

ISSN: 2409-2231
ISSN: 2410-1893



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

RESEARCH'n PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 4. №2

2017

Москва / Moscow

Жить - значит действовать!



Доказанная эффективность в терапии:

- гормонозависимого рака предстательной железы
- кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы на фоне медикаментозной или хирургической кастрации
- остеолитических, остеобластических и смешанных костных метастазов
- вторичного остеопороза

ОТ РЕДАКЦИИ



Дорогие друзья, коллеги!

Июнь 2017 года для нашего журнала можно назвать знаковым – с большой радостью я сообщаю о включении журнала «Исследования и практика в медицине» в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации по специальностям:

- 03.01.00 – физико-химическая биология,
- 14.01.00 – клиническая медицина,
- 14.02.00 – профилактическая медицина,
- 14.03.00 – медико-биологические науки,
- 14.04.00 – фармацевтические науки.

Для столь молодого издания это действительно серьезное достижение, результат трехлетней напряженной работы всего коллектива авторов и издателей, который нашел свое признание.

Поддерживая молодых авторов, российские конференции, мы тем не менее горды публикациями наших иностранных коллег, тем, что даже в не самые простые для международных отношений времена мы можем сохранить научное взаимодействие, понимание и сотрудничество.

Я от всей души поздравляю весь коллектив журнала, членов редакционной коллегии и редакционного совета, благодарю каждого, кто причастен к нашей радости, и желаю дальнейших успехов, плодотворной работы, новых интересных тем.

Главный редактор журнала
«Исследования и практика в медицине»
А.Д.Каприн
академик РАН, д.м.н., профессор

7 ПРИЧИН

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



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

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

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 13.06.2017

www.rpmj.ru

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

Издаётся при поддержке федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых научных журналов и изданий
для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук

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 13.06.2017

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 ARTICLE

Urology

Improving the results of treatment of patients with ureteral concretions after contact ureterolithotripsy

R.M.Solh, M.I.Andrukhin, O.V.Makarov, V.V.Fedchenkov

8

REVIEWS

Phylloid tumors of mammary glands. Current state of the problem

A.D.Zikiryakhodzhaev, I.M.Shirokikh, N.V.Kharchenko, G.M.Zapirov, E.K.Saribekyan, N.V.Ablitsova, A.V.Ermakov, M.A.Kunda, V.S.Sidorenko, H.S.Gevorgyan

13

The use of modern analogues of luteinizing hormone releasing hormone in the hormonal therapy in patients with prostate cancer

E.Yu.Safronova, A.A.Krashennnikov, S.A.Sergienko, A.A.Kostin

23

New technologies in cryosurgery endoscopic treatment of tumors of the respiratory tract

V.V.Sokolov, D.V.Sokolov, L.V.Telegina, A.L.Nikolaev, A.P.Kirukhin, Yu.L.Kudryavtseva

29

The role of erythropoietin in treatment of anemia in cancer patients

P.G.Berezin, V.V.Milovanov, A.A.Ivannikov

37

LECTURE

Pathophysiology and principles of therapy of a neurogenic hyperactive urinary bladder in patients after cerebrovascular accident

P.G.Shchvartz, S.V.Popov, A.V.Bershadskiy

43

CLINICAL
CASE REPORTS

Possibilities of organ-preserving treatment of patients with multiple renal tumors

B.Ya.Alekseev, A.S.Kalpinskiy, I.A.Taraki, A.A.Mukhomed'yarova, K.M.Nyushko, N.V.Vorobyev, A.A.Kostin, A.D.Kaprin

54

Neoadjuvant combination chemotherapy in a patient with cervical cancer IIIB stage with the use of intra-arterial administration of platinum drugs

A.G.Rerberg, A.A.Kostin, A.V.Boyko, E.G.Novikova, H.H.Volchenko, O.V.Chulkova, L.V.Demidova, G.I.Khokchikov, D.Yu.Sidorov, A.R.Gevorkyan

61

Oncoplastic resection of the mammary gland with a sliding dermoglandular flap with a Z-shaped incision

E.A.Rasskazova, A.D.Zikiryakhodzhayev, E.K.Saribekyan

68

Single step implantation of an artificial sphincter of the bladder and penile prosthesis as a method of correcting of erectile dysfunction and urinary incontinence

P.S.Kyzlasov, M.M.Sokol'shchik, N.A.Goncharov, S.V.Porowski, V.P.Sergeev, D.I.Volodin, A.A.Kisileva, M.V.Zabelin

75

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Урология

Улучшение результатов лечения больных с конкрементами мочеточника после контактной уретеролитотрипсии

Р.М.Сольх, М.И.Андрюхин, О.В.Макаров, В.В.Федченко

8

ОБЗОРЫ

Филлоидные опухоли молочных желез. Современное состояние проблемы

А.Д.Зикиряходжаев, И.М.Широких, Н.В.Харченко, Г.М.Запиров, Э.К.Сарибекян, Н.В.Аблицова, А.В.Ермаков, М.А.Кунда, В.С.Сидоренко, Г.С.Геворгян

13

Использование современных аналогов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона при проведении гормональной терапии у больных раком предстательной железы

Е.Ю.Сафронова, А.А.Крашенинников, С.А.Сергиенко, А.А.Костин

23

Новые технологии в криохирургии при эндоскопическом лечении опухолей дыхательных путей

В.В.Соколов, Д.В.Соколов, Л.В.Телегина, А.Л.Николаев, А.П.Кирюхин, Ю.Л.Кудрявцева

29

Роль эритропоэтинов в лечении анемии у онкологических больных
Современное состояние проблемы

П.Г.Березин, В.В.Милованов, А.А.Иванников

37

ЛЕКЦИЯ

Патофизиология и принципы терапии нейрогенного гиперактивного мочевого пузыря у пациентов, перенесших нарушение мозгового кровообращения

П.Г.Шварц, С.В.Попов, А.В.Бершадский

43

КЛИНИЧЕСКИЕ
НАБЛЮДЕНИЯ

Возможности органосберегающего лечения больных с множественными опухолями почек
Б.Я.Алексеев, А.С.Каппинский, И.А.Тараки, А.А.Мухомедьярова, К.М.Нюшко, Н.В.Воробьев, А.А.Костин, А.Д.Каприн

54

Неoadъювантная комбинированная химиотерапия у больной раком шейки матки IIIB стадии с использованием внутриартериального введения препаратов платины

А.Г.Рерберг, А.А.Костин, А.В.Бойко, Е.Г.Новикова, Н.Н.Волченко, О.В.Чулкова, Л.В.Демидова, Г.И.Хохриков, Д.Ю.Сидоров, А.Р.Геворгян

61

Онкопластическая резекция молочной железы скользящим дермоглангулярным лоскутом с Z-образным разрезом

Е.А.Рассказова, А.Д.Зикиряходжаев, Э.К.Сарибекян

68

Одномоментная имплантация искусственного сфинктера мочевого пузыря и пенильного протеза как метод коррекции эректильной дисфункции и мочевого инконтиненции

П.С.Кызласов, М.М.Соколышник, Н.А.Гончаров, С.В.Поройский, В.П.Сергеев, Д.И.Володин, А.А.Кисилева, М.В.Забелин

75

УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КОНКРЕМЕНТАМИ МОЧЕТОЧНИКА ПОСЛЕ КОНТАКТНОЙ УРЕТЕРОЛИТОТРИПСИИ



Р.М.Сольх¹, М.И.Андрюхин¹, О.В.Макаров¹, В.В.Федченко²

¹ Российский университет дружбы народов, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана», 111020, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2

РЕЗЮМЕ

Цель. Улучшить результаты лечения больных с конкрементами мочеточника и снизить повреждающее действие контактной литотрипсии.

Материалы и методы. В наше исследование были включены 48 пациентов в возрасте от 20 до 63 лет, поступивших в урологическое отделение в экстренном порядке с диагнозом «мочекаменная болезнь, конкремент средней трети мочеточника». Всем пациентам была проведена уретероскопия с контактной уретеролитотрипсией со стентированием верхних мочевых путей и последующим проведением стандартной послеоперационной терапии. Пациенты были разделены на две группы: основную и контрольную. В основную группу были включены 25 пациентов (52,1%), у которых в послеоперационном периоде мы использовали низкоинтенсивную лазерную терапию (Л-терапию). В качестве контрольной группы были взяты 23 пациента (47,9%), которые при лечении не получали Л-терапию. Лабораторные исследования и ультразвуковое сканирование с доплерографией сосудов почек проводились при поступлении, в 1-е сутки после операции и на 5-й день пребывания в стационаре. Низкоинтенсивная лазерная терапия проводилась в течение 5 дней после контактной уретеролитотрипсии на проекцию местостояния камня и на проекцию почки последовательно по 5 мин.

Результаты. Все пациенты, поступившие в стационар, были извлечены от конкрементов мочеточника. В основной группе по ходу проведенного лечения с использованием Л-терапии было отмечено снижение уровня бета-2 микроглобулина до нормы. На 1-е сутки он составил $4,8 \pm 0,1$ мг/л, на 5-е сутки после операции средний уровень — $2,3 \pm 0,1$ мг/л. В контрольной группе по ходу проведенного лечения без использования Л-терапии средний уровень бета-2 микроглобулина снизился, не доходя до нормы. На первые сутки он составил $5,5 \pm 0,1$ мг/л, на 5-е сутки после операции средний уровень бета-2 микроглобулина — $3,2 \pm 0,1$ мг/л.

А также было отмечено снижение индекса резистентности в основной группе по сравнению с контрольной. В контрольной группе были отмечены случаи обострения хронического пиелонефрита. Средний койко-день у пациентов основной группы (6) был меньше, чем у пациентов контрольной группы (6,5).

