

ISSN: 2409-2231
ISSN: 2410-1893



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА
В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH'n PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 3. №4

2016

Москва / Moscow

увидеть невидимое...

SANO CHEMIA
Diagnostics International

www.sanochemia.de



Сканлюкс (Йопамидол)

Неионное, низкоосмолярное
контрастное средство
Раствор для инъекций
300 мг йода/мл,
370 мг йода/мл

LANCET

Официальный дистрибьютор в России ЗАО "Ланцет"
109147, г. Москва, ул. Воронцовская, д. 35Б, корп. 3
телефон: +7 495 646 56 65 | www.lancetpharm.ru

ОТ РЕДАКЦИИ



Редколлегия и редсовет, весь авторский коллектив журнала «Исследования и практика в медицине» искренне поздравляют главного редактора Андрея Дмитриевича Каприна с присвоением высокого почетного звания – Академика Российской академии наук! Итоги голосования на Общем собрании членов РАН 27–28 октября 2016 г. убедительно свидетельствуют о его высоком научном авторитете и большом личном вкладе в медицину. Благодаря огромной энергии и творческому потенциалу, энтузиазму, непререкаемому авторитету среди сотрудников и пациентов возглавляемый академиком А.Д.Каприным институт стал лидером в разработке новейших методов лечения онкологических заболеваний. Андрей Дмитриевич является не только практикующим врачом и директором института, но и инициатором создания современных методов диагностики и лечения. Под его руководством создана целая школа отечественной онкоурологии, написан ряд монографий и научных пособий, оказавших огромное влияние на развитие российской науки XXI века.

Наши поздравления – члену редакционного совета журнала Петру Витальевичу Глыбочко, который также удостоен высочайшего научного признания – избрания Академиком РАН! Ученый с мировым именем, выдающийся организатор здравоохранения, замечательный врач, ректор крупнейшего медицинского вуза, воспитавший целую плеяду профессионалов, опытных клиницистов, которые работают во всех уголках России.

Благодаря активной деятельности таких выдающихся ученых наш журнал, которому исполнилось уже 2 года, стремительно развивается, публикуя новейшую информацию во всех областях практической медицины. Уже достигнут уровень ВАК, и мы надеемся, что журнал еще выше поднимет свой статус и станет лидером среди периодических медицинских изданий страны.

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,
Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
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

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

Sergey K. Yarovoi,
Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia

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

EDITORIAL COUNCIL

Petr V. Glybochko,
Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
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

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

31/2, 1 Vladimirskaya,
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

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



Printed by «P-Center»
13, Akademika Koroljova,
129515, Moscow, Russia
Submitted for publication 01.12.2016

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.
академик РАН, д.м.н., проф.,
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

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
Яровой С.К.,
д.м.н., Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Глыбочко П.В.,
академик 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
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.

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 01.12.2016

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.



www.rpmj.ru

ORIGINAL ARTICLES

Oncology

A multicentre study of assessing the effectiveness of salvaging lymphadenectomy in patients with prostate cancer with disease progression after the radical treatment

B.Y.Alekseev, K.M.Nyushko, S.A.Reva, A.K.Nosov, D.G.Prokhorov, T.T.Andabekov, A.A.Krashennnikov, E.Y.Safronova, A.S.Kalpinskiy, M.A.Gusniev, A.D.Kaprin

..... 8

The results of surgical treatment of patients with adrenal tumors

A.A.Kostin, N.V.Vorobyev, A.O.Tolkachev, A.G.Muradyan, S.V.Popov

..... 19

Health Organization

Problems of the organization of pregravid preparation and management of pregnancy in women with recurrent miscarriage in the structure of primary health care

E.A.Vartanyan, O.V.Gridnev, A.V.Belostotskiy, E.V.Pesennikova

..... 27

REVIEWS

Official medications for anti-tumor gene therapy

E.R.Nemtsova, O.A.Bezborodova, R.I.Yakubovskaya, A.D.Kaprin

..... 33

Hydrodissection for preservation of neurovascular bundle during radical prostatectomy

H.S.Gevorgyan, A.A.Kostin, N.V.Vorobyev, P.V.Shegai

..... 44

CLINICAL AND
LABORATORY
OBSERVATIONS

Organization of integrative care for patients with oncopathology

G.S.Alekseeva, O.B.Shchitikova

..... 52

Perioperative prophylaxis of venous thromboembolism in routine oncosurgery

V.E.Khoronenko, V.I.Chissov, P.A.Suvorin, D.S.Baskakov

..... 61

HEALTH
ORGANIZATION

Assessment of the quality of accounting of deaths of patients with malignant neoplasms in Russia

G.V.Petrova, V.V.Starinskiy, O.P.Gretsova

..... 70

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Онкология

Мультицентровое исследование по оценке эффективности салыважной лимфаденэктомии у больных раком предстательной железы с прогрессированием заболевания после проведенного радикального лечения

Б.Я.Алексеев, К.М.Нюшко, С.А.Рева, А.К.Носов, Д.Г.Прохоров, Т.Т.Андабеков, А.А.Крашенинников, Е.Ю.Сафронова, А.С.Каппинский, М.А.Гусниев, А.Д.Каприн

..... 8

Результаты хирургического лечения больных опухолями надпочечников

А.А.Костин, Н.В.Воробьев, А.О.Толкачев, А.Г.Мурадян, С.В.Попов

..... 19

Организация здравоохранения

Проблемы организации предгравидарной подготовки и ведения беременности у женщин с привычным невынашиванием в структуре первичной медико-санитарной помощи

Э.А.Вартанян, О.В.Гриднев, А.В.Белостоцкий, Е.В.Песенникова

..... 27

ОБЗОРЫ

Генно-терапевтические препараты в онкологии: современное состояние

Е.Р.Немцова, О.А.Безбородова, Р.И.Якубовская, А.Д.Каприн

..... 33

Водоструйная диссекция в хирургии рака предстательной железы.

Современное состояние проблемы

Г.С.Геворгян, А.А.Костин, Н.В.Воробьев, П.В.Шегай

..... 44

ОБМЕН ОПЫТОМ

Организация интегративной помощи пациентам с онкопатологией

Г.С.Алексеева, О.Б.Щитикова

..... 52

Периоперационная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в плановой онкохирургии

В.Э.Хороненко, В.И.Чиссов, П.А.Суворин, Д.С.Баскаков

..... 61

ОРГАНИЗАЦИЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Оценка качества учета умерших больных со злокачественными новообразованиями в России

Г.В.Петрова, В.В.Старинский, О.П.Грецова

..... 70

МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ САЛЬВАЖНОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ



Б.Я.Алексеев¹, К.М.Нюшко¹, С.А.Рева², А.К.Носов², Д.Г.Прохоров³, Т.Т.Андабеков³, А.А.Крашенинников¹, Е.Ю.Сафронова¹, А.С.Калпинский¹, М.А.Гусниев¹, А.Д.Каприн¹

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

² ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

³ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

РЕЗЮМЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии по причине сохраняющихся высоких показателей заболеваемости данной патологией. Основными методами радикального лечения больных локализованным и местно-распространенным РПЖ являются радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия – дистанционная (ДЛТ) или брахитерапия. Тем не менее частота биохимического маркерного прогрессирования заболевания после проведения радикальных методов терапии остается высокой и достигает 27–53%. При этом крайне важным является поиск опухолевого очага, приводящего к повышению маркера. У больных с появлением отдаленных метастазов единственным общепринятым методом до настоящего времени являлась паллиативная гормональная терапия (ГТ). Тем не менее, у значительного числа пациентов маркерный рецидив может быть ассоциирован с так называемым олиго-метастатическим прогрессированием заболевания, при котором количество выявленных метастатических очагов минимально. Как показывают результаты исследований, применение хирургического или лучевого методов лечения у отобранных пациентов данной когорты позволяет существенно увеличить продолжительность времени до назначения ГТ, а в ряде случаев полностью отказаться от ее проведения.

Цель исследования. Оценить результаты спасительной тазовой лимфаденэктомии у больных РПЖ с прогрессированием заболевания после радикальных методов терапии.

Пациенты и методы. В статье обобщены результаты хирургического лечения больных, которым выполнена спасительная лимфаденэктомия (СЛАЭ) по поводу олиго-метастатического лимфогенного прогрессирования РПЖ после проведенного лечения в 3 центрах – МНИОИ им. П. А. Герцена, филиале НМИРЦ; НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова и ФГБУ РНЦРХТ МЗ РФ. В данном многоцентровом исследовании оценены непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения 57 пациентов.

Результаты. Результаты исследования показали высокую эффективность методики спасительной тазовой лимфаденэктомии у больных РПЖ с прогрессированием заболевания после радикального лечения. Так, ответ на проведенную терапию в виде снижения уровня маркера отмечен у 47 (82,5%) больных. Снижение уровня ПСА $\geq 50\%$ от исходного значения через месяц после операции зарегистрировано у 38 (66,7%) больных. Полный ответ в виде снижения маркера $\leq 0,2$ нг/мл отмечен у 13 (22,8%) больных. За всю медиану периода наблюдения 12 мес больные с полным ответом на терапию не получали никакого гормонального лечения.

Заключение. Спасительная тазовая лимфаденэктомия является эффективным методом терапии больных с наличием лимфогенного прогрессирования РПЖ после проведенного радикального лечения, демонстрирующим удовлетворительные онкологические результаты. У значительного контингента больных СЛАЭ ассоциирована с хорошим ответом на терапию в виде снижения уровня ПСА и длительным безрецидивным периодом. У ряда пациентов удаление лимфогенных метастазов позволяет отсрочить или отказаться от проведения ГТ и надеяться на увеличение показателей общей выживаемости больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

рак предстательной железы, олигометастазы, лимфогенное прогрессирование, спасительная сальважная лимфаденэктомия, непосредственные и отдаленные результаты лечения, многоцентровое исследование

Оформление ссылки для цитирования статьи: Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Рева С.А., Носов А.К., Прохоров Д.Г., Андабеков Т.Т., Крашенинников А.А., Сафронова Е.Ю., Калпинский А.С., Гусниев М.А., Каприн А.Д. Мультицентровое исследование по оценке эффективности сальважной лимфаденэктомии у больных раком предстательной железы с прогрессированием заболевания после проведенного радикального лечения. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(4): 8-18. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-4-1

Для корреспонденции

Нюшко Кирилл Михайлович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; E-mail: kirandja@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 01.10.2016 г., принята к печати 01.12.2016 г.

A MULTICENTRE STUDY OF ASSESSING THE EFFECTIVENESS OF SALVAGING LYMPHADENECTOMY IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER WITH DISEASE PROGRESSION AFTER THE RADICAL TREATMENT

B.Y.Alekseev¹, K.M.Nyushko¹, S.A.Reva², A.K.Nosov², D.G.Prokhorov³, T.T.Andabekov³, A.A.Krashennnikov¹, E.Y.Safronova¹, A.S.Kalpinskiy¹, M.A.Gusniev¹, A.D.Kaprin¹

¹ 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;

² FSBO «N. Petrov Research Institute of Oncology» of Ministry of Health, 68, ul. Leningradskaya, pos. Pesochnyi, Saint Petersburg, 197758, Russia;

³ FBSO «Russian scientific center of radiology and surgical technologies» of Ministry of Health, 70, ul. Leningradskaya, pos. Pesochnyi, Saint Petersburg, 197758, Russia

ABSTRACT

Prostate cancer (PC) is one of the most urgent problems of modern oncology because of the continuing high incidence of this pathology. The main methods of radical treatment of patients with localized and locally advanced prostate cancer are radical prostatectomy (RP) and radiotherapy – remote (RRT) or brachytherapy. However, the frequency of biochemical markers of disease progression after curative treatment is high and reaches up to 27–53%. It is extremely important to find the tumor lesion that leads to the increase of the marker. The palliative hormone therapy (PHT) was the only accepted method in patients with occurrence of distant metastases in recent time. However, a significant number of patients relapse marker may be associated with the so-called oligo-metastatic disease progression, in which the number of detected metastatic lesions is minimal. As the results of the research, the use of surgical or radiological treatment in selected patients of this cohort can significantly increase the length of time prior to the appointment of HT, and in some cases completely abandon its holding.

Purpose. To evaluate the results of the saving pelvic lymphadenectomy in patients with prostate cancer with disease progression after radical therapies.

Patients and methods. The article summarizes the results of surgical treatment of patients who have undergone life-saving lymphadenectomy about oligo-nodal metastatic progression of prostate cancer after treatment in 3 centers – P. Hertsen MORI, the branch of NMRC; N. Petrov Research Institute of Oncology and Russian scientific center of radiology and surgical technologies. In this multicenter study they evaluated the immediate and remote results of surgical treatment of 57 patients.

Results. The results performed the high efficiency of the method of the saving pelvic lymphadenectomy in patients with prostate cancer with disease progression after radical treatment. So, response to therapy and reduction in the marker level was observed in 47 (82.5%) patients. The decline in PSA level $\geq 50\%$ from initial level in a month after the operation was in 38 (66.7%) patients. A complete answer in the form of lower marker ≤ 0.2 ng/ml was observed in 13 (22.8%) patients. For the entire median follow-up period of 12 months, patients with complete response to therapy had received any hormonal treatment.

Conclusion. The saving pelvic lymphadenectomy is an effective method for the treatment of patients with the presence of lymphogenic progression of prostate cancer after a radical treatment with satisfactory oncological results. A significant contingent of patients, SLE is associated with good response to therapy and reduction in PSA levels and long disease-free period. In some patients the removal of nodal metastases allows to postpone or to abandon the HT and hope to increase overall survival of patients.

KEYWORDS:

prostate cancer, oligometastasis, nodal progression, the saving salvaging lymph node dissection, immediate and long-term results of treatment, multi-center study

For citation: Alekseev B.Y., Nyushko K.M., Reva S.A., Nosov A.K., Prokhorov D.G., Andabekov T.T., Krashennnikov A.A., Safronova E.Y., Kalpinskiy A.S., Gusniev M.A., Kaprin A.D. A multicentre study of assessing the effectiveness of salvaging lymphadenectomy in patients with prostate cancer with disease progression after the radical treatment (Research'n Practical Medicine Journal). 2016; 3(4): 8-18. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-4-1

For correspondence:

Kirill M. Nyushko, PhD, leading researcher of oncological department, 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: kirandja@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

Information about funding

No funding of this work has been held.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России и составляет 14,3% [1]. У мужчин в возрасте старше 60 лет этот показатель увеличивается до 18,5%. В 2014 г. в России выявлено 37 168 новых случаев РПЖ, при этом средний возраст мужчин с впервые выявленным РПЖ составил 64,4 лет (в 2003 г. данный показатель был несколько выше – 70,4 лет). Стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в 2014 г. в России составил 39,38 на 100 тысяч мужского населения. При среднегодовом темпе прироста 7,11%, прирост заболеваемости РПЖ с 2004 по 2014 гг. составил 116,68%. В 2014 г. по сравнению с 2004 г. у мужчин на фоне значительного снижения стандартизованного показателя смертности (–12,3%) от всех злокачественных новообразований идет нарастание показателя смертности от злокачественных опухолей предстательной железы (26,2%). Так, у мужчин 60–69 лет РПЖ является причиной смерти в 6,2% случаев, а в возрастной группе >70 лет достигает 14,16%, занимая второе место после опухолей трахеи, бронхов и легкого [1]. Таким образом, РПЖ является одной из наиболее актуальных проблем в онкологии на сегодняшний день.

Хирургическое или лучевое лечение являются основными методами терапии больных локализованным и местно-распространенным РПЖ. Тем не менее, рецидив или прогрессирование заболевания после проведенных радикальных методов терапии наблюдается достаточно часто. Так, биохимический рецидив после хирургического лечения развивается у 27–53% больных [2–5]. Клиническая прогрессия заболевания в виде появления отдаленных метастазов имеет место только у трети больных с биохимическим рецидивом [6]. Лечение данной категории пациентов требует индивидуализированного подхода в зависимости от распространенности метастатического процесса. Метастатический РПЖ – это гетерогенное заболевание, включающее подгруппу больных как с минимальным метастатическим поражением (так называемый олиго-метастатический процесс), так и подгруппу больных с обширным метастатическим поражением. Рутинные методы лучевой диагностики, применяемые в клинической практике, такие как остеосцинтиграфия, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная и компьютерная томография, обладают недостаточно высокой чувствительностью и специфичностью, особенно при обнаружении минимальных опухолевых изменений, проявляющихся незначительным повышением простатического специфического антигена (ПСА). Так, при использовании остеосцинтиграфии число больных с ≤ 5 определяемыми очагами поражения составляет только 41%. При использовании компьютерной томографии (КТ) у 73% больных выявляют >3 метастазов с медианой ПСА ≥ 25 нг/мл [7, 8]. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ/КТ) является относительно новым методом лучевой диагностики, который позволяет с высокой точностью верифицировать метастазы небольших размеров даже при низком уровне ПСА. Наибольшее распространение в диагностике рецидива РПЖ получили радиофармпрепараты на основе холина, меченные позитрон-излучающими радионуклидами углеродом-11 или фтором-18 [9].

В последнее время в клиническую практику введены методы, основанные на использовании изотопа галлия, а также ПЭТ с простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА) [10–13], которые активно внедряются в ряде стран Европы и США. Тем не менее, данные методы доступны не во всех клиниках из-за высокой стоимости исследования. В Российской Федерации на сегодняшний день единственными доступными методами диагностики с использованием ПЭТ-исследования являются методики, основанные на использовании холина и 11 С-глюкозы.

В мире накоплен обширный опыт хирургического лечения больных с олигометастатическим прогрессированием РПЖ после проведенных радикальных методов терапии. Основным показанием к применению данного метода терапии является наличие лимфогенного прогрессирования заболевания, т.е. наличие метастазов в лимфатических узлах (ЛУ). Одним из первых наиболее крупных исследований, оценивших результаты хирургического лечения данной когорты пациентов, явилась работа Rigatti с соавт., в которой проанализированы результаты лечения 72 больных РПЖ с биохимическим рецидивом после РПЭ и метастатическим поражением ЛУ по данным ПЭТ/КТ с 11 С-холином [14]. У всех больных исключили наличие местного рецидива и отдаленных метастазов. Средний уровень и медиана ПСА составили 3,7 и 1,5 нг/мл соответственно. Всем больным выполнили спасительную лимфаденэктомию (СЛАЭ), объем которой зависел от локализации очагов накопления при ПЭТ/КТ (расширенная тазовая лимфаденэктомия (рТЛАЭ) – 47 (65,3%), забрюшинная СЛАЭ – 12 (16,7%) либо их комбинация – 13 (18%) больных). Среднее количество и медиана удаленных ЛУ составили соответственно 30,6 (4–87) и 29. Частота выявления метастазов в ЛУ: медиана – 2, среднее количество – 9,8. У 60 (83,3%) из 72 больных гистологически подтверждено наличие метастазов в ЛУ. У 41 (56,9%) больного на 40-й день после операции уровень ПСА составил $<0,2$ нг/мл. Немедленная адъювантная ГТ рекомендована 13 (31,7%) больным, 28 оставались под динамическим наблюдением. Биохимический рецидив развился у 24 больных из 28, что потребовало также проведения ГТ, т.е. только четверо больных за период наблюдения не получили гормонального лечения, показатель 5-летней биохимической безрецидивной выживаемости составил 19%. Показатели 5-летней выживаемости без клинического прогрессирования и опухолево-специфической выживаемости (ОСВ) составили 34 и 75% соответственно. При анализе выявлены факторы, неблагоприятно влияющие на выживаемость: ПСА >4 нг/мл до СЛАЭ, отсутствие снижения ПСА $<0,2$ нг/мл после операции, наличие метастазов в забрюшинных ЛУ. Независимыми предикторами клинического прогрессирования явились ПСА >4 нг/мл, наличие накопления препарата в забрюшинных ЛУ по данным ПЭТ-КТ, а также метастатическое поражение забрюшинных ЛУ по данным гистологического исследования.

Jilg с соавт. оценили результаты хирургического лечения 52 больных, которым провели первичную терапию по поводу РПЖ [15]. Средний уровень и медиана предоперационного ПСА составили соответственно 3,9 и 1,1 нг/мл. Среднее число и медиана удаленных ЛУ после спасительной

ТЛАЭ составили 23,3 и 17 соответственно. Среднее число и медиана метастазов в ЛУ: 9,7 и 4 соответственно. Критерием полного биохимического ответа после ТЛАЭ считали снижение ПСА <0,2 нг/мл. Полный ПСА-ответ достигнут у 24 из 52 больных (46%). У 27 из 52 больных (52%) применяли лучевую терапию после спасительной ТЛАЭ. В зону облучения включали анатомическую область, в которой были выявлены метастазы в ЛУ, подтвержденные гистологически. Медиана наблюдения за больными составила 35,5 месяцев. В группе 24 больных со снижением ПСА <0,2 нг/мл после спасительной ТЛАЭ показатель безрецидивной биохимической выживаемости в течение 12 месяцев составил 71,8%. В общей группе (52 больных) пятилетняя выживаемость без прогрессирования составила 26%, опухолево-специфическая выживаемость за 5 лет наблюдения составила 78%.

Tilki с соавт. провели ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 58 больных РПЖ, которым выполняли спасительную ТЛАЭ с 2005 по 2012 гг. [16]. Всем больным после первичного лечения выполняли ПЭТ-КТ с ¹⁸F-холином в связи с повышением уровня ПСА, при этом патологическое накопление препарата наблюдалось, по крайней мере, в 1 ЛУ. У 4 больных накопление препарата выявлено также в ложе предстательной железы, у двух, помимо изменений в ЛУ, диагностированы солитарные очаги в костях (признаны неспецифическими изменениями). Всем больным выполняли рТЛАЭ и/или забрюшинную лимфодиссекцию при наличии измененных ЛУ в данной зоне по результатам ПЭТ/КТ. 23 (39,7%) больным выполнили только рТЛАЭ, 3 (5,2%) только забрюшинную СЛАЭ и 32 (55,2%) подверглись рТЛАЭ и забрюшинной СЛАЭ. Среднее число удаленных ЛУ составило 19 (1–88). У 45 (77,6%) пациентов выявлены метастазы в ЛУ при плановом гистологическом исследовании, среднее число метастазов – 6. Из 36 больных с предоперационным уровнем ПСА >4 нг/мл у 31 (86%) наличие метастазов подтверждено гистологически. У пациентов с уровнем ПСА до операции <4 нг/мл только в 14 случаях выявлены метастазы в ЛУ после СЛАЭ (среднее число метастазов – 3). 39 (67,2%) больных получили адъювантную ГТ после СЛАЭ. Ответ на лечение трактовали как снижение уровня ПСА менее 0,2 нг/мл на 40-й день после операции. Медиана наблюдения составила 39 месяцев. ПСА-ответ отмечен у 13 (22,4%) пациентов. Только у одного больного за все время наблюдения не выявлено последующего повышения уровня маркера за весь период наблюдения. Клиническое прогрессирование опухолевого процесса диагностировано у 25 больных (48,1%). 6 (10,3%) больных умерли от прогрессирования РПЖ (все больные с наличием метастазов в других органах, кроме ЛУ по данным ПЭТ-КТ до операции). Показатель 5-летней ОСВ составил 71,1%. Факторами, достоверно увеличивающими ОСВ, явились уровень ПСА <4 нг/мл, отсутствие экстра-лимфатических очагов при ПЭТ-КТ и метастатическое поражение ≤2 ЛУ.

В исследовании Winter с соавт. оценены результаты СЛАЭ у 13 больных РПЖ с метастазами в ЛУ после первичного лечения [17]. Медиана ПСА до операции составила 1,64 нг/мл. Всем пациентам выполнили ПЭТ/КТ, по данным которого определяли патологическое накопление препарата в ЛУ. Лимфаденэктомию проводили в области патологического накопления препарата по данным выполненного

до операции ПЭТ/КТ. У 11 из 13 больных метастазы в ЛУ подтверждены гистологически. 13 из 16 ЛУ, трактованных при ПЭТ/КТ как метастазы, гистологически подтверждено наличие опухолевых клеток в ЛУ. У 10 пациентов из 11 зарегистрирован ПСА-ответ после операции, т.е. снижение ПСА <0,2 нг/мл без проведения ГТ. У троих больных достигнута полная ремиссия в течение всего периода наблюдения без адъювантной терапии после выполненной СЛАЭ (медиана наблюдения 72 месяца).

Suardi с соавт. объединили опыт 5 медицинских центров, проанализировав результаты лечения 162 больных с рецидивом РПЖ после первичной радикальной терапии и наличием метастазов в ЛУ по данным ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином [18, 19]. Средний уровень и медиана предоперационного ПСА составили соответственно 3,6 и 1,9 нг/мл. Средняя продолжительность периода наблюдения до развития биохимического рецидива составила 29,2 месяца. Среднее число и медиана удаленных ЛУ составили 25 и 20 соответственно. По объему лимфодиссекции больные распределены следующим образом: тазовая ЛАЭ у 76 (46,9%) больных, забрюшинная СЛАЭ выполнена 2 (1,2%) пациентам и 84 (51,9%) больным выполнили тазовую и забрюшинную СЛАЭ одновременно. Метастатическое поражение ЛУ подтверждено гистологически у 132 (81,4%) больных. Среднее число и медиана диагностированных метастазов в ЛУ составили 6,1 и 2 соответственно. У 66 (40,7%) больных после спасительной ТЛАЭ отмечен полный биохимический ответ в течение 40 месяцев последующего наблюдения. В данной группе больных показатели 3-и 5-летней безрецидивной биохимической выживаемости составили соответственно 59% и 40%. У 11 больных в течение 5 лет наблюдения не зарегистрировано биохимического рецидива без проведения ГТ. По данным мультивариантного регрессионного анализа по Коксу, только количество метастазов в ЛУ (≤2 метастазов) и наличие полного биохимического ответа (снижение ПСА <0,2 нг/мл) после СЛАЭ явились независимыми благоприятными факторами прогноза.

Таким образом, стандарты лечебной концепции у больных РПЖ с единичными метастазами после первичного лечения могут быть пересмотрены в ближайшее время. СЛАЭ может быть эффективно применена у тщательно отобранных больных с лимфогенным прогрессированием РПЖ после радикального лечения. В статье представлен опыт 3 центров Российской Федерации по применению СЛАЭ у больных с лимфогенным прогрессированием РПЖ после радикального лечения.

Цель исследования – оценить результаты СЛАЭ у больных РПЖ с прогрессированием заболевания после радикальных методов терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе 3 центров – МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал НМИРЦ; НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и ФГБУ РНЦРХТ МЗ РФ. Всего в исследование включены 57 больных с биохимическим прогрессированием после проведенного радикального лечения и подтвержденными единичными метастазами в ЛУ, по данным ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином: 22 (38,6%) больным ле-

чение выполнено в МНИОИ им. П. А. Герцена, 24 (42,1%) – в ФГБУ РНЦРХТ МЗ РФ и 11 (19,3%) больным – в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Первичное радикальное лечение проводилось пациентам в различных лечебных учреждениях. Олигометастатическое лимфогенное прогрессирование заболевания подтверждено у всех больных по данным ПЭТ/КТ с 11 С-холином: у всех больных выявлены метастатические ЛУ при отсутствии данных за наличие метастазов другой локализации и местного рецидива заболевания. В большинстве случаев метастазы в ЛУ выявлены после проведенного ранее хирургического лечения – 44 (77,2%) больных; прогрессирование после дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) отмечено у 7 (12,3%) пациентов, после брахитерапии – у 4 (7%) больных. После применения фокальных методов терапии (HIFU или криотерапии) лимфогенное прогрессирование РПЖ при отсутствии данных за местный рецидив, по данным ПЭТ/КТ, отмечено у 2 (3,5%) больных (рис. 1). Инициальная характеристика пациентов до первичного лечения представлена в таблице 1. Средний возраст больных на момент выполнения СЛАЭ составил $63,2 \pm 6,9$ года (54–74 года), средний уровень ПСА перед СЛАЭ составил $6,6 \pm 5,8$ (0,6–16,4) нг/мл, медиана уровня ПСА – 2,5 нг/мл. Среднее время от инициальной

терапии до СЛАЭ составило $23,6 \pm 26,4$ (9–142) мес.

При подгрупповом анализе больных, оперированных в 3 центрах, достоверных различий по основным клиническим факторам прогноза до проведения первичного лечения (уровню инициального ПСА, дифференцировке опухоли по шкале Глисона по данным биопсии, клинической стадии до проведения инициальной терапии) отмечено не было, $p > 0,05$. Процент позитивных биоптатов как прогностический фактор оценен только у 22 больных, оперированных в МНИОИ им. П. А. Герцена, среднее значение которого в данной подгруппе пациентов составило $73,6 \pm 30,3\%$ (20–100%). Достоверных различий по уровню ПСА перед СЛАЭ в подгруппах больных, оперированных в разных 3 центрах, также не отмечено (рис. 2).

У всех больных наличие метастазов в ЛУ при отсутствии данных за местный рецидив или метастазы в других органах подтверждено по данным ПЭТ/КТ с холином. На рисунках 3 и 4 представлены снимки ПЭТ/КТ с холином больных, включенных в исследование.

Медиана метастатических ЛУ, выявленных по данным ПЭТ/КТ до СЛАЭ, составила 3 (диагностировано от 1 до 7 метастазов). В исследование включали только больных с локализацией измененных ЛУ в полости малого

Таблица 1. Характеристика больных до проведения инициальной терапии
Table 1. Characteristics of patients before conducting initial therapy

Средний уровень ПСА	$22,1 \pm 18,3$ (5,6–114)
Категория cT	
T1c–T2c	20 (35,1%)
T3a–T4	37 (64,9%)
Дифференцировка опухоли по шкале Глисона по данным биопсии	
Глисон ≤ 6	25 (43,9%)
Глисон 7 (3 + 4)	13 (22,8%)
Глисон 7 (4 + 3)	9 (15,8%)
Глисон 8–10	10 (17,5%)

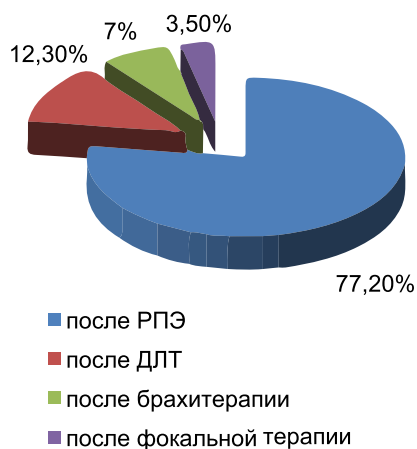


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от вида проведенной инициальной терапии.

Fig. 1. The distribution of the patients depending on the species of the initial therapy.

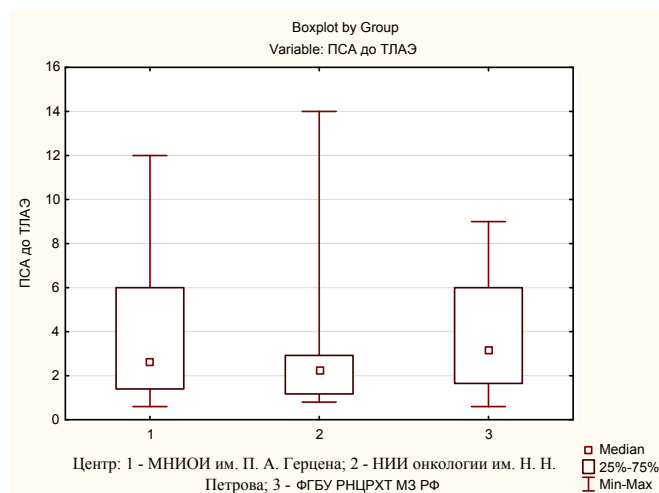


Рис. 2. Медианы уровня ПСА перед СЛАЭ у больных в 3 различных центрах.

Fig. 2. The median of PSA level before SLAE in patients of 3 different centers.

таза, не выше уровня бифуркации аорты. Всем больным, включенным в исследование в трех центрах, выполнена расширенная ТЛАЭ открытым или лапароскопическим доступом с удалением метастатически измененных ЛУ, выявленных по данным ПЭТ/КТ с холином. Кроме того, произведено удаление ЛУ из всех зон в полости малого таза, вне зависимости от локализации метастазов (рис. 5–8).

После выполненной СЛАЭ все больные были оставлены под строгое динамическое наблюдение. Через месяц после выполненной операции всем больным определяли уровень ПСА. При выявленном снижении уровня ПСА за больным продолжали активно наблюдать без назначения дополни-

тельной лекарственной терапии. ГТ рекомендовали только при выявлении признаков прогрессирования заболевания или росте ПСА. Полную ремиссию заболевания трактовали как снижение уровня ПСА $\leq 0,2$ нг/мл после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным планового морфологического исследования медиана удаленных ЛУ составила 16 (от 3 до 40). Метастазы в удаленных ЛУ выявлены у 53 (93%) больных. Следует отметить, что у ряда больных при плановом морфологическом исследовании материала после расширенной СЛАЭ выявлены дополнительные метастазы в ЛУ, которые не были определены по данным предоперационной ПЭТ/КТ. Так, дополнительные метастазы в ЛУ выявлены у 24 из 53 (45,3%) больных. Медиана выявленных при рутинном морфологическом исследовании метастазов составила 3 (от 1 до 22 метастазов). У 4 (7%) больных в удаленных ЛУ метастазов при плановом морфологическом исследовании выявлено не было, данным пациентам в связи с сохраняющимся высоким уровнем ПСА после операции рекомендовано проведение ГТ. Данная группа больных исключена из анализа выживаемости.

Среднее время наблюдения за больными в общей группе пациентов составило $16,8 \pm 12,3$ мес, медиана – 12 мес (от 6 до 48 мес). При подгрупповом анализе отмечены достоверные различия времени наблюдения в подгруппах пациентов, оперированных в разных центрах. Так, среднее время наблюдения за больными, оперированными в МНИОИ им. П.А. Герцена, составило $23,5 \pm 15,9$ мес (6–48 мес), прооперированных в НИИ онкологии имени Н. Н. Петрова – $8,7 \pm 2,5$ мес (6–12 мес), в ФГБУ РНЦРХТ – $12,6 \pm 3,6$ мес (6–18 мес), $p = 0,0056$. Таким образом, длительность периода наблюдения достоверно отличалась в 3 центрах, что, вероятно, связано с различной давностью выполненных операций в центрах (рис. 9).

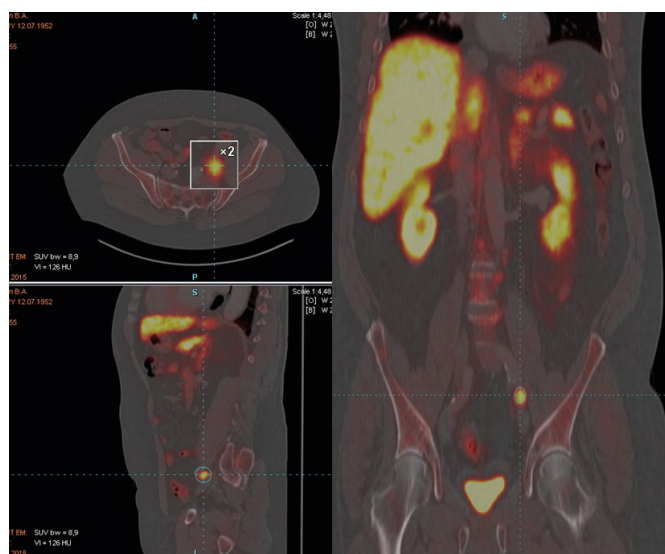


Рис. 3. ПЭТ/КТ больного Б., 62 лет с лимфогенным прогрессированием заболевания после РПЭ от 09.2011 года.

Fig. 3. PET/CT of patient B., 62 years, with nodal progression of disease after RPE at 09.2011.

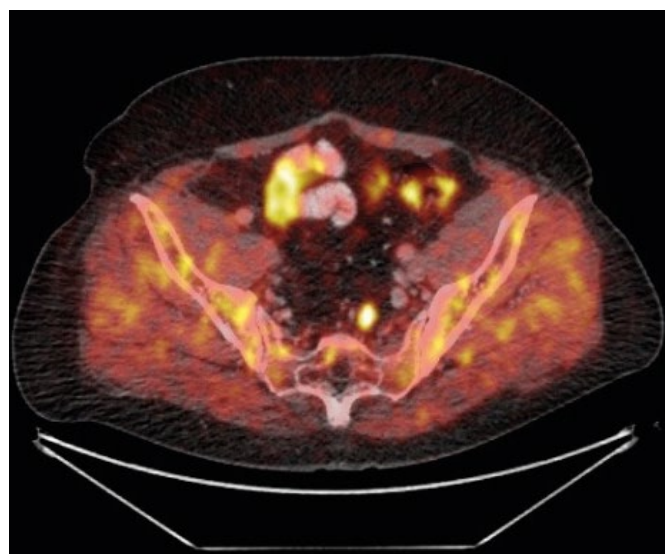


Рис. 4. ПЭТ/КТ больного Г., 57 лет с лимфогенным прогрессированием заболевания после РПЭ от 03.2011 года.

Fig. 4. PET/CT of patient G., 57 years, with nodal progression of disease after RPE at 03.2011.

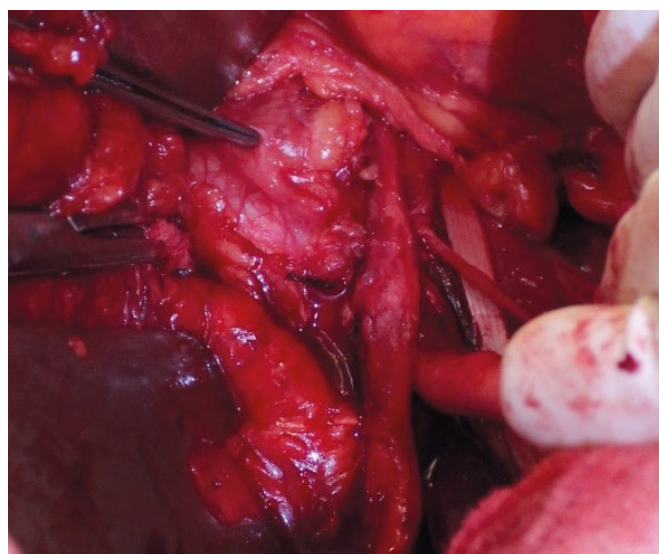


Рис. 5. Метастаз, локализующийся в проекции общих подвздошных сосудов слева.

Fig. 5. Metastasis localized in the projection of the common iliac vessels on the left.

При оценке динамики уровня ПСА через месяц после выполненной СЛАЭ ответ на проведенную терапию в виде снижения уровня маркера отмечен у 47 (82,5%) больных. У 10 (17,5%) больных отмечена стабилизация или рост ПСА. Динамика ПСА через месяц после выполненной СЛАЭ представлена на рисунке 10. Как видно из графика, снижение уровня ПСА $\geq 50\%$ от исходного значения, установленного при выявлении биохимического прогрессирования заболевания до выполнения СЛАЭ, через месяц после операции зарегистрировано у 38 (66,7%) больных. Полный ответ в виде снижения маркера $\leq 0,2$ нг/мл отмечен у 13 (22,8%) больных.

Из графика видно, что у большинства больных, которым выполнена СЛАЭ, отмечено значительное снижение уровня ПСА, зарегистрированное через 1 месяц после операции. Выполнение рутинной расширенной СЛАЭ с удалением не только верифицированных при ПЭТ/КТ метастазов, но и всех резидуальных ЛУ из полости малого таза было ассоциировано с хорошим биохимическим ответом у большинства пациентов, включенных в исследование. Отсутствие эффекта от терапии и рост маркера отмечены у 10 (17,5%) больных, из которых у 4 (7%) не выявлено метастазов в удаленных ЛУ и у 6 пациентов с обширным метастатическим поражением ЛУ. Вероятно, отсутствие по-

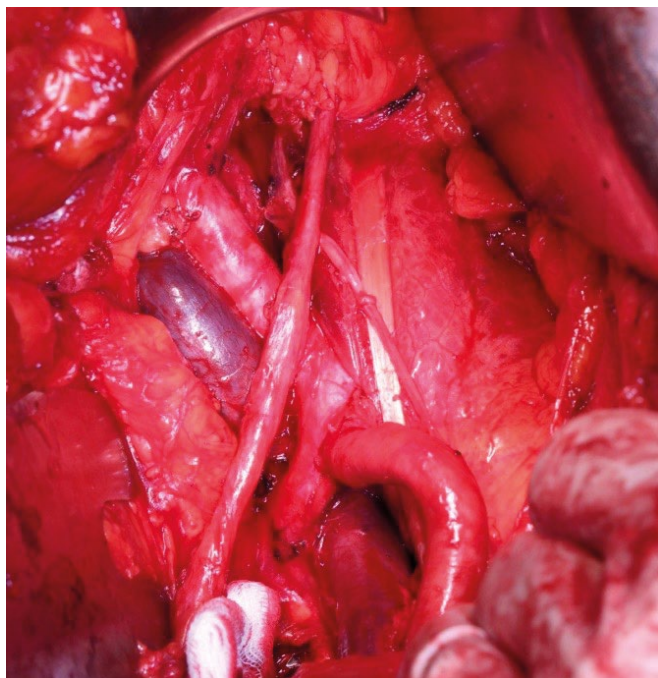


Рис. 6. Вид операционного поля после выполненной расширенной СЛАЭ.

Fig. 6. View of operating field after extended SLAE.

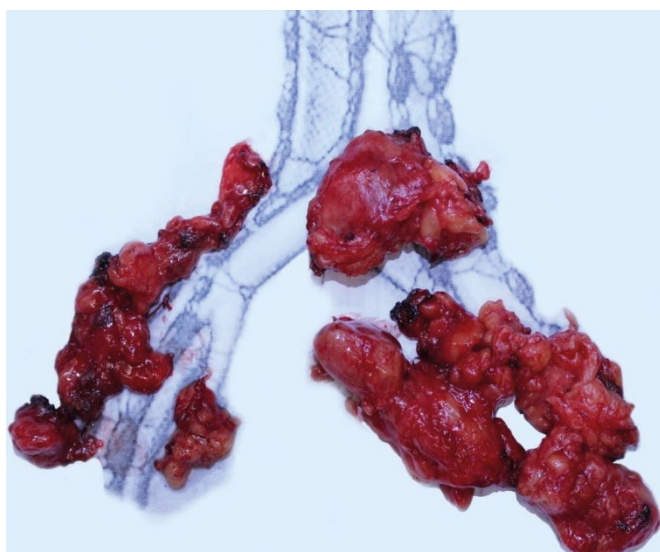
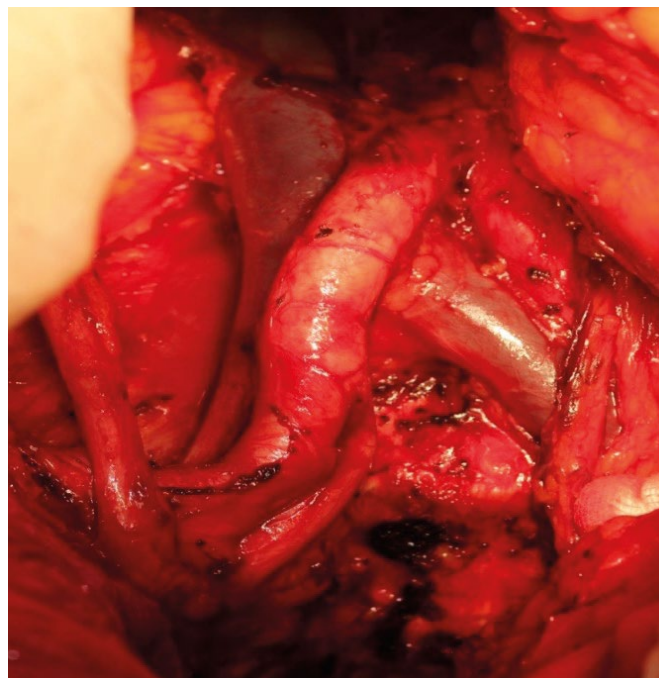


Рис. 7. Макропрепарат и схема границ лимфодиссекции.

