. – М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2015, стр. 284. 3. B. Escudier, C. Porta, M. Schmidinger et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii49–iii56, 2014. 4. NCCN Clinical guidelines in oncology. Kidney Cancer Version 3.2016. Retrieved at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf 5. Матвеев В.Б., Черняев В.А. Сорафениб – первый таргетный агент для лечения метастатического рака почки. Онкоурология. 2015;11(1):73-78. DOI:10.17650/1726-9776-2015-1-73-78