Заключение. Использование лазерного излучения в комплексной терапии после проведения контактной уретеролитотрипсии (КУЛТ) позволяет уменьшить сроки пребывания пациента в стационаре и снизить риск развития острого пиелонефрита в послеоперационном периоде. А также лазерная терапия по лабораторным и ультразвуковым исследованиям уменьшает повреждающее воздействие КУЛТ на ткань почечной паренхимы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

мочекаменная болезнь, уретероскопия, контактная уретеролитотрипсия, бета-2 микроглобулин, индекс резистентности, лазерная терапия

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Сольх Р.М., Андрюхин М.И., Макаров О.В., Федченко В.В. Улучшение результатов лечения больных с конкрементами мочеточника после контактной уретеролитотрипсии. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(2): 8-12. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-1

Для корреспонденции

Сольх Руслан Махмудович, аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН
Адрес: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; E-mail: ruslan.my.solh@gmail.com

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 02.02.2017 г., принята к печати 13.06.2017 г.

IMPROVING THE RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH URETERAL CONCREMENTS AFTER CONTACT URETEROLITHOTRIPSY

R.M.Solh¹, M.I.Andrukhin¹, O.V.Makarov¹, V.V.Fedchenkov²

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

² City Clinical Hospital №29, 2 Gositalnaya ploshad, Moscow, 111020, Russia

ABSTRACT

Purpose. Improving the results of treatment of patients with ureteral stones and reducing the damaging effects of contact lithotripsy.

Materials and methods. In this study, 48 patients were examined aged 20 to 63 years. All patients admitted to the urology department with diagnoses: urolithiasis, calculus of the ureter. In all cases contact ureterolithotripsy with stenting of the upper urinary tract were performed. The patients were divided into two groups: main and control. 25 patients (52.1%) were included into the main group, which in the postoperative period, we used low-level laser therapy (L-therapy). 23 patients were included in a control group (47.9%) who did not receive low-laser therapy. Laboratory tests and ultrasound with Doppler renal blood vessels scan were performed on admission, on the first day after the operation and on the 5-th day of hospitalization. Low-intensity laser therapy was performed within 5 days after contact ureterolithotripsy on projection of placement of stone and kidney projection by series for 5 minutes.

Results. All patients admitted to the hospital, were spared from ureteral stones. In the main group during the treatment with L-therapy a decrease in the level of beta-2 microglobulin to normal was observed. (4.8 ± 0.1 mg/l on the first day. On the 5th day 2.3 ± 0.1 mg/l). In the control group during the treatment without the use of L-therapy, the average level of beta-2 microglobulin decreased but did not reach normal levels. (5.5 ± 0.1 mg/l on the first day. On the 5th day 3.2 ± 0.1 mg/l).

Resistance index in the study group decreased compared to the control. In the control group, cases of acute pyelonephritis were observed. The average hospital stay for patients of the main group (6 days) was less than in the control group (6.5 + days).

Conclusion. The use of laser therapy in the treatment of patients who did undergo ureterolithotripsy can reduce the length of stay of the patient in the hospital and reduce the risk of acute pyelonephritis in the postoperative period. Also it can reduce the damaging effect of lithotripsy on the renal tissues.

KEYWORDS:

urolithiasis, ureteroscopy, contact ureterolithotripsy, beta-2 microglobulin, resistance index, laser therapy

For citation:

Solh R.M., Andrukhin M.I., Makarov O.V., Fedchenkov V.V. Improving the results of treatment of patients with ureteral concretions after contact ureterolithotripsy. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(2): 8-12. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-1

For correspondence:

Ruslan M. Solh, postgraduate of Department of Urology and Surgical Nephrology with the course of Oncourology, Peoples Friendship University of Russia
Address: 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; E-mail: ruslan.my.solh@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 02.02.2017, accepted for publication 13.06.2017

Мочекаменная болезнь — распространенное заболевание. В наше время до 5% населения страдают нефролитиазом. Уролитиаз встречается во всех странах мира, однако известны регионы его значительного распространения, что подтверждает роль экзогенных факторов в возникновении этого заболевания. Особенно часто уролитиаз встречается в Закавказье, на Урале, в Поволжье, Сибири, Заполярье, на Ближнем Востоке, в Индии, Средней Азии, Северной Америке. В России мочекаменная болезнь составляет до 40% всех урологических заболеваний. В урологических стационарах более трети пациентов проходят лечение по поводу мочекаменной болезни. Медико-социальное значение мочекаменной болезни обусловлено тем, что она у 2/3 пациентов развивается в трудоспособном возрасте (от 20 до 50 лет) и приводит к инвалидности каждого пятого заболевшего [1].

В зависимости от локализации камней в мочевыделительной системе была разработана клиническая классификация: камень чашечки — 45%, камень лоханки — 20%, камень верхней трети мочеточника — 20%, камень средней трети мочеточника — 5%, камень нижней трети мочеточника — 10% [2].

На момент обращения к врачу у 66–75% больных камни находятся в мочеточнике, в 10–15 случаев камни двусторонние, в 75–80% случаев камни отходят самопроизвольно [3].

Целью лечения мочекаменной болезни является избавление больных от камней мочеточника, облегчение клинических симптомов, улучшение качества жизни, препятствие дальнейшей прогрессии и предотвращение осложнений.

Определенное важное место в лечении занимают эндоскопические операции — уретеро- и нефролитотрипсия и литолапаксия. Применение уретероскопов небольшого диаметра, а также внедрение гибкой уретероскопической техники способствует расширению возможностей удаления камней мочеточника от 90% (средняя и верхняя треть) до 99% (нижняя треть) при невысоком уровне осложнений [4].

Среди методов эфферентной терапии особое место занимает низкоинтенсивная лазеротерапия, которая уже давно внедрена в практику различных специалистов. В то же время применение эфферентных методов лечения в урологической практике находится на этапе внедрения и не имеет должного широкого распространения. Эффект лазерного облучения на проекцию конкремента мочеточника позволяет расширить возможности его применения и предположить целесообразность его использования в качестве метода профилактики повреждающего действия дистанционной и контактной литотрипсии на паренхиму почки.

Цель исследования — улучшить результаты лечения больных с конкрементами мочеточника и снизить повреждающее действие контактной литотрипсии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу нашего исследования положены комплексно-диагностические исследования, проведенные 48 пациентам в возрасте от 20 до 63 лет, поступившим в урологическое отделение в экстренном порядке с диагнозом «мочекаменная болезнь, конкремент средней трети мочеточника». Мы выбрали группу с конкрементом средней трети мочеточника, чтобы доказать эффективность предложенного нами метода лечения. Размеры конкрементов варьировались от 7 мм до 12 мм. Среди исследуемых пациентов 21 (43,8%) женщина и 27 (56,2%) мужчин. Всем пациентам была проведена уретероскопия с КУЛТ со стентированием верхних мочевых путей и последующим проведением стандартной послеоперационной терапии. Пациенты были разделены на две группы: основную и контрольную. В основную группу были включены 25 пациентов (52,1%), у которых в послеоперационном периоде мы использовали низкоинтенсивную лазерную терапию (Л-терапию). В качестве контрольной группы были взяты 23 пациента (47,9%), которые при лечении

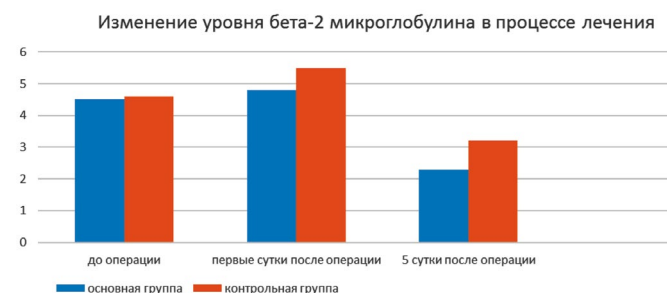


Рис. 1. Изменение уровня бета-2 микроглобулина в процессе лечения.

Fig. 1. Changes in the level of beta-2 microglobulin in the treatment process.

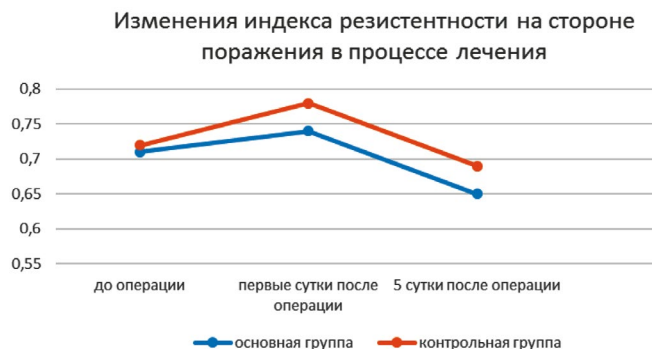


Рис. 2. Изменения индекса резистентности на стороне поражения в процессе лечения.

Fig. 2. Change of index of resistance at the side of the lesion during treatment.

не получали Л-терапию. Исследования были выполнены в клинике урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского института РУДН на базе ГБУЗ городской клинической больницы № 29 им. Н. Э. Баумана и в клинической лаборатории ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» в период с октября 2015 г. по декабрь 2016 г.

Всем пациентам в стационаре проводился необходимый набор общеклинических и специальных методов исследования: лабораторные (в том числе определение уровня бета-2 микроглобулина в моче), ультразвуковое сканирование почек (с определением индекса резистентности) и мочевого пузыря, рентгенологические (обзорная и экскреторная урографии, при необходимости компьютерная томография). Всем 48 пациентам в стационаре в послеоперационном периоде проводился комплекс лечебных мероприятий, включавший антибактериальную, противовоспалительную, симптоматическую терапию. Лабораторные исследования и ультразвуковое сканирование с доплерографией сосудов почек проводились при поступлении, в первые сутки после операции и на 5-й день пребывания в стационаре. Низкоинтенсивная лазерная терапия проводилась в течение 5 дней после КУЛТ на проекцию местостояния камня и на проекцию почки последовательно по 5 минут.