Fig. 7. Macroscopic specimens and the delineation of the boundaries of lymph node dissection.

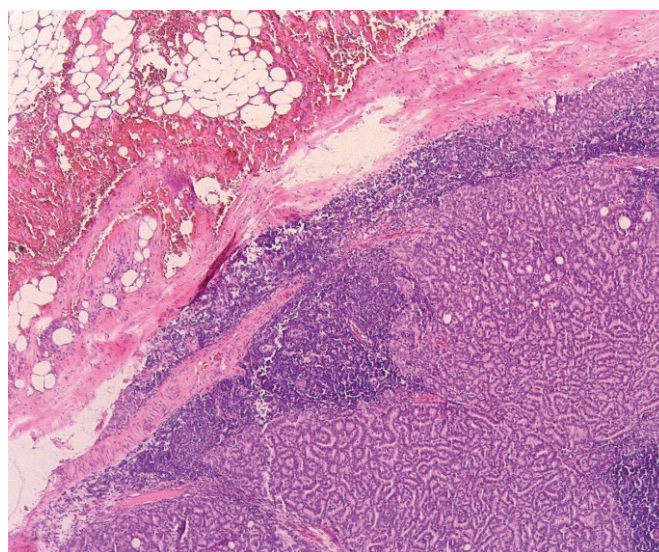


Рис. 8. Микропрепарат. Метастаз РПЖ в ЛУ.

Fig. 8. Micro. Metastasis of prostate cancer to LN.

ложительной динамики в виде снижения ПСА у больных с множественными метастазами в ЛУ может быть связано с дальнейшим прогрессированием заболевания и появлением метастазов в других органах. Отсутствие метастазов в удаленных ЛУ может быть связано как с неудовлетворительным качеством выполненной лимфодиссекции, так и с погрешностью методики ПЭТ/КТ (ложноположительные результаты). Больным с отсутствием эффекта в виде снижения уровня ПСА через месяц после СЛАЭ рекомендовано проведение адъювантной ГТ. Данная когорта больных исключена из анализа выживаемости.

За медиану периода наблюдения 12 мес в общей группе больных биохимический рецидив заболевания, трактуемый как рост ПСА в трех последовательных измерениях, отмечен у 28 (49,1%) больных. Среднее время от СЛАЭ до роста ПСА в общей группе больных составило $12,6 \pm 10,3$ мес (от 6 до 48 мес). Среднее время от операции до роста ПСА в подгруппе больных, оперированных в МНИОИ им. П.А. Герцена, составило $18,5 \pm 14,9$ мес (6–48 мес), в подгруппе больных, оперированных в НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова, – $6,8 \pm 1,45$ мес (6–9 мес), в ФГБУ РНЦРХТ – $10,0 \pm 4,2$ мес (6–18 мес), $p = 0,03$ (рис. 11).

Достоверные различия в группах, вероятно, связаны с более коротким периодом наблюдения за больными, которых оперировали в НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова и ФГБУ РНЦРХТ.

Следует отметить, что у ряда пациентов в подгруппе хорошего ответа при снижении уровня ПСА >90% от предоперационного значения через месяц после операции отмечен длительный безрецидивный период. Так, у 11 (23,4%) из 47 больных с ПСА-ответом после операции отмечена стабилизация заболевания на протяжении >12 мес. За все это время больные не получали никакого дополнительного лечения. По данным однофакторного регрессионного анализа по Коксу снижение уровня ПСА >90% от исходного предоперационного значения явилось достоверным пре-

диктором хорошего прогноза ($OR = 1,6$; 95% ДИ = 1,2–2,1; $p = 0,002$). Наличие экстракапсулярной экстензии опухоли за пределы капсулы ЛУ явилось значимым предиктором развития биохимического рецидива у больных после СЛАЭ ($OR = 2,8$; 95% ДИ = 1,0–8,1; $p = 0,05$). По данным многофакторного регрессионного анализа уровень ПСА через месяц после операции явился независимым предиктором ПСА-безрецидивной выживаемости больных ($OR = 1,5$; 95% ДИ = 1,1–2,1; $p = 0,02$).

Трехлетняя ПСА-безрецидивная выживаемость больных в общей группе составила $21,0 \pm 9,4\%$. Достоверных отличий ПСА-безрецидивной выживаемости в подгруппах пациентов, оперированных в разных центрах, не отмечено ($p = 0,09$), что возможно, связано с коротким периодом наблюдения и небольшим количеством больных в группах (рис. 12, 13).

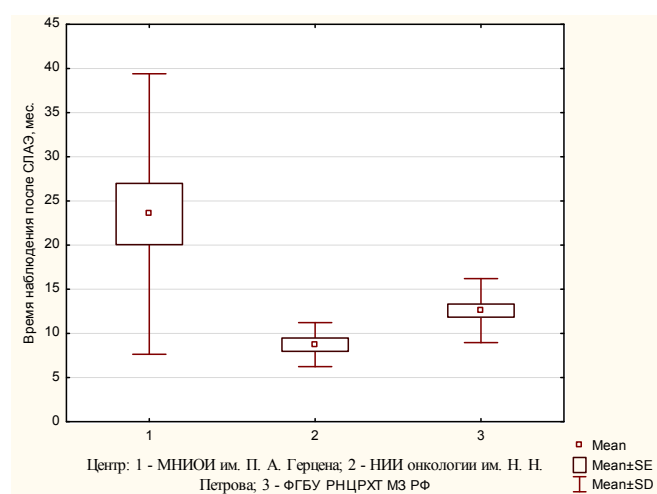


Рис. 9. Средняя длительность периода наблюдения в 3 исследовательских центрах.

Fig. 9. The average duration of observation period in 3 research centers.

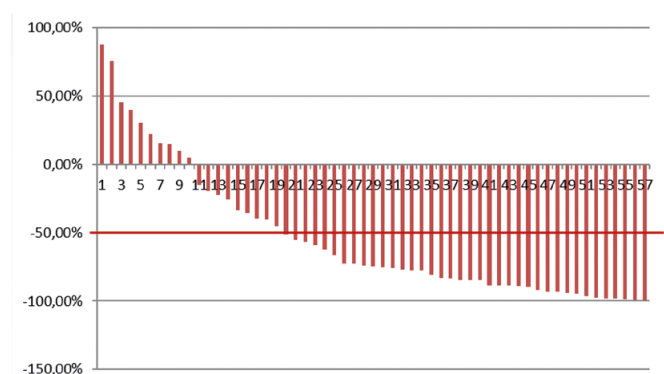


Рис. 10. Динамика уровня ПСА через 1 месяц после выполненной СЛАЭ.

Fig. 10. The dynamics of PSA levels after 1 month after completed SLAE.

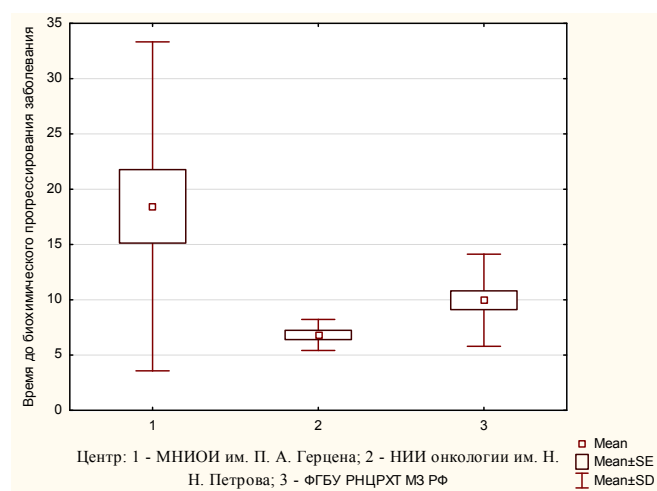


Рис. 11. Среднее время до биохимического прогрессирования заболевания в подгруппах больных, оперированных в 3 различных центрах.

Fig. 11. The average time to biochemical disease progression in the subgroups of patients operated in 3 different centers.

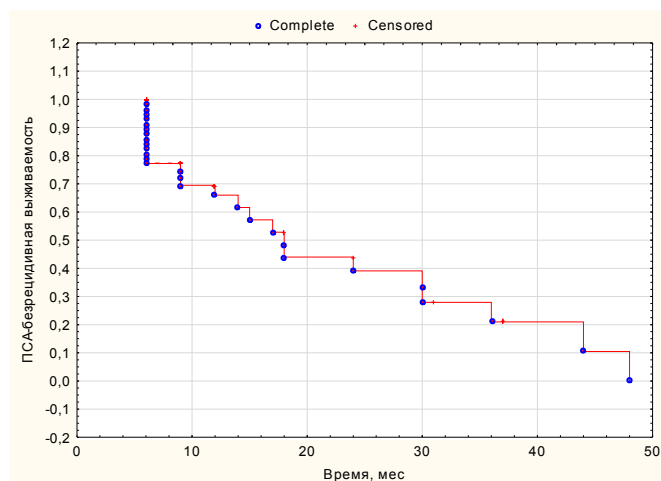


Рис. 12. Трехлетняя ПСА-безрецидивная выживаемость в общей группе больных.

Fig. 12. 3-year PSA-relapse-free survival in the total group of patients.

За весь период наблюдения умерли 2 (3,5%) больных, оба по причине прогрессирования основного заболевания. Таким образом, 5-летняя общая и опухолево-специфическая выживаемость в общей когорте больных были сопоставимы и составили $92,8 \pm 6,8\%$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, СЛАЭ является эффективным методом терапии больных с наличием лимфогенного прогрессирования РПЖ после проведенного радикального лечения, демонстрирующим удовлетворительные онкологические результаты. У значительного контингента больных СЛАЭ ассоциирована с хорошим ответом на терапию в виде снижения уровня ПСА и длительным безрецидивным периодом. У ряда пациентов удаление лимфогенных мета-

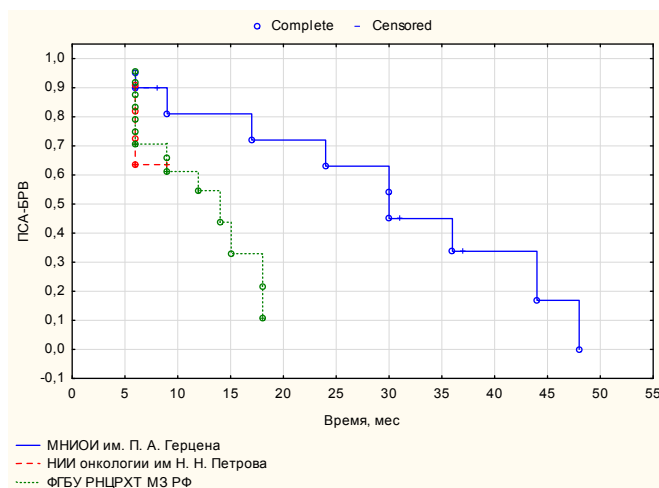


Рис. 13. Трехлетняя ПСА-безрецидивная выживаемость больных, прооперированных в разных центрах.

Fig. 13. 3-year PSA-relapse-free survival of patients operated at different centers.

стазов позволяет отсрочить или отказаться от проведения ГТ и надеяться на увеличение показателей общей выживаемости больных. Несмотря на ряд существенных недостатков данной публикации, таких как отсутствие рандомизации, разнородные группы больных (рецидивы после хирургического, лучевого лечения и фокальных методов терапии), а также применение разных хирургических методик (открытая или лапароскопическая операция), данная работа является первым в Российской Федерации исследованием, оценившим результаты инновационной методики СЛАЭ в 3 крупных центрах. Обнадешивающие результаты исследования диктуют необходимость дальнейшего изучения методики СЛАЭ у больных РПЖ и систематизации накопленных данных с целью ее внедрения в широкую клиническую практику.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2014.pdf. Дата обращения 17.09.2016 г.
2. Han M., Partin A.W., Pound C.R., Epstein J.I., Walsh P.C. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy: the 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am*. 2001; 28: 555–565.
3. Simmons M.N., Stephenson A.J., Klein E.A. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol*. 2007; 51: 1175–1184. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2007.01.015>
4. Suardi N., Porter C.R., Reuther A.M., Walz J., Kodama K., Gibbons R.P., et al. A nomogram predicting long-term biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Cancer*. 2008; 112: 1254–1263. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23293>
5. Roehl K.A., Han M., Ramos C.G., Antenor J.A., Catalona W.J. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in

- 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol*. 2004; 172: 910–914. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000134888.22332.bb>
6. Pound C.R., Partin A.W., Eisenberger M.A., Chan D.W., Pearson J.D., Walsh P.C. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999 May; 281 (17): 1591–1597. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.281.17.1591>
7. Schweizer M.T., Zhou X.C., Wang H., Yang T., Shaikat F., Partin A.W., et al. Metastasis-free survival is associated with overall survival in men with PSA-recurrent prostate cancer treated with deferred androgen deprivation therapy. *Ann Oncol*. 2013; 24 (11): 2881–2886. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt335>
8. Garcia J.R., Morenco C., Valls F., Cozar P., Bassa P., Soler M., et al. Diagnostic performance of bone scintigraphy and ¹¹C-Choline PET/CT in the detection of bone metastases in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2015 May-Jun; 34 (3): 155–161. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rem.2014.08.001>
9. Von Eyben F.E., Kairemo K. Metaanalysis of ¹¹C-holine and ¹⁸F-choline PET/CT

for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2014; 35 (3): 221–230. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/mnm.0000000000000040>

10. Afshar-Oromieh A., Zechmann C.M., Malcher A., Eder M., Eisenhut M., Linhart H.G., et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jan; 41 (1): 11–20. 10.1007/s00259-013-2525-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-013-2525-5>

11. Власова О.П., Герман К.Э., Крылов В.В., Петриев В.М., Эпштейн Н.Б. Новые радиофармпрепараты для диагностики и лечения метастатического рака предстательной железы на основе ингибиторов простатспецифического мембранного антигена. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 70 (3): 360–366. DOI: <http://dx.doi.org/10.15690/vramn.v70i3.1334>

12. Eiber M., Maurer T., Souvatzoglou M., Beer A.J., Ruffani A., Haller B., et al. Evaluation of Hybrid Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*. 2015 May; 56 (5): 668–674. DOI: <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.115.154153>

13. Osborne J.R., Akhtar N.H., Vallabhajosula S., Anand A., Deh K., Tagawa S.T. Prostate-specific membrane antigen-based imaging. *Urol Oncol*. 2013 Feb; 31 (2): 144–154. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.04.016>

14. Rigatti P., Suardi N., Briganti A., Da Pozzo L.F., Tutolo M., Villa L., et al. Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C]choline positron emission tomography/computed tomography. *Eur Urol*. 2011; 60 (5): 935–943. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.07.060>

References

1. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 g [Malignant neoplasms in Russia in 2014]. Ed by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Moscow, 2016. (In Russian). Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2014.pdf. Accessed 17.09.2016. (In Russian).

2. Han M., Partin A.W., Pound C.R., Epstein J.I., Walsh P.C. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy: the 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am*. 2001; 28: 555–565.

3. Simmons M.N., Stephenson A.J., Klein E.A. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol*. 2007; 51: 1175–1184. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2007.01.015>

4. Suardi N., Porter C.R., Reuther A.M., Walz J., Kodama K., Gibbons R.P., et al. A nomogram predicting long-term biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Cancer*. 2008; 112: 1254–1263. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23293>

5. Roehl K.A., Han M., Ramos C.G., Antenor J.A., Catalona W.J. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol*. 2004; 172: 910–914. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000134888.22332.bb>

6. Pound C.R., Partin A.W., Eisenberger M.A., Chan D.W., Pearson J.D., Walsh P.C. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999 May; 281 (17): 1591–1597. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.281.17.1591>

7. Schweizer M.T., Zhou X.C., Wang H., Yang T., Shaikat F., Partin A.W., et al. Metastasis-free survival is associated with overall survival in men with PSA-recurrent prostate cancer treated with deferred androgen deprivation therapy. *Ann Oncol*. 2013; 24 (11): 2881–2886. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt335>

8. Garcia J.R., Moreno C., Valls F., Cozar P., Bassa P., Soler M., et al. Diagnostic performance of bone scintigraphy and 11C-Choline PET/CT in the detection of bone metastases in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2015 May-Jun; 34 (3): 155–161. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.remnm.2014.08.001>

9. Von Eyben F.E., Kairemo K. Metaanalysis of 11C-holine and 18F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2014; 35 (3): 221–230. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/mnm.0000000000000040>

10. Afshar-Oromieh A., Zechmann C.M., Malcher A., Eder M., Eisenhut M., Linhart H.G., et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jan; 41 (1): 11–20. 10.1007/s00259-013-2525-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-013-2525-5>

11. Vlasova O.P., German K.E., Krilov V.V., Petriev V.M., Epstein N.B. New Radiopharmaceuticals Based on Prostate-Specific Inhibitors of Membrane Antigen for Diagnostics and Therapy of Metastatic Prostate Cancer. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk (Annals of the Russian academy of medical sciences)*. 2015; 70 (3): 360–366. DOI: <http://dx.doi.org/10.15690/vramn.v70i3.1334> (In Russian).

12. Eiber M., Maurer T., Souvatzoglou M., Beer A.J., Ruffani A., Haller B., et al. Evaluation of Hybrid Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*. 2015 May; 56 (5): 668–674. DOI: <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.115.154153>

13. Osborne J.R., Akhtar N.H., Vallabhajosula S., Anand A., Deh K., Tagawa S.T. Prostate-specific membrane antigen-based imaging. *Urol Oncol*. 2013 Feb; 31 (2): 144–154. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.04.016>

14. Rigatti P., Suardi N., Briganti A., Da Pozzo L.F., Tutolo M., Villa L., et al. Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C]choline positron emission tomography/computed tomography. *Eur Urol*. 2011; 60 (5): 935–943. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.07.060>

15. Jilg C.A., Rischke H.C., Reske S.N., Henne K., Grosu A.L., Weber W., et al. Salvage lymph node dissection with adjuvant radiotherapy for nodal recurrence of prostate cancer. *J Urol*. 2012; 188 (6): 2190–2197. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.08.041>

16. Tilki D., Mandel P., Seeliger F., Kretschmer A., Karl A., Ergün S., et al. Salvage lymph node dissection for nodal recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol*. 2015 Feb; 193 (2): 484–490. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.08.096>

17. Winter A., Henke R.P., Wawroschek F. Targeted salvage lymphadenectomy in patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence: complete biochemical response without adjuvant therapy in patients with low volume lymph node recurrence over a long-term follow-up. *BMC Urol*. 2015 Feb 21; 15: 10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12894-015-0004-y>

18. Suardi N., Kames J., Joniau S., et al. Salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and imaging-detected nodal metastases. *J Urol.* 2013; 189: e317–318.
19. Suardi N., Gandaglia G., Gallina A., Di Trapani E., Scattoni V., Vizziello D., et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow up of 5 years. *Eur Urol.* 2015 Feb; 67 (2): 299–309. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.011>

Информация об авторах:

Алексеев Борис Яковлевич, д. м.н., профессор, заместитель директора по науке МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. E-mail: byalekseev@nmirc.ru
Рева Сергей Александрович, к. м.н., научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России
Носов Александр Константинович, к. м.н., руководитель отделения урологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России
Прохоров Денис Георгиевич, к. м.н., старший научный сотрудник отделения оперативной онкоурологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России

Крашенинников Алексей Артурович, к. м.н., научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Сафронова Екатерина Юрьевна, клинический ординатор отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. E-mail: safronova.mail@mail.ru

Калпинский Алексей Сергеевич, к. м.н., научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Россия)
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

Гусниев Магомед Абдурагимович, аспирант отделения урологии ФГАО УВО «Российский университет дружбы народов»

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

Information about authors:

Boris Ya. Alekseev, MD, Professor; Deputy Director for Science, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: byalekseev@nmirc.ru

Sergey A. Reva, PhD, researcher of urological department, FSBO «N. Petrov Research Institute of Oncology» of Ministry of Health

Aleksandr K. Nosov, PhD, head of urological department, FSBO «N. Petrov Research Institute of Oncology» of Ministry of Health

Denis G. Prokhorov, PhD, senior researcher, department of operative oncology, FSBO Russian scientific center of radiology and surgical technologies» of Ministry of Health

Aleksey A. Krashenninikov, PhD, researcher of oncological department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Ekaterina Y. Safronova, clinical intern of oncological Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: safronova.mail@mail.ru

Alexey S. Kalpinskiy, PhD, senior researcher of oncological department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

Magomed A. Gusniev, postgraduate student of the Department of urology, Peoples' Friendship University of Russia

Andrey D. Kaprin, academician 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. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

А.А.Костин^{1,3}, Н.В.Воробьев², А.О.Толкачев², А.Г.Мурадян^{2,3}, С.В.Попов¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 249036, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Королёва, 4;

² Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

³ Медицинский институт ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6



РЕЗЮМЕ

Злокачественные опухоли надпочечников, такие как аденокортикальный рак (АКР) и злокачественная феохромоцитома (ЗФХЦ), имеют особо агрессивное течение, обуславливающее высокую летальность у данной категории пациентов, особенно на поздних стадиях заболевания. В связи с этим существует статистически значимая разница в выживаемости больных в зависимости от сроков выявления и начала лечения.

Цель исследования. Анализ результатов хирургического лечения больных опухолями надпочечников.

Пациенты и методы. 55 пациентам в возрасте от 17 до 75 лет (медиана – 50 ± 13 лет) с первичными опухолевыми образованиями надпочечников в период с 1999 по 2014 гг. в отделении онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена проведено хирургическое лечение. 18 адrenaлэктомий (32,7%) выполнены лапароскопическим доступом, 36 (65,5%) – открытым, 1 (1,8%) – видеоассистированным. Среди них: забрюшинная лимфаденэктомия с ипсилатеральной стороны выполнена в 14 (25,5%), комбинированные операции с резекцией соседних органов – 7 (12,7%), тромбэктомия с резекцией нижней полой вены – в 3 (5,5%) случаях. Медиана времени операций составила 100 ± 73 минут, при открытых хирургических вмешательствах – 183 ± 55 минут, лапароскопических – 60 ± 30 минут. Объем кровопотери – 300 ± 1136 мл. По данным планового морфологического исследования, у 24 (43,6%) пациентов опухоли имели доброкачественный характер, у остальных 31 (56,4%) – злокачественный.

Результаты. Отдаленные результаты удалось проследить у 84% больных в группе АКР. Время наблюдения за больными варьирует от 2 до 167 месяцев, с медианой 64,5 (IQR 22–111) месяцев. Медиана выживаемости без прогрессирования и 5-летняя общая и опухолеспецифическая выживаемости составили: I ст. – 93 мес и 67 ± 13%, II ст. – 30 мес и 75 ± 21%, III ст. – 18 мес и 67 ± 27%, IV ст. – 10 мес и 25 ± 21%. Время наблюдения за больными с ЗФХЦ варьирует от 12 до 102 месяцев, с медианой 60 (IQR 18–102) месяцев. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 26 (IQR 15–38) месяцев, 5-летняя общая и опухолеспецифическая выживаемости составили 33 ± 27%.

Заключение. В настоящее время основной задачей является выявление и оперативное лечение злокачественных опухолей надпочечников на ранних стадиях заболевания, что позволяет улучшить результаты безрецидивной и общей выживаемости. По нашему мнению, целесообразно расширение показаний к объемам хирургического лечения при первично выявленных генерализованных формах с наличием солитарных метастазов, а также активная хирургическая тактика при прогрессировании опухолевого процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

опухоли надпочечников, хирургическое лечение, аденокортикальный рак, злокачественная феохромоцитома

Оформление ссылки для цитирования статьи: Костин А.А., Воробьев Н.В., Толкачев А.О., Мурадян А.Г., Попов С.В. Результаты хирургического лечения больных опухолями надпочечников. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(4): 19-26 DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-4-2

Для корреспонденции

Попов Сергей Витальевич, к.м.н., врач-уролог, заведующий отделом анализа деятельности и перспективных программ развития ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; E-mail: servit77@yandex.ru

Информация о финансировании

Финансирование исследования не проводилось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 05.09.2016 г., принята к печати 01.12.2016 г.

THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH ADRENAL TUMORS

A.A.Kostin^{1,3}, N.V.Vorobyev², A.O.Tolkachev², A.G.Muradyan^{2,3}, S.V.Popov¹

¹ National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4, ul. Koroleva, Obninsk, Kaluga region, 249036, Russia;

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;

³ Medical Institute Peoples Friendship University of Russia, 6, ul. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

ABSTRACT

Malignant adrenal tumors such as adrenocortical cancer (ACC) and malignant pheochromocytoma (MPCC) have a particularly aggressive course, leading to higher mortality in these patients, especially in the later stages of the disease. In this regard, there is a statistically significant difference in survival of patients, depending on the time of detection and initiation of treatment.

Purpose. Analysis of the results of surgical treatment of patients with adrenal tumors.

Patients and methods. 55 patients aged from 17 to 75 years (median 50 ± 13 years) with primary tumor neoplasms of the adrenal gland underwent surgical treatment in the period from 1999 to 2014 in the Department of Onco-urology, P. Hertsen MORI. 18 adrenalectomy (32,7%) completed laparoscopy, 36 (65,5%) – open access, 1 (1,8%) – video-assistance. Among them, retroperitoneal lymph node dissection with ipsilateral hand made in 14 (25,5%), combined operations with resection of adjacent organs – 7 (12,7%), thrombectomy with resection of the inferior Vena cava – 3 (5,5%) cases. The median time was 100 ± 73 minutes in open surgical procedures – 183 ± 55 minutes, laparoscopic – 60 ± 30 minutes. The volume of blood loss – 300 ± 1136 ml. According to the routine morphological studies, 24 (43,6%) patients the tumor were benign, the remaining 31 (56,4%) – malignant.

Results. Long-term results have been traced in 84% of patients in group with ACC. The observation time for patients varied from 2 to 167 months, with a median of 64.5 (IQR 22–111) months. Median survival without progression and 5-year overall and tumor survival was: I stage – 93 months and $67 \pm 13\%$, II stage – 30 months and $75 \pm 21\%$, III stage – 18 months and $67 \pm 27\%$, IV stage – 10 months and $25 \pm 21\%$. The observation time for patients with MPCC varies from 12 to 102 months, with a median of 60 (IQR 18–102) months. Median survival without progression was 26 (IQR 15 to 38) months, 5-year overall and tumor survival was $33 \pm 27\%$.

Conclusion. Currently, the main objective is the identification and operative treatment of malignant tumors of the adrenal glands in the early stages of the disease, which allows to improve the results of relapse-free and overall survival. In our opinion, it is appropriate extension of the indications for volumes of surgical treatment for primary generalized forms identified with the presence of solitary metastases, and active surgical tactics in the progression of neoplastic process.

KEYWORDS:

adrenal tumors, surgical treatment of adrenocortical cancer and malignant pheochromocytoma

For citation: Kostin A.A., Vorobyev N.V., Tolkachev A.O., Muradyan A.G., Popov S.V. The results of surgical treatment of patients with adrenal tumors. Issled. prakt. med. (Research'n Practical Medicine Journal). 2016; 3(4): 19-26 (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-4-2

For correspondence:

Sergey V. Popov, PhD, urologist, head of Department of the analysis of activities and future development, FSBO «NMRRC» of Ministry of Health
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia; E-mail: servit77@yandex.ru

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 05.09.2016, accepted for publication 01.12.2016

Внедрение современных визуализационных методов за последние несколько десятилетий привело к увеличению выявления инциденталом [1, 2]. По данным компьютерной томографии, их распространенность составляет от 0,3 до 4,4% (в среднем 0,6%), и этот показатель увеличивается с возрастом. В 85–90% случаев инциденталомы являются односторонними. При исследовании аутопсийного материала опухоли надпочечников выявляют в среднем у 2% больных (от 1,0 до 8,7%). Частота их обнаружения увеличивается с возрастом, а также при ожирении, сахарном диабете и артериальной гипертензии [3–5]. В ткани надпочечника первичные злокачественные опухоли могут быть представлены аденокортикальным раком (АКР), исходящим из коркового слоя, и злокачественной феохромоцитомой (ЗФХЦ), образующейся из мозгового слоя. Оба вида опухолей являются крайне редкими: заболеваемость АКР составляет $\approx 0,5$ –2 случая на 1 млн. населения в год, а феохромоцитомой (ФХЦ) ≈ 2 –8 на 1 млн., при этом только 10–17% из них являются злокачественными [6, 7].

В структуре онкологической заболеваемости Российской Федерации злокачественные новообразования надпочечников не выделены в отдельную группу в связи с тем, что относятся к орфанным заболеваниям [8].

АКР является редкой, очень агрессивной злокачественной опухолью коры надпочечника. Несмотря на то, что данные опухоли могут быть гормонально активными, более чем в половине случаев они протекают бессимптомно. Некоторые (около 30%) больные отмечают похудение, боли в соответствующей половине живота, повышение температуры тела [9].

ФХЦ являются катехоламинпродуцирующими нейроэндокринными опухолями, развивающимися из хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников или ненадпочечниковых хромаффинных клеток (параганглиомы). Частота ФХЦ возрастает до 0,5% у пациентов с наличием артериальной гипертензии и встречается в 4% ИН. До 30% случаев ФХЦ связаны с наследственными заболеваниями: синдромом множественных эндокринных неоплазий (МЭН) II типа, болезнью Гиппеля–Линдау, синдромом параганглиомы-феохромоцитомы [10, 11].

Несмотря на бессимптомный характер течения опухолей надпочечника, в некоторых случаях клинические

проявления АКР могут быть обусловлены гиперсекрецией гормонов или прогрессирующим ростом опухоли и сдавлением соседних структур. Доля секретирующих опухолей составляет от 25 до 70% [2, 5]. Оценка гормональной активности опухоли может свидетельствовать о потенциальной злокачественности ввиду того, что доброкачественные опухоли, в отличие от злокачественных, секретируют чаще один тип гормонов [12].

В 2005 г. Европейская рабочая группа по изучению опухолей надпочечников (ENSAT) предложила алгоритм исследования гормональной активности опухолей при подозрении на наличие АКР, который описан в таблице 1 [13].

Повышение секреции кортизола, в сочетании с увеличенной секрецией андрогенов или без нее, является характерным признаком функционирующего АКР и встречается в 85% случаев [14]. При исследовании уровня метилированных производных катехоламинов (МПК) с целью диагностики ФХЦ чувствительность последней составляет 100%, специфичность – 95,5%, а нижняя граница достоверного диагностического интервала значений суточной экскреции составляет 714 мкг/сут для метанефрина и 1500 мкг/сут для норметанефрина [15, 16].

При размере надпочечниковых инциденталом менее 4 см и наличии доброкачественных опухолей, по данным лучевых методов диагностики, показано динамическое наблюдение с ежегодным исследованием гормонального статуса. В случае увеличения диаметра опухоли на 1 см в течение наблюдения и появления гормональной активности, необходимо рассмотреть вопрос о хирургическом лечении.

В 2005 г. Kimura и соавт. предложили морфологические критерии злокачественности ФХЦ, включающие в себя: гистологический тип, клеточную плотность, наличие коагуляционного некроза, сосудистой/капсулярной инвазии, уровень экспрессии Ki-67 и тип продуцируемого катехоламина. Также автор предлагал дифференцировать опухоли на высоко-, умеренно- и низкодифференцированные типы [17].

Для оценки злокачественного потенциала аденокортикальных опухолей в настоящее время используют две системы, предложенные Weiss и van Slooten. Согласно системе, предложенной Weiss, оцениваются 9 микроскопиче-

Таблица 1. Алгоритм исследования гормональной активности опухолей при подозрении на наличие АКР (ENSAT, 2005 г.)
Table 1. Algorithm of investigation of hormonal activity of tumors when AC is suspected (ENSAT, 2005)

Гормональная активность	
Повышение уровня глюкокортикоидов (как минимум в 3 из 4 исследований)	- Тест на подавление дексаметазона (1 мг, 23:00) - Определение уровня свободного кортизола в суточной моче - Исследование базальной секреции кортизола в сыворотке - Исследование базальной секреции АКТГ в плазме
Исследование половых гормонов и их прекурсоров	- ДГЭА-С (сыворотка) 17-ОН-прогестерон (сыворотка) - Андростендион (сыворотка) - Тестостерон (сыворотка) 17-бета-эстрадиол (сыворотка, только у мужчин и женщин в постменопаузе)
Повышение уровня минералокортикоидов	- Калий (сыворотка) - Соотношение альдостерон/ренин (только у пациентов с артериальной гипертензией и/или наличием гипокалиемии)
Исключение феохромоцитомы	- Исследование уровня экскреции катехоламинов или общего метанефрина в суточной моче - Мета- и норметанефрин (плазма)

ских критериев, каждый из которых оценивается в 1 балл (табл. 2). При наборе 3 баллов и более по шкале Weiss выставляется диагноз АКР. Aubert предлагает статистически модифицированную шкалу Weiss, в которую включены только самые надежные, полученные путем анализа 49 адренокортикальных опухолей. По системе van Slooten оцениваются 7 микроскопических параметров, каждый из которых имеет свое дискриминационное значение (табл. 3). Гистологический индекс >8 констатирует высокий злокачественный потенциал опухоли [18–20]. Эти критерии доказали свою эффективность в оценке АКР и аденом, также они непосредственно связаны с выживаемостью при метастатическом АКР [21].

При некоторых морфологических формах невозможно однозначно судить о характере опухоли. В этом случае на помощь приходит альтернативная система, основанная на оценке основных (больших) и второстепенных (малых) критериев (табл. 4).

Единственным радикальным методом лечения злокачественных опухолей надпочечника является хирургический.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 55 больных с первичными опухолями надпочечников, которым в период с 1999 по 2014 гг. в отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена было проведено хирургическое лечение.

После опроса и физикального обследования больным проводили лабораторные и инструментальные методы исследования, включающие в себя компьютерную томографию (КТ) с внутривенным контрастным усилением (с обязательной оценкой процента вымывания контрастного вещества в отсроченную фазу), магнитно-резонансную томографию (МРТ), а в некоторых случаях, для оценки злокачественного потенциала опухоли, позитронно-эмиссионную томографию с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ) с пограничным значением $\text{SUV}_{\text{max}} = 4$. Также в последнее время исследовали гормональный профиль (тест на подавление дексаметазона (1 мг, 23:00), определение уровня свободного кортизола и метилированных производных катехоламинов

Таблица 2. Оценка опухолей надпочечника по системе Weiss и модифицированной шкале
Table 2. Evaluation of adrenal tumors according to the system of Weiss and modified scale

	Система Weiss	Модифицированная система Weiss
Степень ядерной атипии (III и IV)	✓	–
Митотический индекс больше 5/50 при большом увеличении	✓	✓ ×2
Атипичные митозы	✓	✓
25% или более светлых клеток	✓	✓ ×2
Диффузная архитектура более 1/3 опухоли	✓	–
Наличие некрозов	✓	✓
Венозная инвазия	✓	–
Синуоидальная инвазия	✓	–
Инвазия капсулы	✓	✓

Таблица 3. Оценка опухолей надпочечника по системе van Slooten
Table 3. Evaluation of adrenal tumors according to the system of van Slooten

Гистологический критерий	Дискриминационное значение
Регрессивные изменения (некроз, кровоизлияние, фиброз, кальцификация)	5,7
Потеря нормальной структуры	1,6
Ядерная атипия	2,1
Гиперхромия ядер	2,6
Нарушение структуры ядрышек	4,1
Митотическая активность (≥ 2 в 10 полях зрения при большом увеличении)	9,0
Капсульная и/или сосудистая инвазия	3,3

Таблица 4. Критерии дифференциальной диагностики опухолей надпочечника
Table 4. Criteria for differential diagnosis of adrenal tumors

Большие критерии	Малые критерии
• Больше 5 митозов в 50 полях зрения при большом увеличении ($\times 400$) • Атипичные митозы • Венозная инвазия	• Большой размер опухоли (>100 мм или >200 г) • Сливающиеся некрозы • Капсульная инвазия • Синуоидальная инвазия
Наличие одного из больших критериев	Злокачественный характер
Наличие одного из малых критериев	Пограничный характер
Отсутствие больших и малых критериев	Доброкачественный характер
	АКР
	Опухоли надпочечников с неопределенным злокачественным потенциалом
	Онкоцитомы

в суточной моче). После исключения ФХЦ, по данным гормонального исследования, при технической возможности, пациентам выполняли тонкоигольную аспирационную биопсию (ТИАБ) или биопсию под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) с последующими цитологическим или морфологическим исследованиями соответственно.

Лапароскопическую адреналэктомию выполняли при отсутствии распространения опухолевого процесса за пределы надпочечника. В остальных случаях проводили открытую адреналэктомию, в том числе с забрюшинной лимфаденэктомией, тромбэктомией из нижней полой вены (НПВ) – при наличии опухолевого тромба и резекцией соседних органов – при наличии инвазии в них опухоли. В послеоперационном периоде, в случае появления симптомов надпочечниковой недостаточности, больные получали заместительную гормональную терапию.

Опухоли, представленные АКР, оценивали по шкале Weiss, заключение о злокачественности ФХЦ осуществляли в случае появления отдаленных метастазов при динамическом наблюдении.

Статистические данные оценивали при помощи программного пакета STATISTICA 12 (Dell Statistica, штат Оклахома, США). Для расчета общей выживаемости (ОВ) был использован метод Каплана–Майера. Регрессионный анализ многомерных конкурентных рисков использовался для выявления факторов, связанных с безрецидивной выживаемостью.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы наблюдали 12 (21,8%) мужчин и 43 (78,2%) женщины в возрасте от 17 до 75 лет (медиана – 50 ± 13 лет). Поражение левого надпочечника отмечено у 35 (63,6%) больных, правого – у 20 (36,4%). Левый надпочечник был поражен АКР у 15, а правый – у 10 больных, ФХЦ – в 3 и 1 случаях соответственно. Солитарные опухолевые узлы были выявлены у 54 пациентов, у одной из пациенток с АКР наблюдали сразу 3 опухолевых узла (рис. 1, 2).

Только у 10 больных оценивали гормональную активность опухоли надпочечника (АКР – 6, ФХЦ – 3, аденома

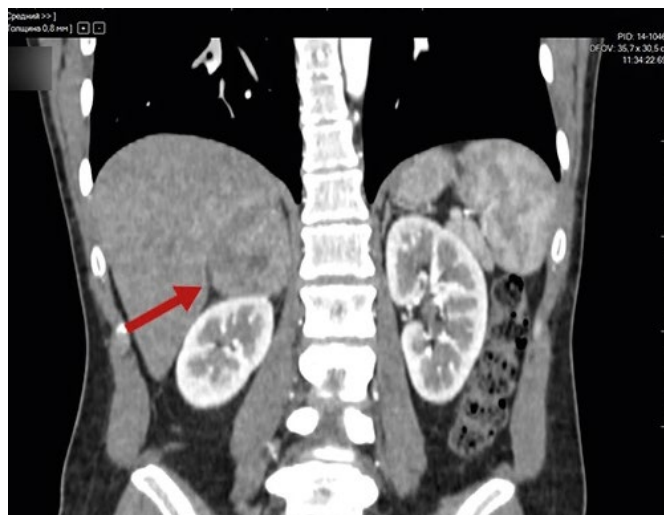


Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости у пациентки с АКР правого надпочечника, фронтальная плоскость.

Fig. 1. Computer tomography (CT) of the abdomen in the patient with an ACC of the right adrenal gland, the frontal plane.

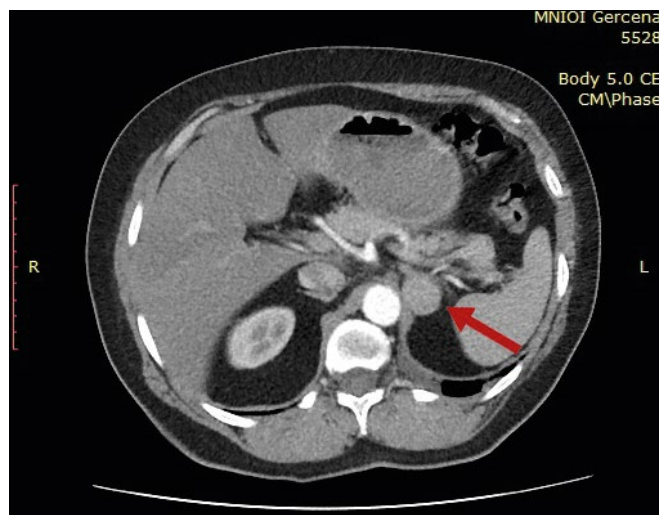


Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости у пациентки с аденомой левого надпочечника, аксиальная плоскость.

Fig. 2. Computer tomography of the abdomen in a patient with adenoma of the left adrenal gland, axial plane.

Таблица 5. Распределение больных в зависимости от морфологической структуры опухоли
Таблица 5. The distribution of the patients depending on the morphological structure of the tumor

Этиология опухоли	Вид опухоли и количество больных		
	Вид опухоли	n	%
Опухоли коркового слоя (коры)	Аденома	9	16,4
	Кортикостерома	2	3,7
	АКР	25	45,4
Опухоли мозгового слоя	ФХЦ	9	16,4
	ЗФХЦ	4	7,3
	Миелолипома	3	5,4
Другие опухоли	Лимфангиома	1	1,8
	Гемангиоэндотелиома	1	1,8
	Гематома	1	1,8

коры – 1). Уровень кортизола среди больных АКР составил $662,8 \pm 342,2$ (260–1117) нмоль/л, уровни МПК у больных ФХЦ: метанефрин – 346 ± 1217 (150–2704) мкг/сутки, норметанефрин – 879 ± 242 (708–1050) мкг/сутки. Среди 6 пациентов в группе АКР повышение уровня кортизола выше референсных значений выявлено у 3 пациентов, в группе больных ФХЦ повышение уровня МПК определялось у 4 больных. У 4 (16,7%) пациентов с АКР наблюдались проявления повышенной продукции гормонов коры надпочечников в виде синдрома Иценко–Кушинга и гирсутизма.

Предоперационная ТИАБ под контролем УЗИ была выполнена в 6 (11%), толстоигольная – в 4 (7,4%) случаях. При цитологическом исследовании диагноз был подтвержден в 5 (83%) случаях из 6. Впоследствии, при морфологическом исследовании, ни в одном случае не удалось подтвердить диагноз.

Средний диаметр опухолевых образований по данным планового морфологического исследования, составил 85 ± 54 (11–200) мм, при АКР – 98 ± 59 (11–200) мм, ЗФХЦ – 85 ± 7 (80–90) мм.

Среди 55 адреналэктомий 18 (32,7%) выполнены лапароскопическим доступом, 36 (65,5%) – открытым, 1 (1,8%) – видеоассистированным. Среди них – забрюшинная лимфаденэктомия с ипсилатеральной стороны выполнена в 14 (25,5%), комбинированные операции с резекцией соседних органов – 7 (12,7%), тромбэктомия с резекцией НПВ – в 3 (5,5%) случаях.

Медиана времени операций составила 100 ± 73 минут, при открытых хирургических вмешательствах – 183 ± 55 минут, лапароскопических – 60 ± 30 минут. Объем кровопотери – 300 ± 1136 мл.

По данным планового морфологического исследования, у 24 (43,6%) пациентов опухоли имели доброкачественный характер, у остальных 31 (56,4%) – злокачественный. Распределение больных в зависимости от морфологической структуры опухоли представлено в таблице 5.

Распределение больных АКР по стадии заболевания: I

ст. – 2 (8%), II ст. – 11 (44%), III ст. – 8 (32%), IV ст. – 4 (16%). Медиана баллов при микроскопической оценке по шкале Weiss составила $8 \pm 1,7$ (4–9) баллов: при I ст. – $6 \pm 1,4$ (5–7), II ст. – $6 \pm 1,8$ (4–8), III ст. – 8 ± 1 (6–8), IV ст. – $9 \pm 0,6$ (8–9).

Забрюшинная лимфаденэктомия выполнена 14 (25,5%) пациентам. При этом количество удаленных лимфатических узлов, по данным планового морфологического исследования, составило $3,5 \pm 6,7$ (3–20), а в 2 (14,3%) случаях выявлено вторичное поражение лимфатических узлов.

В послеоперационном периоде у 10 больных наблюдались послеоперационные осложнения II (нижнедолевая пневмония, надпочечниковая недостаточность) и IIIa (тромбоз вен нижних конечностей с развитием ТЭЛА, гидроторакс) степеней согласно классификации Clavien-Dindo, которые были успешно излечены. Заместительную терапию глюкокортикостероидами (ГКС) проводили у 6 (86%) и гормонами коры надпочечников – у 1 (14%) пациента.

Прогрессирование опухолевого процесса после проведенных хирургических вмешательств отмечено у 14 (56%) больных АКР в сроки от 1 до 143 месяцев и у 4 (100%) пациентов из группы ЗФХЦ (что и позволило диагностировать их злокачественный потенциал), в виде местного рецидива и/или метастазирования (регионарного и отдаленного). При комплексном обследовании у 5 выявлен рецидив в ложе удаленного надпочечника, у 7 – отдаленные метастазы (в контралатеральный надпочечник – 3, легкое – 1, лимфатические узлы средостения – 1, лимфатические узлы шеи – 1, большой сальник – 1). У одной пациентки после 30 месяцев наблюдения выявлен АКР контралатерального надпочечника.

Отдаленные результаты удалось проследить у 84% больных в группе АКР. Время наблюдения за больными варьирует от 2 до 167 месяцев, с медианой 64,5 (IQR 22–111) месяцев. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и 5-летняя общая и опухолеспецифическая выживаемости (ОСВ и ОВ) составили: I ст. – 93 мес и $67 \pm 13\%$, II ст. – 30 мес и $75 \pm 21\%$, III ст. – 18 мес и $67 \pm 27\%$, IV ст. – 10 мес и $25 \pm 21\%$.

Время наблюдения за больными со ЗФХЦ варьирует от 12 до 102 месяцев, с медианой 60 (IQR 18–102) месяцев. Медиана ВБП составила 26 (IQR 15–38) месяцев, 5-летняя ОСВ и ОВ составили $33 \pm 27\%$.

При проведении многофакторного регрессионного анализа по Коксу не выявлено достоверных прогностических факторов, влияющих на ВБП и ОВ, что, вероятнее всего, связано с малой выборкой пациентов.

Умерли 8 (32%) пациентов с АКР в период наблюдения, после окончания лечения по причине прогрессирования основного заболевания, в группе ЗФХЦ – 1 (25%) пациент.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день остается дискуссионным вопрос о лапароскопической адреналэктомии, так как отсутствуют какие-либо предоперационные тесты, позволяющие однозначно судить о злокачественной или доброкачественной природе опухоли или о распространенности процесса. С целью онкологического радикализма, необходимо удаление опухоли без повреждения капсулы вместе с около-

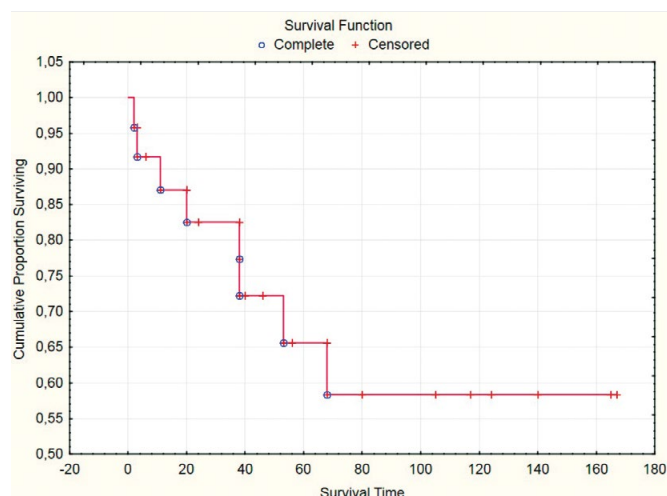


Рис. 3. Кривая общей выживаемости больных аденокортикальным раком по методике Каплана-Мейера.

Fig. 3. Curve of overall survival of patients with adrenocortical cancer by the method of Kaplan-Meier.

надпочечниковой клетчаткой. Размеры опухолевых образований от 12 до 14 см, в большинстве случаев, являются максимальными для выполнения лапароскопических операций. При наличии местно-распространенного процесса или инвазии в НПВ с образованием в ней опухолевого тромба рекомендовано открытое хирургическое вмешательство. При хирургическом лечении АКР в ряде исследований предпочтение отдается открытой хирургии, так как она увеличивает безрецидивную выживаемость по сравнению с лапароскопическими операциями.

При наличии данных за поражение забрюшинных лимфатических узлов, традиционно выполняют лимфаденэктомию. При ретроспективном анализе историй 1525 больных, среди которых 8% пациентов выполняли лимфаденэктомию, последняя не продемонстрировала достоверного увеличения ОСВ, при этом не оценивали безрецидивную (БРВ) и ОВ.

В случае выполнения операции в объеме R0 (*in sano*) при АКР и индекса пролиферативной активности Ki67 > 10% возможно проведение адъювантной лекарственной терапии препаратом Митотан. Также, в случае метастатиче-

ского АКР, пациенты с быстро прогрессирующим течением заболевания должны получить лекарственную терапию по схеме EPD-M (этопозид, цисплатин, доксорубин и митотан), при медленном течении заболевания – возможна монотерапия митотаном или ее комбинирование с местными циторедуктивными или радиологическими методами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение АКР и ЗФХЦ на сегодняшний день является одной из трудных и спорных проблем современной онкологии. Учитывая, что в настоящее время наиболее эффективным методом их лечения является хирургический, основной задачей является выявление и оперативное лечение данных опухолей на ранних стадиях заболевания, что позволяет улучшить результаты БРВ и ОВ. По нашему мнению, целесообразно расширение показаний к объемам хирургического лечения при первично выявленных генерализованных формах с наличием одиночных метастазов, а также активная тактика при прогрессировании опухолевого процесса.

Список литературы

1. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *New Engl J Med*. 2007; 356 (6): 601–610. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmcp065470>
2. Kassi E., Kallias G., Zografos G.N., Chrousos G. Current issues in the diagnosis and management of adrenocortical carcinomas. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2010; 5: 451–466. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279009/>
3. Barzon L., Sonino N., Fallo F., Palu G., Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149 (4): 273–285. DOI: <http://www.eje-online.org/content/149/4/273.long>
4. Kloos R.T., Gross M.D., Francis I.R., Korobkin M., Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev*. 1995; 16 (4): 460–484. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/edrv-16-4-460>
5. Mansmann G., Lau J., Balk E., Rothberg M., Miyachi Y., Bornstein S.R. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev*. 2004; 25 (2): 309–340. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2002-0031>
6. Fassnacht M., Libé R., Kroiss M., Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7 (6): 323–335. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2010.235>
7. Pacak K., Eisenhofer G., Ahlman H., Bornstein S.R., Gimenez-Roqueplo A.P., Grossman A.B., et al. International symposium on pheochromocytoma. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the first international symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007; 3 (2): 92–102. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0396>
8. Злокачественные новообразования в России в 2014 г. (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. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2014.pdf. Дата обращения 17.08.2016 г.
9. Icard P., Chapuis Y., Andreassian B., Bernard A., Proye C. Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients: a retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgeons. *Surgery*. 1992; 112 (6): 972–979.
10. Berruti A., Baudin E., Gelderblom H., Haak H.R., Porpiglia F., Fassnacht M., Pentheroudakis G.; ESMO Guidelines Working Group. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct; 23 Suppl 7: vii131–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds231>
11. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Литтерра, 2015, 412 с.
12. Markou A., Tsigou K., Papadogias D., Kossyvakis K., Vamvakidis K., Kounadi T., et al. A unique case of a benign adrenocortical tumor with triple secretion of cortisol, androgens, and aldosterone: development of multiple sclerosis after surgical removal of the tumor. *Hormones (Athens)*. 2005; 4 (4): 226–230. <http://www.hormones.gr/99/article/article.html>
13. Lughezzani G., Sun M., Perrotte P., Jeldres C., Alasker A., Isbarn H., et al. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: a North American validation. *Eur J Cancer*. 2010 Mar; 46 (4): 713–719. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2009.12.007>
14. Allolio B., Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (6): 2027–2037. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-2639>
15. Кузнецов Н.С., Гончаров Н.П., Каця Г.В., Колесникова Г.С., Мельниченко Г.А., Бельцевич Д.Г., и др. Повышение уровня метилированных производных катехоламинов – патогномичный лабораторный признак феохромоцитомы. *Проблемы эндокринологии*. 2007; 53 (1): 33–36.
16. Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Алексеев Б.Я., Горбунова В.А., Бельцевич Д.Г., Райхман А.О., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аденокортикального рака. *Проблемы эндокринологии*. 2014; 60 (2): 51–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/probl201460251-67>
17. Kimura N., Watanabe T., Noshiro T., Shizawa S., Miura Y. Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis: a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra-adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumors. *Endocr Pathol*. 2005; 16 (1): 23–32.
18. Weiss L.M. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*. 1984; 8 (3): 163–169.
19. van Slooten H., Schaberg A., Smeenk D., Moolenaar A.J. Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer*. 1985; 55 (4): 766–773. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19850215\)55:4<766::aid-cn-cr2820550414>3.0.co;2-7](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19850215)55:4<766::aid-cn-cr2820550414>3.0.co;2-7)
20. Aubert S., Wacrenier A., Leroy X., Devos P., Carnaille B., Proye C., et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26 (12): 1612–1619.
21. van't Sant H.P., Bouvy N.D., Kazemier G., Bonjer H.J., Hop W.C., Feelders R.A., et al. The prognostic value of two different histopathological scoring systems for adrenocortical carcinomas. *Histopathology*. 2007; 51 (2): 239–245. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2007.02747.x>

References

1. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *New Engl J Med*. 2007; 356 (6): 601–610. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmcp065470>
2. Kassi E., Katsas G., Zografos G. N., Chrousos G. Current issues in the diagnosis and management of adrenocortical carcinomas. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2010; 5: 451–466. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279009/>
3. Barzon L., Sonino N., Fallo F., Palu G., Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149 (4): 273–285. DOI: <http://www.eje-online.org/content/149/4/273.long>
4. Kloos R. T., Gross M. D., Francis I. R., Korobkin M., Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev*. 1995; 16 (4): 460–484. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/edrv-16-4-460>
5. Mansmann G., Lau J., Balk E., Rothberg M., Miyachi Y., Bornstein S. R. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev*. 2004; 25 (2): 309–340. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2002-0031>
6. Fassnacht M., Libé R., Kroiss M., Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7 (6): 323–335. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2010.235>
7. Pacak K., Eisenhofer G., Ahlman H., Bornstein S. R., Gimenez-Roqueplo A. P., Grossman A. B., et al. International symposium on pheochromocytoma. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the first international symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007; 3 (2): 92–102. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0396>
8. Zlokachestvennye novooobrazovaniya v Rossii v 2014 g [Malignant neoplasms in Russia in 2014]. Ed by Kaprin A. D., Starinskii V. V., Petrova G. V. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2016. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2014.pdf. Accessed 17.08.2016. (In Russian).
9. Icard P., Chapuis Y., Andreassian B., Bernard A., Proye C. Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients: a retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgeons. *Surgery*. 1992; 112 (6): 972–979.
10. Berruti A., Baudin E., Gelderblom H., Haak H. R., Porpiglia F., Fassnacht M., Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct; 23 Suppl 7: vii131–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds231>
11. Dedov I. I., Mel'nichenko G. A., Fadeev V. V. *Endokrinologiya* [Endocrinology]. Moscow: "Litterra" Publ., 2015, 412 p. (In Russian).
12. Markou A., Tsigou K., Papadogias D., Kossyvakis K., Vamvakidis K., Kounadi T., et al. A unique case of a benign adrenocortical tumor with triple secretion of cortisol, androgens, and aldosterone: development of multiple sclerosis after surgical removal of the tumor. *Hormones (Athens)*. 2005; 4 (4): 226–230. <http://www.hormones.gr/99/article/article.html>
13. Lughezzani G., Sun M., Perrotte P., Jeldres C., Alasker A., Isbarn H., et al. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: a North American validation. *Eur J Cancer*. 2010 Mar; 46 (4): 713–719. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2009.12.007>
14. Allolio B., Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (6): 2027–2037. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-2639>
15. Kuznetsov N. S., Beltsevich D. G., Goncharov N. P., Kats L. Ye., Katsla G. V., Kolesnikova G. S. et al. Elevated level of methylated catecholamine derivatives is a pathognomic laboratory sign of pheochromocytoma. *Problemi Endocrinologii (Problems of Endocrinology)*. 2007; 53 (1): 33–36. (In Russian).
16. Melnichenko G. A., Stilidi I. S., Alekseev B. Ya., Gorbunova V. A., Beltsevich D. G., Raikhman A. O., et al. Federal clinical practice guidelines on the diagnostics and treatment of adrenocortical cancer. *Problemi Endocrinologii (Problems of Endocrinology)*. 2014; 60 (2): 51–67. (In Russian).
17. Kimura N., Watanabe T., Noshiro T., Shizawa S., Miura Y. Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis: a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra-adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumors. *Endocr Pathol*. 2005; 16 (1): 23–32.
18. Weiss L. M. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*. 1984; 8 (3): 163–169.
19. van Slooten H., Schaberg A., Smeenk D., Moolenaar A. J. Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer*. 1985; 55 (4): 766–773. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19850215\)55:4<766::aid-cn-cr2820550414>3.0.co;2-7](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19850215)55:4<766::aid-cn-cr2820550414>3.0.co;2-7)
20. Aubert S., Wacrenier A., Leroy X., Devos P., Carnaille B., Proye C., et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26 (12): 1612–1619.
21. van't Sant H. P., Bouvy N. D., Kazemier G., Bonjer H. J., Hop W. C., Feelders R. A., et al. The prognostic value of two different histopathological scoring systems for adrenocortical carcinomas. *Histopathology*. 2007; 51 (2): 239–245. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2007.02747.x>

Информация об авторах:

Костин Андрей Александрович, д. м. н., профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>
Воробьев Николай Владимирович, к. м. н., руководитель отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Толкачев Александр Олегович, младший научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. E-mail: alex06@mail.ru
Мурадян Аветик Гагикович, клинический аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФGAOУВО «Российский университет дружбы народов», врач-онколог поликлиники МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. E-mail: mdmuradyan@gmail.com

Information about authors:

Andrey A. Kostin – MD, professor, first Deputy General Director, FSBO «NMIRC» of Ministry of Health. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>
Nikolay V. Vorobyev, PhD, head of department of oncurology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Aleksandr O. Tolkachev, junior researcher, department of oncurology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: alex06@mail.ru
Avetik G. Muradyan, clinical graduate student of the Department of urology and operative Nephrology with oncurology course of Medical Institute «Russian University of People's Friendship», oncologist, polyclinics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: mdmuradyan@gmail.com

ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ И ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ В СТРУКТУРЕ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ



Э.А.Вартанян¹, О.В.Гриднев^{1,2}, А.В.Белостоцкий², Е.В.Песенникова³

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница №3» Департамента здравоохранения города Москвы, 124489, Россия, Москва, Зеленоград, Каштановая аллея, 2, стр. 1;

² ФГБУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова», 127018, Россия, Москва, ул. Складочная, 1, стр. 17;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 249036, Россия, Обнинск, Калужская обл., ул. Королёва, 4

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка объема и охвата обследованиями пациенток с привычным невынашиванием беременности в условиях первичного звена здравоохранения ЗелАО г. Москвы.

Материалы и методы. Проведено сравнение частоты встречаемости невынашивания беременности в странах Европы, США, России и в городе Москве. Выполнен ретроспективный анализ 221 истории болезни за период 2013–2015 гг. у пациенток, имевших в анамнезе 2 и более случаев невынашивания беременности. Критериями отбора в исследование явились: завершение беременности в сроке гестации от 22 до 37 недель, наличие диагноза «привычное невынашивание» при постановке на учет по беременности.

Результаты. Описаны факторы, предрасполагающие к невынашиванию, оценены охват первичным звеном здравоохранения этих пациенток, своевременность постановки на учет по беременности, полнота обследования смежными специалистами при наличии у пациенток сопутствующей патологии. Проведена оценка частоты встречаемости соматической экстрагенитальной патологии у пациенток с привычным невынашиванием беременности (ПНБ), а также влияние этой патологии на протекание беременности. Определено влияние ранее перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза на вероятное невынашивание беременности, проведена оценка качества диагностики подобных заболеваний на раннем этапе наблюдения в первичном звене. Установлено, что предгравидарная подготовка пациенток с ПНБ на 80% может быть осуществлена в рамках обследований, предоставляемых по программе территориального медицинского обслуживания пациентов. Оценена роль дорогостоящих исследований, проведенных в рамках предгравидарной подготовки пациенток с ПНБ, оценена целесообразность проведения таких исследований.

Заключение. Разработаны рекомендации профилактики вероятного невынашивания беременности, принципы наблюдения таких пациенток в первичном звене здравоохранения на примере ЗелАО г. Москвы, даны предложения по внедрению этих методик в первичное звено здравоохранения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

преждевременные роды, первичное звено здравоохранения, перинатальный риск, невынашивание беременности, пренатальная диагностика

Оформление ссылки для цитирования статьи: Вартанян Э.А., Гриднев О.В., Белостоцкий А.В., Песенникова Е.В. Проблемы организации предгравидарной подготовки и ведения беременности у женщин с привычным невынашиванием в структуре первичной медико-санитарной помощи. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(4): 27-32 DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-4-3

Для корреспонденции

Вартанян Элен Араевна, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ «Городская клиническая больница №3» Департамента здравоохранения г. Москвы

Адрес: 124489, Россия, Москва, Зеленоград, Каштановая аллея, 2, стр. 1; E-mail: elenvartanian@gmail.com

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 30.08.2016 г., принята к печати 01.12.2016 г.

PROBLEMS OF THE ORGANIZATION OF PREGRAVID PREPARATION AND MANAGEMENT OF PREGNANCY IN WOMEN WITH RECURRENT MISCARRIAGE IN THE STRUCTURE OF PRIMARY HEALTH CARE

E.A.Vartanyan¹, O.V.Gridnev^{1,2}, A.V.Belostotskiy², E.V.Pesennikova³

¹ City clinical hospital №3 of the Department of health of Moscow, 2/1, Kashtanovaya alleya, Zelenograd, Moscow, 124489, Russia;

² The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, 1/17, ul. Skladochnaya, Moscow, 127018, Russia;

³ National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, ul. Koroleva, Obninsk, Kaluga region, 249036, Russia

ABSTRACT

Purpose. Assessment of the scope and coverage of the surveys of patients with recurrent pregnancy losses in primary care of Zelenograd administrative district of Moscow.

Materials and methods. Comparison of the frequency of occurrence of miscarriage in Europe, USA, Russia and in Moscow has been held. They performed a retrospective analysis of 221 history for the period 2013–2015 in patients with a history of 2 or more cases of miscarriage. The selection criteria for the study were: completion of pregnancy at term of gestation from 22 to 37 weeks, presence of a diagnosis of “habitual miscarriage” at statement on the account of pregnancy.

Results. The factors predisposing to miscarriage are described, the coverage of the primary care of these patients, timeliness of registration of pregnancy, the completeness of the survey related professionals if patients' comorbidity are estimated. The estimation of the frequency of occurrence of extragenital somatic pathology in patients with HM and the impact of this disease on pregnancy is held. The influence of previously deferred inflammatory diseases of the pelvic organs on a probable miscarriage is estimated, the evaluation of the quality of diagnosis of such diseases at an early stage of monitoring in primary care is held. It is established that pregravid preparation of patients with HM in 80% can be made in surveys provided by the territorial program of medical service. They evaluated the role of costly research conducted in the framework of pregravid training in patients with HM and the feasibility of conducting of these studies.

Conclusion. The recommendations for the prevention of a probable miscarriage and the principles of monitoring of these patients in primary care on the example of Zelenograd administrative district basis are developed, the proposal for the introduction of these techniques in primary health care is formulated.

KEYWORDS:

preterm labor, primary health care, prenatal risk, pregnancy loss, prenatal diagnosis

For citation: Vartanyan E.A., Gridnev O.V., Belostotskiy A.V., Pesennikova E.V. Problems of the organization of pregravid preparation and management of pregnancy in women with recurrent miscarriage in the structure of primary health care. *Issled. prakt. med. (Research'n Practical Medicine Journal)*. 2016; 3(4): 27-32. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-4-3

For correspondence:

Elen A. Vartanyan, deputy chief physician in obstetrics and gynecology, City clinical hospital №3 of the Department of health of Moscow
Address: 2/1, Kashtanovaya alleya, Zelenograd, Moscow, 124489, Russia; E-mail: elenvartanian@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 30.08.2016, accepted for publication 01.12.2016

В современном акушерстве одной из самых актуальных проблем остается невынашивание беременности. В странах Европы, США и Канаде число женщин с невынашиванием беременности составляет от 5 до 9% от общего количества беременных, в Российской Федерации – от 6 до 15% по различным регионам, в Москве и Санкт-Петербурге – 6%. В структуре ранней детской смертности доля недоношенных новорожденных составляет 60–70%, из них более чем у половины впоследствии выявляют неврологическую патологию.

Частота преждевременных родов в Зеленоградском административном округе (ЗелАО) г. Москвы за период 2013–2015 гг. в среднем составила 4,5–4,7%.

Несмотря на высокий темп развития акушерско-гинекологической помощи во всем мире и, в частности, в Российской Федерации, к сожалению, частота преждевременных родов за последние 10 лет не имеет тенденции к снижению [1, 2].

Рождение недоношенного ребенка имеет огромное социальное и психологическое значение. Новорожденные с низкой и экстремально низкой массой тела составляют большую часть перинатальных потерь. Роды недоношенным плодом в 10 раз чаще заканчиваются гибелью новорожденного по сравнению со своевременными родами. Кроме того, выхаживание данного контингента пациентов требует значительных материальных затрат со стороны государства. Проблема невынашивания беременности значима и в связи с ее неблагоприятным влиянием на уровень рождаемости и состояние здоровья будущих поколений. Каждая пятая беременность в России заканчивается самопроизвольным выкидышем или преждевременными родами, 2% беременных страдают привычным невынашиванием беременности (ПНБ) [3–7].

По другим оценкам, частота невынашивания беременности составляет 10–25%. Столь высокие показатели связывают с ранним началом половой жизни, увеличением числа беременностей у подростков и женщин позднего репродуктивного периода, широким распространением инфекций, передаваемых половым путем [4, 5, 7].

По нашим данным, в Зеленоградском округе г. Москвы процент невынашивания беременности за 2013–2015 гг. составил 3,6%, что является достаточно низким показателем по сравнению с аналогичными показателями по округам г. Москвы и в среднем по России.

Однако до настоящего времени не решен вопрос с индивидуальным прогнозированием риска невынашивания беременности. Схема предгравидарной подготовки женщин с ПНБ требует уточнения и проведения комплексного медико-социального исследования с научным обоснованием мер по профилактике и оптимизации специализированной медицинской помощи [8].

Основными причинами ПНБ считают острые и хронические инфекционные заболевания, эндокринную патологию,

эклампсию, патологию плаценты, истмико-цервикальную недостаточность (ИЦН), пороки развития женских половых органов и хромосомную патологию плода. В последнее время все большую роль в невынашивании беременности отводят инфекционным заболеваниям, в лечении и профилактике которых главную роль играет первичное звено акушерско-гинекологической службы.

Рост удельного веса антенатальных потерь указывает на острую необходимость повышения качества наблюдения беременных в женской консультации и подтверждает необходимость усиления амбулаторного звена акушерской службы [9, 10].

Кроме того, в современных условиях все большее значение отводится пренатальной диагностике в амбулаторных условиях. На сегодняшний момент укомплектованность специалистами первичного звена в ЗелАО г. Москвы составляет 78% для врачей акушеров-гинекологов и 68% для среднего медицинского персонала.

Национальный проект «Здоровье» предусматривает существенное улучшение данных показателей, в частности, оснащенность оборудованием первичного звена в г. Москве позволила значительно улучшить качество пренатальной помощи [11–13].

Тщательное и своевременное обследование беременных и предгравидарная подготовка пациенток являются основными аспектами в работе врача первичного звена акушерско-гинекологической службы, целью которой является предупреждение невынашивания беременности и, как итог, рождение здорового потомства, а также сохранение репродуктивной функции женщины.

После перехода России с января 2012 г. на стандарты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) изменились критерии регистрации живорожденных: должны регистрироваться все новорожденные, появившиеся на свет после 22 недель беременности и имеющие массу тела от 500 г. Появилась проблема рождения детей с низкой и экстремально низкой массой тела в сроке гестации 22 и более недель, и возникла необходимость еще более тщательного обследования и наблюдения пациенток в первичном звене.

Целью нашей работы явилась оценка объема и охвата проведенными обследованиями пациенток с ПНБ в условиях женской консультации, беременность которых завершилась на сроке гестации менее 36 недель.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациенток с ПНБ, наблюдавшихся в первичном звене акушерско-гинекологической помощи ЗелАО г. Москвы, беременность которых завершилась в сроке гестации от 22 до 37 недель (таблица). Проанализированы 343 ис-

Таблица 1. Частота преждевременных родов в ЗелАО г. Москвы 2013–2015 гг.
Table 1. The frequency of premature births in the Zelenograd area of Moscow in 2013–2015

Годы	2013	2014	2015	Всего
Всего родов	2776	2687	2833	8296
Преждевременных родов	126 (4,54%)	109 (4,05%)	108 (3,81%)	343 (4,13%)

тории болезни за период 2013–2015 гг. В последующий анализ была включена 221 (64,4%) история болезни пациенток с 2 и более случаями невынашивания в анамнезе, то есть при постановке на учет эти пациентки имели диагноз ПНБ. Пациентки с нормальным течением предыдущих беременностей в выборку не вошли.

Для проведения анализа изученные случаи были разделены на четыре подгруппы по срокам преждевременных родов, исходя из гестационных сроков новорожденных:

- 1-я группа от 22 до 28 недель гестации – 18 случаев, 8%;
- 2-я группа от 28 до 30 недель гестации – 17 случаев, 7,6%;
- 3-я группа от 31 до 34 недель гестации – 49 случаев, 22%;
- 4-я группа от 35 до 37 недель гестации – 137 случаев, 61,9%.

Возраст пациенток, вошедших в исследование, составил от 18 до 37 лет.

Нами были изучены истории болезни пациенток с учетом семейного положения, бытовых условий, образования, условий труда, паритета, анамнеза жизни, соблюдения критериев обследования беременных женщин в условиях первичного звена акушерской службы округа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были проанализированы 343 истории болезни пациенток, беременность которых окончилась в сроке гестации до 37 недель. Из них у 221 женщины (64,4%) был диагноз ПНБ. Были тщательно изучены анамнез, обследование, терапия и доступность необходимых исследований пациенток с ПНБ в течение их наблюдения в женской консультации.

Все пациентки в исследованных группах регулярно наблюдались в женской консультации, более 80% из них встали на учет по беременности в ранних сроках – до 12 недель беременности. В целом 97% женщин были осмотрены терапевтом, из них 70,5%, 76,4%, 76% и 82% пациенток 1, 2, 3 и 4-й групп соответственно были осмотрены терапевтом в срок до 12 недель, что свидетельствует о высокой заинтересованности пациенток в наблюдении по беременности, доступности данного вида помощи в первичном звене Зеленоградского округа города Москвы.

Большинство пациенток всех групп были повторнородящими. Повторнородящие в 1-й группе составили 10 человек (55,5%), во 2-й – 8 (47%), в 3-й – 37 (75,7%), в 4-й – 117 (85,4%). Большинство повторнородящих пациенток относились к 3-й и 4-й группам исследования, то есть преждевременные роды у них наступили в сроке гестации более 31 недели. Однако количество женщин, имевших в анамнезе выскабливания полости матки, распределилось следующим образом: в 1-й группе 16 (88,8%), во 2-й – 14 (82,3%), в 3-й – 36 (73,4%), в 4-й – 112 (81,7%) женщин. В 1-й и 2-й группах было больше пациенток, подвергшихся ранее внутриматочным вмешательствам. Данный факт свидетельствует о неблагоприятном влиянии отягощенности акушерского анамнеза на вынашивание беременности.

Все пациентки, включенные в исследование, имели соматические заболевания. В 1-й и 2-й группах из соматических заболеваний преобладала установленная ранее артериальная гипертензия: 4 (22%) пациентки в 1-й группе и 5 (23%) – во 2-й имели артериальную гипертензию в анамнезе, в 3-й и 4-й группах данный показатель составил 8 (16%)

и 12 (8,7%) соответственно. Кроме того, у 33%, 27%, 16% и 24% женщин в 1, 2, 3 и 4-й группах соответственно были установлены диагнозы хронического воспаления органов малого таза. При этом всего лишь 3%, 12%, 23% и 36% пациенток 1, 2, 3 и 4-й групп были комплексно обследованы на инфекции, передаваемые половым путем, во время беременности, что свидетельствует о неправильной тактике ведения пациенток с привычным невынашиванием во время беременности, отсутствием возможности полного комплексного обследования в рамках системы территориального обслуживания по полису ОМС.

Течение беременности у 17% пациенток первой группы осложнилось острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) либо другими инфекциями верхних дыхательных путей, во 2-й, 3-й и 4-й группах данный показатель составил 3,7%, 2,6% и 8% соответственно, что не имеет достоверного различия. У 86% пациенток 1-й группы беременность осложнилась угрозой прерывания, во 2-й группе этот показатель составил 64%, в 3-й – 57%, в 4-й – 61%. Диагноз ИЦН преобладал в 3-й группе пациенток и встречался у 16 пациенток из 37 (43%). Из них 100% коррекция ИЦН была проведена акушерским пессарием.

Наиболее грозные осложнения беременности – преэклампсия и эклампсия встречались чаще у пациенток в 4-й группе исследования и составили 39% в сравнении с 1-й (2,1%), 2-й (3,8%) и 3-й (4,7%) группами. Следует отметить, что с появлением пренатальной диагностики и возможностью выявления риска эклампсии у беременных при обследовании в первичном звене данный показатель начал существенно снижаться. Если в 2012 г. он составил 39,8% в 4-й группе исследования, то в 2015 г. данный показатель был 35,7%, в остальных группах процент заболевания снизился незначительно, что, по всей вероятности, связано со сроком гестации.

Плацентарная недостаточность встречалась практически с одинаковой частотой во всех группах исследования, процент варьировал в следующем диапазоне: 43% в 1-й группе, 37% во 2-й, 36,2% – в 3-й и 41% – в 4-й.

Комплексное обследование во время беременности было проведено у 86% пациенток. В 1-й группе полностью было обследовано 68% пациенток, во 2-й – 64%, в 3-й – 75%, в 4-й – 89%. Наиболее частыми причинами неполного обследования пациенток были: поздняя явка в женскую консультацию (26% обследованных), нежелание пациентки проходить дополнительные обследования в других медицинских учреждениях первичного звена (13%) и отсутствие возможности пройти исследования на коммерческой основе при невозможности обследования в рамках ОМС (69%). Следует отметить, что с проведением модернизации в системе первичного акушерско-гинекологического звена и оснащением женских консультаций оборудованием процент обследования пациенток значительно возрос в связи с появлением новых возможностей в подведомственных Министерству здравоохранения РФ учреждениях. Установлено, что предгравидарная подготовка пациенток с ПНБ практически на 80% может быть осуществлена в рамках обследований, предоставляемых по программе территориального медицинского обслуживания пациентов. В ЗелАО г. Москвы при родильном доме открыт ка-

бинет невынашивания в составе консультативно-диагностического отделения, что позволило снизить количество преждевременных родов в округе до 4,5–4,7%, то есть значительно ниже данного показателя по г. Москве (6%). Появилась возможность назначения пациенткам в плане предгравидарной подготовки дорогостоящих специализированных обследований, направленных на выявление рисков невынашивания беременности и, при возможности, выявление причин невынашивания. Несмотря на дефицит специалистов первичного звена акушерско-гинекологической помощи в округе, показатели невынашивания беременности остаются на неизменно низком уровне, что сопоставимо с таковыми для стран развитого мира.

ВЫВОДЫ

Широкий охват и комплексное обследование пациенток с ПНБ, доступность медицинской помощи в первичном звене здравоохранения ЗелАО г. Москвы позволили сни-

зить количество преждевременных родов в данной группе пациенток до 4,5–4,7%, что соответствует таковому в странах цивилизованного мира.

Важнейшее значение для профилактики невынашивания имеет комплексное обследование пациенток в ранние сроки беременности и ранняя постановка на учет в первичном звене.

Объем обследований, проводимых у пациенток с ПНБ в условиях первичного звена здравоохранения ЗелАО г. Москвы, является достаточным для предотвращения существенного числа возможных перинатальных потерь.

Наличие квалифицированного персонала первичного звена, преемственность и взаимодействие между звеньями акушерско-гинекологической помощи (женская консультация – перинатальный центр – родильный дом – многопрофильный стационар) позволяет профилировать нежелательные исходы беременности у пациенток высокой группы риска и имеющих привычное невынашивание в анамнезе.

Список литературы

1. Iams J.D., Romero R., Culhane J.F., Goldenberg R.L. Goldenberg. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 12; 371 (9607): 164–175. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60108-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60108-7)
2. Mackeen A.D., Seibel-Siamon J., Grimes-Dennis J., Baxter J.K., Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5; (10): CD007062. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd007062.pub2>
3. Васильева Т.П., Куценко Г.И., Посисеева Л.В. Управление качеством воспроизводства населения (теоретические и медико-социальные аспекты). Иваново, 2001, 284 с.
4. Гусак Ю.К., Чикин В.Г., Новикова А.В. Антенатальная гибель плода. Анализ, перспективы. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. 2002; 1 (1): 27–29.
5. Кулаков В.И. Новые технологии и приоритеты в акушерстве и гинекологии. *Акушерство и гинекология*. 2002; 5: 3–5.
6. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России. *Акушерство и гинекология*. 2002; 2: 4–7.
7. Назаренко Ю.Г. Медико-социальные аспекты невынашивания беременно-

сти и пути профилактики: автореферат диссертации кандидата медицинских наук. М., 2006, 24 с.

8. Савельева Г.М., Серов В.Н., Сухих Г.Т. Акушерство и гинекология. М.: Гэотар-медиа, 2009, 880 с.
9. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология*. 2007; 5: 24–26.
10. Сидельникова В.М. Профилактика и лечение угрожающих преждевременных родов. *Акушерство и гинекология*. 2008; 3: 43–47.
11. Фролова О.Г., Гудимова В.В., Пугачёва Т.Н. Организационные технологии повышения качества акушерской и неонатальной помощи. Вопросы современной педиатрии. 2003; 2 (прил. 1): 382–383.
12. Кулигина М.В. и др. Проблемы организации амбулаторной акушерско-гинекологической помощи в период реализации национального проекта «Здоровье». Материалы V Регионального научного форума «Мать и дитя». Геленджик, 2011, 331 с.
13. Гусева Е.В., Филиппов О.С., Чумакова О.В., Широкова В.И. Программа «Родовой сертификат»: результаты и перспективы. *Акушерство и гинекология*. 2010; 1: 46–49.

References

1. Iams J.D., Romero R., Culhane J.F., Goldenberg R.L. Goldenberg. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 12; 371 (9607): 164–175. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60108-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60108-7)
2. Mackeen A.D., Seibel-Siamon J., Grimes-Dennis J., Baxter J.K., Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5; (10): CD007062. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd007062.pub2>
3. Vasil'eva T.P., Kutsenko G.I., Posiseeva L.V. Upravlenie kachestvom vosproizvodstva naseleniya (teoreticheskie i mediko-sotsial'nye aspekty) [The management of a quality of reproduction (theoretical and medical aspects)]. Ivanovo, 2001, 284 p. (In Russian).
4. Gusak Yu.K., Chikin V.G., Novikova A.V. Fetal death. Analysis and prospects. *Aktual'nye voprosy akusherstva i ginekologii* (Topical Issues of Obstetrics and Gynecology). 2002; 1 (1): 27–29. (In Russian).
5. Kulakov V.I. New technologies and priorities in obstetrics and gynecology. *Obstetrics and Gynecology*. 2002; 5: 3–5. (In Russian).
6. Reproductive health of the population of Russia. *Obstetrics and Gynecology*. 2002; 2: 4–7. (In Russian).

7. Nazarenko Yu. G. Mediko-sotsial'nye aspekty nevnashivaniya beremennosti i puti profilaktiki [Medical and social aspects of pregnancy loss and ways of prevention]. Dissertation. Moscow, 2006, 24 p. (In Russian).

8. Savel'eva G. M., Serov V. N., Sukhikh G. T. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]. Moscow: "Geotar-media" Publ., 2009, 880 p. (In Russian).
9. Sidelnikova V. M. Miscarriage – a modern view on the problem. *Obstetrics and Gynecology*. 2007; 5: 24–26. (In Russian).
10. Sidelnikova V. M. Prevention and treatment of threatening preterm delivery. *Obstetrics and Gynecology*. 2008; 3: 43–47. (In Russian). (In Russian).
11. Frolova O. G., Gudimova V. V., Pugacheva T. N. The technologies and organization to improve the quality of obstetric and neonatal care. *Current pediatrics*. 2003; 2 (Suppl. 1): 382–383. (In Russian).
12. Kuligina M. V. et al. Problems of the organization of outpatient obstetric care during the period of implementation of the national project "Health". Proceedings of the V Regional Scientific Forum "Mother and Child". Gelendzhik, 2011, 331 p. (In Russian).
13. Guseva Ye. V., Filippov O. S., Chumakova O. V., Shirokova V. I. The Delivery Certificate program: results and prospects. *Obstetrics and Gynecology*. 2010; 1: 46–49. (In Russian).

Информация об авторах:

Гриднев Олег Владимирович, д.м.н., главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 3» Департамента здравоохранения города Москвы, профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств в ИПО ФГБУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова». E-mail: info@gkb50.mosgorzdrav.ru

Белостоцкий Андрей Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой организации и управления в сфере обращения лекарственных средств в ИПО ФГБУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»

Песенникова Елена Васильевна, к.м.н., начальник отдела по организации работы с пациентами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России. E-mail: dr.gavrisiuk@gmail.com

Information about authors:

Oleg V. Gridnev, MD, Chief physician, City clinical hospital № 3 of the Department of health of Moscow, Professor, Department of organization and management in the sphere of circulation of medicines in IPE, The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: info@gkb50.mosgorzdrav.ru

Andrey V. Belostotskiy, MD, Professor, head of Department of organization and management in the sphere of circulation of medicines in IPE, The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation

Elena V. Pesennikova, PhD, head of Department for organization of work with patients, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: dr.gavrisiuk@gmail.com



І ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС РАТРО. НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

27–28 апреля 2017 г.

Конгресс-центр Меркури, г. Сочи, ул. Орджоникидзе, 11 а

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Российская Ассоциация терапевтических радиационных онкологов (РАТРО);
- Образовательный Медицинский Альянс;
- Росатом;
- НИЦ «Курчатовский институт»;
- Центр развития ядерной медицины;
- ФМБА РОССИИ;
- МИНПРОМТОРГ РОССИИ.

ПРОГРАММА КОНГРЕССА

Научные направления:

1. Лучевая терапия в лечении злокачественных опухолей различной локализации
2. Лекарственная модификация лучевой терапии
3. Интервенционная медицина в онкологии
4. Паллиативная помощь
5. Актуальные вопросы таргетной терапии
6. Онкоиммунология
7. Ядерная медицина в онкологии
8. Радиационная безопасность
9. Взгляд физиков на проблему

ПРЕЗИДИУМ

- Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, президент «Российской Ассоциации Терапевтических Радиационных Онкологов», генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский радиологический исследовательский институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
- Хмелевский Евгений Витальевич, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист радиолог Минздрава России, руководитель отдела лучевой терапии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
- Гончаров Николай Гаврилович, д.м.н., профессор, заместитель директора НИЦ «Курчатовский институт» по медико-биологическим исследованиям.
- Смирнов Валентин Пантелеймонович, академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель электрофизического блока АО «Наука и инновации» ГК «РОСАТОМ».
- Ильин Леонид Андреевич, академик РАН, д.м.н., профессор, почетный президент ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
- Порханов Владимир Алексеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, главный врач ГУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.
- Кит Олег Иванович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерств здравоохранения Российской Федерации.
- Солодкий Владимир Алексеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По вопросам участия в конгрессе обращаться в оргкомитет:

Москва, ул. Профсоюзная 57 | info@email.pro | Тел. +7 (495) 419 0095

ГЕНО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ОНКОЛОГИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ

Е.Р.Немцова, О.А.Безбородова, Р.И.Якубовская, А.Д.Каприн

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3



РЕЗЮМЕ

В обзорной статье рассмотрены современные данные мировой литературы об официальных лекарственных препаратах для генной терапии больных со злокачественными опухолями, а также данные о препаратах, завершивших все фазы клинических испытаний.

Освещена концепция генной терапии, приведены результаты статистического анализа инициированных клинических испытаний генных препаратов, указаны наиболее активно развивающиеся направления противоопухолевой генной терапии, подробно охарактеризованы препараты для онкологии.

Рассмотрены различные векторные системы доставки генетического материала – дефектные по репликации вирусы (препараты Gendicine™ и Advexin) и онколитические (опухолеспецифические условно размножающиеся) вирусы (препараты Oncorine™, ONYX-015, Imlygic®).