Статистический анализ цифровых значений проводился с помощью статистической аналитической программы обработки Statistica 10. Достоверность различий между показателями сравниваемых величин оценивали по критерию Вилкоксона. Различия признавали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты, поступившие в стационар, были избавлены от конкрементов мочеточника. В основной группе у пациентов уровень бета-2 микроглобулина при поступлении варьировал от 3,5 мг/л до 5,1 мг/л, при этом средний показатель бета-2 микроглобулина составил $4,5 \pm 0,2$ мг/л. В ходе проведенного лечения с использованием Л-терапии на 1-е сутки после операции средний уровень бета-2 микроглобулина составил $4,8 \pm 0,1$ мг/л. На 5-е сутки после операции средний уровень бета-2 микроглобулина нормализовался и составил $2,3 \pm 0,1$ мг/л. Изменения уровня бета-2 микроглобулина у пациентов с камнями средней трети мочеточника внутри основной группы были статистически достоверными ($p < 0,05$).

В контрольной группе у пациентов уровень бета-2 микроглобулина при поступлении варьировал от 3,6 мг/л до 5,3 мг/л, при этом средний показатель бета-2 микроглобулина составил $4,6 \pm 0,2$ мг/л. В ходе проведенного лечения без использования Л-терапии на 1-е сутки после операции средний уровень бета-2 микроглобулина соста-

вил $5,5 \pm 0,1$ мг/л. На 5-е сутки после операции средний уровень бета-2 микроглобулина составил $3,2 \pm 0,1$ мг/л. Изменения уровня бета-2 микроглобулина у пациентов с камнями средней трети мочеточника внутри контрольной группы были статистически значимыми ($p < 0,05$) (рис. 1).

При поступлении в основную группу, при ультразвуковом сканировании почек с доплерографией индекс резистентности в междолевых артериях на стороне поражения составил $0,71 \pm 0,06$. На противоположной стороне — $0,64 \pm 0,05$. На первые сутки после оперативного лечения индекс резистентности составил $0,74 \pm 0,04$, на противоположной стороне — $0,65 \pm 0,06$. На 5-е сутки после оперативного лечения индекс резистентности составил $0,65 \pm 0,06$ на стороне поражения, $0,63 \pm 0,06$ — на здоровой стороне. Изменения индекса резистентности у пациентов с камнями средней трети мочеточника внутри основной группы были статистически достоверными ($p < 0,05$).

В контрольной группе при ультразвуковом сканировании почек с доплерографией индекс резистентности в междолевых артериях на стороне поражения составил $0,72 \pm 0,06$. На противоположной стороне — $0,63 \pm 0,05$. На первые сутки после оперативного лечения индекс резистентности составил $0,78 \pm 0,04$, на противоположенной стороне — $0,64 \pm 0,06$. На 5-е сутки после оперативного лечения индекс резистентности составил $0,69 \pm 0,06$ на стороне поражения, $0,64 \pm 0,06$ — на здоровой стороне. Изменения индекса резистентности у пациентов с камнями средней трети мочеточника внутри контрольной группы были статистически достоверными ($p < 0,05$) (рис. 2).

У 3 пациентов (13%) в контрольной группе (без Л-терапии) после оперативного лечения на 1–2-е сутки отмечены атаки острого пиелонефрита, что потребовало усиления антибактериальной терапии и увеличения сроков госпитализации в среднем на 3 сут для купирования воспалительного процесса.

В основной группе не были отмечены осложнения в послеоперационном периоде.

Средний срок госпитализации у пациентов основной группы составил 6 дней, в то время как у пациентов контрольной группы средний койко-день составил 6,5.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование лазерного излучения в комплексной терапии после проведения КУЛТ позволяет уменьшить сроки пребывания пациента в стационаре и снизить риск развития острого пиелонефрита в послеоперационном периоде. А также лазерная терапия по лабораторным и ультразвуковым исследованиям уменьшает повреждающее воздействие КУЛТ на ткань почечной паренхимы.

Список литературы

1. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Урология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
2. Урология. Национальное руководство. Под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013, с. 610–612.
3. Филип М. Ханно, С. Брюс Малкович, Алан Дж. Вейн. Руководство по клинической урологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2006.
4. Борисов В.В., Дзеранов Н.К. Мочекаменная болезнь. Терапия больных камнями почек и мочеочечников. М., 2013, с. 47–48.

References

1. Al'-Shukri SKh, Tkachuk VN. Urologiya [Urology]. Moscow: «GEOTAR-Media» Publ., 2012. (In Russian).
2. Urologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Urology]. Ed by N.A. Lopatkin. Moscow: «GEOTAR-Media» Publ., 2013, pp. 610–612. (In Russian).
3. Philip Hanno, Bruce Malkowicz, Alan J. Wein. Clinical Manual of Urology. Translation by Yu.Alyayev. Moscow: «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo» Publ., 2006. (In Russian).
4. Borisov VV, Dzeranov NK. Mochekamennaya bolezn'. Terapiya bol'nykh kamnyami pochek i mochetochnikov [Urolithiasis. The therapy of patients with stones in kidney and ureter]. Moscow, 2013, pp. 47–48. (In Russian).

Информация об авторах

Сольх Руслан Махмудович, аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН
Андрюхин Михаил Иванович, д. м.н., профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН
Макаров Олег Викторович, к. м.н., доцент кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН
Федченко Владимир Владимирович, к. м.н., врач-уролог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана»

Information about authors:

Ruslan M. Solh, postgraduate of Department of Urology and Surgical Nephrology with the course of Oncourology, Peoples Friendship University of Russia
Mikhail I. Andrukhin, MD, professor, Department of Urology and Surgical Nephrology with the course of Oncourology, Peoples Friendship University of Russia
Oleg V. Makarov, PhD, associate professor, Department of Urology and Surgical Nephrology with the course of Oncourology, Peoples Friendship University of Russia
Vladimir V. Fedchenkov, PhD, urologist, City Clinical Hospital № 29

ФИЛЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

А.Д.Зикиряходжаев^{1,2}, И.М.Широких¹, Н.В.Харченко¹, Г.М.Запиров¹, Э.К.Сарибемян², Н.В.Аблицова²,
А.В.Ермаков², М.А.Кунда¹, В.С.Сидоренко², Г.С.Геворгян¹

¹ Российский университет дружбы народов (РУДН), 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

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



РЕЗЮМЕ

Филлоидные (листовидные) опухоли молочных желез являются редким заболеванием и составляют 0,3–0,5% от всех опухолей молочной железы. В связи с редкой частотой встречаемости, а также незначительным количеством проведенных рандомизированных исследований, изучающих данную патологию, на сегодняшний день отсутствует стандартизированный подход к диагностике и лечению филлоидных опухолей. Появляющиеся в литературе сообщения об этих редких случаях носят, как правило, описательный характер, что лишь подчеркивает трудность дифференциальной диагностики, выработки правильной тактики лечения таких больных. В связи с редкостью весьма затруднительна правильная диагностика данной патологии, которая требует как высококвалифицированного врача-диагноста при первичном контакте с такой пациенткой, так и врача-патологоанатома, устанавливающего окончательный морфологический диагноз. Нередко листовидные опухоли ошибочно принимают за фиброаденомы молочных желез. Такие трудности в правильной диагностике в предоперационном периоде могут привести к ошибкам в планировании лечения.

Также до конца не ясны рекомендации лечения пациентов с таким диагнозом, так как до сих пор не существует принятых стандартов лечения как в русских, так и в зарубежных рекомендациях. В связи с тем, что данная патология молочных желез является редкой, принципы лечения основаны на небольших ретроспективных исследованиях и клинических наблюдениях.

В рамках этого обзора мы обсудим результаты крупных ретроспективных исследований, включая данные по эпидемиологии, этиологии, диагностический подход, стратегии и результаты лечения этой сложной группы патологии молочных желез.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

филлоидная опухоль, листовидная опухоль, молочная железа, фиброэпителиальные опухоли молочных желез

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Зикиряходжаев А.Д., Широких И.М., Харченко Н.В., Запиров Г.М., Сарибемян Э.К., Аблицова Н.В., Ермаков А.В., Кунда М.А., Сидоренко В.С., Геворгян Г.С. Филлоидные опухоли молочных желез. Современное состояние проблемы. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(2): 13-22. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-2

Для корреспонденции

Широких Ирина Михайловна, аспирант кафедры онкологии и рентгенодиагностики Медицинского Института РУДН
Адрес: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; E-mail: Shirokikh-irina1@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1742-3205>

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 29.12.2016 г., принята к печати 13.06.2017 г.

PHYLLOID TUMORS OF MAMMARY GLANDS. CURRENT STATE OF THE PROBLEM

A.D.Zikiryakhodzaev^{1,2}, I.M.Shirokikh¹, N.V.Kharchenko¹, G.M.Zapirov¹, E.K.Saribekyan², N.V.Ablitsova²,
A.V.Ermakov², M.A.Kunda¹, V.S.Sidorenko², H.S.Gevorgyan¹

¹ Peoples Friendship University of Russia, 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, 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

ABSTRACT

Phylloid (leaf-shaped) breast tumors are a rare disease and constitute 0.3–0.5% of all breast tumors. Due to the rare frequency of occurrence, as well as the small number of randomized studies that have been conducted on this pathology, there is currently no standardized approach to the diagnosis and treatment of phylloid tumors. The reports about these rare cases appearing in the literature are, as a rule, descriptive, which only emphasizes the difficulty of differential diagnosis, the development of the correct tactics for treating such patients.

In connection with the rarity, it is very difficult to diagnose correctly this pathology, which requires a highly qualified doctor as a diagnostician in the initial contact with such a patient, and a pathologist doctor who establishes the final morphological diagnosis. Often, leaf-shaped tumors are mistaken for mammary fibroadenomas. Such difficulties in correct diagnosis in the preoperative period can lead to errors in the planning of treatment.

Also, the recommendations for the treatment of patients with this diagnosis are not fully understood, since up to now there are no accepted treatment standards in both Russian and foreign recommendations. Due to the fact that this pathology of mammary glands is rare, the principles of treatment are based on small retrospective studies and clinical observations.

In this review, we will discuss the results of major retrospective studies, including data on epidemiology, etiology, diagnostic approach, strategies and results of treatment of this complex group of breast pathologies.

KEYWORDS:

phylloid tumor, leaf-shaped tumor, mammary gland, fibroepithelial tumors of the mammary glands

For citation:

Zikiryakhodzaev A.D., Shirokikh I.M., Kharchenko N.V., Zapirov G.M., Saribekyan E.K., Ablitsova N.V., Ermakov A.V., Kunda M.A., Sidorenko V.S., Gevorgyan H.S. Phylloid tumors of mammary glands. Current state of the problem. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(2): 13-22. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-2

For correspondence:

Irina M. Shirokikh, postgraduate student of the Department of Oncology and Radiology, Peoples Friendship University of Russia
Address: 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; E-mail: Shirokikh-irina1@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1742-3205>

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 29.12.2016, accepted for publication 13.06.2017

Фиброэпителиальные опухоли молочных желез являются редкой патологией и составляют от 0,3 до 0,5% всех опухолей молочной железы [1, 2], в связи с чем малоизучена тактика их комплексного лечения. Филлоидная опухоль (ФО) молочной железы — это редкая гистологически гетерогенная фиброэпителиальная опухоль, которая развивается из соединительной ткани. Впервые их описал J. Muller в 1838 г. как «cystosarcoma phyllodes» в связи с макроскопически схожим видом с саркомой [3]. В 1982 г. ВОЗ переименовала данные опухоли в филлоидные опухоли [4]. Фиброэпителиальные опухоли молочных желез характеризуются как новообразования, имеющие двухкомпонентное строение с преобладающим развитием соединительнотканного компонента, который в саркомах является абсолютным, а в группе ФО сочетается с параллельным развитием эпителиальной ткани. Появляющиеся в литературе сообщения об этих редких случаях носят, как правило, описательный характер, что лишь подчеркивает трудность дифференциальной диагностики, выработки правильной тактики лечения таких больных.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА ФИЛЛОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Пик заболеваемости у женщин приходится на 45–49 лет [5], однако ФО может развиваться в любой период жизни: от подросткового до пожилого возраста. Описаны единичные случаи возникновения ФО молочной железы у мужчин, как правило, в сочетании с гинекомастией [6]. В исследовании, проведенном в Лос-Анджелесе [7], были рассмотрены все случаи ФО за 17 лет. В результате исследования средний годовой показатель заболеваемости составил 2,1 на 1 млн. женщин, среди которых наиболее часто опухоль встречалась у белых латинок по сравнению с другими расами.

Клинически ФО представляет собой пальпаторно гладкую, как правило, многоузловую структуру, достигающую больших размеров — от 1 до 41 см в диаметре [8]. Сосково-ареолярный комплекс вовлекается в опухолевый процесс редко, но описаны такие клинические случаи [9]. Может встречаться двустороннее поражение молочных желез [10]. Опухоль может расти как медленно, так и быстро, вызывая некроз кожных покровов за счет сдавления опухолевой массой. ФО растет в радиальном направлении, создавая псевдокапсулу, через которую «языки стромы» могут перерастать в соседнюю ткань молочной железы [11]. Аксилярная лимфаденопатия встречается у 20% пациентов [12].

Стандартными методами диагностики неэпителиальных опухолей является УЗИ молочных желез и маммография. Дополнительно может быть использована МРТ молочных

желез. Для постановки патоморфологического диагноза необходима core-биопсия с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием [13]. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) признана малоинформативным методом исследования, так как дает много ложноотрицательных результатов [14, 15] (таблица 1).

Также некоторые авторы считают, что ФО возникают из доброкачественных эпителиальных фиброаденом молочной железы ввиду их гистологического сходства [9, 16, 17]. Но до сих пор продолжаются дискуссии специалистов на эту тему. Микроскопически ФО представлены узловыми или многоузловыми образованиями с четкими границами, коричнево-серого цвета. В более крупных по размерам ФО могут наблюдаться кистозно-расширенные полости (расщелины), опухоль может приобретать вид «цветной капусты». В некоторых случаях могут наблюдаться очаги кровоизлияний, что является предпосылкой к злокачественному варианту ФО [16]. Стромальный компонент является ключевым в дифференциальной диагностике ФО и фиброаденом.

С 2008 по 2011 гг. проведено исследование [18], включающее 213 пациентов, требующих по клинической картине дифференциальной диагностики между ФО и фиброаденомой молочной железы (173 фиброаденомы и 40 ФО). Выполнялись core-биопсия и эксцизионная биопсия. Проанализированы данные маммографического, ультразвукового, морфологического исследований. Выявлены клинические факторы, отличающие ФО от фиброаденом: большой размер и быстрый рост опухоли, плотная масса при маммографическом исследовании, большое количество кистозных полостей и расщелин в опухоли, возраст пациентов старше и составляет наиболее часто от 40 до 50 лет.

Лечебный подход к ФО и соответствующий прогноз заболевания зависит от гистологической характеристики опухоли, при котором в 50% случаев отмечаются признаки злокачественности [19]. Классификация разделяет их на доброкачественные, пограничные, злокачественные [20]. Чаще всего (□в 64%) встречается доброкачественный вариант данной опухоли [21]. Приблизительно 25% опухолей являются злокачественными [9, 22]. Клиническое течение и лечение этих подтипов сильно отличаются друг от друга. Дифференцировка устанавливается на основе оценки следующих критериев: митотическая активность, инфильтративный рост, наличие или отсутствие стромального разрастания. Первым сообщил о стромальном разрастании как о факторе прогноза Ward в 1986 г. [23]. В 1991 г. Cohen-Cedermarк включил дополнительный фактор прогноза — некроз опухоли [24]. Доброкачественные ФО характеризуются повышенной стромальной клеточностью с легкой или умеренной клеточной атипией, ограничением опухолевых

Таблица 1. Сравнительные данные биопсий (Jae Hyuck Jang, 2012) [15]
Table 1. Comparative data of biopsies (Jae Hyuck Jang, 2012) [15]

Заболевание	Количество	%	Чувствительность
ТАБ	44	26,8	22,7
Core-биопсия	80	48,8	66,2

краев, низкой митотической активностью (менее 4 митозов на 10 полей X 400). Пограничные ФО имеют большую степень стромальной клеточности и атипии, от 4 до 9 митозов на 10 полей X 400 и характеризуются отсутствием стромального разрастания. Злокачественные ФО характеризуются выраженной стромальной клеточностью и атипией, инфильтративным ростом, высокой митотической активностью (более 10 митозов на 10 полей X 400) и наличием стромального разрастания [12, 25, 26, 27]. Трудности в правильной диагностике в предоперационном периоде могут привести к ошибкам в планировании лечения [1].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В связи с тем, что данная патология молочных желез является редкой, принципы лечения основаны на небольших ретроспективных исследованиях и клинических наблюдениях. Стандарт лечения ФО — полное хирургическое иссечение опухоли с интактными краями резекции [15, 21, 28]. В ретроспективном исследовании, проведенном с января 1995 г. по июль 2009 г., под руководством Jae Hyuck Jang [15] рассмотрено 164 случая хирургического лечения ФО. Никто из пациентов не получал неоадьювантной терапии. Средний период наблюдения составил 33,6 мес (диапазон наблюдений от 2 до 179 мес), средний возраст пациентов составил 43 года (от 11 до 72 лет), размер опухоли варьировал от 1 до 30 см (средний размер составил

6,1 см). В общей сложности 148 (90,2%) пациентам проведено хирургическое иссечение опухоли, мастэктомии были выполнены 16 пациентам (9,8%). По результатам патоморфологического исследования в 82 (50,0%) случаях выявлена доброкачественная ФО, в 42 (25,6%) — пограничная и в 40 (24,4%) — злокачественная ФО. Положительные края резекции встречались у 43 пациентов (26,2%). Местные рецидивы наблюдались в 31 случае (18,9%), и в 4 случаях злокачественных ФО наблюдались отдаленные метастазы. В результате исследования выявлено, что основным фактором риска для развития местного рецидива ФО являлся положительный край резекции ($p = 0,029$) и размер опухоли более 8,8 см ($p = 0,001$) (таблица 2). В то время как ширина резекции не повлияла на возникновение местного рецидива.

В 2013 г. был опубликован литературный обзор, включающий литературу с 1951 по 2012 гг., и ретроспективный анализ ФО, проведенный на базе Европейского Института Онкологии в Милане с 1999 г. по 2010 г. [21]. В ходе данного литературного обзора рассмотрено 83 англоязычных научных статьи (собранных на базе Medlane), в общей сложности проанализировано 5530 больных, среди них злокачественные ФО составили 1956 (35%).

В таблице 3 представлены наиболее показательные исследования, проведенные с 1930 до 2010 гг. Средний размер опухоли составил 7,3 см. В 40% случаев были выполнены мастэктомии. Частота местного рецидивиро-

Таблица 2. Клиникопатологические характеристики (Jae Hyuck Jang, 2015) [15]
Table 2. Clinicopathological characteristics (Jae Hyuck Jang, 2015) [15]

	n	Местный рецидив (n = 31)
Средний возраст	42,2	44,3
Средний размер опухоли	5,4	8,8
Вид хирургического лечения:		
- мастэктомии	10	3
- иссечение опухоли (локальное или широкое)	120	28
Количество опухолевых узлов		
- множественное	11	5
- единичное	119	26
Гистология		
- доброкачественные	70	12
- пограничные	33	9
- злокачественные	27	10
Край резекции		
- позитивный	14	8
- негативный	116	7
≥1 см	4	1
<1 см	126	30
≥1 мм	59	9
<1 мм	71	22
≥0,1 мм	91	19
<0,1 мм	39	12
Стромальное разрастание		
- низкая степень	62	7
- средняя	54	15
- высокая	14	4
Плеоморфизм		
- позитивный	106	26
- негативный	24	5

вания в среднем составила 19,1%. Средняя частота отдаленных рецидивов составила 8,9%. При анализе данной литературы выявлено, что риск возникновения местного рецидива не связан с гистологической характеристикой опухоли, но возникает чаще в группе злокачественных ФО. По данным других авторов, отдаленные рецидивы почти никогда не встречаются в группе доброкачественных ФО и являются редкими в группе пограничных опухолей (за исключением исследования Reinfuss [12], где их процент достигал 22). В злокачественной группе риск возникновения отдаленного рецидива составил 25%. То есть можно сделать вывод, что информация и анализ исследований различных авторов довольно различаются. В публикациях, сообщающих о позитивном крае резекции, риск возникновения местного рецидива составил 31,5%. Случаи билатерального поражения составили 0,3%. Ряд сообщений продемонстрировал взаимосвязь между стромальным разрастанием опухоли при патоморфологическом исследовании и клиническим исходом (локальный или отдаленный рецидив, общая выживаемость).