К настоящему времени в онкологическую клиническую практику введены 3 препарата для внутриопухолевого введения: 2 препарата зарегистрированы в Китае – Gendicine™ и Oncorine™ на основе дефектного по репликации и реплицирующегося аденовируса с эффекторным геном *p53* дикого типа для лечения больных с опухолями головы-шеи, и 1 препарат зарегистрирован в США – Imlygic® на основе биоинженерного реплицирующегося штамма HSV1 с эффекторным геном GM-CSF для лечения больных с меланомой. Препараты хорошо переносятся больными, не вызывают серьезных нежелательных явлений. Препараты Gendicine™ и Oncorine™ в монотерапии слабоэффективны, но проявляют выраженный синергизм действия с химио- и лучевой терапией. Imlygic® – на начальной стадии изучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

противоопухолевая генная терапия, нереплицирующийся аденовирус, онколитический аденовирус, *p53*

Оформление ссылки для цитирования статьи: Немцова Е.Р., Безбородова О.А., Якубовская Р.И., Каприн А.Д. Генно-терапевтические препараты в онкологии: современное состояние. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(4): 33-43. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-4-4

Для корреспонденции

Немцова Елена Романовна, д.б.н., ведущий научный сотрудник отделения модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ»
Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., 3; E-mail: nemtz@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3579-1733>

Информация о финансировании

Обзор написан в рамках научно-исследовательской работы по Госзаданию 2015–2017 гг. «Разработка новых высокотехнологичных методов и подходов к диагностике и терапии злокачественных новообразований в эксперименте», полученному ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 05.09.2016 г., принята к печати 01.12.2016 г.

OFFICIAL MEDICATIONS FOR ANTI-TUMOR GENE THERAPY

E.R.Nemtsova, O.A.Bezborodova, R.I.Yakubovskaya, A.D.Kaprin

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 is a review of modern literature data of official medications for anti-tumor gene therapy as well as of medications that finished clinical trials.

The article discusses the concept of gene therapy, the statistical analysis results of initiated clinical trials of gene products, the most actively developing directions of anticancer gene therapy, and the characteristics of anti-tumor gene medications.

Various delivery systems for gene material are being examined, including viruses that are defective in replication (Gendicine™ and Advexin) and oncolytic (tumor specific conditionally replicating) viruses (Oncorine™, ONYX-015, Imlygic®).

By now three preparations for intra-tumor injection have been introduced into oncology clinical practice: two of them – Gendicine™ and Oncorine™ have been registered in China, and one of them – Imlygic® has been registered in the USA. Gendicine™ and Oncorine™ are based on the wild type *p53* gene and are designed for treatment of patients with head and neck malignancies. Replicating adenovirus is the delivery system in Gendicine™, whereas oncolytic adenovirus is the vector for gene material in Oncorine™. Imlygic® is based on the recombinant replicating HSV1 virus with an introduced GM-CSF gene and is designed for treatment of melanoma patients. These medications are well tolerated and do not cause any serious adverse events. Gendicine™ and Oncorine™ are not effective in monotherapy but demonstrate pronounced synergism with chemo- and radiation therapy. Imlygic® has just started the post marketing trials.

KEYWORDS:

anti-tumor gene therapy, non-replicating adenovirus, oncolytic adenovirus, p53

For citation: Nemtsova E.R., Bezborodova O.A., Yakubovskaya R.I., Kaprin A.D. Official medications for anti-tumor gene therapy. Issled. prakt. med. (Research'n Practical Medicine Journal). 2016; 3(4): 33-43. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-4-4

For correspondence:

Elena R. Nemtsova – MD, leading researcher, the department of the modifiers and protectors of anticancer therapy, 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: nemtz@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3579-1733>

Information about funding

The review is written in the framework of research work on the 2015–2017 for State Task “Development of new high-tech methods and approaches to diagnosis and therapy of malignant neoplasms in the experiment” received the FSBO “NMRRC” of Ministry of Health of Russia.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

The article was received 05.09.2016, accepted for publication 01.12.2016.

Генная терапия, активно развивающаяся область современной медицины, направлена на исправление дефектов в структуре ДНК и изменение ряда функций клеток в организме. Основой ее является использование биотехнологических продуктов – векторов, несущих целевые гены, которые способны доставить эти гены в клетки-мишени, обеспечить их длительную экспрессию и, соответственно, продукцию терапевтически активных белков в организме.

Концепция генной терапии появилась вскоре после открытия явления трансформации у бактерий и изучения механизмов трансформации клеток животных опухолеобразующими вирусами. Такие вирусы могут осуществлять стабильное внедрение генетического материала в геном клетки хозяина, поэтому было предложено использовать их в качестве векторов для доставки генетической информации в геном соматических клеток.

Реальностью генная коррекция соматических клеток стала после 1980-х гг., когда были разработаны методы получения изолированных генов, созданы эукариотические экспрессирующие векторы, отработаны способы переноса генов у животных [1].

Первоначально генную терапию предполагали использовать для лечения наследственных генетических заболеваний, однако по мере развития технологий, набора экспериментального и клинического материала область ее применения значительно расширилась. В настоящее время генную терапию рассматривают как потенциально универсальный подход к лечению широкого спектра заболеваний, включающих наследственные и генетически детерминированные приобретенные заболевания.

Спектр областей медицины, в которых иницированы клинические протоколы по изучению различных вариантов генной терапии, представлен в таблице 1 [2].

Онкология занимает первое место по количеству клинических испытаний генно-терапевтических лекарственных средств [3]. Онкология также является первой областью медицины, в арсенале которой появились официальные (зарегистрированные) препараты для генной терапии больных [4].

В настоящее время наиболее активно разрабатывается несколько направлений противоопухолевой терапии: блокирование экспрессии онкогенов или «редактирование» их функциональной активности малыми РНК [5–7], антисмысловыми олигонуклеотидами [8] и другими способами

[9–11], введение и активация генов-супрессоров, прежде всего, *p53* [12] и проапоптотических молекул [13], ген-направленная энзиматическая (суицидная) терапия [14, 15], виротерапия онколитическими вирусами [16–18] и ангиогенная терапия [19, 20]. Официальные противоопухолевые генные препараты, а также лекарственные средства, прошедшие все фазы клинических испытаний, представлены в настоящем обзоре.

ВНУТРИОПУХОЛЕВОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АДЕНОВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ В ОНКОЛОГИИ

Препараты с эффекторным геном *p53* Гендицин

Гендицин (Gendicine, Shenzhen Sibiono GeneTech Co, Ltd, China) является первым в мире (2003 г.) зарегистрированным лекарственным препаратом для генной терапии больных со злокачественными опухолями [21, 22]. Препарат аналогичен препарату Advexin®, разработанному компанией Introgen Therapeutics (Advexin®, Austin, TX, USA) для лечения больных с опухолями головы-шеи и легких. Однако клинические испытания Гендицина были завершены ранее, чем испытания Advexin® в США, и препарат получил разрешение китайской регулирующей организации State Food & Drug Administration (SFDA) на применение для лечения плоскоклеточного рака головы-шеи. В настоящее время он проходит клинические испытания для лечения других нозологических форм онкологических заболеваний [23, 24].

Гендицин входит в когорту генно-терапевтических препаратов, эффекторным геном которых является ген *p53* дикого типа. Он включен в вирусный вектор – дефектный по репликации аденовирус 5 типа (Ad5), в котором область E1 ранних белков, ответственных за репликацию вируса, заменена на RSV (Respiratory Syncytial Virus) промотор. Аденовирус не интегрирует в геном человека, соответственно, риск развития опухолей, индуцированных аденовирусным вектором путем активации онкогенов и инактивации генов опухолевых супрессоров, крайне низок, и действительно, за годы, прошедшие с начала клинических испытаний препарата, не отмечено ни одного случая вторичных индуцированных адвексином опухолей у человека.

Ген *p53* локализуется на хромосоме 17 р у человека и кодирует белок *p53* (393 аминокислоты), который явля-

Таблица 1. Клинические испытания генной терапии
Table 1. Clinical trials of gene therapy

Показания	Количество	%
Злокачественные новообразования	1415	64
Моногенные заболевания	209	9,5
Сердечно-сосудистые заболевания	175	7,9
Инфекционные заболевания	174	7,9
Неврологические заболевания	43	1,9
Глазные болезни	31	1,4
Воспалительные заболевания	14	0,6
Прочие заболевания	46	2,1
Маркирование генов	50	2,3
Здоровые добровольцы	53	2,4
ВСЕГО	2210	

ется одним из наиболее важных в биологии опухолей [25]. *p53* выполняет роль «стража» генома, поскольку в ответ на активацию онкогенов и повреждение ДНК различными агентами он индуцирует арест клеточного цикла и апоптотические процессы. Инактивация сигнальных путей, в которых участвует *p53*, приводит к пролиферации дефектных клеток и, как следствие, к развитию опухолевого процесса [26].

Мутации гена *p53* наблюдаются более чем в 50–70% опухолей человека, то есть его функции утрачены в большинстве опухолевых клеток, и задача генной терапии – восстановить в них функции подавления роста белком *p53*. Введение экзогенного гена *p53* дикого типа и последующая гиперпродукция белка *p53* должны обеспечивать ингибирование роста опухолевых клеток путем ареста клеточного цикла или апоптоза.

Известно также, что мутантный белок *p53* ассоциирован с активацией гена множественной лекарственной устойчивости, что обуславливает устойчивость опухоли к терапии различными химиопрепаратами. Гиперпродукция белка *p53* дикого типа приводит к синергизму действия с лучевой и химиотерапией.

Первая фаза клинических испытаний Гендицина была проведена у 12 больных с операбельным плоскоклеточным раком гортани при интратуморальном введении препарата в дозах $1,0 \times 10^{10}$ – $1,0 \times 10^{11}$ – $1,0 \times 10^{12}$ вирусных частиц (вч) (группы по 4 больных на каждую дозу). Введение препарата проводили 2 курсами по 5 инъекций через день. Больные были прооперированы через 2 дня после последней инъекции, а затем Гендицин в тех же дозах был введен вокруг ложа опухоли. Результаты показали, что медиана выживаемости больных составила 5,9 лет (11 из 12 пациентов были живы спустя 4–6 лет после лечения), в то время как в сопоставимой группе больных, получивших только хирургическое лечение, 3-летняя выживаемость составила 30% [26].

Основным побочным эффектом терапии было повышение температуры на высокой дозе препарата – 1×10^{12} вч у одного больного, поэтому было признано возможным рекомендовать эту дозу – 1×10^{12} вч/введение для II фазы клинических испытаний [27].

Дальнейшее клиническое исследование Гендицина (II/III фазы) [28] включало рандомизацию больных пло-

скоклеточным раком головы-шеи (преимущественно раком носоглотки) на две группы: 1-я – генная терапия Гендицином в сочетании с лучевой терапией, 2-я – лучевая терапия. Лучевую терапию проводили в стандартном для этого заболевания режиме: 70 Гр, 35 фракций в течение 7–8 недель. Гендицин вводили 1 раз в неделю в разовой дозе 1×10^{12} вч за 3 дня до лучевой терапии в течение 8 недель. Противоопухолевый эффект оценивали методом компьютерной (КТ) или магниторезонансной томографии (МРТ) в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Результаты показали, что объективный эффект был достигнут у 93% больных, получавших сочетанную терапию (64% – полный регресс, 29% – частичный регресс), и у 79% больных, получавших только лучевую терапию (19% – полный регресс, 60% – частичный регресс). То есть, была выявлена достоверная разница ($p < 0,01$) между эффективностью терапии в группах больных.

Результаты дальнейшего наблюдения за пролеченными больными (общее число – 78, из них 40 – больные, получавшие сочетанное лечение, 38 – только лучевую терапию) в течение 39,4 месяцев (среднее значение) приведены в таблице 2.

Наблюдение показало, что медиана длительности безрецидивного периода была на 6 месяцев больше в группе лечения с Гендицином по сравнению с группой лучевой терапии (38 месяцев и 32 месяца соответственно), а число больных с 3-летним безрецидивным периодом в группе сочетанной терапии на 13% превышало таковое в группе лучевой терапии. Разница в общей выживаемости на этот срок наблюдения была несколько меньше и составила 9%.

Клиническое применение Гендицина проводится уже более 10 лет, и до настоящего времени не зафиксировано ни одного серьезного нежелательного явления, связанного с введением препарата. Наиболее частым побочным явлением было повышение температуры до 37,5–39,5 °С, выраженность которого была индивидуальна. Гипертермия развивалась, как правило, через 2–4 часа после введения препарата и сохранялась в течение 2–6 часов, причем снижалась спонтанно, без медикаментозного вмешательства. В большинстве случаев более выраженная гипертермия наблюдалась в начале лечения, а затем подъемы температуры уменьшались.

Таблица 2. Эффективность терапии с включением Гендицина
Table 2. The effectiveness of therapy with the inclusion of Gendicine

Группы больных	Медиана длительности безрецидивного периода, мес	Число больных с 3-летним периодом безрецидивной выживаемости, %	Число больных с 3-летней общей выживаемостью, %
Больные, получавшие лучевую терапию + Гендицин	38	74,3	78,8
Больные, получавшие лучевую терапию	32	61,7	69,4

Таблица 3. Выживаемость больных гепатоцеллюлярным раком, получивших лечение с включением препарата Гендицин
Table 3. The survival of patients with hepatocellular carcinoma who received treatment with the inclusion of the drug Gendicine

Группа	Лечение	Срок наблюдения (мес) / выживаемость (%)				
		1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
Основная	Гендицин + гидроксикампотecin	96,6	83,3	50	23,3	6,67
Контрольная	Гидроксикампотecin	94,4	55,6	11	0	0

Другие отмеченные побочные явления включали озноб, боль в месте инъекции, слабость, тошноту и диарею. Указанные симптомы обычно проходили самостоятельно и не требовали специальной терапии. Аллергические реакции не были отмечены. Не наблюдалось также усиления токсических реакций, сопровождающих лучевую терапию.

Помимо сочетанного применения Гендицина с лучевой терапией (II фаза), проведены также исследования III фазы, целью которых была сравнительная оценка эффективности и токсичности в группах больных плоскоклеточным раком головы-шеи и пищевода, леченных Гендицином в сочетании с цисплатином и 5-фторурацилом, или Гендицином в сочетании с адриамицином и 5-фторурацилом, в сравнении с терапией этими химиопрепаратами без Гендицина [29]. Результаты показали, что добавление интратуморального введения Гендицина к терапии цисплатином и 5-фторурацилом существенно повышало эффективность терапии: общий ответ в группе с генной терапией достигал 78,8% против 39,6% при применении только химиотерапии.

Токсичность сочетанной терапии была умеренной и аналогичной описанной выше: гипертермия – у 45,7% больных, реакция в месте инъекции – у 28,3% больных и гриппоподобный синдром – у 9,8% больных.

Результаты проведенных клинических испытаний позволили зарегистрировать Гендицин в качестве первого генно-терапевтического лекарственного средства для применения у человека для лечения плоскоклеточного рака головы-шеи [24, 26].

Клинические исследования Гендицина в сочетании с химио- и лучевой терапией, а также с гипертермией у больных с распространенными злокачественными процессами продолжаются в настоящее время [23, 24, 30].

В 2014 г. были опубликованы результаты применения Гендицина в сочетании с гидроксикампотечином у больных с распространенным гепатоцеллюлярным раком [31]. Больным основной группы препарат Гендицин (в дозе 10^{10} вч) вводили путем интраартериальной инфузии в сочетании с гидроксикампотечином (20 мг) 1 раз в неделю в течение 3 недель, больным контрольной группы в том же режиме и дозе интраартериально вводили только гидроксикампотечин. Результаты лечения по общей выживаемости приведены в таблице 3.

Сочетанная терапия увеличила общую выживаемость пациентов, хорошо переносилась больными и была безопасной.

Клинические испытания Гендицина, завершённые к настоящему времени, свидетельствуют о его хорошей переносимости и безопасности. Противоопухолевая эффективность Гендицина в монотерапии довольно низкая, однако отмечен выраженный синергизм генной терапии с химио- и лучевым лечением, поэтому сейчас в основном развиваются комбинированные методы лечения больных с опухолями различной локализации, включающие Гендицин в качестве одного из компонентов лечения.

Адвексин (INGN 201)

Адвексин (Advexin, INGN 201, Ad5CMV-p53; Introgen Therapeutics, Inc) является препаратом на основе аденовируса 5-го серотипа, в котором область E1 заменена ге-

ном p53 под цитомегаловирусным (CMV) промотором [32]. Делеция области E1 ДНК аденовируса превращает его в дефектный по репликации вирус и предотвращает экспрессию аденовирусных генов. Исследование методом повторного секвенирования показало, что Адвексин не подвержен мутационным изменениям и поддерживает ДНК p53 дикого типа путем транскрипции.

I фаза клинических испытаний Адвексина была проведена у 17 больных с нерезектабельным раком головы-шеи и у 15 больных с резектабельными опухолями головы-шеи [33, 34].

Больные с нерезектабельным процессом получали 3 интратуморальные инъекции в неделю (разовая доза – 10^{11} БОЕ (бляшкообразующих единиц)), что составляло один курс лечения. Курс лечения повторяли 1 раз в месяц. У 2/17 больных (11,8%) отмечен объективный положительный эффект, у 6/17 (35,3%) больных – стабилизация процесса в течение 3,5 месяцев и у 9/17 (52,9%) – прогрессирование заболевания. Токсичность была низкой – не было отмечено ни одного серьезного нежелательного явления.

Больные с резектабельными опухолями ($n = 15$) получали один полный предоперационный курс генной терапии, 1 инъекцию препарата во время операции и 1 инъекцию – через 72 часа после операции. У 4/15 больных в течение 18 месяцев (медиана срока наблюдения) не наблюдалось возврата болезни, что является более длительным периодом, чем регистрируется обычно у больных с резектабельным плоскоклеточным раком головы-шеи. Особенно хороший эффект отмечен у одного пациента: к моменту операции у него наблюдалась полная резорбция опухоли, подтвержденная морфологически, а затем он оставался без рецидива заболевания в течение 26 месяцев. У другого пациента данных за рецидив не было получено в течение 24 месяцев. При этом анализ биопсии опухоли показал экспрессию трансгена p53 и наличие апоптоза.

Оценка фармакокинетики препарата путем определения аденовирусного вектора методом ПЦР показала, что после интратуморального введения рекомбинантный аденовирус детектировался в крови в максимальной концентрации через 30 минут, затем в течение 90 мин концентрация его уменьшалась на 2–4 порядка, к 24 часам титр его достигал очень низких величин, а к 48 часам наблюдения препарат в крови не определялся. Рекомбинантный аденовирус выявлялся также в моче некоторых больных, которым вводили препарат в дозе не менее 3×10^9 БОЕ. При введении препарата в дозе 3×10^{10} БОЕ и более рекомбинантный аденовирус детектировался в моче всех больных через сутки после начала терапии. Через 3–17 дней после окончания введения препарат в моче не определялся. Препарат был выявлен в слюне и моче 6 больных, получивших высокую дозу препарата. Так же, как в моче, аденовирус обнаруживался через 1 сутки, присутствовал в течение нескольких дней и исчезал через 7 дней после окончания введения препарата. Несмотря на то, что аденовирусный вектор был выявлен в биологических жидкостях больных, ни один из них не предъявлял жалоб на наличие симптомов вирусемии, не было зарегистрировано увеличения титра нейтрализующих антител к аденовирусу, и инфекционные частицы отсутствовали в крови и в моче.

Многоцентровые клинические испытания по II фазе, проведенные с использованием вектора INGN 201 у 170 больных при интратуморальном введении в различных дозах и режимах, показали его безопасность и эффективность [35]. Исследования были проведены по 2 протоколам, которые различались только дозой вводимого препарата: в исследовании T-201 доза была в 50 раз выше, чем в исследовании T-202. Это привело к большему эффекту в исследованиях по протоколу T-201: медиана выживаемости составила 6,2 месяца против 3,8 месяца (протокол T-202), летальность через 150 дней составила 40% (протокол T-201) против 60% (протокол T-202). Препарат не вводили в течение периода наблюдения, и, возможно, это явилось причиной исчезновения эффекта спустя 150 дней. На основании полученных результатов для дальнейших исследований было рекомендовано применять Адвексин в высоких дозах и путем многократных инъекций.

Интересно отметить, что эффект препарата наблюдался независимо от эндогенного статуса *p53* в опухоли, то есть объективный эффект отмечен не только в тех опухолях, в которых зафиксированы мутации гена *p53*, но и в тех злокачественных новообразованиях, в которых они отсутствовали.

Были инициированы два исследования по III фазе, целью которых является сравнение эффективности монотерапии Адвексином больных с опухолями головы-шеи с эффективностью сочетанного лечения Адвексином и химиопрепаратами. В одном из этих исследований (T-301, предполагаемое число больных – 240) больные, у которых наблюдается местный или локорегионарный рецидив после лучевой или химиотерапии (препараты платины или таксаны), рандомизируются в две группы: 1-я – интратуморальное введение Адвексина, 2-я – внутривенное введение метотрексата. Больные получают максимально 9 курсов лечения (в течение 27 недель), выживаемость – первичная конечная точка исследования [35]. В другое исследование (T-302, предполагаемое число больных – 288) включаются больные без предшествующей химиотерапии и рандомизируются в две группы: 1-я – Адвексин + цисплатин + 5-фторурацил, 2-я – цисплатин + 5-фторурацил (стандартное лечение). Первичная конечная точка исследования – время до прогрессирования [35]. Исследования к настоящему моменту еще не закончены.

INGN 241

Препарат INGN 241 в качестве вектора содержит дефектный по репликации вирус Ad5, подобно препарату INGN 201, но в качестве эффекторного гена – ген *mda-7* (melanoma differentiation-associated gene-7). Этот ген известен также как ген интерлейкина-24 (*IL-24*) из семейства интерлейкина-10 (*IL-10*). *IL-24* – уникальный интерлейкин, который, помимо того, что он является цитокином, обладает еще свойствами опухолевого супрессора. Показано в системах *in vitro* и *in vivo*, что сверхэкспрессия гена *IL-24* в клетках опухолей человека подавляет их рост путем избирательной индукции апоптоза [36, 37].

Препарат INGN 241 прошел I фазу клинических испытаний у 28 больных с резектабельными солидными опухолями [38]. Препарат вводили интратуморально в дозах от $2 \times$

10^{10} вч до 2×10^{12} вч. Во всех опухолевых очагах, в которые вводили INGN 241, наблюдались трансдукция вектора, наличие транскрипции мРНК, повышенный уровень белка MDA-7 и индукция апоптоза. Наиболее выраженные изменения детектировались в клетках, расположенных близко к месту инъекции. Апоптоз клеток опухолей, в которые был инъецирован препарат, наблюдался даже у сильно pretreated больных. ДНК и мРНК вектора INGN 241 определялись в 1 см от места инъекции, тогда как белок MDA-7 распределялся более широко. В большинстве случаев выраженность токсичности препарата была слабой и зависела от индивидуальной чувствительности к препарату, однако у одного больного были отмечены побочные явления 3-й степени выраженности. Клинический эффект повторных инъекций был зафиксирован в 44% опухолевых очагов, в которые вводили препарат, причем у одного больного с меланомой отмечен полный регресс, а у двух (тоже с меланомой) – частичный регресс.

На основании полученных клинических результатов исследователи заключили, что препарат хорошо переносится больными, индуцирует апоптоз в большей части опухолевых клеток и обладает терапевтической активностью при интратуморальном введении.

Исследования предполагают продолжить для более полного доказательства эффективности препарата INGN 241.

Онколитические вирусы

ONYX-015 (DL1520)

Невысокая трансфицирующая способность дефектных по репликации аденовирусных векторов является главной проблемой на пути повышения эффективности генной терапии больных с распространенными опухолевыми заболеваниями различной локализации. Для решения этой проблемы были сконструированы опухолеспецифичные условно размножающиеся аденовирусные векторы, в которых использованы промоторы опухолеассоциированных генов для усиления E1-зависимой репликации в опухолевых клетках.

Этот метод получил название онколитической вирусной терапии и является в настоящее время одним из наиболее перспективных подходов к противоопухолевой генной терапии, эффект которой обусловлен двойным механизмом противоопухолевого действия – прямым лизисом опухолевых клеток и активацией иммунной системы организма-опухоленосителя.

Препарат ONYX-015 (DL1520) для онколитической вирусной противоопухолевой терапии был разработан в США в 1990-х гг., прошел многоцентровые клинические испытания по I–III фазам, однако пока не получил одобрения FDA США для широкого применения в качестве лекарственного препарата.

Основой препарата ONYX-015 является условно-размножающийся аденовирус, дефектный по раннему регуляторному белку E1 B 55 K, который связывается с белком *p53* и блокирует его, таким образом ингибируя *p53*-индуцированный апоптоз и гибель клеток и активируя репликацию самого рекомбинантного аденовируса [39]. Исходя из этого механизма, можно предположить, что репликация аденовируса, дефектного по E1 B 55 K, будет

ингибирована в тех клетках, в которых р53-зависимый сигнальный путь не нарушен. Напротив, казалось, что рекомбинантный аденовирус будет активно размножаться в клетках с дефицитом р53 дикого типа и, соответственно, вызывать их гибель. Однако ряд исследований показал, что ONYX-015 эффективно размножается и в опухолевых клетках с белком р53 дикого типа [40, 41]. Это кажущееся противоречие разрешилось, когда исследовали *p14ARF* – опухолевый ген-супрессор, продукт которого функционально стабилизирует р53 [42]. Было показано, что выключение или потеря гена *p14ARF* и в результате – отсутствие стабилизации р53 является тем механизмом, который позволяет ONYX-015 размножаться в опухолевых клетках, в которых сохраняется р53 дикого типа [43].

I фаза клинических испытаний с эскалацией дозы была проведена у 22 больных с рецидивным плоскоклеточным раком головы-шеи при интратуморальном введении ONYX-015 [44]. В этом исследовании не было отмечено серьезных нежелательных явлений и не была выявлена дозозамещающая токсичность при повышении дозы до 1×10^{11} БОЕ. При этом объективный противоопухолевый ответ также не был получен.

Последующая II фаза исследований, при которой рекомбинантный аденовирус вводили многократно ежедневно такой же группе больных, показала более высокую эффективность [45]. Больные получали препарат в суммарной дозе 2×10^{11} вч интратуморально по 2 схемам: 1-я ($n = 30$) – один раз в день 5 дней подряд (стандартное введение) или 2-я ($n = 10$) – дважды в день в течение 3 недель (гиперфракционирование).

Эффективность в группах была следующей: в группе 1 у 14% больных наблюдался полный или частичный регресс опухоли, у 41% – стабилизация процесса, у 45% – прогрессирование; в группе 2 у 10% больных наблюдался полный регресс, у 62% – стабилизация процесса и у 29% – прогрессирование.

Токсические реакции включали гипертермию (всего у 67% больных), боль в месте инъекции (у 47% – стандартное лечение, 80% – режим гиперфракционирования).

Геном аденовируса, соответствующий ONYX-015, определялся в крови на 5–6-е сутки лечения у 41% больных, что свидетельствовало об интратуморальной репликации вируса. У 9% больных через 10 дней после введения в крови также выявлено присутствие вируса, свидетельствующее о репликации, однако на 22-й день наблюдения и далее такие данные уже отсутствовали, то есть вирус после интратуморального введения ONYX-015 является транзиторной.

Важно отметить, что ответ на терапию и репликация вируса коррелировали со статусом р53, оцененным методами секвенирования гена и иммуногистохимии: 58% опухолей (7 из 12) с мутантным р53 регрессировали, в то время как ни одного ответа не наблюдалось среди опухолей с р53 дикого типа. Более того, был отмечен некроз опухолевой ткани при отсутствии такового в окружающей нормальной ткани. Несмотря на присутствие нейтрализующих антител в высоком титре, распространение вируса в опухолевой ткани определялось в течение 5–14 дней после лечения.

Препарат ONYX-015 применили также для химиопрофилактики в виде раствора для орошения ротовой полости у 22 пациентов с гистологически подтвержденной лейкоплакией и дисплазией в ротовой полости [46]. В исследовании препарат вводили в 3 различных режимах: 1-й ($n = 7$) – 1×10^{10} БОЕ ежедневно в течение 5 дней; цикл повторяли каждые 4 недели, максимально – 12 циклов; 2-й ($n = 12$) – 1×10^{10} БОЕ один раз в неделю в течение 24 недель; 3-й ($n = 3$) – 1×10^{11} БОЕ ежедневно в течение 5 дней, затем в той же дозе один раз в неделю в течение 5 недель. Результаты для анализа были доступны у 19 больных. Исчезновение гистологических признаков дисплазии наблюдали у 7/19 больных, и еще у одного – уменьшение степени дисплазии. Однако большинство эффектов было транзиторным: максимальная длительность эффекта составила 30 месяцев у одного больного, леченного с применением 2-го режима, и у одного больного – на 3-м режиме.

У всех больных отмечена хорошая переносимость лечения – только у одного больного наблюдался подъем температуры, оцененный как токсическая реакция 2-й степени. Титр антител к аденовирусу был определен у 7 больных, но только у одного больного было отмечено увеличение в 2 раза титра антител к аденовирусу в процессе лечения.

Важно отметить, что, хотя чувствительность очагов лейкоплакии к лечению не зависела от исходного статуса р53 (и устойчивые, и чувствительные очаги имели одинаковый р53 статус до лечения), положительный гистологический ответ коррелировал с уменьшением р53 в клетках после лечения.

Клинические исследования II фазы по изучению сочетанного действия ONYX-015 и химиотерапии препаратами цисплатин и 5-фторурацил у больных с рецидивным раком головы-шеи показали интересные результаты [47, 48]. У 63% больных (19 из 30) отмечено существенное уменьшение (>50%) опухолевых очагов, из них у 8 (27%) – полный регресс, у 11 (36%) – частичный регресс (уменьшение на 50–100%). Через 4 недели после первоначально зафиксированного ответа у 15 из 19 больных эффект сохранялся, а через 6 месяцев ни у одного из 19 больных с объективным эффектом не было прогрессирования заболевания, тогда как у всех больных, леченных только химиотерапией, наблюдалось прогрессирование заболевания [47].

В исследование Lamont с соавт. [48] по изучению сочетанного действия ONYX-015 и химиотерапии были включены 14 больных. Ответ на терапию был отмечен у 11 (78%) пациентов, что является очень хорошим результатом по сравнению с лечением только ONYX-015 (14% объективных ответов) и химиотерапией (30–40% ответов). Сочетанная терапия хорошо переносилась больными – видимого увеличения токсичности по сравнению с индивидуальным применением методов не было отмечено.

На основании полученных обнадеживающих результатов в настоящее время проводится III фаза клинических исследований у больных с рецидивным раком головы-шеи, нечувствительным к лучевой терапии. Дизайн исследования включает сравнение двух режимов терапии:

1-й – ONYX-015 + цисплатин + 5-фторурацил и 2-й – цисплатин + 5-фторурацил.

ONYX-015 испытывали не только при раке головы-шеи, но и при другой локализации опухоли. В работе N. Habib с соавт. [49] приведены результаты пилотного исследования, проведенного у больных с гепатоцеллюлярным раком. Это один из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований в Африке и Юго-Восточной Азии, поскольку эти районы являются эндемичными по заболеванию гепатитом В и С. Больные, перенесшие гепатит В и С, составляют группу повышенного риска развития гепатоцеллюлярного рака, так как ДНК вируса гепатита внедряется в геном клеток хозяина и вызывает мутации опухолевых генов-супрессоров, например, *p53*.

Препарат применяли по следующей схеме: внутривенное введение в 1-й день в дозе 3×10^{11} БОЕ, затем интратуморальное введение под контролем ультразвука в той же дозе во 2, 15, 16, 29 и 30-й дни. Предполагали, что первое внутривенное введение препарата приведет к повышению титра антител к аденовирусу, что в дальнейшем обусловит развитие местных иммунных реакций при интратуморальном введении. В исследование включили 10 больных с гепатоцеллюлярной карциномой, которых рандомизировали в 2 группы: 1-я ($n = 5$) – лечение с применением ONYX-015 по схеме, 2-я ($n = 5$) – интратуморальное введение этанола (стандартное лечение гепатоцеллюлярной карциномы). Токсичность лечения была минимальной в группе с введением аденовируса, однако эффект был тоже минимальным – у одного больного, получившего терапию ONYX-015, наблюдался частичный регресс опухоли, у остальных четырех – прогрессирование. Аналогичный результат был получен и в контрольной группе: стабилизация – у двух больных и прогрессирование – у трех больных.

Недостаточный эффект терапии препаратом ONYX-015 приостановил пока его регистрацию, но испытания препарата продолжаются у больных с различной локализацией злокачественного новообразования [50].

Oncorine™ (H-101)

В 2005 г. китайской регулирующей организацией State Food & Drug Administration (SFDA) был одобрен для клинического применения у больных раком головы-шеи препарат Oncorine™ (Shanghai Sunway Biotech, Shanghai, China) [51]. Препарат аналогичен ONYX-015 (dl1520): основной компонент препарата Oncorine™ – условно-размножающийся аденовирус с делециями *E1 B55k* и частично *E3* участков ДНК, как и в [52, 53]. То есть действие Oncorine™ также основано на использовании онколитических вирусов [54].

I фаза клинических испытаний Oncorine™ у больных раком головы-шеи в монотерапии была начата в Китае в 2000 г., а в 2001–2004 гг. у больных раком носоглотки были проведены испытания препарата в сочетании с цитостатиками (II–III фазы) [52, 53, 55].

III фаза клинических испытаний препарата Oncorine™ была проведена в сочетании с химиотерапией препаратами цисплатин и 5-фторурацил [56]. Больные получали интратуморальные инъекции препарата Oncorine™ еже-

дневно в течение 5 дней, цикл введения повторяли каждые 3 недели. Химиотерапию проводили в стандартном режиме. При сочетанном лечении объективный эффект был получен у 78% больных, а у больных контрольной группы (при одной химиотерапии) – только в 39% случаев.

Более 600 больных получили лечение генной терапией с Oncorine™ в ходе клинических испытаний без выраженных побочных эффектов.

На основании полученных положительных результатов клинических испытаний SFDA Китая одобрила применение Oncorine™ в сочетании с цитостатиками в качестве лекарственного препарата для онколитической вирусной терапии распространенных онкологических заболеваний.

Помимо Oncorine™, компания Shanghai Sunway Biotech разработала другие препараты на основе генетически модифицированных аденовирусов – H102 и H103 для лечения больных со злокачественными новообразованиями [57]. В препарате H102 экспрессия аденовирусного гена *E1a* находится под контролем промотора α -фетопротейна, который значительно активирован в первичных гепатоцеллюлярных карциномах, но не в нормальных клетках. То есть, H102 может избирательно экспрессировать вирусный ген *E1a* в опухолях печени, что приводит к специфической репликации вируса и онколитическому эффекту. Препарат проходит доклинические испытания.

Препарат H103 основан на онколитическом аденовирусе, несущем ген белка теплового шока 70 (HSP), который способен стимулировать противоопухолевый иммунный ответ при селективной репликации вируса в опухолевых клетках. К настоящему времени прошла I фаза клинических испытаний препарата H103 с включением 27 больных с распространенными опухолевыми заболеваниями. В 11,1% случаев отмечен объективный положительный ответ (полный + частичный ответ) и в 37% случаев – стабилизация процесса [57].

Imlygic® – препарат для лечения меланомы

В октябре 2015 г. Food and Drug Administration (FDA) США одобрила применение talimogene laherparepvec (T-VEC, или OncoVEX^{GM-CSF}, коммерческое название препарата Imlygic®, Amgen, Inc, USA) для лечения больных с нерезектабельными (в основном, из-за множественности), но доступными для внутриопухолевого введения очагами меланомы кожи и метастатически пораженными лимфатическими узлами [58].

Imlygic® явился первым генно-терапевтическим препаратом на основе онколитического вируса, разрешенным в США.

T-VEC – генетически сконструированный штамм вируса простого герпеса 1 типа (HSV1) на основе JS1 (ECACC Accession Number 01010209) – штамма с повышенной (по сравнению с другими лабораторными и клиническими штаммами HSV1) онколитической активностью [59]. В результате модификации JS1 был лишен обеих копий гена *RL1* (кодирующего нейровирулентный фактор ICP34.5) и *US12* (кодирующего нейровирулентный фактор ICP47). На место каждого нефункционирующего гена *RL1* была по-

мещена кассета, кодирующая ген гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) под цитомегаловирусным (CMV) промотором. Экспрессия GM-CSF в условиях вирусного лизиса опухолевых клеток способствует рекрутингу и активации антигенпрезентирующих клеток, таким образом усиливая противоопухолевый иммунный ответ организма [60, 61]. Важно отметить, что T-VEC сохраняет чувствительность к противовирусным препаратам, например, к ацикловиру. Это обеспечивает дополнительный контроль размножения вируса и его распространения, то есть способствует безопасности терапии [62].

Результаты клинических испытаний I и II фаз Imlygic® при внутриопухолевом введении больным различными злокачественными заболеваниями, включая меланому, были очень обнадеживающими, что позволило продолжить исследования по III фазе. Было проведено испытание OPTiM (OncoVEX^{GM-CSF} Pivotal Trial in Melanoma, NCT00769704) [63] с участием 436 больных меланомой IIIB-IIIC-IV стадии с нерезектабельными очагами, но доступными для инъекции препарата. Больные были рандомизированы в две группы: в основной группе (n = 290) лечение проводили препаратом T-VEC (внутриопухолевое введение), в группе сравнения (n = 146) – препаратом GM-CSF (подкожное введение). Было показано, что в основной группе частота объективных эффектов (полных + частичных) продолжительностью не менее 6 месяцев наблюдалась достоверно чаще, чем в группе сравнения (16,3% и 2,1% соответственно) [64]. Также отмечена достоверная разница в количестве общих эффектов в этих группах (26,4% и 5,7%) и в медианах продолжительности жизни больных (23,3 мес и 18,9 мес). Наиболее частыми проявлениями побочных реакций были слабость, озноб и повышение температуры. Единственным серьезным осложнением (3–4-й степени), которое встречалось у 2% больных, был целлюлит [65]. Полученные результаты позволили зарегистрировать препарат для лечения больных меланомой.

РЕЗУЛЬТАТЫ ВНУТРИВЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АДЕНОВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ В ОНКОЛОГИИ

В предыдущих разделах приведены результаты интра-туморального введения препаратов на основе аденовирусных векторов, несущих ген *p53* дикого типа. Но и дефектные по репликации, и условно размножающиеся рекомбинантные аденовирусы применяли также путем внутривенного и внутриартериального (в печеночную артерию) введения для лечения опухолей с дефицитом *p53* [66, 67].

Максимально переносимая доза дефектного по репликации аденовируса (SCH58500) при внутриартериальном введении была установлена как $2,5 \times 10^{13}$ вч. При повышении дозы до $7,5 \times 10^{13}$ вч наблюдалась дозолимитирующая токсичность в виде уменьшения сердечного выброса. При таком же пути введения условно размножающегося вируса dl1520 в диапазоне доз до 2×10^{12} вч максимально переносимая доза не была установлена. Также не была выявлена существенная гепатоток-

сичность. Наиболее частыми проявлениями токсичности были гипертермия средней степени выраженности, озноб и подъем уровня трансаминаз [68]. Данные о наличии экспрессии гена и/или размножения вируса были получены у большинства больных при введении соответствующих препаратов в дозе $> 6 \times 10^{11}$ вч.

При внутривенном введении препарата ONYX-015 (реплицирующийся аденовирус) в дозе 2×10^{13} вч спектр токсичности был примерно таким же, как вектора SCH58500 (дефектный по репликации аденовирус). Однако в настоящее время отсутствуют официальные генные противоопухолевые препараты для системного (внутривенного или внутриартериального) введения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы показал, что к настоящему времени в онкологическую клиническую практику введены 3 препарата для внутриопухолевого введения: 2 препарата, зарегистрированные в Китае, – GendicineTM и OncorineTM на основе дефектного по репликации и реплицирующегося аденовируса с эффекторным геном *p53* дикого типа для лечения больных опухолями головы-шеи, и 1 препарат, зарегистрированный в США, – Imlygic® на основе биоинженерного реплицирующегося штамма HSV1 с эффекторным геном GM-CSF для лечения больных меланомой. Опыт применения этих препаратов показал, что они хорошо переносятся больными, не вызывают серьезных нежелательных явлений, а спектр побочных реакций ограничивается, как правило, гриппоподобным синдромом. Однако полученные клинические данные свидетельствуют о низкой эффективности препаратов GendicineTM и OncorineTM в монотерапии, но выраженном синергизме действия с методами консервативной противоопухолевой терапии – химио- и лучевой терапией: результативность комбинированного лечения превышает таковую традиционных методов в 2,5–3,4 раза. Поэтому дальнейшие исследования этих препаратов направлены, в основном, на разработку эффективных схем комбинированного лечения. Пострегистрационные исследования препарата Imlygic® как в монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения находятся на начальной стадии.

Серьезным препятствием для повышения эффективности генной терапии препаратами на основе вирусных векторов являются нейтрализующие противовирусные антитела. У большинства больных пул антител представлен как предсуществующими антителами, наличие которых обусловлено почти поголовным инфицированием населения аденовирусом 5 типа и герпесвирусом, так и вновь образованными после введения генного препарата. Это требует особых мер по защите вирусных векторов от иммунного ответа на их введение.

Разработка новых генных конструкций с учетом современных представлений об онкогенезе и механизмах прогрессии опухолей, обоснованных схем монотерапии генными препаратами и рациональное сочетание генной терапии с традиционными методами противоопухолевого лечения также будут способствовать улучшению результатов борьбы с онкологическими заболеваниями.