Органосохраняющие операции при размерах опухоли, позволяющих отступить от края на достаточное расстояние, возможны как при доброкачественных, так и при злокачественных ФО [22, 28]. При таком хирургическом лечении некоторые авторы описывают до 8% местных рецидивов при доброкачественных и от 21 до 36% для пограничных и злокачественных ФО [29]. В следующем

ретроспективном анализе [30] рассмотрено 48 пациентов со злокачественными ФО. Средний период наблюдения составил 9 лет. Средний размер опухоли — 7,8 см. Местное хирургическое иссечение опухоли было выполнено 10 пациентам (край <1 см), 14 — с широким иссечением (край ≥1 см) и 24 мастэктомии. Частота местных рецидивов составила: в случае местного иссечения опухоли 60%, в случаях с широким иссечением 28% и в 46% случаев после выполненной мастэктомии. Согласно анализу авторов, возникновение местных рецидивов и общая выживаемость были связаны с краями резекции и размером опухоли.

По данным программы SEER (проводимой National Cancer Institute), среди 821 случая злокачественных ФО у женщин мастэктомии были выполнены в 52% и широкое иссечение опухоли в 48% соответственно. Подмышечная лимфаденэктомия, как правило, не требовалась, так как вовлечение лимфатических узлов встречалось очень редко. Среди 498 случаев исследованных лимфатических узлов только у 8 пациенток (1,6%) лимфатические узлы были поражены [28].

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

В настоящее время, по данным мировой литературы, нет рекомендаций по использованию лучевой терапии (ЛТ) при широком иссечении ФО молочных желез. Однако есть мнение, что адьювантная ЛТ снижает риск местного рециди-

Таблица 3. Ретроспективные исследования ФО (Gianluca Spitaleri, 2013) [21]
Table 3. Retrospective studies of phylloid breast tumors (Gianluca Spitaleri, 2013) [21]

Автор	Год	Страна	Период	n	Средний размер опухоли, см	Мастэктомии, %	Злокачественные, %	Локальный рецидив, %	Отдаленный рецидив, %
Treves	1951	США	1930–1949	77	10	42	18	67	11,6
Norris	1967	США	до 1967	94	6,4	59	–	35	–
Hajdu	1976	США	1932–1976	199	4	23	49	16	1,5
Briggs	1983	США	1960–1980	83	5	12	3	0	0
Chua	1988	Сингапур	1978–1984	106	5	8	3	19	0,9
Cohn-Cedermarck	1991	Швеция	1958–1986	77	5	69	49	19	21
Grimes	1992	США	1983–1990	187	4,4	–	50	28	8
Zurrida	1992	Италия	1970–1989	216	не оценивали	9	14	12,5	–
Reinfuss	1996	Польша	1952–1988	170	7	42	59	8	16
Zissis	1998	Греция	1981–1995	84	6	29	15	2,3	1,0
Chaney	2000	США	1944–1998	101	6	53	29	4	8
Niezabitowski	2001	Польша	1952–1998	120	не оценивали	60	44	8	9
Tse	2004	Австралия	1988–2001	179	4,8	–	–	–	–
Chen	2005	Тайвань	1985–2003	172	5,8	27	29	11	1,7
Tan	2005	Сингапур	1992–2002	335	5,4	8	31	12,8	2
Abdalla	2006	Египет	1988–2003	79	11	42	21	20	14
Ben hassouna	2006	Тунис	1986–2001	106	8,3	23	28	12,2	7,5
Barrio	2007	США	1954–2005	293	6	16	90	8,5	1,7
Guillot	2011	Франция	1994–2008	165	3	6	14	10	1,2
Pimiento	2011	США	1999–2010	124	,5	-	19	6,5	1,6
Tan	2012	Сингапур	1992–2010	605	5,2	19	54	11,2	1,1

ва при органосохраняющих операциях в случае пограничных и злокачественных ФО [26, 27, 29, 31–34]. Проведено большое ретроспективное исследование [33], включающее 478 пациентов со злокачественной ФО молочной железы, получавших хирургическое лечение. Пятилетняя выживаемость для 169 пациентов после лампэктомии составила 91% при размере опухоли 0–2 см, при 2–5 см — 85%, при 5–10 см — 59%, при опухоли более 10 см выполнялась мастэктомия. Для 207 пациентов после мастэктомии с размером опухоли 0–2 см 5-летняя выживаемость составила 100%, 2–5 см — 95%, 5–10 см — 88%, 10–20 см — 85%. Таким образом, авторы пришли к выводу, что у пациентов со злокачественной ФО размером более 2 см при выполнении лампэктомии стоит рассмотреть вопрос адъювантной ЛТ, возможно, снижающей риск местного рецидива.

В следующее исследование включены 443 пациента с ФО молочной железы в период с 1971 по 2003 гг. В 284 случаях (64%) встречались доброкачественные, в 80 (18%) — пограничные и в 79 (18%) — злокачественные ФО. Органосохраняющие операции были выполнены в 377 случаях (85%) и мастэктомии в 66 случаях (15%). Адъювантную ЛТ получили 39 пациентов (9%). Медиана наблюдения составила 106 мес. Местные рецидивы составили 19%, отдаленные — 3,4%. В группе злокачественных и пограничных ФО ($n = 159$) ЛТ значительно уменьшила риск возникновения местного рецидива ($p = 0,02$) и в группе больных после мастэктомии имела лучшие результаты, нежели группа органосохраняющих операций ($p = 0,0019$). Многофакторный анализ исследования показал ряд благоприятных прогностических факторов для возникновения местного рецидива: доброкачественная ФО, размер опухоли до 3 см, отсутствие некроза, малое количество митозов, отрицательные края резекции, R0, адъювантная ЛТ. В группе злокачественных и пограничных ФО выполнение мастэктомии стало единственным благоприятным независимым прогностическим фактором.

В проспективное исследование под руководством Barth [29] включены 43 пациентки со злокачественной ($n = 30$) и пограничной ФО. Всем пациенткам проведено органосохраняющее лечение (края резекции интактны) и ЛТ. При медиане наблюдения 56 мес нет наблюдения местных рецидивов, в 2 случаях злокачественной ФО летальный исход в связи с отдаленным метастазированием.

Таким образом, рассматривается вопрос успешности применения ЛТ при органосохраняющих операциях. Также для некоторых пациентов, у которых край резекции <1 см, даже в случае выполненной мастэктомии рекомендовано проведение ЛТ ввиду высокого риска развития местного рецидива. Но до сих пор вопрос проведения ЛТ остается дискуссионным. По ретроспективному анализу, включающему 3120 пациентов из базы данных National Cancer Database [34], лишь 14% была проведена адъювантная лучевая терапия. И по итогам данного исследования адъювантная ЛТ снижает риск местного рецидива, но не влияет на безрецидивную или общую выживаемость (при медиане наблюдения 53 мес). Соответственно, для окончательных выводов и рекомендаций необходимы дальнейшие исследования с включением большего количества пациентов и наблюдений.

ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ФИЛЛОИДНЫХ ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Целесообразность применения химиотерапии (ХТ) при злокачественной ФО остается спорной, так как не было проведено ни одного рандомизированного исследования с включением данного метода лечения. При доброкачественной и пограничной ФО химиотерапия не рекомендована. В 2007 г. в журнале «Breast» был опубликован анализ [35] проведения ХТ у 28 пациенток со злокачественной ФО в период наблюдения с 1993 по 2003 гг. Пациенткам проводилась резекция молочной железы, а также, по предпочтениям самих пациенток, после хирургического лечения — адъювантная химиотерапия доксорубицином и дакарбазином. В ходе исследования между двумя такими группами не было никакой разницы в безрецидивной выживаемости. Тем не менее, исследование было небольшим, также не использовали ифосфамид в комбинации с доксорубицином (который превосходит дакарбазин и доксорубицин в случае сарком мягких тканей).

Применение гормональной терапии неэффективно, несмотря на наличие положительных рецепторов гормонов в эпителиальном компоненте некоторых ФО [36, 37]. Стромальный компонент опухоли представлен неопластической популяцией клеток, ответственных за метастатическое поведение данной опухоли, и выявляется преимущественно в β -рецепторах эстрогена по сравнению с α -рецепторами в случаях аденокарциномы молочной железы [38, 39].

ПРОГНОЗ

При доброкачественных и пограничных ФО прогноз благоприятный, и, как правило, после хирургического лечения рецидивов не наблюдается. При злокачественных ФО выживаемость больных составляет от 60 до 80% [22, 28, 39]. В ретроспективном исследовании [8], проведенном на 293 пациентах с ФО (с 1954 по 2005 гг.), в 5 случаях выявлены отдаленные метастазы. Следует отметить, что в ходе данного исследования подтверждено злокачественное перерождение 6 доброкачественных локально рецидивирующих ФО. Также в литературе описаны и другие подобные трансформации доброкачественной ФО в злокачественную, что в очередной раз доказывает, что не существует абсолютных прогностических факторов для этих редких опухолей [8, 22, 32]. Тем не менее, если грамотно поставлен морфологический диагноз, доброкачественная и пограничная ФО редко рецидивируют [14, 29]. В ретроспективном исследовании под руководством Confavreux [39] проанализирована общая выживаемость у 70 пациентов с различными ФО и саркомами молочных желез. Трехлетняя выживаемость для доброкачественных и пограничных ФО составила 100%, для злокачественных ФО — 54%, для сарком — 60%.