Литература/References

1. Rosenberg S.A., Aebersold P., Cornetta K., Kasid A., Morgan R.A., Moen R., Karson E.M., Lotze M.T., Yang J.C., Topalian S.L. Gene transfer into humans – immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction. *N Engl J Med.* 1990; 323: 570–578. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejm199008303230904>
2. Gene Therapy Clinical Trials Worldwide. John Wiley & Sons Inc; Hoboken, NJ, USA: 2015. A comprehensive searchable online database of gene therapy clinical trials. Available at: www.wiley.co.uk/genmed/clinical.
3. Ajith T.A. Strategies used in the clinical trials of gene therapy for cancer. *J Exper Ther Oncol.* 2015; 11 (1): 33–39.
4. Rätty J.K., Pikkariainen J.T., Wirth T., Ylä-Herttua S. Gene therapy: the first approved gene-based medicines, molecular mechanisms and clinical indications. *Curr Mol Pharmacol.* 2008; 1 (1): 13–23.
5. Fung H., Gersson S. Viral insertion site detection and analysis in cancer gene therapy. In: *Gene Therapy of Cancer*. 3rd edition. Edited by Lattime EC, Gerson SL. San Diego (CA): Elsevier; 2013, 35–46.
6. Gujrati M., Lu Z. Targeted systemic delivery of therapeutic siRNA. In: *Gene Therapy of Cancer*. 3rd edition. Edited by Lattime EC, Gerson SL. San Diego (CA): Elsevier; 2013, 47–65.
7. Davis M.E. The first targeted delivery of siRNA in humans via a self-assembling, cyclodextrin polymer-based nanoparticle: from concept to clinic. *Mol Pharm.* 2009; 6 (3): 659–668. DOI: <https://doi.org/10.1021/mp900015y>
8. Maxon J., Weaver Ch. Antisense Therapy: An Overview. *Current Topics In Oncology*. 2005.
9. Sakuma T., Woltjen K. Nuclease-mediated genome editing: at the front-line of functional genomics technology. *Dev Growth Differ.* 2014 Jan; 56 (1): 2–13. DOI: <https://doi.org/10.1111/dgd.12111>
10. Cai Y., Bak R.O., Mikkelsen J.G. Targeted genome editing by lentiviral protein transduction of zinc-finger and TAL-effector nucleases. *Elife.* 2014 Apr 24; 3: e01911. DOI: <https://doi.org/10.7554/elife.01911>
11. Uhde-Stone C., Sarkar N., Antes T., Otoc N., Kim Y., Jiang Y.J., et al. A TALEN-based strategy for efficient bi-allelic miRNA ablation in human cells. *RNA.* 2014 Jun; 20 (6): 948–955. DOI: <https://doi.org/10.1261/rna.042010.113>
12. Roth J.A. Adenovirus p53 gene therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2006; 6: 55–61. DOI: <https://doi.org/10.1517/14712598.6.1.55>
13. Eberle J., Fecker L.F., Hossini A.M., Kurbanov B.M., Fechner H. Apoptosis pathways and oncolytic adenoviral vectors: promising targets and tools to overcome therapy resistance of malignant melanoma. *Exp Dermatol.* 2008; 17: 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2007.00655.x>
14. Zarogoulidis P., Darwiche K., Sakkas A., Yarmus L., Huang H., Li Q., et al. Suicide gene therapy for cancer – current strategies. *J Genet Syndr Gene Ther.* 2013; 4. DOI: <https://doi.org/10.4172/2157-7412.1000139>
15. Suicide Gene Therapy: Methods and Reviews. Ed. By C. J. Springer. *Methods in Molecular Medicine*, Vol. 90. Humana Press Inc, Totowa NJ.
16. Aghi M., Martuza R.L. Oncolytic viral therapies – the clinical experience. *Oncogene.* 2005; 24: 7802–7816. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209037>
17. Hemminki O., Hemminki A. Oncolytic adenoviruses in treatment of cancer in humans. *Gene Therapy of Cancer.* 2014; pp. 153–170. DOI: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-394295-1.00011-1>
18. Breitbach C.J., Thorne S.H., Bell J.C., Kim D.H. Targeted and armed oncolytic poxviruses for cancer: the lead example of JX-594. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011; 13 (9): 1768–72. DOI: <https://doi.org/10.2174/138920112800958922>
19. Guse K., Sloniecka M., Diaconu I., Ottolino-Perry K., Tang N., Ng C., et al. Antiangiogenic arming of an oncolytic vaccinia virus enhances antitumor efficacy in renal cell cancer models. *J Virol.* 2010 Jan; 84 (2): 856–866. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.00692-09>
20. Yuan Z., Pastoriza J., Quinn T., Libutti S. Targeting tumor vasculature using adeno-associated virus type 1 vector coding tumor necrosis factor- α . In *Gene Therapy of Cancer*. 3rd edition. Edited by Lattime E.C., Gerson S.L. San Diego (CA): Elsevier; 2013, pp. 19–33.
21. Wilson J.M. Gendicine: the first commercial gene therapy product. *Hum Gene Ther.* 2005 Sep; 16 (9): 1014–1015. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2005.16.1014>
22. Tazawa H., Kagawa S., Fujiwara T. Advances in adenovirus-mediated p53 cancer gene therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2013; 13 (11): 1569–1583. DOI: <https://doi.org/10.1517/14712598.2013.845662>
23. Zhou J., Zhang Y., Zhao G., Liu Y., Li C., Tang S., et al. The preliminary study of recombinant adenovirus p53 combined with transarterial embolization with particles for advanced hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2014; 94 (9): 660–663.
24. Yi Li., Bo Li., Chun-Jie Li., Long-Jiang Li. Key points of basic theories and clinical practice in rAd-p53 (Gendicine™) gene therapy for solid malignant tumors. *Expert Opin Biol Ther.* 2015; 15 (3): 437–454. DOI: <https://doi.org/10.1517/14712598.2015.990882>
25. Volgestein B., Lane D., Levine A.J. Surfing the p53 network. *Nature.* 2000; 408: 307–310. DOI: <https://doi.org/10.1038/35042675>
26. Chen G., Zhang S., He X., Liu S., Ma Ch., Zou X-P. Clinical utility of recombinant adenoviral human p53 gene therapy: current perspectives. *OncoTargets and Therapy.* 2014; 7: 1901–1909. DOI: <https://doi.org/10.2147/ott.s50483>
27. Han D.M., Huang Z.G., Zhang W., Yu Z.K., Wang Q., Ni X., et al. Effectiveness of recombinant adenovirus p53 injection on laryngeal cancer: phase I clinical trial and follow up. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2003; 83 (23): 2029–2032.
28. Peng Z., Han D., Zhang S., et al. Clinical evaluation of safety and efficacy of intratumoral administration of a recombinant adenoviral p53 anticancer agent (Genkaxin). *Med Ther.* 2003; 7: 422–423.
29. Vattermi E., Claudio P.P. Adenoviral gene therapy in head and neck cancer. *Drug News Perspect.* 2006; 19 (6): 329–337. DOI: <https://doi.org/10.1358/dnp.2006.19.6.1015352>
30. Li X., Xiao S., Li Y., Zhang S. Clinical antiangiogenic effect of recombinant adenovirus-p53 combined with hyperthermia for advanced cancer. *Chin J Cancer Res.* 2013; 25 (6): 749–755. DOI: [10.3978/j.issn.1000-9604.2013.12.05](https://doi.org/10.3978/j.issn.1000-9604.2013.12.05)
31. Chen S., Chen J., Xi W., Xu W., Yin G. Clinical therapeutic effect and biological monitoring of p53 gene in advanced hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2014; 37 (1): 24–29. DOI: <https://doi.org/10.1097/coc.0b013e3181fe4688>
32. INGN 201: Ad-p53, Ad5CMV-p53, adenoviral p53, p53 gene therapy – nitrogen, RPR/INGN 201. *Drugs R D.* 2007; 8: 176–187.
33. Clayman G.L., El-Naggar A.K., Lippman S.M., Henderson Y.C., Frederick M., Merritt J.A., et al. Adenovirus-mediated p53 gene transfer in patients with advanced recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 2221–2232.
34. Clayman G.L., Frank D.K., Bruso P.A., Goepfert H. Adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer as a surgical adjuvant in head and neck cancers. *Clin Cancer Res.* 1999; 5 (7): 1715–1722. DOI: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/5/7/1715.long>
35. Vattermi E., Claudio P.P. The feasibility of gene therapy in the treatment of head and neck cancer. *Head Neck Oncol.* 2009; 1: 3. DOI: <https://doi.org/10.1186/1758-3284-1-3>
36. Lebedeva I.V., Emdad L., Su Z.Z., Gupta P., Sauane M., Sarkar D., et al. Mda-7/IL-24, novel anticancer cytokine: focus on bystander antitumor, radiosensitization and antiangiogenic properties and overview of the phase I clinical experience (Review). *Int J Oncol.* 2007 Nov; 31 (5): 985–1007. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.31.5.985>
37. Ramesh R., Ioannides C.G., Roth J.A., Chada S. Adenovirus-mediated interleukin (IL)-24 immunotherapy for cancer. *Methods Mol Biol.* 2010; 651: 241–270. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-60761-786-0_14
38. Cunningham C.C., Chada S., Merritt J.A., Tong A., Senzer N., Zhang Y., et al. Clinical and local biological effects of an intratumoral injection of mda-7 (IL24; INGN 241) in patients with advanced carcinoma: a phase I study. *Mol Ther.* 2005; 11 (1): 149–159. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jymthe.2004.09.019>
39. Bischoff J.R., Kirn D.H., Williams A., Heise C., Horn S., Muna M., et al. An adenovirus mutant that replicates selectively in p53-deficient human tumor cells. *Science.* 1996; 274: 373–376. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.274.5286.373>
40. Goodrum F.D., Ornelles D.A. P53 status does not determine outcome of E1b 55-kilodalton mutant adenovirus lytic infection. *J Virol.* 1998; 72 (12): 9479–9490. DOI: <http://jvi.asm.org/content/72/12/9479.long>

41. Rothmann T., Hengstermann A., Whitaker N.J., Scheffner M., zur Hausen H. Replication of ONYX-015, as a potential anticancer adenovirus, is independent of p53 status in tumor cells. *J Virol.* 1998; 72 (12): 9470–9478. DOI: <http://jvi.asm.org/content/72/12/9470.long>
42. Quelle D.E., Zindy F., Ashun R.A., Sherr C.J. Alternative reading frames of the INK4a tumor suppressor gene encode two unrelated proteins capable of inducing cell cycle arrest. *Cell.* 1995; 83 (6): 993–1000. DOI: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90214-7](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90214-7)
43. Ries S.J., Brandts C.H., Chung A.S., Biederer C.H., Hann B.C., Lipner E.M., et al. Loss of p14ARF in tumor cells facilitates replication of the adenovirus mutant dl 1520 (ONYX-015). *Nat Med.* 2000; 6 (10): 1128–1133. DOI: <https://doi.org/10.1038/80466>
44. Ganly I., Kim D., Eckhardt G., Rodriguez G.I., Soutar D.S., Otto R., et al. A phase I study of ONYX-015, an E1B attenuated adenovirus, administered intratumorally to patients with recurrent head and neck cancer. *Clin Cancer Res.* 2000; 6 (3): 798–806. DOI: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/6/3/798.long>
45. Nemunaitis J., Khuri F., Ganly I., Arseneau J., Posner M., Vokes E., et al. Phase II trial of intratumoral administration of ONYX-015, a replication-selective adenovirus, in patients with refractory head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2001; 19 (12): 289–298.
46. Rudin C.M., Cohen E.E., Papadimitrakopoulou V.A., Silverman S. Jr, Recant W., El-Naggar A.K., et al. An attenuated adenovirus, ONYX-015, as mouthwash therapy for premalignant oral dysplasia. *J Clin Oncol.* 2003; 21 (24): 4546–4552. DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2003.03.544>
47. Khuri F.R., Nemunaitis J., Ganly I., Arseneau J., Tannock I.F., Romel L., et al. A controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer. *Nat Med.* 2000; 6 (8): 879–885.
48. Lammont J.P., Nemunaitis J., Kuhn J.A., Landers S.A., McCarty T.M. A prospective phase II trial of ONYX-015 adenovirus and chemotherapy in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (the Baylor experience). *Ann Surg Oncol.* 2000; 7 (8): 588–592.
49. Habib N., Salama H., Abd El Latif Abu Mediam A., Isac Anis I., Abd Al Aziz R.A., Sarraf C., et al. Clinical trial of E1B-deleted adenovirus (dl1520) gene therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Gene Ther.* 2002; 9 (3): 254–259. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.cgt.7700431>
50. Larson C., Oronsky B., Scicinski J., Fanger G.R., Stirn M., Oronsky A., et al. Going viral: a review of replication-selective oncolytic adenoviruses. *Oncotarget.* 2015; 6 (24): 19976–19989. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5116>
51. Garber K. China approves world's first oncolytic virus therapy for cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98 (5): 298–300. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djj111>
52. Yu W., Fang H. Clinical trials with oncolytic adenovirus in China. *Curr Cancer Drug Targets* 2007; 7 (2): 141–148. DOI: <https://doi.org/10.2174/156800907780058817>
53. Lu W., Zheng S., Li X.F., Huang J.J., Zheng X., Li Z. Intra-tumor injection of H101, a recombinant adenovirus, in combination with chemotherapy in patients with advanced cancers: A pilot phase II clinical trial. *World J Gastroenterol.* 2004; 10 (24): 3634–3638. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i24.3634>
54. Cheng P.H., Wechman S.L., McMasters K.M., Zhou H.S. Oncolytic replication of E1b-deleted Adenoviruses. *Viruses.* 2015; 7 (11): 5767–5779. DOI: <https://doi.org/10.3390/v7112905>
55. Liang M. Clinical development of oncolytic viruses in China. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012; 13 (9): 1852–1857. DOI: <https://doi.org/10.2174/138920112800958760>
56. Li J.L., Liu H.L., Zhang X.R., Xu J.P., Hu W.K., Liang M., et al. A phase I trial of intratumoral administration of recombinant oncolytic adenovirus overexpressing HSP70 in advanced solid tumor patients. *Gene Ther.* 2009; 16 (3): 376–382. DOI: <https://doi.org/10.1038/gt.2008.179>
57. Frew S.E., Sammut S.M., Shore A.F., Ramjist J.K., Al-Bader S., Rezaie R., et al. Chinese health biotech and the billion-patient market. *Nat Biotechnol.* 2008; 26 (1): 37–53. DOI: <https://doi.org/10.1038/nbt0108-37>
58. Pol J., Kroemer G., Galuzzi L. First oncolytic virus approved for melanoma immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2016; 5 (1): e1115641. DOI: <https://doi.org/10.1080/2162402x.2015.1115641>
59. Goins W.F., Huang S., Cohen J.B., Glorioso J.C. Engineering HSV1 vectors for gene therapy. *Methods Mol Biol.* 2014; 1144: 63–79. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0428-0_5
60. Vacchelli E., Eggermont A., Fridman W.H., Galon J., Zitvogel L., Kroemer G., Trial watch: immunostimulatory cytokines. *Oncoimmunology* 2013; 2 (7): e24850. DOI: <https://doi.org/10.4161/onci.24850>
61. Vacelli E., Aranda F., Obrist F., Eggermont A., Galon J., Cremer I., et al. Trial watch: immunostimulatory cytokines. *Oncoimmunology* 2014; 3: 29030. DOI: <https://doi.org/10.4161/onci.29030>
62. Razonable R.R. Antiviral drugs for viruses other than human immunodeficiency virus. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86: 1009–1026. DOI: <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0309>
63. Kaufman H.L., Bines S.D. OPTIM trial: a Phase III trial of an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF for unresectable stage or IV melanoma. *Future Oncol.* 2010; 6: 9410949. DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/fon.10.66>
64. Galuzzi L., Lugli E. Cancer immunotherapy turns viral. *Oncoimmunology* 2013; 2: e24802. DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/onci.24802>
65. Andtbacka R.H., Kaufman H.L., Collichio F., Amartruda T., Senzer N., Chesney J., et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2780–2788. DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3377>
66. Reid T., Galanis E., Abbruzzese J., Sze D., Andrews J., Romel L., et al. Intra-arterial administration of replication-selective adenovirus (dl1520) in patients with colorectal carcinoma metastatic to the liver: a phase I trial. *Gene Ther.* 2001; 8 (21): 1618–1626. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3301512>
67. Reid T., Warren R., Kim D. Intravascular adenoviral agents in cancer patients: Lessons from clinical trials. *Cancer Gene Therapy.* 2002; 9 (12): 979–986. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.cgt.7700539>
68. Reid T., Galanis E., Abbruzzese J., et al. Hepatic artery infusion of ONYX-015? A replication-selective adenovirus, in combination with 5-FU/leucovorin for gastrointestinal carcinoma metastatic to the liver: a phase I/II clinical trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2000; 19: 953.

Информация об авторах:

Безбородова Ольга Алексеевна, к. б.н., старший научный сотрудник отделения модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ». E-mail: olgabezborodova@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5009-1508>

Якубовская Раиса Ивановна, д. б.н., профессор, заведующая отделением модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ». E-mail: raisayakub@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9799-7622>

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

Information about authors:

Olga A. Bezborodova, PhD, senior researcher, the department of the modifiers and protectors of anticancer therapy, P. Hertsens Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: olgabezborodova@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5009-1508>

Raisa I. Yakubovskaya, MD, professor, head of the department of the modifiers and protectors of anticancer therapy, P. Hertsens Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: raisayakub@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9799-7622>

Andrey D. Kaprin – academician 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. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

ВОДОСТРУЙНАЯ ДИСЕКЦИЯ В ХИРУРГИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Г.С.Геворгян, А.А.Костин, Н.В.Воробьев, П.В.Шегай

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3



РЕЗЮМЕ

Нервосберегающая радикальная простатэктомия является одной из высокотехнологичных операций в урологии, и задача хирурга состоит не только в удалении опухоли предстательной железы, но и в обеспечении высокого качества жизни пациента. О важности и актуальности данной проблемы свидетельствует тот факт, что именно ей посвящено большинство вопросов, возникающих у больных в беседе с хирургом еще до операции. На современном этапе диагностические методы дают возможность значительно чаще обнаруживать ранний рак предстательной железы, благодаря чему выявление и лечение таких пациентов стало более доступным и позволяет применить данную операцию.

В последнее время представляется актуальным изучение возможностей применения водоструйной диссекции в области урологии, в частности, при нервосберегающей простатэктомии. Сохранение эректильной функции в основном зависит от качества сбережения сосудисто-нервного пучка. Стандартное использование электрокоагуляции сопряжено с возможностью повреждения сосудисто-нервного пучка. При выполнении операции с помощью водоструйной диссекции, благодаря селективному рассечению тканей тонкой струей воды, выполняется мобилизация предстательной железы из ложа. Все это позволяет избежать травмы сосудисто-нервного пучка и дальнейших послеоперационных осложнений. Применение данной методики может позволить хирургу обеспечить более точную мобилизацию предстательной железы, селективное контролируемое пересечение сосудов, направляющихся к предстательной железе от сосудисто-нервного пучка, уменьшить интраоперационную кровопотерю, сохранение удержания мочи, эректильной функции.

В данном литературном обзоре был рассмотрен опыт применения нервосберегающей радикальной простатэктомии с использованием водоструйного диссектора. Оценены интраоперационные параметры использования данной методики.

Однако, учитывая отсутствие масштабных исследований возможностей данной методики при выполнении радикальной нервосберегающей простатэктомии, позволяющих составить комплексное представление о преимуществах этого метода и его влиянии на эректильную функцию и качество мочеиспускания, необходимо дальнейшее изучение этой проблемы у столь сложной категории больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

рак предстательной железы, гидродиссекция, сосудисто-нервный пучок, радикальная простатэктомия, водоструйный диссектор

Оформление ссылки для цитирования статьи: Геворгян Г.С., Костин А.А., Воробьев Н.В., Шегай П.В. Водоструйная диссекция в хирургии рака предстательной железы. Современное состояние проблемы. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(4): 44-51. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-4-5

Для корреспонденции

Геворгян Грант Суренович, аспирант кафедры урологии, онкологии и радиологии ФПК МР РУДН на базе отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ»
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; E-mail: gevorgyan.grant@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8264-9871>

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 27.09.2016 г., принята к печати 01.12.2016 г.

HYDRODISSECTION FOR PRESERVATION OF NEUROVASCULAR BUNDLE DURING RADICAL PROSTATECTOMY

H.S.Gevorgyan, A.A.Kostin, N.V.Vorobyev, P.V.Shegai

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

Nerve-sparing radical prostatectomy is one of the high-tech operations in urology, and the challenge of the surgeon is not only to remove the prostate tumor, but also to provide a high quality of life. The fact that most questions devoted from patients in a conversation with the surgeon before the operation are devoted to this issue, shows the importance and relevance. At present, the diagnostic methods allow significantly more likely to detect early prostate cancer, making finding and treatment of these patients more affordable and allows to apply this operation.

Lately, it seems urgent to explore the possibility of water jet dissection in the field of urology, in particular, for nerve-sparing prostatectomy. Preservation of erectile function depends largely on the quality of separating the neurovascular bundle. Standard use of electrocautery is associated with damage to the neurovascular bundle. When performing operations using water-jet mobilization of prostate the selective dissection of tissue is performed. This avoids injury of neurovascular bundle and further postoperative complications. The use of this technique may allow the surgeon to provide a more accurate mobilization prostate and selectively controlled intersection vessels heading to the prostate from the neurovascular bundle, reduce intraoperative blood loss, maintaining continence, erectile function.

This literature review is considered by the experience of using nerve-sparing radical prostatectomy using a water-jet dissector, estimated intraoperative parameters using this method.

However, we have the lack of extensive research capabilities of this technique when performing nerve-preserving radical prostatectomy, that does not allow to make a comprehensive presentation on the benefits of this technique and its effects on erectile function and quality of urination, further study of this issue in such a difficult category of patients.

KEYWORDS:

hydrodissection, prostate cancer, neurovascular bundle, radical prostatectomy, water-jet

For citation: Gevorgyan H.S., Kostin A.A., Vorobyev N.V., Shegai P.V. Hydrodissection for preservation of neurovascular bundle during radical prostatectomy. Issled. prakt. med. (Research'n Practical Medicine Journal). 2016; 3(4): 44-51. (In Russian) DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-4-5

For correspondence:

Grant S. Gevorgyan, postgraduate student of the Department of urology, Oncology and radiology of FPC MD RUPF on the base of the Department of Oncourology, 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: gevorgyan.grant@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8264-9871>

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 27.09.2016, accepted for publication 01.12.2016

Обеспечение высокого качества жизни мужчины после выполнения радикальной простатэктомии по поводу рака предстательной железы (РПЖ) в настоящее время является одной из актуальных проблем урологии и андрологии. Важнейшую роль в ее решении играет сохранение сексуальной функции, в частности предупреждение эректильной дисфункции (ЭД). О важности и актуальности данной проблемы свидетельствует тот факт, что именно ей посвящено большинство вопросов, возникающих у больных в беседе с хирургом еще до операции. ЭД отмечается у 44–75% мужчин после радикальной простатэктомии [1]. Для решения данной проблемы используется нервосберегающая радикальная простатэктомия (НСРПЭ), позволяющая сохранить окружающие предстательную железу сосудисто-нервные пучки (СНП). В 1980 г. Walsh и Donker [2] описали точный ход вегетативных нервов, иннервирующих кавернозные тела, отходящих из тазового нервного сплетения. В 1982 г. Walsh и др. разработали технику выполнения НСРПЭ [3, 4], что привело к настоящему прорыву в хирургии РПЖ. Данная методика позволила сохранять СНП и сфинктер уретры, обеспечивающие возможность сохранения эректильной функции (ЭФ) и функции мочеиспускания. В течение двух десятилетий данный метод стал широко распространенным, положительные результаты его были продемонстрированы несколькими центрами [5, 6], после чего такой вид хирургического вмешательства стал методом выбора у молодых пациентов с локализованным РПЖ [7, 8]. На современном этапе диагностические методы дают возможность значительно чаще обнаруживать ранний РПЖ, благодаря чему выявление и лечение таких пациентов стало более доступным и позволяет применить данную операцию.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ВЫПОЛНЕНИЮ НЕРВОСБЕРЕГАЮЩЕЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

Большинство авторов пришли к мнению, что выбор пациентов для НСРПЭ основан на сохраненной сексуальной функции и онкологическом процессе, имеющем локализованный характер (категории T1, T2a, T2b) [9]. Пациентам с РПЖ категорий T1a и T1b может быть выполнена НСРПЭ, так как в этих случаях опухоль редко врастает в СНП [10]. При категории T1 с позитивный край резекции встречается в 0–59% случаев [11], следовательно, возможность выполнения НСРПЭ должна быть оценена исходя из уровня ПСА и суммы баллов по шкале Глисона. По данным рандомизированных исследований, основными критериями отбора пациентов для выполнения НСРПЭ являются: категория T1 и T2 с уровнем ПСА ниже 10 нг/мл и оценкой по Глисону меньше 7 баллов [12–17]. Некоторые авторы применяют НСРПЭ с сохранением СНП той доли, в которой, по данным биопсии, злокачественных клеток не было выявлено [18–20]. Так, в исследовании Hurland и др. [20] не было выявлено случаев позитивного края резекции на стороне сохраненного СНП, при этом в 27% случаев выявлены опухолевые клетки в удаленном пучке. Также в исследовании Park и др. [18] в 32% случаях был получен экстракапсу-

лярный рост опухоли той доли, в которой, по данным ранее выполненной биопсии, выявлялись злокачественные клетки. Только в 7% случаев выявлен опухолевый процесс в той доле предстательной железы, со стороны которой был сохранен СНП.

Нервосберегающая простатэктомия противопоказана пациентам с поражением обеих долей (T2c), наличием местно-распространенного опухолевого процесса или пациентам, у которых, по данным биопсии предстательной железы, сумма баллов по шкале Глисона составляет 7 и выше. Также предложены противопоказания к выполнению НСРПЭ, которые разделены на абсолютные и относительные [21]. К абсолютным противопоказаниям относятся:

1. местно-распространенный опухолевый процесс – пациенты с категорией T3;
2. пальпаторно определяемый очаг в области верхушки предстательной железы – наличие узлов в арехе при пальцевом ректальном исследовании или интраоперационно, является индикатором экстрапростатического распространения заболевания [14, 22, 23];
3. сумма баллов по шкале Глисона выше 6, уровень ПСА выше 20 нг/мл, или наличие обоих факторов одновременно [24–29];
4. наличие ЭД на предоперационном этапе.

Относительные противопоказания к выполнению НСРПЭ следующие:

1. интраоперационные сложности с выделением СНП [21];
2. пальпаторно определяемый локализованный процесс (T2 с или определяемые узлы, кроме верхушки) [30, 31];
3. уровень ПСА 10–20 нг/мл [19, 30, 31];
4. оценка по шкале Глисона 4 и выше в 50% биоптатах [19, 32, 33];
5. перинеуральная инвазия опухоли в биоптатах [34, 35, 36].

ПРИМЕНЕНИЕ ВОДОСТРУЙНОГО ДИССЕКТОРА В ХИРУРГИИ МАЛОГО ТАЗА

Эффект резки при помощи водоструйной диссекции под высоким давлением изначально применялся в промышленности. При уровнях давления выше 20 000 бар струя воды достигает сверхзвуковой скорости, при помощи которой можно выполнить резку древесины и даже стальных изделий без выделения тепла. Для использования в медицине диаметр струи воды и ее давление должны иметь особые характеристики, позволяющие рассекать паренхиматозные, железистые и другие типы тканей. Первые разработки в этой сфере были выполнены Бенгмарком еще в конце 1980-х гг. [37, 38]. Компания Human Med была одной из первых, которая работала над изобретением водоструйного диссектора. Так, начав эксперименты в 1988 г., за 13 лет клинических опытов в 2001 г. был зарегистрирован первый водоструйный диссектор – Helix hydro-jet.

Водоструйная технология вначале использовалась в хирургии печени [38, 39], сердечно-сосудистой хирургии [40], а также в нейрохирургии [41]. Использование водоструйной диссекции при операциях на печени уменьшает объем кровопотери и травматизацию паренхимы по сравнению с ультразвуковой диссекцией или диссекцией тканей ту-

пым путем [42, 43]. Кинетическая энергия воды передается на ткани, рассекая их [44]. Такая методика имеет несколько преимуществ по сравнению с другими способами. Одним из них является селективное удаление ткани при сохранении сосудов, имеющих разные тканевые параметры прочности. Так, водоструйная диссекция дает возможность рассечь ткани, сохранить сосуды, диаметр которых составляет 100–200 мкм [45, 46]. Еще одним преимуществом водоструйной диссекции является то, что она помогает избежать термического повреждения окружающей паренхимы, которое при применении электрического скальпеля, электромагнитных, ультразвуковых и лазерных приборов было бы неизбежным [47, 48]. Однако есть и недостатки, к которым относятся образование воздушных пузырей при рассечении тканей, что ограничивает визуализацию, а также разбрызгивание жидкости во время диссекции, что может привести к инфицированию медицинского персонала [40].

В мировой литературе представлен опыт применения водоструйного диссектора при нервосберегающих резекциях у пациентов с раком прямой кишки. Так, в Московском научно-исследовательском онкологическом институте имени П. А. Герцена [49, 50] 10 пациентам выполнили нервосберегающую низкую переднюю резекцию прямой кишки с парааортальной лимфаденэктомией при помощи водоструйного диссектора. Хирургические вмешательства и послеоперационный период протекали без осложнений, также не было отмечено дизурии у таких пациентов, микроскопически оценивался край резекции, который был интактен у всех 10 пациентов.

В исследовании под руководством Köckerling [51] выполняли операции с использованием водоструйного диссектора 49 больным (32 мужчинам и 17 женщинам) в возрасте от 34 до 88 лет. Низкая передняя резекция прямой кишки была выполнена 38 пациентам, переднебрюшная резекция прямой кишки – 11 пациентам. В результате исследования оценивали среднее время операции (282 мин), количество дней пребывания в стационаре (1,92 дня), а также послеоперационные осложнения. Несостоятельность анастомоза наблюдалась в 6,1% случаях, нарушение заживления раны – в 12,2%, инфекции мочевых путей – в 12,2%, внутрибрюшные инфекции – в 4,1% и образование свищей – в 4,1% случаев. Послеоперационные нейрогенные нарушения мочеиспускания имели место у 14,3% больных. Стойкая нейрогенная дисфункция мочевого пузыря после трех месяцев наблюдалась в 6,1% случаях. Результаты исследования были сопоставимы с описанным опытом применения данной методики в мировой литературе. Диссектор Hydro-Jet значительно облегчал нервосберегающую резекцию прямой кишки. Диссекция позволила быстрее и тщательнее выделить тазовые нервы и мезоректальную фасцию, не травмируя ткани.

В другом исследовании данную методику применили у 226 пациентов с октября 2001 по июнь 2009 гг. [52]. Из 226 пациентов 105 пациентам с аденокарциномой нижнего и среднего отдела прямой кишки была выполнена тотальная мезоректальная резекция, низкая передняя резекция – 76 пациентам и переднебрюшная резекция прямой кишки – 29. Неоадьювантную лучевую терапию в сочета-

нии с химиотерапией получили 28 пациентов. Анализ выживаемости производился по формуле Каплана–Майера. Медиана наблюдения составила 35 месяцев. Несостоятельность анастомоза наблюдалась в 5,7% случаев, нарушения заживления ран, включая промежностные раневые инфекции – в 29,5%, внутрибрюшные инфекции – в 7,6% и инфекции мочевых путей – в 7,6%. Послеоперационная дисфункция мочевого пузыря, требующая катетеризации, наблюдалась в 1,9% случаев. Летальные исходы в течение 2 месяцев наблюдались в 1% случаев. Местный рецидив был отмечен в 8,5%, в том числе у трех пациентов, перенесших неоадьювантную химиолучевую терапию. Пятилетняя выживаемость составила 74%. Таким образом, результаты исследования оказались сопоставимыми с данными других авторов. Необходимо отметить, что на радикальность хирургического вмешательства водоструйная диссекция не влияла.

В последнее время представляется актуальным изучение возможностей применения водоструйной диссекции в области урологии, в частности, при НСРПЭ. Применение данной методики может позволить хирургу обеспечить более точную мобилизацию предстательной железы, селективное контролируемое пересечение сосудов, направляющихся к предстательной железе от СНП, уменьшить интраоперационную кровопотерю, сохранение удержания мочи, ЭФ.

Использование электрокоагуляции сопряжено с возможностью повреждения СНП. Благодаря селективному рассечению тканей тонкой струей воды выполняется мобилизация предстательной железы из ложа. Сила давления воды устанавливается таким образом, чтобы сосуды и нервы могли противостоять ее струе, а мышечные и органные структуры были подвергнуты рассечению. Все это позволяет избежать травмы СНП и дальнейших послеоперационных осложнений.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВОДОСТРУЙНОЙ ДИССЕКЦИИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ НЕРВОСБЕРЕГАЮЩЕЙ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

При выполнении НСРПЭ знание особенностей анатомического строения предстательной железы дает возможность выполнения радикальной операции, снижения интраоперационных осложнений, получения хорошей функции удержания мочи и, что немаловажно для мужчин, сохранения ЭФ.

Из технических особенностей выполнения НСРПЭ при помощи водоструйного диссектора стоит отметить возможность нагнетания жидкости под давлением в ткани капсулы предстательной железы снаружи и немного кпереди от СНП перед перевязкой дорсального венозного комплекса. Данная техника обеспечивает образование плоскости неповрежденной ткани, позволяющей жидкости проникать, рассекая парапростатическую ткань и СНП от более жесткой капсулы предстательной железы и мочеиспускательного канала. Также, с обеих сторон предстательной железы, вводят 30 мл жидкости, что позволяет отсепаровывать

ткани от капсулы предстательной железы и мобилизовать заднебоковую поверхность предстательной железы.

Одним из составных компонентов жидкости, применяющейся для диссекции, является эпинефрин, обеспечивающий сужение сосудов, повышение общего периферического сопротивления сосудов и гомеостатический эффект. Однако для получения максимального эффекта необходима его экспозиция в течение 20 минут, которая может быть использована для пересечения дорсального венозного комплекса. Диссекция выполняется с осторожностью, необходимо отведение СНП кзади и латерально [53].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВОДОСТРУЙНОЙ ДИССЕКЦИИ ПРИ НЕРВОСБЕРЕГАЮЩЕЙ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

В зарубежных публикациях методика применения водоструйного диссектора наиболее изучена. В клиническом исследовании, проведенном Dr. S. Fernandez De La Maza в Германии [54], сравнивали нервосберегающую позадилодную радикальную простатэктомию с использованием водоструйного диссектора Helix Hydro Jet и стандартную НСРПЭ. Данные операции выполнялись одним и тем же хирургом в период с декабря по январь 2000 г. В исследование включено 36 пациентов, 18 из которых применена обычная методика нервосбережения и 18 – нервосбережение с использованием водоструйной диссекции. Оценивали кровопотерю, частоту переливания крови, время операции и осложнения. Также оценивали функцию мочеиспускания и восстановление эрекции. Операции с использованием водоструйного диссектора оказались более простыми и выполнялись быстрее по сравнению со стандартной хирургической техникой. Точная диссекция тканей позволила избирательно выделять нервные пучки и обеспечить лучший контроль пересечения сосудов, направляющихся от СНП к предстательной железе. Объем кровопотери составил 830 мл, что на 36% меньше по сравнению со стандартной методикой. Время операции сократилось на 20%. Никаких серьезных осложнений не наблюдали. Спустя три месяца после операции исследовали ЭФ, при которой продемонстрировано восстановление потенции у 80% пациентов, перенесших вмешательство с использованием водоструйного диссектора, по сравнению с группой стандартной НСРПЭ (56%). После данного исследования Dr. S. Fernandez успешно использовал такую технику более чем у 300 пациентов, что привело к уменьшению кровопотери до 300 мл, и 90% из них спустя год имели полноценную половую жизнь.

Ранее был описан случай клинического наблюдения

в Массачусетском госпитале в 2005 г. под руководством J. May и F. McGovern [53]. Пациенту 60 лет с РПЖ клинической стадии T1 c, уровнем ПСА 5,3 нг/мл, суммой баллов по Глисону 6, отягощенным семейным анамнезом (у отца РПЖ) была выполнена нервосберегающая позадилодная радикальная простатэктомия с использованием гидродиссекции. В ходе операции и послеоперационном периоде осложнений не было. При морфологическом исследовании данных выхода опухолевого процесса за капсулу не было, края резекции отрицательные. В течение 2 недель после удаления уретрального катетера функция мочеиспускания полностью восстановилась. Спустя 3 месяца после операции также была восстановлена полностью ЭФ.

В исследовании под руководством K. A. Guru [55], проведенном с декабря 2007 г. по январь 2008 г. 10 пациентам, средний возраст которых составил 54 года, была выполнена робот-ассистированная радикальная простатэктомия с билатеральным сохранением СНП с помощью гидродиссекции. В ходе исследования были оценены время операции, объем кровопотери, наличие положительных краев резекции. Сумма баллов по Глисону в среднем составила 6,5, а среднее значение ПСА до лечения – 7,0 нг/мл. Среди 10 пациентов клиническая категория T1 с выявлена у 6 пациентов, категория T2 а – у 4 пациентов. При статистическом анализе время операции составило 148–230 минут. Средний объем кровопотери составил 297 мл. Интра- и послеоперационных осложнений не наблюдали. При патоморфологическом исследовании оказались следующие категории: у 8 пациентов – pT2, 1 пациент – pT3, 1 – pT4. Во всех случаях хирургические вмешательства были выполнены радикально (R0). ЭФ авторы не оценивали в связи с непродолжительной медианой времени наблюдения.

В исследовании I. Patel (таблица) [56] больные были разделены на две группы: 1-я группа – 80 пациентов с применением стандартной техники НСРПЭ, 2-я группа – 101 пациент с использованием техники водоструйной диссекции. ЭФ оценивали до операции, через 6 недель и 6 месяцев при помощи Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5) [57]. Медиана возраста больных составила 59 лет. Результаты такой оценки представлены в таблице.

Также оценивали кровопотерю, которая при использовании гидродиссекции оказалась значительно меньше по сравнению со стандартной методикой (484 мл против 769 мл). При морфологическом исследовании послеоперационного материала положительные края резекции выявлены в 8,8% случаев при водоструйной диссекции, при стандартной методике – в 7,3%.

В 2011 г. I. Patel, D. Spernat и E. Lopez-corona опубликовали новые результаты исследования [58], в котором

Таблица. Оценка эректильной функции у пациентов (I. Patel, 2010 г.)
Table. Evaluation of EF in patients (I. Patel, 2010)

	Суммарный балл МИЭФ		
	Стандартная методика	Диссекция с билатеральным сохранением СНП	Диссекция с односторонним сохранением СНП
До операции	21,5		
Через 6 недель	7,3	12,9	10
Через 6 месяцев	13,8	18,56	17,6

участвовали 253 пациента, перенесших НСРПЭ, из них 136 хирургических вмешательств было выполнено с использованием водоструйной диссекции. Оценку эректильной функции проводили так же, как и в исследовании под руководством I. Patel: до операции, через 6 недель и 6 месяцев при помощи опросника. У пациентов с двусторонним сохранением СНП с помощью гидродиссекции суммарный балл ЭФ через 6 недель и через 6 месяцев был больше на 2,8 и 3,5 баллов соответственно. В группе пациентов, перенесших водоструйную диссекцию с односторонним сохранением СНП, ЭФ также была лучше. Среднее время восстановления эрекции у всех пациентов с двусторонним сохранением СНП в группе с использованием гидродиссекции и в группе со стандартной техникой составило 3 и 6 месяцев соответственно, как на фоне использования ингибиторов 5-фосфодиэстеразы, так и без них. Также была выявлена разница в качестве жизни у мужчин, перенесших частичную резекцию СНП.

В результате данного исследования авторы продемонстрировали возможность лучшего восстановления ЭФ в послеоперационном периоде у пациентов с РПЖ.

В 2012 г. T. Clements [59] опубликовал клинический случай использования водоструйного гидродиссектора при выполнении НСРПЭ у пациента 46 лет с суммой баллов по Глисону 6 и хорошей ЭФ до операции. Было показано, что при использовании гидродиссектора кровопотеря значительно меньше (100 куб.см.) в сравнении со стандартной методикой НСРПЭ. Через 48 ч после операции пациент был выписан. ЭФ пациента осталась сохранной.

В Российской Федерации опыт применения водоструйного диссектора при РПЖ мало изучен. Описано единственное рандомизированное сравнительное исследование [60], анализирующее результаты хирургического лечения 98 пациентов с локализованным РПЖ в возрасте от 57 до 78 лет. Всем пациентам хирургическое лечение было выполнено при помощи роботической хирургической системы da Vinci S одним специалистом. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – 50 пациентов с сохранением СНП при помощи гидродиссекции (аппарат ErbeJet2), 2-я группа – 48 пациентов с сохранением СНП традиционной техникой. ЭФ, так же, как и в предыдущих исследованиях, оценивалась при помощи Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5). Однако, в отличие от них, оценка проводилась через 3, 6 и 12 месяцев после хирургического вмешательства. Оценивалась также

частота встречаемости положительного хирургического края. Исходные данные МИЭФ на дооперационном этапе в сравниваемых группах были сопоставимы. Через 3 месяца наблюдения в 1-й группе средний показатель МИЭФ был на 2,8 баллов выше по сравнению с аналогичным показателем 2-й группы, через 6 месяцев – разница в суммарном балле МИЭФ сохранялась в пользу 1-й группы (на 2,5 баллов). Однако через 12 месяцев наблюдения статистически достоверной разницы исследуемого параметра между группами не было выявлено. Более низкие показатели положительного хирургического края встречались в 1-й группе и составили 6%, во 2-й группе – 10,4%.

Данное исследование продемонстрировало более быстрое восстановление эректильной функции у больных с локализованным РПЖ, которым выполнялась радикальная простатэктомия с роботической ассистенцией при помощи гидродиссекции по сравнению с пациентами без нее.

С 2016 г. техника водоструйной диссекции применяется в отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена. С помощью данной методики выполняются открытые и лапароскопические простатэктомии. Оценивается влияние водоструйной диссекции при выполнении радикальной нервосберегающей простатэктомии на качество жизни больных локализованным РПЖ, в частности на ЭФ и качество мочеиспускания, ведутся клинические исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успешное сохранение СНП при выполнении НСРПЭ для пациентов с локализованным РПЖ является сложной хирургической задачей. В данном литературном обзоре был рассмотрен опыт применения НСРПЭ с использованием водоструйного диссектора. Оценены интраоперационные параметры использования данной методики. Можно надеяться, что использование водоструйной диссекции окажется эффективным методом для облегчения выполнения НСРПЭ, обеспечит высокое качество жизни пациента, нормальную функцию мочеиспускания и эрекции в послеоперационном периоде. Однако, учитывая отсутствие масштабных исследований возможностей данной методики при выполнении НСРПЭ, позволяющих составить комплексное представление о преимуществах этого метода и его влиянии на ЭФ и качество мочеиспускания, необходимо дальнейшее изучение этой проблемы у столь сложной категории больных.