Отдаленное метастазирование ФО чаще всего выявляется в легких и, по данным литературы, составляет от 13 до 40%. После подтверждения M1 в среднем общая выживаемость составляет 30 мес [9, 14, 15, 22]. При техни-

ческой возможности можно выполнить метастазэктомии. При неоперабельном процессе существует опыт применения ХТ по схеме лечения метастатических сарком мягких тканей.

ВЫВОДЫ

Филлоидные опухоли молочной железы являются редкой патологией, в связи с чем существует малое количество рандомизированных исследований, а также отсутствуют стандарты лечения. Исходя из проведенного обзора мировой литературы, можно сделать выводы.

- ФО представляет собой пальпаторно гладкую, как правило, многоузловую структуру, достигающую больших размеров. Часто ФО ошибочно диагностируют как фиброаденому молочной железы, в связи с чем окончательный диагноз возможно поставить лишь только после проведенной согебиопсии. Применение ТАБ неэффективно. Также рекомендована пункция подозрительных лимфатических узлов.
- Гистологически ФО подразделяются на доброкачественную, пограничную и злокачественную, подход к лечению кото-

рым должен быть разным. Однако используемая современная классификация не всегда совместима с клиническим течением данной опухоли. В связи с чем необходима новая, более расширенная морфологическая классификация.

- Основным лечением является резекция с отступом от края опухоли не менее 1 см. Выполнение мастэктомии рекомендовано в случае невозможности выполнить необходимый отступ от опухоли или же, с точки зрения эстетических результатов при больших опухолях, для последующей реконструкции молочной железы.
- Вовлечение лимфатических узлов в опухолевый процесс встречается очень редко (1,6%). Подмышечная лимфаденэктомия в случае отсутствия данных за региональное метастазирование не требуется.
- В случае доброкачественных ФО лучевая терапия не требуется. В случае пограничных или злокачественных ФО адъювантная ЛТ снижает риск местного рецидивирования.
- Гормональная терапия неэффективна при данной патологии.
- Целесообразность применения адъювантной химиотерапии при злокачественной ФО остается спорной, так как не было проведено ни одного рандомизированного исследования.

Список литературы

1. Atalay C, Kinas V, Celebioglu S. Analysis of patients with phylloides tumor of the breast. *Turkish J Surg.* 2014; 30 (3): 129–132. DOI: 10.5152/UCD.2014.2719
2. Волченко А. А., Пак Д. Д., Усов Ф. Н., Фетисова Е. Ю., Ефанов В. В. Гигантская листовидная опухоль молочной железы. *Онкохирургия.* 2012; 4 (2): 77–80.
3. Müller J. Über den feineren Bau und die Formen der Krankhaften Geschwulste. Berlin: G Reiner. 1838; 1: 54–57.
4. World Health Organization Histological typing of breast tumors. *Tumori.* 1982; 68: 181–198.
5. Liang M, Ramaswamy B, Patterson C, McKelvey MT, Gordillo G, Nuovo GJ, et al. Giant breast tumors: Surgical management of phylloides tumors, potential for reconstructive surgery and a review of literature. *World J Surg Oncol.* 2008; 6: 117. DOI: 10.1186/1477-7819-6-117
6. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. In: World Health Organization Classification of Tumours, IARC Press, Lyons 2003. p. 99.
7. Bernstein L, Deapen D, Ross RK. The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phylloides tumors of the breast. *Cancer.* 1993; 71 (10): 3020–3024. DOI: 10.1002/1097-0142 (19930515)71:10<3020::AID-CNCR2820711022>3.0.CO;2-G
8. Barrio AV, Clark BD, Goldberg JI, Hoque LW, Bernik SF, Flynn LW, et al. Clinicopathologic features and long-term outcomes of 293 phylloides tumors of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (10): 2961–2970. DOI: 10.1245/s10434-007-9439-z
9. Calhoun K, Lawton TJ, Kim JM, et al. Phylloides tumors. In: Diseases of the breast. Harris J, Lippman ME, Osborne CK, Morrow M (eds). Lippincott Williams and Wilkins, 2010, p.781.
10. Telli ML, Horst KC, Guardino AE, Dirbas FM, Carlson RW. Phylloides tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007 Mar; 5 (3): 324–330. DOI: 10.6004/jnccn.2007.0027
11. Carter BA, Page DL. Phylloides tumor of the breast: local recurrence versus metastatic capacity. *Hum Pathol.* 2004; 35 (9): 1051–1052. DOI: 10.1016/j.humpath.2004.08.001
12. Reinfuss M, Mituš J, Duda K, Stelmach A, Ryś J, Smolak K. The treatment and prognosis of patients with phylloides tumor of the breast: an analysis of 170 cases. *Cancer.* 1996; 77 (5): 910–916. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142 (19960301)77:5<910::AID-CNCR16>3.0.CO;2-6
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on February 27, 2016)
14. Jacklin RK, Ridgway PF, Ziprin P, Healy V, Hadjiminas D, Darzi A. Optimising pre-operative diagnosis in phylloides tumour of the breast. *J Clin Pathol.* 2006; 59 (5): 454–459. DOI: 10.1136/jcp.2005.025866
15. Jang JH, Choi MY, Lee SK, Kim S, Kim J, Lee J, et al. Clinicopathologic risk factors for the local recurrence of phylloides tumors of the breast. *Ann Surg Oncol.* 2012 Aug; 19 (8): 2612–7. DOI: 10.1245/s10434-012-2307-5
16. Tavassoli FA, Devilee P. Genetics of tumours of the breast and female genital organs. In: World Health Organization Classification of Tumours, IARC Press, Lyons 2003. p. 99.
17. Kuijper A, Buerger H, Simon R, Schaefer KL, Croonen A, Boecker W, et al. Analysis of the progression of fibroepithelial tumours of the breast by PCR-based clonality assay. *J Pathol.* 2002; 197 (5): 575–581. DOI: 10.1002/path.1161
18. Wiratkapun C, Piyapan P, Lertsithichai P, Larbcharoensub N. Fibroadenoma versus phylloides tumor: distinguishing factors in patients diagnosed with fibroepithelial lesions after a core needle biopsy. *Diagn Interv Radiol.* 2014 Jan-Feb; 20 (1): 27–33. DOI: 10.5152/dir.2013.13133
19. Летагин В. П., Ермилова В. Д., Воронников И. К. Злокачественные неэпителиальные опухоли молочных желез. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.* 1996; 7 (3): 57–59
20. Волченко А. А., Пак Д. Д., Усов Ф. Н., Фетисова Е. Ю. Гигантская листовидная опухоль молочной железы: клиническое наблюдение. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2012; 2: 27–29.
21. Spitaleri G, Toesca A, Botteri E, Bottiglieri L, Rotmensz N, Boselli S, et al. Breast phylloides tumor: a review of literature and a single center retrospective series analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013 Nov; 88 (2): 427–36. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.06.005
22. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, Zagars GK, Pisters PW, Pollock RE, et al. Primary treatment of cystosarcoma phylloides of the breast. *Cancer* 2000; 89 (7): 1502–1511.
23. Ward RM, Evans HL. Cystosarcoma phylloides: a clinicopathologic study

of 26 cases. *Cancer*. 1986; 58 (10): 2282–2289. DOI: 10.1002/1097-0142 (19861115)58:10<2282::AID-CNCR2820581021>3.0.CO;2-2

24. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Rosendahl I, Silfverswärd C. Prognostic factors in cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of 77 patients. *Cancer*. 1991; 68 (9): 2017–2022. DOI: 10.1002/1097-0142 (19911101)68:9<2017::AID-CNCR2820680929>3.0.CO;2-V

25. Norris HJ, Taylor HB. Relationship of histologic features to behavior of cystosarcoma phyllodes. Analysis of ninety-four cases. *Cancer*. 1967; 20 (12): 2090–2099. DOI: 10.1002/1097-0142 (196712)20:12<2090::AID-CNCR2820201206>3.0.CO;2-L

26. Hawkins RE, Schofield JB, Fisher C, Fisher C, Wiltshaw E, McKinna JA. The clinical and histologic criteria that predict metastases from cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 1992; 69 (1): 141–147. DOI: 10.1002/1097-0142 (19920101)69:1<141::AID-CNCR2820690125>3.0.CO;2-1

27. Fajdić J, Gotovac N, Hrgović Z, Kristek J, Horvat V, Kaufmann M. Phyllodes tumors of the breast diagnostic and therapeutic dilemmas. *Onkologie*. 2007 Mar; 30 (3): 113–118. DOI: 10.1159/000099580

28. Macdonald OK, Lee CM, Tward JD, Chappel CD, Gaffney DK. Malignant phyllodes tumor of the female breast: association of primary therapy with cause-specific survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Cancer* 2006; 107 (9): 2127–2133. DOI: 10.1002/cncr.22228

29. Barth RJ Jr, Wells WA, Mitchell SE, Cole BF. A prospective, multi-institutional study of adjuvant radiotherapy after resection of malignant phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol*. 2009 Aug; 16 (8): 2288–2294. DOI: 10.1245/s10434-009-0489-2

30. Kapiris I, Nasiri N, A'Hern R, Healy V, Gui GP. Outcome and predictive factors of local recurrence and distant metastases following primary surgical treatment of high-grade malignant phyllodes tumours of the breast. *Eur J Surg Oncol*. 2001; 27 (8): 723–730. DOI: 10.1053/ejso.2001.1207

31. Parker SJ, Harries SA. Phyllodes tumours. *Postgrad Med J*. 2001 Jul; 77 (909): 428–435. DOI: 10.1136/pmj.77.909.428

References

1. Atalay C, Kinas V, Celebioglu S. Analysis of patients with phylloides tumor of the breast. *Turkish J Surg*. 2014; 30 (3): 129–132. DOI: 10.5152/UCD.2014.2719

2. Volchenko AA, Pak DD, Usov FN, Fetisova EJu, Efanov VV. Giant phyllodes tumor of breast. *Oncosurgery*. 2012; 4 (2): 77–80. (In Russian).