Список литературы/References

1. Мазо Е.Б., Гусейнов М.М. Эректильная дисфункция после радикальной простатэктомии у больных раком предстательной железы: возможности лечения. Фарматека. 2006; 15./Mazo E. B., Guseinov M. M. Erektily'naya disfunktsiya posle radikal'noi prostatektomii u bol'nykh rakom predstatel'noi zhelezy: vozmozhnosti lecheniya. Pharmateca. 2006; 15.
2. Walsh P. C., Donker P. J. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. J Urol. 1982; 128: 492–497.
3. Reiner W. B. Walsh P. C. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. J Urol. 1979; 121 (2): 198–200.
4. Walsh P. C., Donker P. J. Impotence following prostatectomy: insight into etiology and prevention. 1982. J Urol. 2002; 167 (2 Pt 2): 1005–1010.
5. Walsh P. C. Anatomical radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. J Urol. 1998; 162 (6 Pt 2): 2418–2424.
6. Lepor H., Nieder A. M., Ferrandino M. N. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1000 cases. J. Urol. 2001; 166 (5): 1729–1733.
7. Gontero P., Kirby R. S. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2005; 8 (2): 133–139. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.pcan.4500781>

8. Sokoloff M.H., Brendler C.B. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am.* 2001; 28 (3): 535–543.
9. Wieder J.A., Soloway M.S. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 1998; 160 (2): 299–315. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)62881-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(01)62881-7)
10. Schnall M.D., Imai Y., Tomaszewski J., Pollack H.M., Lenkinski R.E., Kressel H.Y. Prostate cancer: local staging with endorectal surface coil MR imaging. *Radiology* 1991; 178 (3): 797–802. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.178.3.1994421>
11. Geary E.S., Stamey T.A. Pathological characteristics and prognosis of nonpalpable and palpable prostate cancers with a Hybritech prostate specific antigen of 4 to 10 ng/ml. *J Urol.* 1996; 156 (3): 1056–1058. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)65701-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(01)65701-x)
12. Sofer M., Hamilton-Nelson K.L., Schlesselman J.J., Soloway M.S. Risk of positive margins and biochemical recurrence in relation to nerve-sparing radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2002; 20 (7): 1853–1858. DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2002.07.069>
13. Walsh P.C. Nerve grafts are rarely necessary and are unlikely to improve sexual function in men undergoing anatomic radical prostatectomy. *Urology.* 2001; 57 (6): 1020–1024. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)00987-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295(01)00987-6)
14. Alsikafi N.F., Brendler C.B. Surgical modifications of radical retropubic prostatectomy to decrease incidence of positive surgical margins. *J Urol.* 1998; 159 (4): 1281–1285. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)63581-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(01)63581-x)
15. Graefen M., Haese A., Pichlmeier U., Hammerer P.G., Noldus J., Butz K., et al. A validated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol.* 2001; 165 (3): 857–863. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)66544-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(05)66544-5)
16. Scardino P.T., Kim E.D. Rationale for and results of nerve grafting during radical prostatectomy. *Urology.* 2001; 57 (6): 301–307. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01008-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01008-1)
17. Shah O., Robbins D.A., Melamed J., Lepor H. The New York University nerve sparing algorithm decreases the rate of positive surgical margins following radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 2003; 169 (6): 2147–2152. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000057496.49676.5a>
18. Park E., Dalkin B., Escobar C., Nagle R.B. Site-specific positive margins at radical prostatectomy: assessing cancer-control benefits of wide excision of the neurovascular bundle on a side with cancer on biopsy. *BJU Int.* 2003; 91 (3): 219–222. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-410x.2003.04071.x>
19. Sanwick J.M., Dalkin B.L., Nagle R.B. Accuracy of prostate needle biopsy in predicting extracapsular tumor extension at radical retropubic prostatectomy: application in selecting patients for nerve-sparing surgery. *Urology.* 1998; 52 (5): 814–818. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295\(98\)00399-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295(98)00399-9)
20. Huland H., Hubner D., Henke R.P. Systematic biopsies and digital rectal examination to identify the nerve-sparing side for radical prostatectomy without risk of positive margin in patients with clinical stage T2, N0 prostatic carcinoma. *Urology.* 1994; 44 (2): 211–214.
21. Sokoloff M.H., Brendler C.B. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am.* 2001; 28 (3): 535–543.
22. Malavaud B., Villers A., Ravery V., Tollon C., Rischmann P., Charlet J.P., et al. Role of preoperative positive apical biopsies in the prediction of specimen-confined prostate cancer after radical retropubic prostatectomy: a multi-institutional study. *Eur Urol.* 2000; 37 (3): 281–288.
23. Stamey T.A., Villers A.A., McNeal J.E., Link P.C., Freiha F.S. Positive surgical margins at radical prostatectomy: importance of the apical dissection. *J Urol.* 1990; 143 (6): 1166–1172.
24. Blute M.L., Bostwick D.G., Berstralh E.J., Slezak J.M., Martin S.K., Amling C.L., et al. Anatomic sitespecific positive margins in organ-confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. *Urology.* 1997; 50 (5): 733–739. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295\(97\)00450-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295(97)00450-0)
25. Catalona W.J., Smith D.S. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. *J Urol.* 1998; 160 (6 Pt 2): 2428–2434.
26. Catalona W.J., Smith D.S. 5-year tumor recurrence rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 1994; 152 (5 Pt 2): 1837–1842.
27. Gerber G.S., Thisted R.A., Scardino P.T., Frohmuller H.G., Schroeder F.H., Paulson D.F., et al. Results of radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1996; 276 (8): 615–619. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1996.03540080037026>
28. Kupelian P., Katcher J., Levin H., Zippe C., Klein E. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostatespecific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. *Urology.* 1996; 48 (2): 249–260. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295\(96\)00167-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295(96)00167-7)
29. Walsh P.C., Partin A.W., Epstein J.I. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: Results at 10 years. *J Urol.* 1994; 152 (5 Pt 2): 1831–1836.
30. Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. American Urological Association (AUA). *Oncology (Williston Park).* 2000; 14 (2): 267–72, 277–8. <http://www.cancernetwork.com/oncology-journal/prostate-specific-antigen-psa-best-practice-policy>
31. Partin A.W., Yoo J., Carter H.B., Pearson J.D., Chan D.W., Epstein J.I., et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol.* 1993; 150 (1): 110–114.
32. Epstein J.I., Partin A.W., Sauvageot J., Walsh P.C. Prediction of progression following radical prostatectomy: A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20 (3): 286–293.
33. Partin A.W., Borland R.N., Epstein J.I., Brendler C.B. Influence of wide excision of the neurovascular bundle (s) on prognosis in men with clinically localized prostate cancer with established capsular penetration. *J Urol.* 1993; 150 (1): 142–146.
34. Bastacky S.I., Walsh P.C., Epstein P.C. Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol.* 1992; 17 (4): 336–341.
35. de la Taille A., Katz A., Bagiella E., Olsson C.A., O'Toole K.M., Rubin M.A. Perineural invasion on prostate needle biopsy: An independent predictor of final pathologic stage. *Urology.* 1999; 54 (6): 1039–1043. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295\(99\)00350-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295(99)00350-7)
36. Vargas S.O., Jiroutek M., Welch W.R., Nucci M.R., D'Amico A.V., Renshaw A.A. Perineural invasion in prostate needle biopsy specimens: Correlation with extraprostatic extension at resection. *Am J Clin Pathol.* 1999; 111 (2): 223–228. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcp/111.2.223>
37. Bengmark S. Leberchirurgie. *Chir Gastroenterol.* 1987; 3: 5–11.
38. Papachristou D.N., Barters R. Resection of the liver with a water jet. *Br J Surg.* 1982; 69 (2): 93–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.1800690212>
39. Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Гришин Н.А., Петров Л.О., Майновская О.А., Черниченко М.А., и др. Анатомические резекции печени по поводу метастазов колоректального рака с использованием водоструйной диссекции паренхимы: методологические аспекты и непосредственные результаты. *Онкологическая колопроктология.* 2013; 1: 35–40. Sidorov D.V., Lozhkin M.V., Grishin N.A., Petrov L.O., Maynovskaya O.A., Chernichenko M.A., et al. Technique and surgical outcomes of anatomical liver resections for colorectal cancer liver metastases. *Onkologicheskaya koloproktologiya (Oncological Coloproctology).* 2013; 1: 35–40. (In Russian).
40. Aroussi A.A., Sami I.M., Leguerrier A., Verhoye J.P. The blower: a useful tool to complete thrombectomy of the mechanical prosthetic valve. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81 (5): 1911–1912. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.02.070>
41. Terzis A.J., Nowak G., Rentzsch O., Arnold H., Diebold J., Baretton G. A new system for cutting brain tissue preserving vessels: water jet cutting. *Br J Neurosurg.* 1989; 3 (3): 361–366.
42. Izumi R., Yabushita K., Shimizu K., Yagi M., Yamaguchi A., Konishi K., et al. Hepatic resection using a water jet dissector. *Surg Today.* 1993; 23 (1): 31–35.

43. Rau H. G., Duessel A. P., Wurzbacher S. The use of water-jet dissection in open and laparoscopic liver resection. *HPB (Oxford)* 2008; 10 (4): 275–280. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/13651820802167706>
44. Oertel J., Gaab M. R., Knapp A., Essig H., Warzok R., Piek J. Water jet dissection in neurosurgery: experimental results in the porcine cadaveric brain. *Neurosurgery*. 2003; 52 (1): 153–159.
45. Nakagawa A., Hirano T., Jokura H., Uenohara H., Ohki T., Hashimoto T., et al. Pulsed holmium: yttrium-aluminum-garnet laser-induced liquid jet as a novel dissection device in neuroendoscopic surgery. *J Neurosurg*. 2004; 101 (1): 145–150. DOI: <http://dx.doi.org/10.3171/jns.2004.101.1.0145>
46. Ohki T., Nakagawa A., Hirano T., Hashimoto T., Menezes V., Jokura H., et al. Experimental application of pulsed Ho: YAG laser-induced liquid jet as a novel rigid neuroendoscopic dissection device. *Lasers Surg Med*. 2004; 34 (3): 227–234. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.20021>
47. Oertel J., Gaab M. R., Schiller T., Schroeder H. W., Warzok R., Piek J. Towards waterjet dissection in neurosurgery: experimental invivo results with two different nozzle types. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146 (7): 713–720. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-004-0265-9>
48. Schurr M. O., Wehrmann M., Kunert W., Melzer A., Lirici M. M., Trapp R., et al. Histologic effects of different technologies for dissection in endoscopic surgery: Nd: YAG laser, high frequency and water-jet. *Endosc Surg Allied Technol*. 1994; 2 (3–4): 195–201.
49. Sidorov D. V., Frank G. A., Mainovskaya O. A., Lozhkin M. V., Grishin N. A., Petrov L. O. Total mesorectal excision with water-jet dissection in patients with rectal cancer: surgical and morphological aspects. *Colorectal Dis*. 2014; 16 (5): 182–185. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/codi.12514>
50. Сидоров Д. С., Ложкин М. В., Петров Л. О., Гришин Н. А., Троицкий А. А., Исаева А. Г. Хирургические и патоморфологические результаты тотальной мезоректумэктомии с применением методики водоструйной диссекции при раке прямой кишки. *Онкологическая колопроктология*. 2016; 6 (3): 17–22. <http://dx.doi.org/10.17650/2220-3478-2016-6-3-17-22>/Sidorov D. V., Lozhkin M. V., Petrov L. O., Grishin N. A., Troitskiy A. A., Isaeva A. G. Surgical and pathomorphological results of total mesorectumectomy by using waterjet dissection technique in patients with rectal cancer. *Onkologicheskaya koloproktologiya (Oncological Coloproctology)*. 2016; 6 (3): 17–22. <http://dx.doi.org/10.17650/2220-3478-2016-6-3-17-22> (In Russian).
51. Köckerling F., Yildirim C., Rose J., Scheidbach H., Geers P. Total mesorectal excision with the water-jet-dissection. Technique and results. *Tech Coloproctol*. 2004 Nov; 8 Suppl 1: s217–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10151-004-0163-4>
52. Touloumtzidis A., Kühn P., Goretzki P. E., Lammers B. J. Water-jet dissection in rectal cancer surgery: surgical and oncological outcomes. *Surg Technol Int*. 2010; 20: 115–123.
53. May J., McGovern F. Hemostatic hydrodissection: A new technique to promote nerve-sparing during radical retropubic prostatectomy. *Curr Urol Rep*. 2005 Feb; 6 (1): 1.
54. Fernandez De La Maza S. Early clinical experience with water-jet dissection (helix hydro-jet®) during nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Min Invas Ther & Allied Technol*. 2002; 11 (5/6): 257–264.
55. Guru K. A., Perlmutter A. E., Butt Z. M., Peabody J. O. Hydrodissection for preservation of neurovascular bundle during robot-assisted radical prostatectomy. *Can J Urol*. 2008; 15 (2): 4000–4003. <http://www.canjurology.com/abstract.php?ArticleID=&version=1.0&PMID=18405449>
56. Patel I., Spernat D., Lopez-corona E. Hydrodissection of the neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy improves post operative erectile function. *J Urol*. 2011; 186 (1): 233–237. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2011.03.022>
57. Rosen R. C., Cappelleri J. C., Smith M. D., Lipsky J., Peña B. M. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Dysfunction (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1999; 11 (6): 319–326.
58. Patel I., Spernat D., Lopez-corona E. Hydrodissection of the neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy improves post operative erectile function. *J Urol*. 2011; 186 (1): 233–237. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2011.03.022>
59. Clements T., Hershey P., Hakky T., et al. Hydrodissection of the neurovascular bundle during robot-assisted radical prostatectomy. *Urol* 2012; 187 (4): 1237.
60. Колонтарев К. Б., Пушкаръ Д. Ю., Раснер П. И., Ковылина М. В., Прилепская Е. А., Мальцев Е. Г. Наш опыт применения гидродиссекции при выполнении нервосберегающей робот-ассистированной радикальной простатэктомии. Онкологические и функциональные результаты. Материалы XII съезда Российского общества урологов. Москва, 17–20 сентября, 2012. М., 2012./Kolontarev K. B., Pushkar' D. Yu., Rasner P. I., Kovylyina M. V., Prilepskaya E. A., Mal'tsev E. G. Our experience of applying the hydrodissection during performing of nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy. *Oncological and functional results. Proceedings of the XII Congress of the Russian society of urology. Moscow, 17–20 Sep, 2012.*

Информация об авторах:

Костин Андрей Александрович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой урологии, онкологии и радиологии ФПК МР РУДН, первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Воробьев Николай Владимирович, к. м. н., руководитель отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Шегай Пётр Викторович, к. м. н., научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. E-mail: dr.shegai@mail.ru

Information about authors:

Andrey A. Kostin, MD., Professor, head of department of urology, oncology and radiology of FAS, Medical institute, Peoples Friendship University of Russia, First Deputy General Director National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Nikolay V. Vorobyev, PhD, head of department of oncurology P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Peter V. Shegai, PhD, Researcher at the Department of oncurology P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: dr.shegai@mail.ru

ОРГАНИЗАЦИЯ ИНТЕГРАТИВНОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ОНКОПАТОЛОГИЕЙ

Г.С.Алексеева, О.Б.Щитикова

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3



РЕЗЮМЕ

Клиническая апробация (оказание интегративной помощи) проводилась с целью определения методологии лечения и реабилитации пациентов, которым ранее было отказано в этом в других лечебных учреждениях. Определены методологические подходы к выбору проводимого лечения с нанесением минимального вреда здоровью пациентов, которым в других медицинских организациях предлагалась только симптоматическая или паллиативная терапия.

Цель исследования:

- улучшение качества жизни;
- увеличение сроков выживаемости;
- снижение депрессивного состояния при подтверждении диагноза;
- снижение негативных последствий от лечения.

Пациенты и методы. В клинической апробации участвовали 47 пациентов с IV стадией заболевания, из них в группе интегративного лечения было 25 пациентов (16 женщин и 9 мужчин), в группе стандартного лечения – 22 пациента (15 женщин и 7 мужчин). В группы входили как пациенты с рецидивами онкопатологий, так и больные после первичного обращения на поздней стадии заболевания. Комбинирование всех возможных видов лечения (стандартных методов лечения, иммунной терапии препаратом «Helixor® М», психологической помощи) проводилось в зависимости от течения заболевания, определяемого общей клинической картиной и психологической готовностью пациентов к тому или иному виду терапии. Выбор схемы инъекций с целью быстрого перехода к максимально переносимым дозам осуществлялся с помощью контроля функционального состояния.

Результаты. Применение данного метода, в сравнении с контрольной группой, показало улучшение качества жизни пациентов и увеличение сроков выживаемости.

Заключение. Полученные при проведении клинической апробации результаты подтвердили положительный эффект интегративного лечения пациентов с онкопатологиями при выборе оптимальной тактики и сочетания лечения в зависимости от существующих потребностей и течения заболевания. А также иммунотерапия препаратом «Helixor® М» показала эффективность при лечении вирусных инфекций пациентов как с онкопатологиями, так и без них.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

интегративное лечение, биоритмологические процессы физиологических функций организма, фрактальный портрет, геронтологическая кривая, иммунная терапия, качество жизни, сроки выживаемости, лечение вирусных инфекций

Оформление ссылки для цитирования статьи: Алексеева Г.С., Щитикова О.Б. Организация интегративной помощи пациентам с онкопатологией. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(4): 52-60. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-4-6

Для корреспонденции

Щитикова Ольга Борисовна, врач, руководитель хирургического отделения общей онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; E-mail: igor1182@yandex.ru

Информация о финансировании

Финансирование фирмой Helixor Heilmittel GmbH проведения презентации препарата в МНИОИ им. П.А. Герцена в 2014 г.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Выражаем благодарность фирме Helixor Heilmittel GmbH за предоставление препарата и возможность ознакомления с проведенными клиническими исследованиями, организацию презентации препарата в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, организацию и проведение мастер-класса по применению препарата в рамках конференции IMM 2016 Rosenfeld – Germany.

Статья поступила 04.10.2016 г., принята к печати 01.12.2016 г.

ORGANIZATION OF INTEGRATIVE CARE FOR PATIENTS WITH ONCOPATHOLOGY

G.S.Alekseeva, O.B.Shchitikova

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

Clinical testing (providing of integrative care) was conducted to determine the methodology for the treatment and rehabilitation of patients who were previously denied in other hospitals. Defined the methodological approaches to the choice of the treatment, causing minimal harm to patients in other health care organizations were offered only symptomatic or palliative therapy.

The purpose of the study:

- improvement the quality of life;
- increasing the terms of survival;
- reduction of depressive state with confirmation of the diagnosis;
- reducing the negative effects of the treatment.

Patients and methods. In clinical trials 47 patients with stage IV of disease were involved, including in the integrative treatment group was 25 patients (16 women and 9 men), the group standard of treatment, 22 patients (15 women and 7 men). The group consisted of the patients with recurrences of the tumours, and patients after primary treatment at a late stage of the disease. The combination of all possible types of treatment (standard methods of treatment, immune therapy with drug "Helixor® M", psychological assistance) was performed depending on the disease defined by the overall clinical picture and psychological readiness of patients to one or another form of therapy. The choice of the injection scheme in order to quickly transition to a maximally tolerated doses was carried out using the control functional state.

Results. The use of this method in comparison with the control group showed improvement in the quality of life of patients and increase in terms of survival.

Conclusion. The results that are obtained during clinical testing confirmed the positive effect of integrative treatment of patients with oncologic pathology when choosing the best course and combination of treatments, depending on the needs and course of the disease. Also the immunotherapy with drug "Helixor® M" showed efficacy in the treatment of viral infections for patients with tumors and without them.

KEYWORDS:

integrative treatment, biorhythmic processes of physiological functions, fractal portrait, gerontological curve, immune therapy, quality of life, survival periods, treatment of viral infections

For citation: Alekseeva G.S., Shchitikova O.B. Organization of integrative care for patients with oncopathology. Issled. prakt. med. (Research'n Practical Medicine Journal). 2016; 3(4): 52-60. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-4-6

For correspondence:

Olga B. Shchitikova, doctor, head of surgical 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
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, Russia, 125284; E-mail: igor1182@yandex.ru

Information about funding

Financing of the presentation of the drug in P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute in 2014 by firm Helixor Heilmittel GmbH.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

Acknowledgement

We Express our gratitude to the firm Helixor Heilmittel GmbH for the provision of medication and the opportunity to become familiar with the clinical research organization of the presentation of the drug in the FBSO "National medical radiological research center" of health Ministry of Russia, organizing and conducting a master class in the use of the drug in the conference IMM 2016 Rosenfeld – Germany.

Основой организации интегративной помощи пациентам с онкопатологиями является объединение достижений естественных наук и смежных с ними дисциплин для оказания медицинской помощи пациентам, проходящим лечение при рецидивах онкологических заболеваний, и при их первичной диагностике. Интегративная помощь сочетает применение различных методов, средств, технологий для оценки состояния таких пациентов и их лечения. Решение этой задачи возможно посредством целостного подхода к сохранению здоровья человека, объединения комплементарной и альтернативной медицины. Необходим обязательный контроль состояния пациента в процессе лечения. Многие пациенты, как с подтвержденным диагнозом, так и при первичном обращении, находятся в состоянии аффекта, замыкаются, а иногда и полностью отказываются от контактов с медицинским персоналом. В некоторых случаях прослеживается тенденция к прекращению пациентами лечения или отказа от некоторых видов терапии. Особо следует отметить неординарные случаи заболевания (при поздних сроках диагностики), при которых невозможно хирургическое вмешательство, а все остальные виды лечения направлены только на увеличение продолжительности и улучшение качества жизни. В этом случае пациент сразу чувствует безнадежность своего состояния, и его дальнейшее существование возможно только за счет оказания интегративной помощи.

В качестве диагностических и прогностических критериев проводимой терапии могут быть использованы показатели чувствительности и реактивности вегетативной нервной системы, ее симпатического и парасимпатического отделов, а именно длительность кардиоинтервалов – вариабельность сердечных ритмов (BCP). Особенностью метода является простота получения и накопления информации, в том числе и о нейрогуморальной регуляции, физиологии и адаптационных реакциях организма человека, его энергодефицитного состояния, нарушения клеточного метаболизма. Использование данного метода в качестве контрольного при проведении различных видов терапии, оценке их эффективности и состояния пациента обсуждается в литературе [1–4].

Если медикаментозное лечение проходит на уровне гуморальных процессов, то психологическое воздействие – на уровне центральной регуляции. В интегративной медицине необходимо использование комбинационных подходов психотерапии с учетом положений рефлексорной теории, позволяющих расширить представление о природе заболевания [5, 6].

Течение онкологического заболевания и применяемые методы лечения неразрывно связаны со снижением иммунитета онкологического больного и углублением депрессивного состояния. Разработанная И. И. Мечниковым в конце XIX в. фагоцитарная теория иммунитета показала, что повышение клеточного иммунитета способствует увеличению продолжительности жизни. Дальнейшие работы, проведенные П. Догерти и Р. Цинкернагель по специфичности клеточного иммунитета при вирусных инфекциях, подтверждают обоснованность применения иммунотерапии [7–14], в том числе и при оказании интегративной помощи. В настоящее время показаны иммуномодулирующие свойства

соединений на основе экстрактов омелы белой (*Viscum album L.*) при применении их в качестве дополнительных лекарственных средств для лечения онкологических больных и их реабилитации. Эти препараты также продемонстрировали свою эффективность при профилактике и лечении других заболеваний, связанных (вызванных) со снижением иммунитета, таких как хламидиоз, герпетические и иные инфекции. Лечебные свойства препаратов на основе экстрактов омелы белой подтверждаются результатами клинических исследований при многих других заболеваниях, в том числе, гипертонии, атеросклерозе, сахарном диабете, заболеваниях легких (не онкологической этиологии), опорно-двигательного аппарата.

Проводимые исследования по применению иммуномодулирующих препаратов для снижения негативных последствий повышенных доз химиотерапии привлекают все большее внимание врачей-онкологов. Важная роль иммунотерапии показана при ведении больных после химио- и радиотерапии для преодоления токсических реакций и возможных осложнений в течение реабилитационного периода [15, 16]. А также перспективным средством для внутривенной и внутриопухолевой терапии является препарат «Helixor® М» [17, 18].

Отмечаются определенные трудности оценки результатов применения иммунотерапии препаратами на основе водных экстрактов омелы белой, вызванные отсутствием на настоящий момент однозначной методологии оценки ее результатов и недостатками, характерными для всех препаратов природного происхождения, такими как сложность стандартизации из-за разницы условий получения сырья и технологий переработки [19–21]. Например, экстракт Iscadog получают путем ферментации растительного материала, экстракт Helixor выделяют путем холодной водной экстракции, и, как следствие, их трудно стандартизовать. Тем не менее, в Европе около 40% больных со злокачественными образованиями на разных этапах лечения используют препараты на основе омелы белой [22, 23].

В целом оценка интегративной помощи не исключает и учета возникающих дополнительных факторов, способных оказать влияние на конечный результат в определенных конкретных случаях. В первую очередь следует оценивать эмоциональную реакцию пациента на первичный поставленный диагноз. Эта реакция зависит от мышления пациента, его восприятия мира (плюс фактор неизвестности при ожидании результатов диагностических исследований). Данное состояние можно определить как «синдром диагноза». Отношение пациента к ожидаемому лечению и восприятие неизбежного летального исхода приводят к повышению вероятности суицида. Во многих случаях прослеживается влияние первичного диагноза на эмоциональное состояние пациента в зависимости от генетических особенностей и общего отношения социальной среды к категории онкобольных (созданного мнения, отношения общества, медицинского персонала, социальных факторов, например уровня жизни, образования и т.д.).

Выбор пациентов

В течение 4 недель были отобраны две группы, в которые были включены пациенты с аналогичными диагнозами

ми (гистологически подтвержденным распространенным раком): толстой кишки, желудка, яичников, молочной железы, легкого – IV стадии (получавших лечение ранее и при первичном обращении). Группа интегративного лечения включала 25 пациентов (средний возраст 46 лет); в группу стандартного лечения вошли 22 пациента (средний возраст 44 года).

Критерии включения:

- неоперабельные или частично резецированные опухоли;
- прогрессирование после сочетанной терапии;
- общее снижение качества жизни.

Место проведения: отделение общей онкологии МНИОИ им П. А. Герцена, специализирующееся на изучении методов лечения и реабилитации пациентов, которым ранее в других лечебных учреждениях было отказано в лечении и предложена только симптоматическая или паллиативная терапия.

Задача

Выбор проводимой терапии с нанесением минимального вреда здоровью пациента в зависимости от его существующих потребностей, течения заболевания, определяемого общей клинической картиной и готовностью пациента к тому или иному виду терапии (стандартной, психологической и иммунной).

Цель исследования – выбор оптимальной тактики и сочетания лечения в зависимости от существующих потребностей, течения заболевания, общей клинической картины и готовности пациента к тому или иному виду терапии (стандартной, психологической и иммунной).

Критерием оценки полученного результата являются:

- улучшение качества жизни;
- увеличение сроков выживаемости;
- снижение депрессивного состояния при подтверждении диагноза;
- снижение негативных последствий от лечения.

Результат оценивается при лечебно-диагностическом сопровождении с замкнутым циклом – «диагностика – лечение – контроль – прогноз».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оказание психологической помощи пациентам проводилось курсами, направленными на устранение депрессии и тревоги, «синдрома диагноза». Курс психологической помощи проходили пациенты как получавшие, так и не получавшие иммунотерапию препаратом «Helixor® М», хирургическое лечение и химиотерапию. Психологическая реабилитация проводилась независимо от медикаментозного лечения, как до него, так и после. Выбор иммунотерапии был обусловлен наличием опубликованных положительных данных опыта ее применения для восстановления иммунитета при проведении полихимиотерапии, снижения болевого синдрома, паллиативной помощи, а также результатами, полученными в МНИОИ им. П. А. Герцена при клинической апробации. Схема перехода на повышающие концентрации определялась при оценке функционального состояния, что позволило составить индивидуальные планы классической и поддерживающей схем, ускорить восстановление функциональных возможностей организма

с учетом тяжести состояния пациента.

Общее состояние пациентов на всех этапах лечения (испытуемой и контрольной групп) осуществлялось методом анализа биоритмологических процессов физиологических функций организма с помощью цифрового анализатора кардиоритмов. Программно-аппаратное обеспечение диагностического комплекса соответствует требованиям стандарта измерения, физиологической интерпретации и клинического использования показателей кардиоинтервалометрии, принятым Европейским обществом кардиологов и Северо-Американской Ассоциацией электрофизиологии. Особенностью метода является простота получения и накопления информации, в том числе и о нейрогуморальной регуляции, физиологии и адаптационных реакциях организма человека, его энергодефицитном состоянии, нарушениях клеточного метаболизма. При использовании метода создается лечебно-диагностическое сопровождение с замкнутым циклом «диагностика – лечение – контроль – прогноз», возможно дальнейшее сопоставление с клиническими данными: инструментальными, лабораторными и физикальными.

Состояние пациента оценивается по комплексному показателю функциональных систем с помощью экспресс-анализа коротких записей сокращений сердечного ритма (ССР – динамических параметров ЭКГ), фрактального анализа биоритмов организма и геронтологической кривой, отражающей накопление (биологический возраст) и расход энергии организмом. Фрактальный портрет, цветовая визуализация, оценивающая степень гармонизации биоритмов (согласованность регуляторных систем), способность адаптации организма к новым условиям при первом исследовании (поступлении пациента) в дальнейшем использовались как эталонные, что при интерпретации результатов позволяло получить объективную картину изменений. Подтвержденный диагноз, при фрактальном анализе (предшествующее состояние определяет последующее поведение), является определяющим для дальнейшего поведения системы, то есть в целом организма пациента. На данном этапе результаты не должны использоваться для прогностического диагностирования. Можно предположить, что при создании баз данных, соответствующих конкретной онкологической патологии, будет возможна более точная интерпретация, отражающая клиническое состояние. Входящие в алгоритм анализа исследования, например нейродинамическое исследование, картирование биоритмов мозга и другие, использовались в основном как подтверждающие выводы о состоянии пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

План клинической апробации

Клиническая апробация проводилась с целью изучения влияния сочетания курса психологической реабилитации онкологических больных и подкожных инъекций препарата «Helixor® М» по схемам, рекомендованным производителем, – чередование классической и поддерживающей схем, с выбором быстрого перехода на более высокие концентрации. Исследование проводилось в сравнении с контрольной группой, получавшей стандартное лечение.

Продолжительность наблюдения пациентов в группах составила от 4 недель до 1,5 лет. Исследование проводилось с июня 2014 года по декабрь 2015 года.

Индивидуальная реакция у пациентов исследуемой группы на инъекции препаратом «Helixor® М» зафиксирована у 80% пациентов: повышение температуры до 37,5 °С, лихорадочные симптомы при однократной дозе 20 мг. У 20% пациентов первичная индивидуальная реакция зафиксирована при однократной дозе 10 мг. Зарегистрированные негативные последствия совпадают с указанными производителем побочными эффектами и относятся к ожидаемым.

Применение препарата «Helixor® М» не оказало влияния на фармакокинетику химиотерапевтических препаратов, например, таких, как препараты платины, доксорубицин, 5-фторурацил, гемзар.

Оценка функционального состояния пациента производилась с использованием следующих показателей:

- уровня адаптации организма;
- показателя вегетативной регуляции;
- показателя центральной регуляции;
- психоэмоционального состояния;
- интегрального показателя состояния;
- графика возможного суточного прогноза изменения психоэмоциональной и физиологической активности;
- фрактального анализа (цветовой визуализации фрактального портрета), отображающего уровень адаптации организма, степень гармонизации физиологических ритмов, согласованность работы органов и систем в начале и процессе лечения;
- диаграммы биологического возраста.

Рассмотрим некоторые клинические случаи.

Группа интегративного лечения

Случай 1. Женщина, 53 года. Рак правой молочной железы, повторное обращение, T4M3N1 OSS. В декабре 2013 г. – 10 курсов АТ + бисфосфонаты. По показателям видно, что функциональное состояние пациентки при обращении не соответствует норме. Биологический возраст опережает реальный на 1 год (рис. 1 А).

Состояние пациента после проведенного интегративного лечения отражено на рис. 1 Б. Лечение включало 10 курсов полихимиотерапии (ПХТ), гормонотерапию антиэстрогенами, иммунотерапию 800 мг/сутки (поддерживающая схема до 400 мг/сутки), психологическую помощь – 12 сеансов. После лечения показатели функционального состояния пациента – в пределах нормы. Заметно восстановление жизнеспособности организма, включая его психоэмоциональное состояние. Отставание биологического возраста от реального указывает на восстановление физиологических функций организма. В настоящий момент пациентка жива и социально адаптирована.

Случай 2. Женщина, 68 лет. Первичное обращение. Диагноз при поступлении – мультифокальный рак толстой кишки: 1) рак сигмовидной кишки pT4N2M0 (метастазы в большой сальник, париетальную брюшину, печень); 2) рак восходящей ободочной кишки pT1N2 M0–3. В июне 2014 г. была выполнена передняя резекция прямой киш-

ки с резекцией дистальных отделов нисходящей ободочной кишки, резекция илеоцекального угла, парциальная перитонэктомия, удаление придатков справа и матки, атипичная резекция пятого, шестого сегментов печени. Состояние пациентки, согласно всем показателям, не соответствует норме. Биологический возраст превышает реальный на 7 лет (рис. 2 А).

Проведено лечение: 12 курсов ПХТ (FLOX), иммунная терапия – до 800 мг/сутки (по переносимости; поддерживающая схема – до 400 мг/сутки), психологическая помощь – 8 сеансов. Дальнейшее проведение химиотерапии прекращено по желанию пациента. Иммунотерапия продолжалась до летального исхода. Выживаемость составила 20 месяцев. На рис. 2 Б приведены показатели функционального состояния за 1 месяц до летального исхода. Наблюдается незначительное отклонение функционального состояния от нормы, разница между биологическим и реальным возрастом составляет 2 года.

Этот случай показателен тем, что, несмотря на тяжелое состояние при обращении, пациентка была социально адаптирована, сохранила активную жизненную позицию, оказывала помощь другим пациентам. Считаем, что это характерный пример активизации энергетического потенциала, позиции пациента и результатов проведенного интегративного лечения.

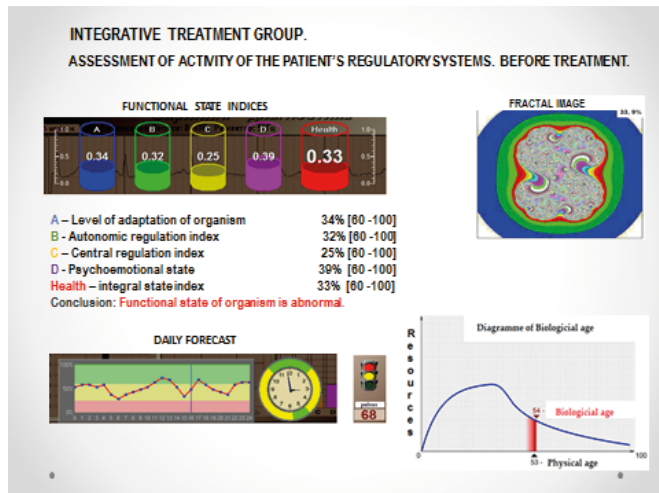
Группа стандартного лечения

Случай 3. Мужчина, 59 лет. Первичное обращение. Центральный рак правого легкого, T3N2M1. OSS, угроза патологического перелома Th4. После дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на область средостения и основной опухолевый очаг в РОД-3 Гр до СОД 33 Гр наблюдается прогрессирование заболевания с метастазами в печень, появлением дополнительного метастаза в кости. Выполнено 6 курсов ПХТ (ЕР). Показатели функциональных систем организма близки к критическим. Биологический возраст опережает реальный на 9 лет. Пациент находится в состоянии глубокого психологического стресса (рис. 3 А). В июне 2015 г. проведена вертебропластика, последующее лечение включало 2 курса ПХТ 2 линии (паклитаксел, карбоплатин).

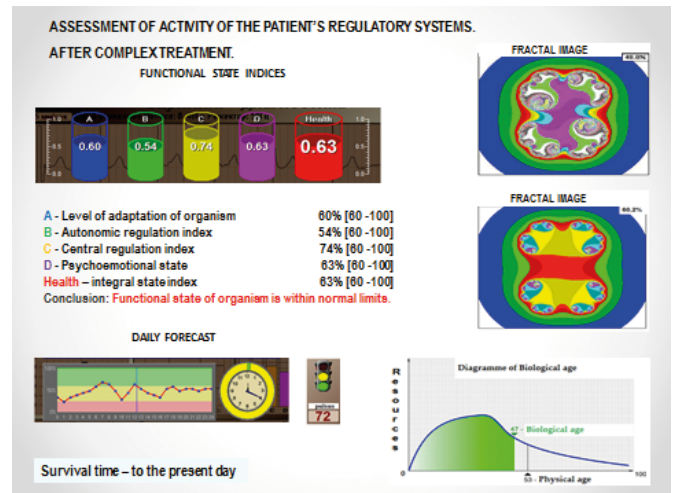
После стандартного лечения наблюдалось незначительное восстановление регуляторных функций (рис. 3 Б). Психоэмоциональное состояние несколько улучшилось, однако фиксируются нервный стресс и признаки депрессии. Разница между биологическим и реальным возрастом составила 7 лет. Функциональное состояние организма пациента так и не было восстановлено. Время выживания – 12 месяцев.

Случай 4. Женщина, 32 года. Первичное обращение, рак яичников. Диагноз при поступлении (март 2014), T3bN2M1, метастазы в печень, асцит. 6 курсов ПХТ, карбоплатин, паклитаксел + авастин. С октября 2014 г. – терапия по месту жительства. Состояние по функциональным показателям близко к критическому. Разница между биологическим и реальным возрастом составила 9 лет (рис. 4 А).

После проведенного лечения состояние пациентки существенно улучшилось (рис. 4 Б). Намечалась стаби-



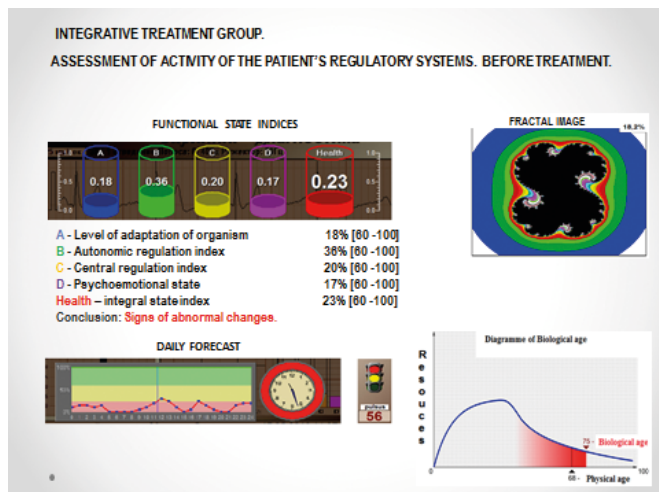
А – до лечения.



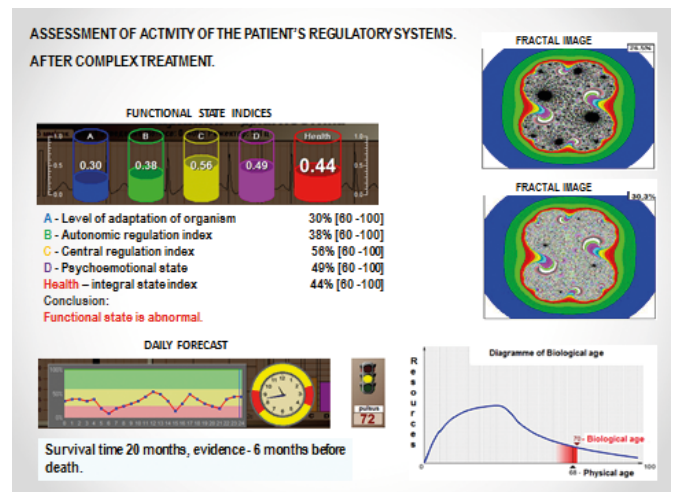
Б – после лечения.

Рис. 1. Динамика изменения функционального состояния пациента группы интегративного лечения.

Fig. 1. Dynamics of changes in the functional state of the patient from group of integrative treatment.



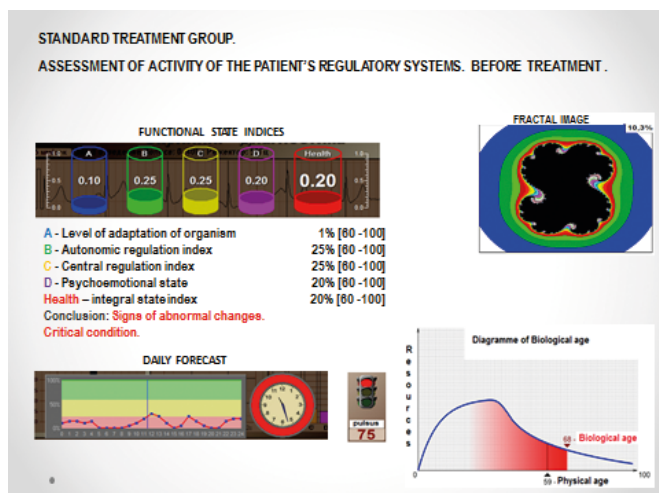
А – до лечения.



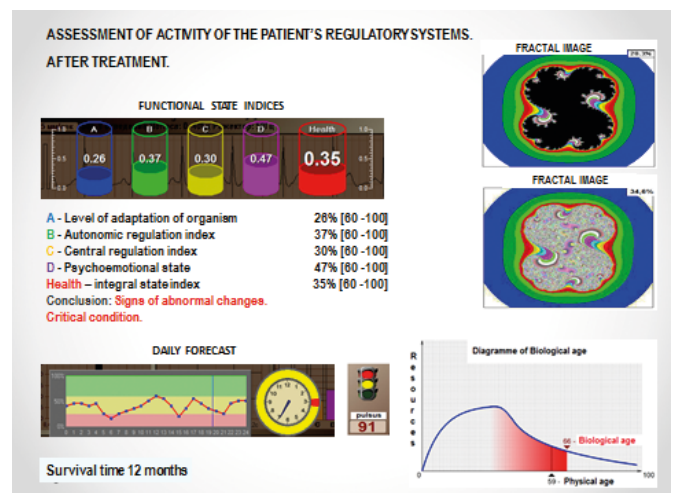
Б – после лечения.

Рис. 2. Динамика изменения функционального состояния пациента группы интегративного лечения.

Fig. 2. Dynamics of changes in the functional state of the patient from group of integrative treatment.



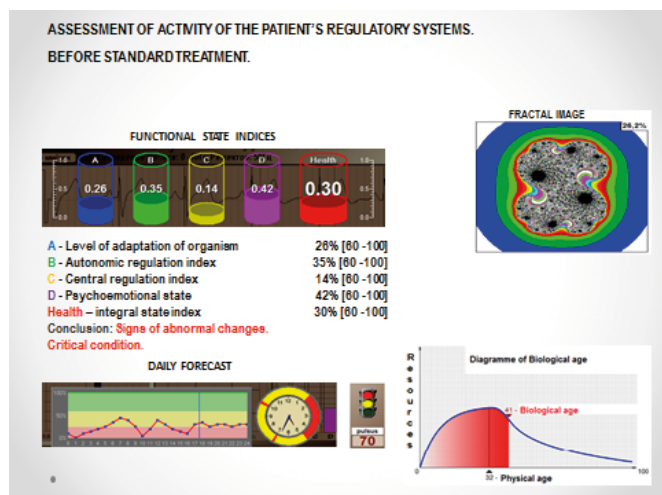
А – до лечения.



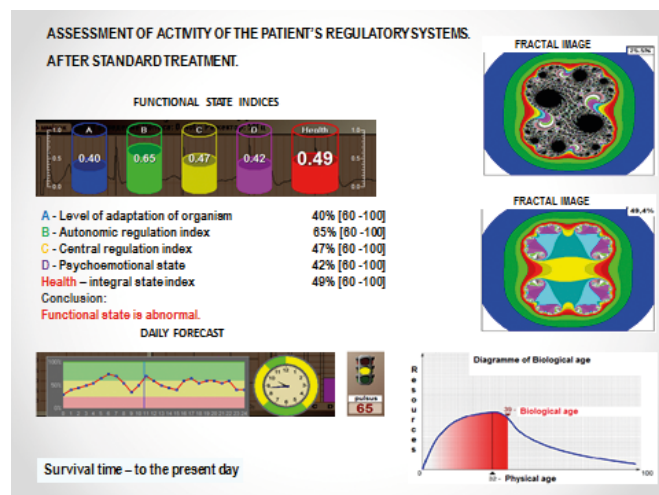
Б – после лечения.