3. Müller J. Über den feineren Bau und die Formen der Krankhaften Geschwulste. Berlin: G Reiner. 1838; 1: 54–57.

4. World Health Organization Histological typing of breast tumors. *Tumori*. 1982; 68: 181–198.

5. Liang M, Ramaswamy B, Patterson C, McKelvey MT, Gordillo G, Nuovo GJ, et al. Giant breast tumors: Surgical management of phyllodes tumors, potential for reconstructive surgery and a review of literature. *World J Surg Oncol*. 2008; 6: 117. DOI: 10.1186/1477-7819-6-117

6. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. In: World Health Organization Classification of Tumours, IARC Press, Lyons 2003. p. 99.

7. Bernstein L, Deapen D, Ross RK. The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phyllodes tumors of the breast. *Cancer*. 1993; 71 (10): 3020–3024. DOI: 10.1002/1097-0142 (19930515)71:10<3020::AID-CNCR2820711022>3.0.CO;2-G

8. Barrio AV, Clark BD, Goldberg JL, Hoque LW, Bemik SF, Flynn LW, et al. Clinicopathologic features and long-term outcomes of 293 phyllodes tumors of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (10): 2961–2970. DOI: 10.1245/s10434-007-9439-z

9. Calhoun K, Lawton TJ, Kim JM, et al. Phyllodes tumors. In: Diseases of the breast. Harris J, Lippman ME, Osborne CK, Morrow M (eds). Lippincott Williams and Wilkins, 2010, p.781.

10. Telli ML, Horst KC, Guardino AE, Dirbas FM, Carlson RW. Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007 Mar; 5 (3): 324–330. DOI: 10.6004/jnccn.2007.0027

32. Belkacémi Y, Bousquet G, Marsiglia H, Ray-Coquard I, Magné N, Malard Y, et al. Phyllodes tumor of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70 (2): 492–500. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.059

33. Pezner RD, Schultheiss TE, Paz IB. Malignant phyllodes tumor of the breast: local control rates with surgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jul 1; 71 (3): 710–713. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.051

34. Gnerlich JL, Williams RT, Yao K, Jaskowiak N, Kulkarni SA. Utilization of radiotherapy for malignant phyllodes tumors: analysis of the National Cancer Data Base, 1998–2009. *Ann Surg Oncol*. 2014 Apr; 21 (4): 1222–30. DOI: 10.1245/s10434-013-3395-6

35. Morales-Vásquez F, Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Lopez-Basave HN, Gallardo D, Hortobagyi GN, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and dacarbazine has no effect in recurrence-free survival of malignant phyllodes tumors of the breast. *Breast J*. 2007 Nov-Dec; 13 (6): 551–556. DOI: 10.1111/j.1524-4741.2007.00510.x

36. Burton GV, Hart LL, Leight GS Jr, Iglehart JD, McCarty KS Jr, Cox EB. Cystosarcoma phyllodes. Effective therapy with cisplatin and etoposide chemotherapy. *Cancer*. 1989; 63 (11): 2088–2092. DOI: 10.1002/1097-0142 (19890601)63:11<2088::AID-CNCR2820631103>3.0.CO;2-C

37. Sapino A, Bosco M, Cassoni P, Castellano I, Arisio R, Cserni G, et al. Estrogen receptor-beta is expressed in stromal cells of fibroadenoma and phyllodes tumors of the breast. *Mod Pathol* 2006; 19 (4): 599–606. DOI: 10.1038/modpathol.3800574

38. Tse GM, Lee CS, Kung FY, Scolyer RA, Law BK, Lau TS, et al. Hormonal receptors expression in epithelial cells of mammary phyllodes tumors correlates with pathologic grade of the tumor: a multicenter study of 143 cases. *Am J Clin Pathol*. 2002; 118 (4): 522–526. DOI: 10.1309/D206-DLF8-WDNC-XJ8K

39. Confavreux C, Lurkin A, Mitton N, Blondet R, Saba C, Ranchère D, et al. Sarcomas and malignant phyllodes tumours of the breast — a retrospective study. *Eur J Cancer*. 2006 Nov; 42 (16): 2715–2721. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.05.040

11. Carter BA, Page DL. Phyllodes tumor of the breast: local recurrence versus metastatic capacity. *Hum Pathol*. 2004; 35 (9): 1051–1052. DOI: 10.1016/j.humpath.2004.08.001

12. Reinfuss M, Mituš J, Duda K, Stelmach A, Ryś J, Smolak K. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. *Cancer*. 1996; 77 (5): 910–916. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142 (19960301)77:5<910::AID-CNCR16>3.0.CO;2-6

13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf_guidelines.asp (Accessed on February 27, 2016)

14. Jacklin RK, Ridgway PF, Ziprin P, Healy V, Hadjiminas D, Darzi A. Optimising pre-operative diagnosis in phyllodes tumour of the breast. *J Clin Pathol*. 2006; 59 (5): 454–459. DOI: 10.1136/jcp.2005.025866

15. Jang JH, Choi MY, Lee SK, Kim S, Kim J, Lee J, et al. Clinicopathologic risk factors for the local recurrence of phyllodes tumors of the breast. *Ann Surg Oncol*. 2012 Aug; 19 (8): 2612–7. DOI: 10.1245/s10434-012-2307-5

16. Tavassoli FA, Devilee P. Genetics of tumours of the breast and female genital organs. In: World Health Organization Classification of Tumours, IARC Press, Lyons 2003. p. 99.

17. Kuijper A, Buerger H, Simon R, Schaefer KL, Croonen A, Boecker W, et al. Analysis of the progression of fibroepithelial tumours of the breast by PCR-based clonality assay. *J Pathol*. 2002; 197 (5): 575–581. DOI: 10.1002/path.1161

18. Wiratkapun C, Piyapan P, Lertsithichai P, Larbcharoensub N. Fibroadenoma versus phyllodes tumor: distinguishing factors in patients diagnosed with fibroepithelial lesions after a core needle biopsy. *Diagn Interv Radiol*. 2014 Jan-Feb; 20 (1): 27–33. DOI: 10.5152/dir.2013.13133

19. Letygin VP, Ermilova VD, Vorotnikov IK. Malignant non-epithelial breast tumors.

- Journal of N. N. Blokhin RCRC. 1996; 7 (3): 57–59. (In Russian).
20. Volchenko AA, Pak DD, Usov FN, Fetisova EYu. Giant phyllodes tumor of the breast: a clinical observation. *Women Reproductive System Tumors*. 2012; 2: 27–29. (In Russian).
21. Spitaleri G, Toesca A, Botteri E, Bottiglieri L, Rotmensz N, Boselli S, et al. Breast phyllodes tumor: a review of literature and a single center retrospective series analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Nov; 88 (2): 427–36. DOI: 10.1016/j.critrev-onc.2013.06.005
22. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, Zagars GK, Pisters PW, Pollock RE, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 2000; 89 (7): 1502–1511.
23. Ward RM, Evans HL. Cystosarcoma phyllodes: a clinicopathologic study of 26 cases. *Cancer*. 1986; 58 (10): 2282–2289. DOI: 10.1002/1097-0142 (19861115)58:10<2282::AID-CNCR2820581021>3.0.CO;2-2
24. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Rosendahl I, Silfverswärd C. Prognostic factors in cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of 77 patients. *Cancer*. 1991; 68 (9): 2017–2022. DOI: 10.1002/1097-0142 (19911101)68:9<2017::AID-CNCR2820680929>3.0.CO;2-V
25. Norris HJ, Taylor HB. Relationship of histologic features to behavior of cystosarcoma phyllodes. Analysis of ninety-four cases. *Cancer*. 1967; 20 (12): 2090–2099. DOI: 10.1002/1097-0142 (196712)20:12<2090::AID-CNCR28201206>3.0.CO;2-L
26. Hawkins RE, Schofield JB, Fisher C, Fisher C, Wiltshaw E, McKinna JA. The clinical and histologic criteria that predict metastases from cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 1992; 69 (1): 141–147. DOI: 10.1002/1097-0142 (19920101)69:1<141::AID-CNCR2820690125>3.0.CO;2-1
27. Fajdić J, Gotovac N, Hrgović Z, Kristek J, Horvat V, Kaufmann M. Phyllodes tumors of the breast diagnostic and therapeutic dilemmas. *Onkologie*. 2007 Mar; 30 (3): 113–118. DOI: 10.1159/000099580
28. Macdonald OK, Lee CM, Tward JD, Chappel CD, Gaffney DK. Malignant phyllodes tumor of the female breast: association of primary therapy with cause-specific survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Cancer* 2006; 107 (9): 2127–2133. DOI: 10.1002/cncr.22228
29. Barth RJ Jr, Wells WA, Mitchell SE, Cole BF. A prospective, multi-institutional study of adjuvant radiotherapy after resection of malignant phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol*. 2009 Aug; 16 (8): 2288–2294. DOI: 10.1245/s10434-009-0489-2
30. Kapisir I, Nasiri N, A'Hern R, Healy V, Gui GP. Outcome and predictive factors of local recurrence and distant metastases following primary surgical treatment of high-grade malignant phyllodes tumours of the breast. *Eur J Surg Oncol*. 2001; 27 (8): 723–730. DOI: 10.1053/ejso.2001.1207
31. Parker SJ, Harries SA. Phyllodes tumours. *Postgrad Med J*. 2001 Jul; 77 (909): 428–435. DOI: 10.1136/pmj.77.909.428
32. Belkacémi Y, Bousquet G, Marsiglia H, Ray-Coquard I, Magné N, Malard Y, et al. Phyllodes tumor of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70 (2): 492–500. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.059
33. Pezner RD, Schultheiss TE, Paz IB. Malignant phyllodes tumor of the breast: local control rates with surgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jul 1; 71 (3): 710–713. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.051
34. Gnerlich JL, Williams RT, Yao K, Jaskowiak N, Kulkarni SA. Utilization of radiotherapy for malignant phyllodes tumors: analysis of the National Cancer Data Base, 1998–2009. *Ann Surg Oncol*. 2014 Apr; 21 (4): 1222–30. DOI: 10.1245/s10434-013-3395-6
35. Morales-Vásquez F, Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Lopez-Basave HN, Gallardo D, Hortobagyi GN, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and dacarbazine has no effect in recurrence-free survival of malignant phyllodes tumors of the breast. *Breast J*. 2007 Nov-Dec; 13 (6): 551–556. DOI: 10.1111/j.1524-4741.2007.00510.x
36. Burton GV, Hart LL, Leight GS Jr, Iglehart JD, McCarty KS Jr, Cox EB. Cystosarcoma phyllodes. Effective therapy with cisplatin and etoposide chemotherapy. *Cancer*. 1989; 63 (11): 2088–2092. DOI: 10.1002/1097-0142 (19890601)63:11<2088::AID-CNCR2820631103>3.0.CO;2-C
37. Sapino A, Bosco M, Cassoni P, Castellano I, Arisio R, Cserni G, et al. Estrogen receptor-beta is expressed in stromal cells of fibroadenoma and phyllodes tumors of the breast. *Mod Pathol* 2006; 19 (4): 599–606. DOI: 10.1038/modpathol.3800574
38. Tse GM, Lee CS, Kung FY, Scolyer RA, Law BK, Lau TS, et al. Hormonal receptors expression in epithelial cells of mammary phyllodes tumors correlates with pathologic grade of the tumor: a multicenter study of 143 cases. *Am J Clin Pathol*. 2002; 118 (4): 522–526. DOI: 10.1309/D206-DLF8-WDNC-XJ8K
39. Confavreux C, Lurkin A, Mitton N, Blondet R, Saba C, Ranchère D, et al. Sarcomas and malignant phyllodes tumours of the breast — a retrospective study. *Eur J Cancer*. 2006 Nov; 42 (16): 2715–2721. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.05.040