Рис. 3. Динамика изменения функционального состояния пациента группы стандартного лечения.

Fig. 3. Dynamics of the functional state of the patient of group of standard treatment.



А – до лечения.



Б – после лечения.

Рис. 4. Динамика изменения функционального состояния пациента группы стандартного лечения.

Fig. 4. Dynamics of the functional state of the patient of group of standard treatment.

лизация заболевания. Разница между биологическим и реальным возрастом составила 7 лет. В дальнейшем проводилась терапия по месту жительства. Пациентка жива по настоящее время.

По окончании наблюдений в экспериментальной и контрольной группах, в соответствии с результатами, полученными в течение времени наблюдения, построен график функции выживаемости (рис. 5).

Анализ графиков функции выживаемости исследуемой и контрольной групп указывает на снижение количества смертельных исходов: 28% в группе интегративного лечения и 63% в группе стандартного лечения. Регистрируется практически линейное распределение смертельных исходов в процессе периода наблюдений, что позволяет исключить возможность манипуляции результатами исследований испытуемой группы и подтверждает правильность выбранных методов лечения.

Отдельно рассматривались случаи лечения вирусных инфекций с иммунотерапией препаратом «Helixor® М» в процессе стабилизации онкопатологии, вне проведения специального лечения, а также пациентов без онкопатологии. Для лечения данной категории использовалась

терапия препаратом «Helixor® М» с увеличением дозы до 1000 мг/сутки с положительным результатом, оцененным клинически и лабораторно инструментальными методами исследования. Негативные последствия для данной группы, связанные с действием омелы, не зафиксированы, за исключением ожидаемых согласно инструкции производителя.

Клинические примеры

Герпесвирусный зоофагит

Пациентка, 56 лет, находилась на диспансерном наблюдении после комбинированного лечения с диагнозом рака шейки матки II стадия T2 NxM0.

В 2012 г. пациентке был установлен вышеприведенный диагноз (гистологически плоскоклеточный рак), на основании чего была проведена сочетанная химио-лучевая терапия. Первичное обращение в МНИОИ им. П.А. Герцена в связи с прогрессированием заболевания было в октябре 2014 г. Проведено лечение в виде 5 курсов ПХТ. В феврале 2015 г. выполнена операция в объеме передней экзентерации органов малого таза, тазовой лимфаденэктомии с формированием мочевого резервуара

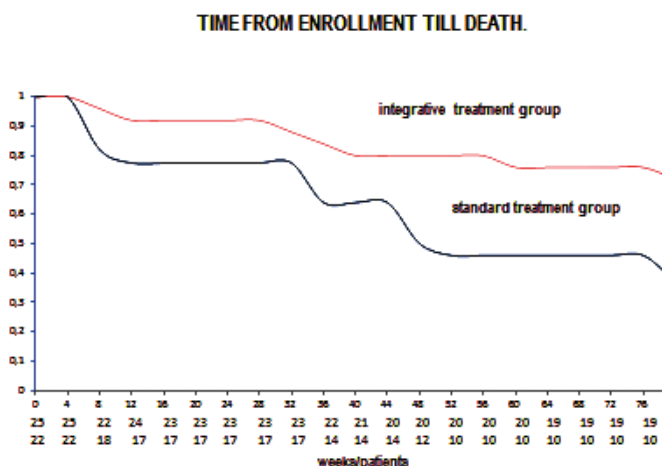


Рис. 5. Время от включения в исследование до смерти. По оси абсцисс отложено время наблюдений (недели) и число пациентов (верхняя строка – группа интегративного лечения, нижняя строка – контрольная группа), по оси ординат показано относительное число пациентов (пропорциональная доля).

Fig. 5. The time from study entry to death. On the x-axis is time of observation (weeks) number of patients (top row – a group of integrative treatment, the bottom line is the control group), the axis of ordinate shows the relative number of patients (proportion).

и сегмента тонкой кишки по Брикеру. Через 5 месяцев после лечения появилась клиническая картина, указывающая на прогрессирование заболевания, что выражалось в снижении качества жизни, нарастании астенического синдрома, а также изменений в анализах крови (снижение гемоглобина, повышение СОЭ). По этой причине больная была госпитализирована, и проведен диагностический поиск, включающий инструментальные и лабораторные методы исследования, по результатам которых у больной подтверждена стабилизация онкологического процесса, однако выявлен герпесвирусный эзофагит, в связи с чем больной была проведена комплексная терапия, включающая применение иммуномодулятора «Helixor® М».

Опоясывающий лишай

Пациент обратился в клинику в связи с увеличением паховых лимфоузлов. Ранее наблюдались периодические, 1–2 раза в месяц, высыпания на коже в паховой и пояснично-крестцовой областях. На догоспитальном этапе пациент был обследован на урогенитальные инфекции, выполнялась биопсия увеличенных лимфоузлов. Злокачественного образования не обнаружено. Пациент поступил для проведения онкопоиска, который был выполнен в полном объеме (УЗИ, ТРУЗИ, компьютерная диагностика, колоноскопия и гастроскопия, лабораторные методы диагностики). У пациента по результатам обследования выявлен хронический простатит, деформирующий остеоартроз позвоночника, герпес симплекс, цитомегаловирус. Следует отметить, что в анамнезе у пациента указана варикозная болезнь вен нижних конечностей. Онкологической патологии не выявлено. В процессе госпитализации у пациента были зафиксированы высыпания на коже, в пояснично-крестцовой и паховой областях, характерные для герпетической инфекции. Проведена комплексная терапия, включающая применение иммуномодулятора «Helixor® М».

Через 5 дней наблюдалась нормализация состояния лимфоузлов и исчезновение сыпи. Наступило выздоровление. Следует отметить, что при дальнейшем наблюдении в течение 6 месяцев рецидива вирусной инфекции не отмечалось.

В других случаях, а именно, при пневмонии и бронхиальной астме (не подтвердившемся диагнозе рака легких), наблюдалось полное выздоровление на фоне комплексного лечения с использованием препарата «Helixor® М». У всех пациентов отмечалось уменьшение болевых ощущений, отсутствие постгерпетической невралгии, сокращение сроков (до 1–2 недель) и затрат на лечение, предотвращение осложнений, отсутствие рецидива инфекции на фоне стандартной терапии.

Литература

1. Парин В. В., Баевский Р. М. Введение в медицинскую кибернетику. М.: Медицина, 1966, 220 с.
2. Анохин П. К. Кибернетика функциональных систем. Избранные труды. Под общей редакцией ак. РАМН Судакова К. В. М.: Медицина, 1998, 400 с.
3. Флейшман А. Н. Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике. Новосибирск: Наука. Сиб. предприятие РАН, 1998, 264 с.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании цифрового анализа кардиоритмов онкологических больных до начала курса интегративного лечения и после него были сделаны следующие выводы. Применение интегративного подхода к восстановлению здоровья приводит:

- к значительному улучшению интегрального показателя уровня здоровья (в среднем на 30%);
- повышению адаптационных возможностей организма (в среднем на 25%), восстановлению функциональных резервов (в среднем на 31%);
- улучшению показателей центральной регуляции (в среднем на 50%), улучшению психоэмоционального состояния (в среднем на 33%).

Если биологический возраст онкологических больных до получения ими интегративной помощи был больше фактического в среднем на 3,5 года, то в результате всех принятых мер по окончании курса лечения происходило биологическое омоложение онкологических больных в среднем на 6 лет, и к концу лечения пациенты оказывались моложе своего фактического возраста на 2–3 года. Таким образом, применение интегративной терапии, в сравнении со стандартным лечением, показало улучшение качества жизни пациентов, сокращение сроков госпитализации, более выраженную социальную адаптацию пациентов после прохождения курса химио- и высокочастотной терапии. Наблюдалось практически полное прекращение клинической депрессии, канцерофобии и страха смерти, а также ускорение восстановления общего состояния здоровья и самочувствия, увеличение сроков выживаемости.

При лечении вирусных инфекций отмечалось уменьшение болевых ощущений, отсутствие вероятности постгерпетической невралгии, сокращение сроков (до 1–2 недель) и затрат на лечение, предотвращение осложнений, отсутствие рецидива инфекции. Отмечались лучшая переносимость и более выраженный эффект препарата «Helixor®М» в сравнении с некоторыми иммуномодуляторами группы интерферонов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные при проведении клинической апробации результаты подтвердили положительный эффект интегративного лечения пациентов с онкопатологиями при выборе оптимальной тактики и сочетания лечения в зависимости от существующих потребностей и течения заболевания. Иммунотерапия препаратом «Helixor® М» показала эффективность при лечении вирусных инфекций пациентов в процессе стабилизации онкопатологии, вне проведения специального лечения, а также пациентов без онкопатологий.

4. Флейшман А. Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены в клинической практике. 2-е издание, исправленное и дополненное. Издательство СО РАН, 2009, 194 с.
5. Орлов Ю. М. Оздоровляющее мышление. М.: Слайдинг, 2006, 96 с.
6. Баевский Р. М., Берсеньева А. П. Оценка адаптивных возможностей организма и риска развития заболеваний. М.: Медицина, 1997, 265 с.
7. Mechnikov I. Edutes sur la nature humaine: essai de philosophie optimiste. Paris:

- Masson. 1903, 399 p.
8. Büssing A. Mistletoe. The Genus Viscum. Harwood Academic Publishers, Singapore, 2000.
9. Steiner R. Geisteswissenschaft und Medizin. Dornach, Switzerland, 1985.
10. Kienle G. S., Berrino F., Büssing A., Portalupi E., Rosenzweig S., Kiene H. Mistletoe in cancer—a systematic review in controlled clinical trials. *Eur J Med Res*. 2003; 8 (3): 109–119.
11. Büssing A. In: Mistletoe. The Genus Viscum. Büssing A, editor. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 2000. Biological and pharmacological properties of Viscum album L; pp. 123–182.
12. Büssing A. In: Mistletoe. The Genus Viscum. Büssing A, editor. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 2000. History of mistletoe uses; pp. 1–6.
13. Lavalley E. C., Grant G., Puszai A., Pfüller U., Leavy O., Mcneela E., et al. Mistletoe lectins enhance immune responses to intranasally co-administered herpes simplex virus glycoprotein D2. *Immunology*. 2002; 107 (2): 268–274. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2567.2002.01492.x>
14. Ноздрачев А. Д., Марьянович А. Т., Поляков Е. Л., Сибаров А. Д., Хавинсон В. Х. Нобелевские премии по физиологии или медицине за 100 лет. СПб.: Гуманистика, 2002, 688 с.
15. Piano B. K., Wang Y. X., Xie G. R., Mansmann U., Matthes H., Beuth J., et al. Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and non-small cell lung cancer patients. A prospective randomized controlled clinical trial. *Anticancer Res*. 2004 Jan-Feb; 24 (1): 303–309. DOI: <http://ar.iiarjournals.org/content/24/1/303.long>
16. Mansky P. J., Wallerstedt D. B., Sannes T. S., Stagl J., Johnson L. L., Blackman M. R., et al. NCCAM/NCI Phase 1 Study of Mistletoe Extract and Gemcitabine in Patients with Advanced Solid Tumors. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 2013: 964592. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/964592>
17. Schad F., et al. Safety report for Helixorä from the Network Oncology Clinical Database. *Forschungsinstitut Havelhoehe*, Berlin, 2013.
18. Sandeep Roy. Breast Tumor Regression using Mistletoe Extract: An evidence from an Indian Clinic. *Helix*. 2015; 2: 651–655.
19. Beuth J. Grundlagen der Kompletetärokonkologie. Theorie und Praxis, Hippokrates Verlag, Stuttgart 2002.
20. Ostermann T., Bussing A. Retrolective studies on the survival of cancer patients treated with mistletoe extracts: ameta-analysis. *Explore*. 2012; 8 (5): 277–281. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.explore.2012.06.005>
21. Hajto T., Fodor K., Perjesi P., Nemeth P. Difficulties and perspectives of immunomodulatory therapy with mistletoe lectins and standardized mistletoe extracts in evidence-based medicine. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011; 2011: 298972. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ecam/nep191>
22. Ostermann T., Raak C., Bussing A. Survival of cancer patients treated with mistletoe extract (Iscador): a systematic literature review. *BMC cancer*. 2009; 9: 451. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-9-451>
23. Thies A., Dantel P., Meyer A., Pfüller U., Schumacher U. Low-dose mistletoe lectin-1 reduces melanoma growth and spread in a scid mouse xenograft model. *Br J Cancer*. 2008; 98 (1): 106–112. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6604106>
1. Parin V. V., Baevskii R. M. Vvedenie v meditsinskuyu kibernetiku [Introduction to medical Cybernetics]. Moscow: "Meditsina" Publ., 1966, 220 p. (In Russian).
2. Anokhin P. K. Kibernetika funktsional'nykh sistem. Izbrannye Trudy [Cybernetics of functional systems]. Ed by Sudakov K. V. Moscow: "Meditsina" Publ., 1998, 400 p. (In Russian).
3. Fleishman A. N. Medlennye kolebaniya gemodinamiki. Teoriya, prakticheskoe primeneniye v klinicheskoi meditsine i profilaktike [The slow oscillations of hemodynamics. Theory, practical application in clinical medicine and prevention]. Novosibirsk, 1998, 264 p. (In Russian).
4. Fleishman A. N. Variabel'nost' ritma serdtsa i medlennye kolebaniya gemodinamiki: nelineinye fenomeny v klinicheskoi praktike [The heart rate variability and slow oscillations hemodynamics: nonlinear phenomena in clinical practice]. 2nd ed. 2009, 194 p. (In Russian).
5. Orlov Yu. M. Ozdoravlivayushchee myshlenie [Healthy thinking]. Moscow: "Slaiding" Publ., 2006, 96 p (In Russian).
6. Baevskii R. M., Bersen'eva A. P. Otsenka adaptivnykh vozmozhnostei organizma i riska razvitiya zabolevaniy [Evaluation of adaptive opportunities of an organism and risk of diseases]. Moscow: "Meditsina" Publ., 1997, 265 p. (In Russian).
7. Mechnikov I. Edutes sur la nature humaine: essai de philosophie optimiste. Paris: Masson. 1903, 399 p.
8. Büssing A. Mistletoe. The Genus Viscum. Harwood Academic Publishers, Singapore, 2000.
9. Steiner R. Geisteswissenschaft und Medizin. Dornach, Switzerland, 1985.
10. Kienle G. S., Berrino F., Büssing A., Portalupi E., Rosenzweig S., Kiene H. Mistletoe in cancer—a systematic review in controlled clinical trials. *Eur J Med Res*. 2003; 8 (3): 109–119.
11. Büssing A. In: Mistletoe. The Genus Viscum. Büssing A, editor. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 2000. Biological and pharmacological properties of Viscum album L; pp. 123–182.
12. Büssing A. In: Mistletoe. The Genus Viscum. Büssing A, editor. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 2000. History of mistletoe uses; pp. 1–6.
13. Lavalley E. C., Grant G., Puszai A., Pfüller U., Leavy O., Mcneela E., et al. Mistletoe lectins enhance immune responses to intranasally co-administered herpes simplex virus glycoprotein D2. *Immunology*. 2002; 107 (2): 268–274. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2567.2002.01492.x>
14. Nozdrachev A. D., Mar'yanovich A. T., Polyakov E. L., Sibarov A. D., Khavinson V. Kh. Nobelevskie premii po fiziologii ili meditsine za 100 let [Nobel prize in physiology or medicine for 100 years]. Saint Petersburg: "Gumanistika" Publ., 2002, 688 p. (In Russian).
15. Piano B. K., Wang Y. X., Xie G. R., Mansmann U., Matthes H., Beuth J., et al. Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and non-small cell lung cancer patients. A prospective randomized controlled clinical trial. *Anticancer Res*. 2004 Jan-Feb; 24 (1): 303–309. DOI: <http://ar.iiarjournals.org/content/24/1/303.long>
16. Mansky P. J., Wallerstedt D. B., Sannes T. S., Stagl J., Johnson L. L., Blackman M. R., et al. NCCAM/NCI Phase 1 Study of Mistletoe Extract and Gemcitabine in Patients with Advanced Solid Tumors. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 2013: 964592. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/964592>
17. Schad F., et al. Safety report for Helixorä from the Network Oncology Clinical Database. *Forschungsinstitut Havelhoehe*, Berlin, 2013.
18. Sandeep Roy. Breast Tumor Regression using Mistletoe Extract: An evidence from an Indian Clinic. *Helix*. 2015; 2: 651–655.
19. Beuth J. Grundlagen der Kompletetärokonkologie. Theorie und Praxis, Hippokrates Verlag, Stuttgart 2002.
20. Ostermann T., Bussing A. Retrolective studies on the survival of cancer patients treated with mistletoe extracts: ameta-analysis. *Explore*. 2012; 8 (5): 277–281. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.explore.2012.06.005>
21. Hajto T., Fodor K., Perjesi P., Nemeth P. Difficulties and perspectives of immunomodulatory therapy with mistletoe lectins and standardized mistletoe extracts in evidence-based medicine. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011; 2011: 298972. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ecam/nep191>
22. Ostermann T., Raak C., Bussing A. Survival of cancer patients treated with mistletoe extract (Iscador): a systematic literature review. *BMC cancer*. 2009; 9: 451. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-9-451>
23. Thies A., Dantel P., Meyer A., Pfüller U., Schumacher U. Low-dose mistletoe lectin-1 reduces melanoma growth and spread in a scid mouse xenograft model. *Br J Cancer*. 2008; 98 (1): 106–112. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6604106>

Информация об авторе:

Алексеева Галина Сергеевна, д. м. н., профессор, заместитель генерального директора по лечебной работе МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
E-mail: gs.alekseeva@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8204-9032>

Information about author:

Galina S. Alekseeva, MD, professor, Deputy General Director for clinical work, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: gs.alekseeva@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8204-9032>

ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПЛАНОВОЙ ОНКОХИРУРГИИ

В.Э.Хороненко^{1,2}, В.И.Чиссов^{1,2}, П.А.Суворин¹, Д.С.Баскаков¹

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

² ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2



РЕЗЮМЕ

Статья посвящена актуальной проблеме профилактики периоперационных венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у онкологических больных. В работе обозначены причины возникновения тромбоза у этой категории пациентов, детально описаны основные и дополнительные факторы риска развития ВТЭО. Приведены результаты исследований о влиянии морфологических характеристик опухоли, стадии и локализации опухолевого процесса на риск развития ВТЭО. Отмечено, что, наряду с вероятностью тромбозов, у онкологических пациентов на этапах хирургического лечения существует альтернативный фактор риска – кровотечение. Частота геморрагических осложнений и их опасность возрастают при наличии распада опухоли, ее близости к магистральным сосудам, обширности хирургической агрессии, а также на фоне введения антикоагулянтов. Описаны подходы к выбору оптимального способа специфической или неспецифической профилактики ВТЭО в зависимости от характера и объема предстоящей операции, предполагаемой кровопотери и сроков реабилитации пациентов. Показаны преимущества низкомолекулярных гепаринов в сравнении с нефракционированным гепарином для профилактики ВТЭО в онкохирургии. В статье отражен многолетний опыт работы сотрудников одного из ведущих онкологических учреждений России – МНИОИ им. П. А. Герцена, коллектив которого принимал активное участие в разработке Российских клинических рекомендаций по профилактике и лечению ВТЭО в онкологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

тромбоз вен, онкология, онкохирургия, кровотечение, профилактика венозного тромбоза, низкомолекулярные гепарины

Оформление ссылки для цитирования статьи: Хороненко В.Э., Чиссов В.И., Суворин П.А., Баскаков Д.С. Периоперационная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в плановой онкохирургии. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(4): 61-69. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-4-7

Для корреспонденции

Хороненко Виктория Эдуардовна, д.м.н., руководитель отдела анестезиологии и реанимации «МНИОИ им. П.А.Герцена» – филиал «НМИЦ» Минздрава России, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; E-mail: khoronenko_mnioi@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8845-9913>

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Заслуженному деятелю науки, профессору Осиповой Надежде Анатольевне, принимавшей активное участие в разработке клинических рекомендаций по профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных, которые легли в основу содержания статьи.

Статья поступила 27.09.2016 г., принята к печати 01.12.2016 г.

PERIOPERATIVE PROPHYLAXIS OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN ROUTINE ONCOSURGERY

V.E.Khoronenko^{1,2}, V.I.Chissov^{1,2}, P.A.Suvorin¹, D.S.Baskakov¹

¹ 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;

² The First Sechenov Moscow State Medical University, 8/2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia

ABSTRACT

The article is devoted the problem of prevention of perioperative venous thromboembolic complications (VTEC) in cancer patients. The study identifies the causes of thrombosis in this category of patients and describes in details the major and minor risk factors for the development of VTEC. The results of studies on the influence of the morphological characteristics of the tumor, the stage and location of tumor on the risk of development of VTEC are performed. It is noted that along with the likelihood of thrombosis, cancer patients at the stages of surgical treatment there is an alternative risk factor – bleeding. The frequency of hemorrhagic complications and their risk increases in the presence of disintegration of the tumor, its proximity to the main vessels, extent of surgical aggression, as well as due to the introduction of anticoagulants. The approaches to the selection of the optimal method is specific or nonspecific prevention of VTEC depending on the nature and volume of the intervention, estimated blood loss and patients' rehabilitation time are described. We show the advantages of low molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for the prevention of VTEC in Oncology. The article presents long-term experience of employees of one of the leading cancer institutions in Russia – P. Hertsen MORI, whose team took an active part in the development of Russian clinical guidelines for the prevention and treatment of VTEC in Oncology.

KEYWORDS:

venous thrombosis, oncology, oncosurgery, bleeding, prophylaxis of venous thrombosis, low molecular weight heparins

For citation: Khoronenko V.E., Chissov V.I., Suvorin P.A., Baskakov D.S. Perioperative prophylaxis of venous thromboembolism in routine oncosurgery. Issled. prakt. med. (Research'n Practical Medicine Journal). 2016; 3(4): 61-69. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-4-7

For correspondence:

Victoria E. Khoronenko, MD, head of the Department of anesthesiology and intensive care, 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 anesthesiology and intensive care, The First Sechenov Moscow State Medical University
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia; E-mail: khoronenko_mnoi@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8845-9913>

Information about funding

No funding of this work has been held.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to the Honored worker of science, Professor Osipova Nadezhda Anatolevna, who took an active part in the development of clinical guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients, which formed the basis of the content of the article.

The article was received 27.09.2016, accepted for publication 01.12.2016

Венозные тромбозмболические осложнения (ВТЭО) у онкологических больных развиваются в 5 и рецидивируют в 2 раза чаще, чем в общей популяции, являясь второй по частоте причиной смерти у этой категории пациентов [1]. Частота тромбозмболии легочной артерии (ТЭЛА), по данным разных статистик, составляет от 1 до 5%. Риск фатальной ТЭЛА у перенесших онкологические операции в 3 раза выше, чем при неонкологических операциях аналогичных объемов, но при этом у онкологических больных в 2 раза чаще развиваются геморрагические осложнения (ГО) [2]. Это объясняется как более обширными вмешательствами, так и более длительной периоперационной антикоагулянтной терапией у онкологических больных. В связи с этим, наряду с высокой значимостью антитромботической профилактики в онкохирургии, важным аспектом является дифференцированный подход к тактике ее проведения с учетом прогнозируемой кровопотери [3].

Причины более частых ВТЭО в онкологии кроются, прежде всего, в патогенезе самого онкологического процесса, одним из звеньев которого является активация системы гемостаза. Опухолевые клетки экспрессируют тканевые факторы, обладающие прокоагулянтным действием за счет активации факторов X и VII. Этот процесс ассоциирован с экспрессией фактора роста эндотелия сосудов и увеличением количества микрососудов в ткани опухоли, т.е. с опухолевым ангиогенезом. Среди других патогенетических механизмов высокого тромбогенного потенциала: дисфункция эндотелия, активация тромбоцитов, снижение антитромбогенной активности – как проявления системной воспалительной реакции в ответ на активный опухолевый процесс [1]. Таким образом, развитие злокачественной опухоли может проявляться активацией системы гемостаза даже на ранних стадиях заболевания, которая нарастает по мере ее прогрессирования, создавая угрозу присоединения ВТЭО и преждевременной смерти, чему дополнительно способствуют факторы риска, рассматриваемые ниже.

Специфические для онкологических больных опасности несут в себе опухолевые тромбы, представляющие собой опухолевые массы, распространяющиеся по ходу просвета магистральных вен (почечной, печеночной, нижней полой и др.) с высоким риском эмболизации. Наиболее опасны опухолевые тромбы при местно распространенном раке почки, которые могут исходить из почечной вены в проксимальный отдел нижней полой вены (НПВ) вплоть до правого предсердия с его тампонадой. Опухолевые тромбы в НПВ могут распространяться и в каудальном направлении. В результате сужения просвета НПВ может наступать снижение кровотока по ней, способствующее дополнительному образованию сгустков крови и снижению венозного притока к сердцу с соответствующими гемодинамическими проявлениями. Хирургическое лечение таких пациентов сопряжено, с одной стороны, с крайне высоким риском фрагментации тромба и тампонады сердца и, с другой – массивной кровопотерей, несмотря на использование специальных хирургических технологий. Частота опасных для жизни осложнений во время подобных операций и в послеоперационном периоде достигает 30%, а интра и послеоперационная летальность – 10%, с преобладанием вдвое смертей от массивной кровопотери и/или

продолжающегося кровотечения на фоне развившейся коагулопатии по сравнению со смертью от тромбозмболических осложнений. У выживших после этих тяжелых ситуаций чаще всего развиваются вторичные послеоперационные осложнения (гнояносептические, респираторные, почечная, печеночная, полиорганная недостаточность, обострение сопутствующих заболеваний и др.), требующие длительной комплексной интенсивной терапии, с последующей инвалидизацией пациента [4].

Факторы риска у хирургических онкологических больных можно условно разделить на клинические, не связанные с операцией, прежде всего: возраст >60 лет; наличие сопутствующих заболеваний, сопровождающихся сердечнососудистой или дыхательной недостаточностью; ожирение; наличие инфекции, сепсис; состояния, сопровождающиеся вынужденным постельным или сидячим режимом; заболевания вен нижних конечностей, венозный тромбоз и/или ТЭЛА в анамнезе; персистирующий катетер в центральной вене и факторы, связанные с особенностями онкологического процесса, стадией и локализацией опухоли, а также предстоящей операцией [2, 5, 6].

Все виды злокачественных опухолей способствуют активации свертывания крови, хотя механизмы этого процесса могут быть различными: путем выделения опухолевыми клетками прокоагулянтных субстратов, активирующих факторы свертывания (например, аденокарциномы), путем угнетения синтеза протеинов (C, S), обладающих антитромботическими свойствами (например, карцинома печени), или за счет повышения уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкина – ИЛ1β, фактора некроза опухоли альфа – ФНОα), обладающих повреждающим действием на эндотелий сосудов. Возможны и сочетанные прокоагулянтные эффекты опухоли [1, 8].

К наиболее опасным в плане тромбогенного эффекта относятся опухоли поджелудочной железы, желудка, легкого, уrogenитальной зоны, лимфомы, и опасность возрастает на этапах их хирургического и других видов противоопухолевого лечения [6, 8, 9]. С целым комплексом рисков связаны большие ортопедические онкологические операции, сопровождающиеся обширным рассечением тканей, приводящим к избыточному поступлению в кровь тканевого тромбопластина. Локализация опухолевого процесса и оперативного вмешательства в области костей таза и нижних конечностей, в том числе с тотальным эндопротезированием тазобедренного или коленного суставов, сопряжена с длительной иммобилизацией, приводящей к ограничению и замедлению кровотока в конечностях при отсутствии нормального функционирования мышечно-венозных механизмов, в норме активизирующих венозный кровоток. Это резко повышает риск венозного тромбоза и ВТЭО, которые могут достигать 80% в случае отсутствия антитромботической профилактики. Тромбоз глубоких вен может быть вызван также сдавлением опухолью магистральных вен и нарушением оттока крови от нижних конечностей. Особенно опасны флотирующие тромбы, связанные с высоким риском ТЭЛА. При этом следует руководствоваться тактикой консервативного или оперативного лечения тромбоза глубоких вен, изложенной в Российских клинических рекомендациях по профилакти-

ке и лечению венозных тромбозмболических осложнений у онкологических больных (РКР) [10]. Значительный риск ВТЭО имеет место у онкохирургических больных с тяжелыми послеоперационными осложнениями, нуждающихся в длительной интенсивной терапии и постельном режиме.

С меньшим риском ВТЭО сопряжены операции небольшого объема по поводу злокачественных опухолей головы и шеи, молочной железы. Этому способствует ранняя активизация большинства этих пациентов, которые встают на ноги в течение первых послеоперационных суток. Наряду с этим ВТЭО не характерны и для пациентов, перенесших обширные операции по поводу местно распространенных опухолей головы и шеи III–IV стадий и находящихся на более длительном постельном режиме. У этого контингента больных преобладает риск интра и послеоперационных геморрагических осложнений, особенно при вовлечении в опухолевый конгломерат магистральных сосудов шеи, а также при опухолях головного мозга [11, 12].

На риск ВТЭО влияет и стадия онкологического процесса, хотя он существует у любого онкологического пациента даже с начальными стадиями болезни. Это объясняется не только тромбогенным компонентом патогенеза злокачественной опухоли, но и действием многих других предрасполагающих и провоцирующих факторов, связанных с особенностями пациента, оперативным вмешательством, использованием других противоопухолевых методов.

Те или иные признаки активации прокоагулянтного звена свертывающей системы крови выявляются при предоперационном обследовании у 80–85% госпитализированных онкологических больных [13]. Нормокоагуляция, регистрируемая не более чем у 20% госпитализируемых для хирургического лечения онкологических больных, относится к контингенту с опухолями I–II стадий, у части которых, однако, определяется умеренное повышение агрегации тромбоцитов и уровня растворимых фибринмономерных комплексов – маркера внутрисосудистого свертывания крови. Наиболее частыми проявлениями гиперкоагуляции по внутреннему пути среди всех подлежащих хирургическому лечению онкологических больных являются повышенные уровни фибриногена и растворимых фибринмономерных комплексов, укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), повышение агрегации тромбоцитов. Они наиболее значительны у больных раком III–IV стадий и могут расцениваться как предикторы риска ВТЭО [14, 15].

Таким образом, операции малого и среднего объема у больных раком I–II стадий связаны с меньшим риском ВТЭО, чем обширные операции при опухолях III–IV стадий. Последние могут выполняться как при местно распространенных опухолях, так и при опухолях с отдаленными метастазами в органах и тканях вне основного очага (например, рак почки с метастазами в легком, рак предстательной железы с метастазами в костях, рак щитовидной железы с метастазами в лимфоузлах средостения и др.). В таких случаях в целях продления жизни больных или в связи с угрозой опасных для жизни осложнений (асфиксия, кровотечение и др.) выполняются расширенные или одномоментные операции (например, пневмонэктомия с лимфаденэктомией, резекцией и пластикой вовлеченной в опухолевый конгломерат части грудной стенки; нефрэк-

томия с парааортальной лимфаденэктомией в сочетании с резекцией пораженной метастазами части легкого, экстирпация прямой кишки в сочетании с резекцией печени или гемигепатэктомией в связи с метастазами и др.). При подобных операциях у онкологических больных с высоким риском ВТЭО возникает альтернативная проблема.

Альтернативный фактор риска при обширных онкологических операциях – большая кровопотеря, которая может превышать 2–3 объема циркулирующей крови (ОЦК) с потерей значительной части естественных факторов свертывания, развитием гемодилюционной коагулопатии на фоне интенсивной инфузионнотрансфузионной терапии и продолжающегося после операции кровотечения. При планировании таких операций приоритетной задачей является тактика своевременного, адекватного и безопасного возмещения прогнозируемой большой кровопотери, а предоперационная антитромботическая профилактика, даже при наличии исходно высокого риска ВТЭО, может способствовать увеличению кровопотери, поэтому на данном этапе нецелесообразна.

Риск развития кровотечения или фактически его признаки у онкологического больного могут выявляться уже на этапе предоперационного обследования и требуют дифференцированного подхода к тактике ведения пациента с учетом генеза геморрагии, локализации ее очага, временного фактора, объема и возможных последствий кровотечения, состояния системы гемостаза.

При интенсивном или профузном кровотечении, обусловленном распадом опухоли или деструкцией крупного сосуда, требуется экстренное хирургическое или, как временная мера, инструментальное вмешательство (эмболизация, эндоскопическая коагуляция сосуда и др.) без дополнительных обследований, с дальнейшей выработкой плановой тактики после дообследования и обязательным дополнительным лабораторным исследованием показателей гемостаза.

Объем кровотечения может быть незначительным (в пределах нескольких миллилитров), но создавать риск тяжелых расстройств, например, риск асфиксии при кровоточащих опухолях гортани, трахеи, бронхов или легкого. Для получения возможности точной предоперационной диагностики и прекращения кровотечения в ряде случаев требуется временная гемостатическая терапия. При этом особую значимость приобретает динамика клинических симптомов в сочетании с показателями коагулограммы или тромбоэластограммы, особенно у больных с высоким риском развития ВТЭО. Целесообразно ускорение оперативного вмешательства и начало антикоагулянтной терапии после операции при отсутствии противопоказаний.

Актуальна и проблема послеоперационных кровотечений, которые по частоте возникновения в большой онкохирургии аналогичны или даже превышают ВТЭО, причем, по данным ряда исследований, развиваются примерно в 2 раза чаще у получающих антикоагулянтную профилактику, чем у не получающих ее [16].

При больших кровопотерях, в том числе у пациентов с высоким риском ВТЭО, на первое место выходят мероприятия по достижению гемостаза – как хирургического, так и по коррекции гемодилюционной коагулопатии, развивающейся на фоне проводимой инфузионнотрансфузион-

ной терапии, в частности, используют ингибиторы фибринолиза (апротинин, транексам). В этих условиях большое значение для оптимизации лечебной тактики имеет мониторинг состояния и соотношения свертывающей и противосвертывающей систем.

Таким образом, при обширных онкологических операциях проблему снижения риска ВТЭО следует рассматривать в тесной связи с параллельно существующим риском высокой кровопотери и послеоперационных кровотечений на фоне больших раневых поверхностей и постгеморрагической коагулопатии.

Необходимость периоперационной профилактики ВТЭО, способы, сроки ее начала, продолжительность, возможные ограничения и противопоказания определяются характером и распространенностью онкологического процесса, видом предстоящего оперативного вмешательства и связанными с ним факторами риска тромбозмимических и геморрагических осложнений, периоперационным применением других видов противоопухолевого лечения (лучевая, фотодинамическая, химиотерапия), способствующих повышению риска ВТЭО, а также общими факторами риска ВТЭО, представленными в РКР (таблица). Риск возрастает у ослабленных, малоподвижных онкологических больных с алиментарной недостаточностью, гиповолемией, дегидратацией.

Целесообразно принимать во внимание соотношение риска ВТЭО и кровотечения.

При малых операциях у больных раком I–II стадий, с быстрой послеоперационной активизацией пациента степень риска ВТЭО и показания к антитромботической терапии могут в большей мере зависеть от наличия или отсутствия других общих факторов риска ВТЭО, не связанных с операцией. При их отсутствии и при восстановлении двигательной активности в течение дня после операции у пациентов молодого и среднего возраста (низкий риск ВТЭО) можно ограничиться механическими способами профилактики (компрессионный трикотаж, пневмокомпрессия). У больных этой группы старше 60 лет и/или имеющих факторы риска ВТЭО следует дополнительно проводить антикоагулянтную профилактику предпочтительно низкомолекулярными гепаринами (НМГ), назначаемыми в соответствии с РКР.

При широко распространенных неполостных операциях среднего объема с локорегионарной лимфаденэктомией у больных раком I–II стадии в возрасте до 60 лет, без дополнительных факторов риска ВТЭО и с переходом к активному режиму в течение 1х суток после операции риск ВТЭО расценивается как умеренный, учитывая более значительную травму тканей, сосудов и роль эндотелиального тромбогенного фактора по сравнению с малыми операциями. К категории умеренного риска ВТЭО следует отнести также больных, которым выполняются малые операции в возрасте старше 60 лет или имеющих другие факторы риска. Этим категориям пациентов показано использование как механических способов, так и антикоагулянтной профилактики низкими дозами нефракционированного гепарина (НФГ) или (предпочтительно) НМГ. Антикоагулянты целесообразно назначать как можно раньше после операции (при условии отсутствия геморрагических проявлений)

и прекращать через семь дней на фоне активного режима больных и при отсутствии признаков венозного тромбоза. При наличии последних выбор антикоагулянта и длительность терапии определяются в соответствии с РКР.

При операциях по поводу опухолей головы и шеи, внутричерепных, челюстнолицевых, орофарингеальных операциях риск ГО преобладает над риском ВТЭО [3]. Возможно продолжающееся кровотечение с образованием опасных для жизни послеоперационных внутричерепных гематом, гематом с угрозой асфиксии. При этих операциях следует использовать механические способы профилактики ВТЭО, а к назначению антикоагулянтов подходить дифференцированно. Их не следует назначать перед операцией, а в послеоперационный период назначать избирательно, с учетом положений РКР о тактике при угрозе кровотечения. При отсутствии существенной интраоперационной кровопотери и послеоперационного кровотечения у пациентов с факторами риска ВТЭО целесообразно назначать антикоагулянт как можно раньше после операции (при уверенности в адекватном гемостазе). В случае большой интраоперационной кровопотери и связанных с ней нарушений коагуляции, антикоагулянтную профилактику не проводят, а при наличии флотирующего тромба в глубоких венах нижних конечностей устанавливают кавафилتر.

Операции с микрохирургической аутопластикой сами по себе предусматривают интра- и послеоперационное использование антикоагулянта, как правило, НФГ и/или антиагрегантных средств в сочетании с гемодилюцией, для профилактики тромбирования сосудистых анастомозов и сохранения жизнеспособности аутотрансплантата. В связи с этим предоперационная антикоагулянтная профилактика при этих операциях нецелесообразна, кроме случаев ВТЭО в анамнезе и выраженной исходной гиперкоагуляции. После операции тактику следует определять индивидуально в зависимости от данных клиники и мониторинга состояния свертывающей и антисвертывающей систем крови. Механические способы профилактики должны применяться, начиная с предоперационного этапа.

К операциям, связанным с высоким риском ВТЭО и умеренным риском ГО, относится **широкий круг традиционных хирургических и видеоскопических онкологических вмешательств на органах грудной, брюшной полостей и малого таза**, в том числе у больных без дополнительных факторов риска, а также расширенные неполостные операции у больных с III–IV стадиями рака и дополнительными факторами риска. В этих случаях показана медикаментозная профилактика ВТЭО низкими дозами НФГ или НМГ, которая может быть начата перед операцией у больных с дополнительными факторами риска ВТЭО (при отсутствии противопоказаний) или как можно раньше в послеоперационный период. Показано дополнительное использование механических методов.

Длительность лекарственной профилактики должна быть не менее 28 дней у пациентов без послеоперационных осложнений, с восстановившейся к этому этапу двигательной активностью, без клинических признаков венозного тромбоза и признаков активации системы гемостаза по данным коагулограммы или тромбозластограммы (ТЭГ). Антикоагулянтная профилактика должна быть продолже-

Таблица. Подходы к профилактике ВТЭО у плановых онкологических больных [10]
Table. Approaches to prevention of VTEC in planned cancer patients [10]

Характеристика оперативных вмешательств	Дополнительные факторы риска	Риск ВТЭО	Риск ГО	Способы профилактики ВТЭО
Малые операции длительностью до 30 мин у больных раком I–II стадий наружной локализации	Нет	Низкий	Низкий	Ранняя активизация и адекватная гидратация
	Есть	Умеренный	Низкий	1.Ранняя активизация и адекватная гидратация 2.Механические способы профилактики 3.Антикоагулянтная профилактика НМГ
Неполостные операции среднего объема с локорегиональной лимфаденэктомией (типа радикальной резекции или мастэктомии) длительностью до 1 ч	Нет	Низкий	Низкий	1.Ранняя активизация и адекватная гидратация 2.Механические способы профилактики 3.Антикоагулянтная профилактика может не проводиться
	Есть	Умеренный	Низкий	1.Ранняя активизация и адекватная гидратация 2.Механические способы профилактики 3.Антикоагулянтная профилактика до операции НМГ при отсутствии противопоказаний 4.Антикоагулянтная профилактика после операции НФГ или НМГ
Операции при опухолях головы и шеи, челюстно-лицевые, орофарингеальные операции, в т.ч. с микрохирургической аутопластикой раневых поверхностей	Нет	Умеренный	Высокий	1. Ранняя активизация и адекватная гидратация 2. Механические способы профилактики 3. Антикоагулянтная профилактика до операции и в 1-е сутки после операции не проводится 4. В послеоперационном периоде антикоагулянты (НФГ или НМГ) по показаниям, при отсутствии большой кровопотери и угрозы кровотечения
	Есть	Высокий	Высокий	1. Ранняя активизация и адекватная гидратация 2. Механические способы профилактики 3. Антикоагулянтная профилактика до операции НМГ при отсутствии противопоказаний 4. В послеоперационном периоде антикоагулянты (НФГ или НМГ) в возможно более ранние сроки при отсутствии большой кровопотери и угрозы кровотечения
Традиционные онкологические торакальные и абдоминальные операции (пневмонэктомия, лобэктомия, гастрэктомия, экстирпация прямой кишки, гемиколэктомия, нефрэктомия, простат- и цистпростатэктомия с регионарными лимфаденэктомиями, экстирпация матки с придатками и резекцией большого сальника и др.	Независимо	Высокий	Умеренный	1. Ранняя активизация и адекватная гидратация 2. Механические способы профилактики 3. Антикоагулянтная профилактика НФГ или НМГ при отсутствии противопоказаний
Обширные длительные торакоабдоминальные операции с многозональной лимфаденэктомией при раке пищевода с одномоментной пластикой	Независимо	Высокий	Умеренный	1. Ранняя активизация и адекватная гидратация 2. Механические способы профилактики 3. Антикоагулянтная профилактика НФГ или НМГ до полного восстановления длительной активности при отсутствии противопоказаний
Одномоментные операции при раке IV стадии с отдаленными метастазами (нефрэктомия + резекция легкого, экстирпация прямой кишки + резекция печени и др. в сочетании с расширенными лимфаденэктомиями)			Умеренный/высокий	
Расширенные длительные внутриполостные операции при местно распространенном раке с многозональными лимфаденэктомиями, удалением или резекцией прилежащих органов и тканей (экзентерация малого таза, панкреатодуоденальная резекция, операции при раке почки с опухолевым тромбом в нижней полой вене и др.)	Независимо	Высокий	Высокий	1. Ранняя активизация и адекватная гидратация 2. Механические способы профилактики 3. Антикоагулянтная профилактика до операции НМГ при отсутствии противопоказаний 4. Антикоагулянтная профилактика после операции НФГ (через инфузомат) или НМГ при отсутствии противопоказаний до полного восстановления двигательной активности
Обширные онкоортопедические операции, в том числе с эндопротезированием крупных суставов конечностей; межподвздошно-брюшное, межлопаточно-грудное вычленение и др.				

на у пациентов с наличием какого-либо из этих признаков, а также после так называемых циторедуктивных онкологических операций (неполное удаление опухоли или метастазов), а также при развитии послеоперационных осложнений (негеморрагических) и продленном постельном режиме.

Обширные торакоабдоминальные операции при раке пищевода с многозональной лимфаденэктомией и одномоментной пластикой; одномоментные большие операции при раке IV стадии с отдаленными метастазами (например, нефрэктомия + резекция легкого, гемиколэктомия + гемигепатэктомия и др.) в сочетании с расширенными лимфаденэктомиями; расширенные внутриполостные операции при местно распространенном раке с удалением или резекцией прилежащих органов и тканей сопряжены с очень высоким (преобладающим) риском ВТЭО при умеренном или высоком риске ГО. Антикоагулянтную профилактику низкими дозами НФГ или НМГ целесообразно начинать перед операцией (особенно при дополнительных факторах риска) или как можно раньше после операции при отсутствии противопоказаний. Целесообразно дополнительное использование механических способов профилактики.

Обширные онкоортопедические операции, в том числе с эндопротезированием тазобедренного, коленного суставов, расширенная резекция костей тазового кольца, межподвздошнобрюшное, межлопаточногрудное вычленение конечностей с лимфаденэктомиями связаны с очень высоким риском ВТЭО и высоким риском ГО, превосходя по этим критериям неонкологические ортопедические операции, имеющие меньшие масштабы повреждения опорнодвигательного аппарата и других тканей. Предоперационная профилактика низкими дозами НМГ показана всем пациентам, имеющим дополнительные факторы риска, и проводится в соответствии с РКР для ортопедического контингента. Она нецелесообразна у пациентов без дополнительных факторов риска ВТЭО, но с особенно высоким риском большой кровопотери (опухолевое поражение костей таза, крестца, связь с крупными сосудами и др.). В этих случаях перед операцией используют только механические способы профилактики, а антикоагулянт в профилактической дозе подключают после операции в как можно более ранние сроки после достижения полного гемостаза и компенсации возможных постгеморрагических нарушений коагуляции.

Операции при раке почки с опухолевым тромбом в НПВ сопряжены с крайне высоким риском как ВТЭО, так и ГО, и их успех зависит от возможности удаления опухолевого тромба при вскрытии просвета НПВ без профузного кровотечения и без дислокации фрагментов тромба в правое предсердие. Для антитромботической профилактики перед этими операциями целесообразно использовать механические способы, а после успешной операции тактика определяется индивидуально в зависимости от объема интраоперационной кровопотери, ее последствий и исходных факторов риска ВТЭО. После состоявшейся операции антикоагулянт в профилактической дозе следует назначать при отсутствии продолжающегося кровотечения и постгеморрагической коагулопатии.

У больных с нарушением функции почек целесообразно назначать НМГ с учетом клиренса креатинина и предпо-

читительно использовать НМГ с низким почечным клиренсом и высокой молекулярной массой, такие как далтепарин. Применение далтепарина натрия не сопровождается биоаккумуляцией и не требует коррекции профилактической дозы [18, 19].

Лабораторный контроль показателей свертывающей системы целесообразно проводить у всех получающих антикоагулянтную профилактику. При использовании нейроаксиальных и проводниковых блокад необходимо принимать во внимание предостережения, направленные на профилактику геморрагических осложнений, связанных с этими инвазивными методами анестезии.

В связи с тем, что при вынужденной пролонгации постельного или малоподвижного режима у части пациентов, несмотря на проводимую антикоагулянтную профилактику, может развиваться бессимптомный венозный тромбоз, следует стремиться к повторному выполнению компрессионного УЗ дуплексного ангиосканирования через 2 и более недель (особенно при развитии тяжелых послеоперационных осложнений) с целью выявления тромбоза и решения вопроса о дальнейшей тактике.

Противопоказаниями к антикоагулянтной профилактике в онкохирургии являются: клинические признаки или угроза развития кровотечения из опухоли или другого источника, лабораторные признаки значительной анемии, особенно продолжающаяся тенденция к снижению гемоглобина и гематокрита, требующие поиска возможного источника кровотечения, гипокоагуляция по данным объективного обследования системы гемостаза, тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$, предстоящая операция с прогнозируемой массивной кровопотерей.

Антикоагулянтная профилактика может быть начата после устранения указанных нарушений перед операцией или после ее выполнения.

В заключение надо сказать, что проблема профилактики ВТЭО у онкологических больных сохраняет свою актуальность. Наличие онкологического заболевания является одним из наиболее значимых факторов риска их возникновения, и опасность особенно высока при наличии дополнительных предрасполагающих факторов, к которым относятся необходимость в хирургическом вмешательстве, проведении противоопухолевой терапии, интеркуррентные заболевания, ограничение двигательного режима. Большинство онкологических больных нуждаются в специальных вмешательствах, направленных на предупреждение тромбоза глубоких вен и ТЭЛА.

Риск возникновения ВТЭО в каждом конкретном случае зависит от множества причин, включающих морфологические характеристики опухоли, стадию и локализацию онкологического процесса, особенности противоопухолевой терапии, характер хирургического вмешательства и сопутствующую нехирургическую патологию. Кроме того, у многих онкологических больных повышен риск геморрагических осложнений, которые могут оказаться достаточно серьезными и представлять непосредственную угрозу жизни. Этими обстоятельствами определяется выбор способа и продолжительности профилактики ВТЭО.

Список литературы

1. Donnellan E., Kevane B., Bird B.R., Ainle F.N. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Curr Oncol.* 2014; 21 (3): 134–143. DOI: <https://doi.org/10.3747/co.21.1864>
2. Prandoni P., Lensing A.W., Piccoli A., Bernardi E., Simioni P., Girolami B., et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002; 100 (10): 3484–3488. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0108>
3. Чиссов В.И., Осипова Н.А., Ермолаев П.М., Котин М.Ю., Эльдарханов Д.Р., Хованская Т.П. Тромбозомболические и геморрагические осложнения в онкологической хирургии. *Российский онкологический журнал.* 2011; 1: 26–29.
4. Lardas M., Stewart F., Scrimgeour D., Hofmann F., Marconi L., Dabestani S., et al. Systematic Review of Surgical Management of Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma with Vena Caval Thrombus. *Eur Urol.* 2016; 70 (2): 265–280. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.034>
5. Falanga A., Russo L. Epidemiology, risk and outcomes of venous thromboembolism in cancer. *Hamostaseologie.* 2012; 32 (2): 115–125. DOI: <https://doi.org/10.5482/ha-1170>
6. Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013; 122 (10): 1712–1723. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-460121>
7. Falanga A., Marchetti M., Russo L. The mechanisms of cancer-associated thrombosis. *Thromb Res.* 2015; 135 Suppl 1: S8–S11. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(15\)50432-5](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(15)50432-5)
8. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005 Feb 9; 293 (6): 715–722. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.293.6.715>
9. Horsted F., West J., Grainge M.J. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012; 9 (7): e1001275. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001275>
10. Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбозомболических осложнений у онкологических больных. М.: «Планида», 2012. 34 с.
11. Gavriel H., Thompson E., Kleid S., Chan S., Sizeland A. Safety of thromboprophylaxis after oncologic head and neck surgery. Study of 1018 patients. *Head Neck.* 2013; 35 (10): 1410–1414. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.23158>
12. Clayburgh D.R., Stott W., Cordero T., Park R., Detwiler K., Buniel M., et al. Prospective study of venous thromboembolism in patients with head and neck cancer after surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 139 (11): 1143–1150. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.4911>
13. Francis C.W. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (29): 4874–4880. DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.3644>
14. Khorana A.A., Connolly G.C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (29): 4839–4847. DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.3271>
15. Ay C., Pabinger I. Tests predictive of thrombosis in cancer. *Thromb Res.* 2010; 125 Suppl 2: S12–5. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(10\)70005-0](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(10)70005-0)
16. Lyman G.H., Khorana A.A., Kuderer N.M., Lee A.Y., Arcelus J.I., Balaban E.P., et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patient with cancer: American Society of Clinical Oncology practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013 Jun 10; 31 (17): 2189–2204. DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2013.49.1118>
17. Bauersachs R.M. LMWH in cancer patients with renal impairment – better than warfarin? *Thromb Res.* 2016 Apr; 140 Suppl 1: S160–4. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(16\)30116-5](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(16)30116-5)
18. Schmid P., Brodmann D., Fischer A.G., Willemin W.A. Study of bioaccumulation of dalteparin at a prophylactic dose in patients with various degrees of impaired renal function. *J Thromb Haemost.* 2009; 7 (4): 552–558. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03292.x>
19. Atiq F., van den Bemt P.M., Leebeek F.W., van Gelder T., Versmissen J. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015; 71 (8): 921–929. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1880-5>
8. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005 Feb 9; 293 (6): 715–722. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.293.6.715>
9. Horsted F., West J., Grainge M.J. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012; 9 (7): e1001275. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001275>
10. Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбозомболических осложнений у онкологических больных [The Russian clinical practice guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients]. Moscow: "Planida" Publ., 2012. 34 p. (In Russian).
11. Gavriel H., Thompson E., Kleid S., Chan S., Sizeland A. Safety of thromboprophylaxis after oncologic head and neck surgery. Study of 1018 patients. *Head Neck.* 2013; 35 (10): 1410–1414. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.23158>
12. Clayburgh D.R., Stott W., Cordero T., Park R., Detwiler K., Buniel M., et al. Prospective study of venous thromboembolism in patients with head and neck cancer after surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 139 (11): 1143–1150. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.4911>
13. Francis C.W. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (29): 4874–4880. DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.3644>
14. Khorana A.A., Connolly G.C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (29): 4839–4847. DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.3271>
15. Ay C., Pabinger I. Tests predictive of thrombosis in cancer. *Thromb Res.* 2010;

125 Suppl 2: S12–5. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(10\)70005-0](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(10)70005-0)

16. Lyman G. H., Khorana A. A., Kuderer N. M., Lee A. Y., Arcelus J. I., Balaban E. P., et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patient with cancer: American Society of Clinical Oncology practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 10; 31 (17): 2189–2204. DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2013.49.1118>

17. Bauersachs R. M. LMWH in cancer patients with renal impairment – better than warfarin? *Thromb Res*. 2016 Apr; 140 Suppl 1: S160–4. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(16\)30116-5](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(16)30116-5)

18. Schmid P., Brodmann D., Fischer A. G., Willemin W. A. Study of bioaccumulation of dalteparin at a prophylactic dose in patients with various degrees of impaired renal function. *J Thromb Haemost*. 2009; 7 (4): 552–558. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03292.x>

19. Atiq F., van den Bemt P. M., Leebeek F. W., van Gelder T., Versmissen J. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; 71 (8): 921–929. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1880-5>

Информация об авторах:

Чиссов Валерий Иванович, академик РАН, д. м. н., профессор, советник «МНИОИ им. П. А. Герцена» – филиал «НМИРЦ» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России

Суворин Павел Андреевич, младший научный сотрудник отдела анестезиологии и реанимации «МНИОИ им. П. А. Герцена» – филиал «НМИРЦ» Минздрава России

Баскаков Данил Сергеевич, к. м. н., старший научный сотрудник отдела анестезиологии и реанимации «МНИОИ им. П. А. Герцена» – филиал «НМИРЦ» Минздрава России. E-mail: daniil_bask@mail.ru

Information about authors:

Valeriy I. Chissov, academician of RAS, MD, professor, advisor, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, заведующий кафедрой онкологии The First Sechenov Moscow State Medical University

Pavel A. Suvorin, junior researcher, the Department of anesthesiology and intensive care, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Daniil S. Baskakov, PhD, senior researcher, the Department of anesthesiology and intensive care, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: daniil_bask@mail.ru

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА УЧЕТА УМЕРШИХ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В РОССИИ

Г.В.Петрова, В.В.Старинский, О.П.Грецова

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России,
125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3



РЕЗЮМЕ

Представлена сравнительная оценка качества учета больных, умерших от злокачественного новообразования (ЗНО), по данным отчетности Росстата, используемым для расчета показателей смертности (форма № 5 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти»), и по данным отчетности Минздрава РФ (форма № 35 «Сведения о больных со злокачественными новообразованиями»), используемым для расчета показателей летальности больных, находящихся под диспансерным наблюдением. Повышение качества и полноты информации об онкологических больных связано не столько с необходимостью совершенствования самой системы учета, которая представляет собой оптимальный вариант по сравнению с большинством используемых в мировой практике, сколько с организационными проблемами.

В работе были использованы следующие материалы.

Данные Росстата:

- распределение умерших от ЗНО по полу и возрасту (форма № 5);
- среднегодовая численность населения административных территорий России.

Данные Минздрава РФ (форма № 35):

- число умерших от ЗНО из числа учтенных;
- число умерших от ЗНО, не состоявших на учете онкологического учреждения, из них:
 - с диагнозом, установленным посмертно, в том числе при вскрытии,
 - состояли на учете в ЛПУ других министерств и ведомств;
- число умерших (из числа учтенных), причиной смерти которых послужило неонкологическое заболевание;
- число умерших от осложнений, связанных с проведенным лечением (из числа учтенных в предыдущем году и умерших от ЗНО).

Исследование проводилось с использованием информационно-аналитического обеспечения базы данных по онкологии на основе государственной статистической отчетности, созданной в МНИОИ им. П. А. Герцена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

онкология, злокачественное новообразование, опухоль, смертность, первоначальная причина смерти, качество данных о смертности, кодирование причин смерти

Оформление ссылки для цитирования статьи: Петрова Г.В., Старинский В.В., Грецова О.П. Оценка качества учета умерших больных со злокачественными новообразованиями в России. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(4): 70-74. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-4-8

Для корреспонденции

Петрова Галина Вениаминовна, к.б.н., ведущий научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; E-mail: rzto@mail.ru

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 15.09.2016 г., принята к печати 01.12.2016 г.

ASSESSMENT OF THE QUALITY OF ACCOUNTING OF DEATHS OF PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS IN RUSSIA

G.V.Petrova, V.V.Starinskiy, O.P.Gretsova

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

It is presented the comparative assessment of the quality of the records of patients who died from malignant neoplasms (MN), according to the report of Rosstat used to calculate mortality rates (form No. 5 "the Distribution of deaths by sex, age groups and causes of death"), and according to the report of the Ministry of health (form № 35 "Data on patients with malignant neoplasms"), used to calculate the mortality rate of patients under medical observation. Improving the quality and completeness of information about cancer patients is associated not only with the necessity of improving the accounting system, but with a best option compared with the most used in the world practice, as with any organizational issues.

The following materials will be used.

Rosstat data:

- the distribution of deaths from MN by age and sex (form No. 5);
- average annual number of population in administrative territories of Russia.

The data of the Ministry of health (form No. 35):

- the number of deaths from the MN from the number taken into account;
- the number of deaths from the MN, not consisting on the account of cancer institution, including:
 - with the diagnosis established postmortem, including autopsy;
 - consisted on the account in medical institutions of other ministries and departments;
- the number of deaths (from those considered), the cause of death was non-oncological disease;
- the number of deaths from complications related to the treatment (from the number registered during the previous year and died from the MN).

The study was conducted with the use of information and analytical support of the database on Oncology on the basis of state statistical reporting, created by P. Herzen MORI.

KEYWORDS:

oncology, malignancy, tumor, mortality, the underlying cause of death, the quality of mortality data, the coding of causes of death

For citation: Petrova G.V., Starinskiy V.V., Gretsova O.P. Assessment of the quality of accounting of deaths of patients with malignant neoplasms in Russia. Issled. prakt. med. (Research'n Practical Medicine Journal). 2016; 3(4): 70-74. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-4-8 (In Russian)

For correspondence:

Galina V. Petrova, PhD, leading researcher, Russian Center of informational technologies and epidemiological research in oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
Address: 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia; E-mail: rzto@mail.ru

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 15.09.2016, accepted for publication 01.12.2016

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из самых распространенных причин заболеваемости и смертности, что определяет их высокую социальную значимость [1]. Показатель онкологической смертности определен как главный индикатор мониторинга результатов приоритетного национального проекта «Здоровье» (подпрограмма «Онкология») [2]. Достоверность самого главного критерия оценки эффективности онкологической помощи – показателя выживаемости также напрямую связана с качеством учета умерших [3].

В этой связи главная задача статистики – обеспечение здравоохранения качественной информацией, используемой для принятия аргументированных управленческих решений при разработке региональных и общегосударственных противораковых программ.

По данным Росстата, в 2014 г. в структуре смертности от всех причин ЗНО занимают второе место – 14,9% (2011 г. – 15,0%) после болезней системы кровообращения (54,8%; 2011 г. – 56,8%). Среди умерших в трудоспособном возрасте (15–59 лет) доля умерших от рака составляет 15,5%, потери от ЗНО в репродуктивном возрасте (20–44 года) в женской популяции – 15,6% [4].

Далее представлена сравнительная оценка качества учета больных, умерших от ЗНО, по данным отчетности Росстата, используемым для расчета показателей смертности (форма № 5 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти»), и по данным отчетности Минздрава РФ (форма № 35 «Сведения о больных со злокачественными новообразованиями»), используемым для расчета показателей летальности больных, находящихся под диспансерным наблюдением.

Следует подчеркнуть, что оперативность системы федеральной отчетности Минздрава РФ по сравнению с системой Росстата предъявляет более жесткие требования к срокам для подведения итогов, что негативно сказывается на качестве информации о численности контингента пациентов, летальности, числе умерших от онкологических и неонкологических заболеваний, ведет к искажению информации следующего отчетного года, поэтому при расчете показателей следует тщательно оценивать полноту и достоверность используемой учетной и отчетной информации [5].

В этой связи нельзя недооценивать важность своевременной персонифицированной сверки данных по умершим, предусмотренной инструкцией по учету и мониторингу состояния онкологических пациентов в России с 50-х гг. прошлого столетия [6, 7].

В первые годы после вступления в силу Федерального закона «О персональных данных» (№ 152-ФЗ от 27.07.2006 г.) повсеместно работа по сверке умерших была значительно осложнена и по утвержденным ранее инструкциям не проводилась, что фактически перечеркнуло многолетние усилия по повышению качества статистической информации. В территориальных отделениях Росстата зачастую готовы были предоставлять только деперсонифицированную информацию, тогда как для снятия больного с учета необходимы персональные данные. Онкологические учреждения практически потеряли возможность оспаривать и при необходимости оперативно корректировать выбор первоначальной причины смерти.

Неоднократно данная проблема, актуальная и для других специализированных служб здравоохранения, поднималась на совещаниях, конференциях, в письмах Минздраву и Счетной палате России. И, хотя централизованного решения по-прежнему нет, у региональных властей понимание проблемы есть, и ситуация в последние годы начала меняться в лучшую сторону.

По данным Росстата, абсолютное число умерших от ЗНО в 2014 г. составило 286 900. По сравнению с 2004 г. у женщин наблюдается прирост показателя на 2,4%, а у мужчин – убыль на 2,1%. Удельный вес вскрытий составил 36,0%, у мужчин – 35,9%, у женщин – 36,2% (2012 г. – 29,9%, 29,8%, 29,9%; 2007 г. – 16,2%, 16,6%, 15,8% соответственно). В то же время по данным территориальных онкоучреждений (отчетность Минздрава) абсолютное число умерших от ЗНО (с посмертно учтенными больными) составило 264 327. Таким образом, отношение абсолютного числа умерших по данным форм № 5 и № 35 по России в целом в 2014 г. составило 1,09 (2012 г. – 1,10; 2011 г. – 1,08; 2010 г. – 1,06).

В 37 регионах России данное отношение колеблется в пределах $\pm 3\%$ (2012 г. – 33; 2011 г. – 32; 2010 г. – 40 регионов). В 18 регионах данные Росстата превышают данные онкослужбы на 10% и более (2012 г. – 19; 2011 г. – 26; 2010 г. – 16 регионов). Максимальные отношения наблюдаются в Москве (1,72), Республике Ингушетия (1,52), Красноярском крае (1,45), Московской (1,35), Воронежской (1,34) областях, Республике Адыгея (1,25), Тамбовской области (1,23). В 6 регионах противоположная ситуация – данные онкодиспансеров превышают данные Росстата на 4% и выше; максимальные различия в Чукотском автономном округе (0,89), республиках Саха (0,90) и Чечня (0,92).

Серьезное влияние на этот показатель оказывают миграционные процессы. Следует подчеркнуть, что учет онкологических больных в России осуществляется пожизненно по месту постоянной регистрации больного, а государственная регистрация смерти производится по последнему месту регистрации умершего, месту наступления смерти, месту обнаружения тела умершего или по месту нахождения медицинской организации, выдавшей документ о смерти [6–9].

Также сказываются погрешности заполнения свидетельств о смерти, связанные с неверным определением основной причины смерти, в тех случаях, когда у врача общей лечебной сети, заполнившего «Медицинское свидетельство о смерти» по форме № 106/у-08, отсутствуют данные о том, что больной находился под диспансерным наблюдением у онколога с морфологически верифицированным диагнозом ЗНО.

В некоторых случаях ЗНО может ошибочно рассматриваться как первоначальная причина смерти, в то время как имела место причина смерти от неонкологического заболевания [4, 8, 9]. На данный показатель одновременно могут влиять причины разного характера, накладываясь друг на друга, поэтому разница в $\pm 3\%$ также требует дополнительного детального исследования. В какой-то степени на данном показателе отражаются попытки онкодиспансеров ликвидировать многолетний недоучет умерших в прошлые годы.

Также в значительном числе случаев неверно или неточно указывается локализация опухоли. В качестве примера можно рассмотреть рак печени, при котором в 2014 г. смерт-

ность значительно превышает заболеваемость в 54 регионах России, а в 15 регионах данные показатели равны. Это связано с ошибками при кодировании причины смерти, когда метастатический рак кодируется кодом С22 как первичный рак печени. В России доля вскрытий при раке печени в среднем составляет 60%. Если кодирование адекватное, то на посмертно учтенные случаи должны быть составлены Извещение и Протокол запущенности, и данные о них должны быть включены в показатель заболеваемости. Таким образом, отношение числа умерших к числу заболевших не может превышать единицу.

Несмотря на то, что число умерших в предыдущие годы, снятых с учета в отчетном году, выросло с 14 365 в 2011 г. до 32 032 в 2014 г., оно составляет всего 1% от численности контингента, состоящего на учете на конец предыдущего года. По регионам разброс составляет от 0 до 6,1%. Этот показатель представляется несколько заниженным, так как часть больных снимается с учета под видом выехавших из региона.

В случае смерти больного от неонкологического заболевания снять его с учета вовремя особенно трудно, что может приводить к росту показателя распространенности (прирост за 2007–2014 гг. составил 34,0%).

В 2014 г. от неонкологических заболеваний умерли 61 498 пациентов с ЗНО, что соответствует 18,9 на 100 умерших онкобольных (2012 г. – 17,9; 2011 г. – 17,0). Данный показатель широко варьирует: от 1,8 в Вологодской области до 45,4 в Тюменской области. Проведение сверки данных о контингенте онкологических больных, умерших от неонкологического заболевания, значительно более трудоемко по сравнению со сверкой данных о больных, умерших от ЗНО.

В 2014 г. территориальными онкологическими диспансерами посмертно были учтены 21 682 больных, умерших от ЗНО, т.е. на каждые 100 умерших от рака 9,5 не состояли на учете (показатель варьирует по регионам от 0 до 27,5) (2011 г. – 17 780 и 6,7 соответственно). Хотя в целом по России за последние 7 лет наблюдается прирост удельного веса вскрытий среди умерших от всех причин с 40,9% в 2007 г. до 55,4% в 2014 г., в ряде территорий значительно снизилось число ЗНО, диагностированных посмертно.

Выбор причины смерти при отсутствии вскрытия значительно снижает достоверность сведений, поступающих в органы Росстата. В 2014 г. в 3 регионах (республики Дагестан, Кабардино-Балкария и Северная Осетия) всем умершим от ЗНО, не состоявшим при жизни на учете, диагноз был установлен посмертно без вскрытия.

По данным формы № 35 от осложнений, связанных с проведенным лечением, в 2014 г. умерли всего 754 больных из числа учтенных в предыдущем году (0,2 на 100 больных, учтенных в предыдущем году и 0,2 больных на 100 умерших онкобольных). В отчетах 32 регионов отсутствуют случаи смерти от осложнений лечения, а в 10 регионах – 1–3 случая. Показатель представляется существенно заниженным, что может быть обусловлено неверной интерпретацией данных, содержащихся в свидетельстве о смерти или сознательным искажением отчетности на этапе установления причины смерти или формирования отчета.

Наблюдаются случаи, когда больные, учтенные при жизни ведомственными учреждениями, попадая после смерти в статистику Росстата, не учитываются онкослужбой региона даже посмертно. В 2014 г. число умерших, состоявших при жизни на учете ведомственных ЛПУ, представлено в 12 территориальных отчетах по форме № 35 (2011 г. – 26). За 10 лет данный показатель снизился в 8 раз (с 1119 до 142 случаев). Отсутствие таких данных можно интерпретировать и положительно, и отрицательно:

- возможно, что это результат работы по налаживанию исчерпывающего онкологического учета, когда все онкологические больные, постоянно зарегистрированные в данном регионе (в том числе ведомственные), состоят на учете в территориальном онкологическом диспансере;
- возможно, что это свидетельствует о том, что информация о больных, состоящих на учете в ведомственных ЛПУ, в территориальный регистр не поступает и в отчетных формах не отражается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время проблема выбора первоначальной причины смерти и ее кодирования остается весьма актуальной. Выбор первоначальной причины смерти онкобольных при морфологической верификации диагноза, наличии записей онколога в амбулаторной карте, подтверждающих ЗНО, не должен трактоваться врачами, выдающими свидетельство о смерти, произвольно. Выбор причины смерти без поиска дополнительной информации при отсутствии вскрытия приводит к искусственному росту доли ошибочных заключений, особенно у лиц пожилого возраста, искажению структуры смертности и статистических данных. Следует учитывать, что административные мероприятия, направленные на уменьшение показателей смертности от болезней системы кровообращения, отражаются на показателях смертности от других патологий, в том числе от ЗНО.

Для обеспечения полноты и достоверности данных специализированных регистров в сфере здравоохранения требуются специальные решения Правительства для обеспечения доступа к персональным данным об умерших.

Значительное число недостатков учета умерших объясняется тем, что сроки, отведенные Росстату для разработки отчетных демографических данных (в том числе первичной информации по смертности), более продолжительны, чем сроки, отведенные Минздраву для подготовки годовых отчетов. В настоящее время оперативность системы федеральной отчетности Минздрава РФ вредит ее качеству. Требуется пересмотр сроков представления медицинской информации в сторону увеличения до размеров, соизмеримых со сроками формирования демографической информации Росстатом.

Таким образом, повышение качества и полноты информации об онкологических больных связано не столько с необходимостью совершенствования самой системы учета, которая представляет собой оптимальный вариант по сравнению с большинством используемых в мировой практике, сколько с организационными проблемами.

Список литературы

1. Единая межведомственная информационно-статистическая система [Интернет]. Возрастные коэффициенты смертности (значение показателя за год, Российская Федерация, промилле). Доступно по: <https://fedstat.ru/organizations/> (Дата обращения 12.09.2016).
2. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2012 г. от 23.07.2013 г. № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения». Доступно по: <http://base.garant.ru/70170948/> (Дата обращения 12.09.2016).
3. Cancer Registration: Principles and Methods. Edited by O. M. Jensen, D. M. Parkin, R. MacLennan, C. S. Muir, R. G. Skeet. IARC Scientific Publications No.95. Lyon: IARS, 1991, 296 p.
4. Основные причины выбора и кодирования первоначальной причины смерти больных со злокачественными новообразованиями. Методические рекомендации (утверждены МЗ РФ 3.12.2001 г.). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2002, 14 с.
5. Письмо Минздрава Российской Федерации от 26.12.2014 г. № 13–2/10/2–9875 «Порядок составления сводных годовых статистических отчетов органами управления здравоохранением субъектов Российской Федерации за 2014 год».
6. Приказ Минздрава Российской Федерации от 19.04.1999 г. № 135 «О совершенствовании системы государственного ракового регистра».

- Приложение 1 «Инструкция по регистрации и ведению учета больных злокачественными новообразованиями в Российской Федерации». М.: МЗ РФ, 1999. Доступно по: <http://onkolog.med.cap.ru/Page.aspx?id=582991> (Дата обращения 12.09.2016).
7. Старинский В. В., Мерабишвили В. М., Грецова О. П., Попова С. П., Петрова Г. В., Дятченко О. Т., и др. Развитие системы популяционных раковых регистров в России. Вопросы онкологии. 2003;49 (4):422–6.
 8. Приказ Минздрава Российской Федерации от 26.12.2008 г. № 782 н «Об утверждении и порядке ведения медицинской документации, удостоверяющей случаи рождения и смерти». Доступно по: http://www.medicport.ru/doctors/normativnaya_dokumentaciya/minzdravsocrazvitiya_rf_prikaz_ot_26122008_n_782n/ (Дата обращения 12.09.2016).
 9. Федеральный закон от 15.11.1997 г. № 143-ФЗ «Об актах гражданского состояния» (с изменениями и дополнениями, утвержденными Федеральным законом от 15.06.2012 г. 51-ФЗ). Глава VIII. Государственная регистрация смерти. Доступно по: http://base.garant.ru/173972/8/#block_800 (Дата обращения 12.09.2016).

References

1. Unified interdepartmental information-statistical system [Internet]. Age-specific mortality rates (the value of the index for the year, the Russian Federation, ppm). Available at: <https://fedstat.ru/organizations/> (accessed 12.09.2016). (In Russian).
2. The decree of the President of the Russian Federation dated 07.05.2012 of 23.07.2013, № 598 "On improvement of state policy in the sphere of healthcare". Available at: <http://base.garant.ru/70170948/> (accessed 12.09.2016). (In Russian).
3. Cancer Registration: Principles and Methods. Edited by O. M. Jensen, D. M. Parkin, R. MacLennan, C. S. Muir, R. G. Skeet. IARC Scientific Publications No.95. Lyon: IARS, 1991, 296 p.
4. Osnovnye prichiny vybora i kodirovaniya pervonachal'noi prichiny smerti bol'nykh so zlokachestvennymi novoobrazovaniyami [The main reasons for the selection and coding of underlying cause of death in patients with malignant tumors]. Methodological recommendations (approved by the MOH 3.12.2001). Moscow, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 2002, 14 p. (In Russian).
5. Letter of the Ministry of health of the Russian Federation from 26.12.2014 No. 13–2/10/2–9875 «The Procedure for compiling consolidated annual statistical reports by the health authorities of constituent entities of the Russian Federation in 2014». (In Russian).

6. The order of Ministry of health of the Russian Federation from 19.04.1999 № 135 "On improving the system of state cancer registry". Annex 1 "Regulations for the registration and record-keeping of patients with malignant neoplasms in the Russian Federation". Moscow, 1999. Available at: <http://onkolog.med.cap.ru/Page.aspx?id=582991> (accessed 12.09.2016). (In Russian).
7. Starinskii V. V., Merabishvili V. M., Gretsova O. P., Popova S. P., Petrova G. V., Dyatchenko O. T., et al. Razvitie sistemy populyatsionnykh rakovykh registrov v Rossii. Voprosy oncologii (Problems in Oncology). 2003;49 (4):422–6. (In Russian).
8. The order of Ministry of health of the Russian Federation dated 26.12.2008 № 782n "On approving the procedure of conducting the medical documentation certifying the cases of birth and death". Available at: http://www.medicport.ru/doctors/normativnaya_dokumentaciya/minzdravsocrazvitiya_rf_prikaz_ot_26122008_n_782n/ (accessed 12.09.2016). (In Russian).
9. The Federal law of 15.11.1997 № 143-FZ "About acts of civil status" (with changes and additions approved by the Federal law dated 15.06.2012 51-FZ). Chapter VIII. State registration of death. Available at: http://base.garant.ru/173972/8/#block_800 (accessed 12.09.2016). (In Russian).

Информация об авторах:

Старинский Валерий Владимирович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. E-mail: valstar40@mail.ru

Грецова Ольга Петровна, 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. E-mail: rzto@mail.ru

Information about authors:

Valeriy V. Starinskiy, MD, professor, deputy director on scientific work, head of Russian Center of informational technologies and epidemiological research in oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: valstar40@mail.ru

Olga P. Gretsova, PhD, leading researcher, Russian Center of informational technologies and epidemiological research in oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: rzto@mail.ru

INTEGRATIVE MEDICINE MEETING 2016

С 19 по 22 сентября в г. Розенфельд (Германия, Баден Вюртенберг) состоялась III Международная конференция, посвященная проблемам интегративной медицины в онкологии (IMM 2016).

На конференции присутствовали 250 делегатов из многих стран мира: Австрии, Австралии, Армении, Бразилии, Германии, Грузии, Египта, Индии, Италии, Канады, Кувейта, Китая, Малайзии, России, США, Тайваня.

Большое внимание выступающих было уделено проблемам применения различных методов лечения онкологических заболеваний, адаптации и питания онкопациентов. Также рассматривались и вопросы сопутствующего применения омеотерапии для лечения вирусных инфекций и синдрома диабетической стопы.

Организатор конференции – фирма HELIXOR Heilmittel GmbH, производитель биологических лекарственных препаратов, расположенная в живописном предместье Швабских Альб, вблизи от родового замка Гогенцоллернов.

С сообщением на тему «Естественнонаучный подход к организации интегративной помощи онкопациентам» выступила зам. генерального директора по лечебной работе, д. м.н. Алексеева Г.С. Клиническая апробация метода проводилась в отделении общей онкологии, зав. отделением Щитикова О.Б. под руководством Алексеевой Г.С. Совпадение результатов, полученных в процессе апробации, с результатами, представленными в других сообщениях, указывает на правильность выбранного подхода и применения биологических препаратов в лечении и адаптации онкопациентов.



Mr. Raffaele Costantini



Dr. Gary Deng



Dr. Galina Alekseeva



Dr. Martin Fluor



Prof. Hamdy Azim



Mr. Andreas Meyer



IMM 2016 Building



IMM 2016 Group Photo

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).

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. Использование 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 наименование банка получателя платежа БИК 044525225 номер кор./сч. банка получателя платежа 30101810400000000225 наименование банка получателя платежа Исследования и практика в медицине с №1/2017 (подписка на журнал) наименование платежа Ф.И.О. плательщика _____ Адрес плательщика _____ Сумма платежа 2000 руб. 00 коп. Итого _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен. Подпись плательщика _____
Квитанция	Форма №ПД-4 ООО «КВАЗАР» наименование получателя платежа 7720500514 ИНН получателя платежа 40702810338000098972 номер счета получателя платежа в ПАО «Сбербанк России» г. Москва наименование банка получателя платежа БИК 044525225 номер кор./сч. банка получателя платежа 30101810400000000225 наименование банка получателя платежа Исследования и практика в медицине с №1/2017 (подписка на журнал) наименование платежа Ф.И.О. плательщика _____ Адрес плательщика _____ Сумма платежа 2000 руб. 00 коп. Итого _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен. Подпись плательщика _____

Кассир



**EXTEN[®]
MEDICAL**

Группа
«Технопроект»

РАСШИРЯЯ ГОРИЗОНТЫ РАСШИРЯЯ ВАШИ ВОЗМОЖНОСТИ

ООО «ЭКСТЕН МЕДИКАЛ»
успешно работает
на российском рынке
с 2007 года и является
поставщиком ведущих
лечебных учреждений
Москвы и Центрального
федерального округа.

ООО «ЭКСТЕН МЕДИКАЛ»
является официальным
дистрибьютором известных
мировых производителей:



**Наша цель – быть надежным
партнером клиник России
в профилактике и лечении
различных патологий.**

Обширный список поставляемой нами продукции включает в себя:

- расходные материалы и оборудование для внутрисосудистых вмешательств и кардиохирургии;
- продукцию для внутрисосудистой эмболизации/химоэмболизации;
- инновационные интегрированные системы для операционных;
- стенты для эндоскопического стентирования при злокачественных новообразованиях;
- оборудование для предотвращения и лечения гипотермии;
- хирургические шовные материалы и сетчатые импланты;
- продукцию для ухода за стомой, лечения ран и интенсивной терапии;
- операционное белье и перевязочные средства;
- средства для «нехирургической» терапии и профилактики всех видов рубцов и шрамов.

Abbott Vascular Инструментарий для ангиопластики и стентирования, включая стенты с лекарственным покрытием Xience и доставляющий лекарство саморассасывающийся сосудистый каркас Absorb;

Merit Medical Расходные материалы для диагностических интервенций. Материалы для эмболизации;

Balt Extrusion Уникальные устройства для эндоваскулярных нейрорадиологических вмешательств;

Maquet Getinge Group Расходные материалы, инструменты и медицинское оборудование для хирургии на работающем сердце и при искусственном кровообращении, для эндоскопического выделения вены при аортокоронарном шунтировании, внутриаортальной баллонной контрпульсации, ЭКМО и др.;

Molnlycke Health Care Одноразовое медицинское операционное белье, сопутствующая одноразовая продукция. Средства по уходу за ранами;

Bracco Imaging Широкий спектр продуктов и решений для контрастного усиления органов и тканей при проведении диагностических и лечебных манипуляций;

Abbott Point of Care Экспресс-диагностика у постели пациента (анализатор i-STAT);

Winner Medical Одноразовое медицинское операционное белье, перевязочные средства.

Разнообразие поставляемой нами продукции удовлетворяет потребностям учреждений и специалистов в таких областях медицины, как рентгенхирургия, кардиохирургия, общая хирургия, анестезиология и реанимация, онкология, гинекология, урология, пластическая хирургия



ООО «ЭКСТЕН МЕДИКАЛ»
107076, г. Москва,
ул. Краснобогатyrская, д. 89, стр. 1

тел./факс: +7 (495) 646-27-46
e-mail: mail@extenmedical.ru
www.extenmedical.ru

Когда нужно быть уверенным



Фраксипарин

надропарин кальция

Антикоагулянт, на который вы можете положиться

- **Фраксипарин – единственный** НМГ, достоверно снижающий смертность у оперированных пациентов^{1,2}
- **Фраксипарин – единственный** НМГ, достоверно снижающий риск тромбоза глубоких вен* по сравнению с гепарином³
- **Фраксипарин не повышает** риск развития кровотечений по сравнению с НФГ⁴
- **Фраксипарин достоверно** реже вызывает большие кровотечения, чем эноксапарин⁵
- **Фраксипарин** (кальциевая соль надропарина) переносится лучше других НМГ⁶

* Бессимптомные ТГВ

1. Geerts W. et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) Chest 2008; 133: 381-453. 2. Franco Piovella and Marisa Barone. Clinical Experience of Nadroparin in Patients with Cancer. European Oncological Disease. Volume 4 issue 1, 2008; 3. Mismetti P et al. Meta analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001; 88: 913-30; 4. European Fraxiparine Study Group. Comparison of a LMWH and UFH for the prevention of deep venous thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. The EFS Group. Br J Surg. 1988; 75: 1058-63; 5. Simonneau G et al. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 ml) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006(4): 1693-1700; 6. Albanese C et al. Comparison of the local tolerability of two subcutaneous low molecular weight heparins: CV 216 and enoxaparin. Current Therapeutic Research. 1992; 51(3): 469-75.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ФРАКСИПАРИН (надропарин кальция)

Показания к применению: Профилактика тромбозов и тромбоэмболий при общехирургических и ортопедических вмешательствах; у больных с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной и/или сердечной недостаточности) в условиях отделения интенсивной терапии. Лечение тромбозов. Профилактика свертывания крови во время гемодиализа. Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q. **Форма выпуска:** Раствор для подкожного введения 9500 МЕ анти-Ха/мл. По 0,3 мл, 0,4 мл, 0,6 мл, 0,8 мл или 1,0 мл препарата в однодозовом стеклянном шприце. **Способ применения и дозы: Профилактика тромбозов:** Общая хирургия: Рекомендованная доза Фраксипарина составляет 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ) подкожно, за 2 - 4 часа до операции, затем 1 раз в день. Продолжительность - не менее 7 дней. Ортопедические операции: дозировка Фраксипарина зависит от массы тела больного (за 12 ч до операции и через 12 ч после операции, затем до 3 дня 1 раз в сутки: до 50 кг - 0,2 мл, 50 - 69 кг - 0,3 мл, более 70 кг - 0,4 мл; с 4 дня: до 50 кг - 0,3 мл, 50 - 69 кг - 0,4 мл, более 70 кг - 0,6 мл). Минимальный срок терапии составляет 10 дней. Пациенты с высоким риском тромбообразования, как правило, находящиеся в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Фраксипарин назначается подкожно 1 раз в сутки. Доза зависит от массы тела (до 70 кг - 0,4 мл, более 70 кг - 0,6 мл). Фраксипарин применяют в течение всего периода риска тромбообразования. **Лечение тромбозов:** Фраксипарин назначается подкожно 2 раза в день (каждые 12 часов), обычная продолжительность курса - 10 дней. Доза зависит от массы тела больного из расчета 86 анти-Ха МЕ/кг массы тела. Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при гемодиализе: Доза Фраксипарина должна быть установлена для каждого пациента индивидуально, с учетом технических условий диализа и веса пациента (до 70 кг - 0,4 мл, более 70 кг - 0,6 мл). Фраксипарин вводится однократно в артериальную линию петли диализа в начале каждого сеанса. В случае если сеанс диализа продолжается дольше 4 часов, могут быть введены дополнительные небольшие дозы Фраксипарина. **Нежелательные реакции:** Очень часто - кровотечения различных локализаций, чаще у пациентов с другими факторами риска, образование маленькой подкожной гематомы в месте инъекции. Часто - повышение уровня печеночных трансаминаз, носящее обычно транзиторный характер. Редко - тромбоцитопения. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к надропарину или любому другому компоненту препарата; Тромбоцитопения при применении надропарина в анамнезе; Признаки кровотечения или повышенный риск кровотечения, связанный с нарушением гемостаза, за исключением ДВС - синдрома, не вызванного гепарином; Органические поражения органов со склонностью к кровоточивости (например, острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки); Травмы или оперативные вмешательства на головном и спинном мозге или на глазах; Внутримозговое кровоизлияние; Острый септический эндокардит; Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) у пациентов, получающих Фраксипарин с целью лечения тромбозов, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q; Детский возраст (< 18 лет). **Код АТХ:** B01A B06 - Антикоагулянтное средство прямого действия. **Регистрационный номер:** П № 015872/01. **Держатель регистрационного удостоверения:** Аспен Фарма Трейдинг Лимитед / Aspen Pharma Trading Limited 3016 Лейк Драйв, Стивист Бизнес Кампус, Дублин 24, Ирландия / 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland. **Дата обновления:** май 2016. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ФРАКСИПАРИН!

123317, Москва, Бизнес-Центр «Империум Тауэр», Пресненская набережная, д. 6/2, этаж 31, тел.: +7 (495) 969 20 51, факс: +7 (495) 969 20 53

Для дополнительной информации, пожалуйста, направляйте запросы на электронную почту: aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

www.aspenpharma.com

на правах рекламы RU/NAD/0007/14





РУП "БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ"

ФОТОЛОН®

**СОВРЕМЕННЫЙ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР
ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ,
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

ООО "Медфармхим"

119285, г. Москва,
ул. Мосфильмовская, д.4
8-499-726-26-98
fotolon2007@yandex.ru