Информация об авторах

Зикиряходжаев Азиз Дильшодович, д. м. н., профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики РУДН, руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7141-2502>

Широких Ирина Михайловна, аспирант кафедры онкологии и рентгенодиагностики Медицинского института РУДН E-mail: Shirokikh-irina1@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1742-3205>

Харченко Наталья Владимировна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой онкологии и рентгенодиагностики РУДН

Запиров Гаджимурад Магомедович, к. м. н., доцент кафедры онкологии и рентгенодиагностики РУДН

Сарибекия Эрик Карлович, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Аблицова Наталья Валерьевна, к. м. н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Ермаков Анатолий Викторович, к. м. н., младший научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Кунда Михаил Александрович, к. м. н., доцент кафедры онкологии и рентгенодиагностики РУДН

Сидоренко Виктория Сергеевна, врач-патологоанатом МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Геворгян Грант Суменович, аспирант кафедры урологии, онкологии и радиологии ФПК МР РУДН, на базе отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ». ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8264-9871>

Information about authors:

Aziz D. Zikiryakhodzhaev, PhD, MD, Professor of the Department of Oncology and Radiology, Peoples Friendship University of Russia, Head of the Department of Oncology and Reconstructive Surgery of the Mammary Gland and Skin, P. Hertsens 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/0000-0001-7141-2502>

Irina M. Shirokikh, postgraduate student of the Department of Oncology and Radiology, Peoples Friendship University of Russia. Address: 8 ul. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia; E-mail: Shirokikh-irina1@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1742-3205>

Natalia V. Kharchenko, MD, professor, head of the Department of Oncology and Radiology, Peoples Friendship University of Russia

Gadzhimurad M. Zapirov, PhD, associate professor of the Department of Oncology and Radiology, Peoples Friendship University of Russia

Erik K. Saribekyan, MD, leading researcher of the Department of Oncology and reconstructive surgery of breast and skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Natalia V. Ablitsova, PhD, researcher of the Department of Oncology and reconstructive surgery of breast and skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Anatoliy V. Ermakov, PhD, junior researcher of the Department of Oncology and reconstructive surgery of breast and skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Mikhail A. Kunda, PhD, associate professor of the Department of Oncology and Radiology, Peoples Friendship University of Russia

Victoria S. Sidorenko, pathologist of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Hrant S. Gevorgyan, postgraduate student of the Department of Urology, Oncology and Radiology of FPC MD RUPF on the base of the Department of Oncology, 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/0000-0001-8264-9871>

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ АНАЛОГОВ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



Е.Ю.Сафронова, А.А.Крашенинников, С.А.Сергиенко, А.А.Костин

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

Актуальность проблемы рака предстательной железы (РПЖ) остается крайне высокой по причине сохраняющегося роста показателей заболеваемости и смертности от данной патологии. Несмотря на внедрение диагностики с применением простатического специфического антигена (ПСА) и увеличение количества случаев выявления локализованных форм заболевания, частота обнаружения при первичном обращении больных распространенного и метастатического РПЖ остается высокой. Терапия, направленная на снижение уровня тестостерона в организме больного метастатическим РПЖ, является золотым стандартом лечения, таким образом, хирургическая или медикаментозная кастрация, направленные на снижение уровня тестостерона, являются общепризнанными методами терапии. Гормональная терапия (ГТ) с использованием медикаментозной кастрации является основным и наиболее часто применяемым методом лечения больных метастатическим РПЖ, эффективность которого сопоставима с хирургической кастрацией. В статье представлен обзор результатов исследований, сравнивших эффективность и побочные эффекты ГТ с использованием хирургической и медикаментозной кастрации, а также приведены результаты отечественных исследований, оценивших эффективность применения отечественного аналога ЛГРГ препарата бусерелин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

рак предстательной железы, аналоги лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, бусерелин-лонг

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Сафронова Е.Ю., Крашенинников А.А., Сергиенко С.А., Костин А.А. Использование современных аналогов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона при проведении гормональной терапии у больных раком предстательной железы. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(2): 23-28. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-3

Для корреспонденции

Сафронова Екатерина Юрьевна, клинический ординатор отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; E-mail: safronova.mail@mail.ru

Информация о финансировании

Не сообщалось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 21.03.2017 г., принята к печати 13.06.2017 г.

THE USE OF MODERN ANALOGUES OF LUTEINIZING HORMONE RELEASING HORMONE IN THE HORMONAL THERAPY IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

E.Yu.Safronova, A.A.Krashennnikov, S.A.Sergienko, A.A.Kostin

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

The urgency of the problem of prostate cancer (PC) remains extremely high due to the continued growth of morbidity and mortality from this disease. Despite the introduction of diagnostics with the use of prostate specific antigen (PSA) and the increase in the number of cases of detection of localized forms of the disease, frequency of detection in the primary treatment of patients with advanced and metastatic prostate cancer remains high. Therapy aimed at reducing testosterone levels in the body of the patient with metastatic prostate cancer is the gold standard of treatment, so surgical or pharmacological castration to reduce testosterone levels, are generally accepted methods of therapy. Hormone therapy (HT) using a pharmacological castration is the major and most commonly used method of treatment of patients with metastatic prostate cancer, the effectiveness of which is comparable with surgical castration. The article presents a review of studies that compared the effectiveness and side effects of HT with the use of surgical and medical castration, as well as the results of domestic studies evaluated the effectiveness of the application of the drug buserelin- domestic analogue of LHRH.

KEYWORDS:

prostate cancer, analogs of luteinizing hormone releasing hormone, buserelin-long

For citation:

Safronova E.Yu., Krashennnikov A.A., Sergienko S.A., Kostin A.A. The use of modern analogues of luteinizing hormone releasing hormone in the hormonal therapy in patients with prostate cancer. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(2): 23-28. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-3

For correspondence:

Ekaterina Y. Safronova, clinical intern of oncurological 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: safronova.mail@mail.ru

Information about funding

Not reported.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

The article was received 21.03.2017, accepted for publication 13.06.2017

Актуальность проблемы рака предстательной железы (РПЖ) остается крайне высокой по причине сохраняющегося роста показателей заболеваемости и смертности от данной патологии. Несмотря на внедрение диагностики с применением простатического специфического антигена (ПСА) и увеличение количества случаев выявления локализованных форм заболевания, частота обнаружения при первичном обращении больных распространенного и метастатического РПЖ остается высокой. В России заболеваемость и смертность от РПЖ продолжают неуклонно возрастать. Так, в 2015 г. в Российской Федерации выявлено 38812 новых случаев РПЖ. Стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в 2015 г. составил 40,23 на 100 тыс. мужского населения. При среднегодовом темпе прироста 7,76%, прирост заболеваемости РПЖ с 2005 по 2015 гг. составил 135,5%. Также остаются высокими и показатели смертности от РПЖ, особенно в старшей возрастной группе. Так, в 2015 г. стандартизованный показатель смертности от РПЖ составил 12,07 на 100 тыс. мужского населения. Прирост показателя смертности с 2005 по 2015 гг. составил 22,27% при среднегодовом темпе прироста 1,98%. Летальность на первом году с момента установления диагноза в 2015 г. составила 9,5%. Таким образом, РПЖ является одной из наиболее актуальных проблем в онкологии на сегодняшний день [1].

Гормональная терапия (ГТ) остается основным методом лечения больных метастатическим РПЖ. Тем не менее, в последние годы появились данные о лучших результатах лечения больных метастатическими формами РПЖ при использовании метода ранней химиотерапии в качестве комбинированного лечения с кастрационной ГТ [2, 3]. Впервые зависимость клеток опухоли предстательной железы от уровня тестостерона в сыворотке крови показали в своем исследовании С. Huggins и соавт. еще в 1941 г. В своих работах С. Huggins и соавт. доказали, что рост и развитие как нормальных, так и злокачественных клеток предстательной железы зависят от концентрации тестостерона сыворотки, а также продемонстрировали эффективность гормонального воздействия у больных РПЖ [2]. Основными методами ГТ являются билатеральная орхэктомия, терапия аналогами или антагонистами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ), монотерапия антиандрогенами, комбинация аналогов ЛГРГ и антиандрогенов — максимальная (комбинированная) андрогенная блокада (МAB) и терапия эстрогенами. Эстрогенотерапия в настоящее время практически не применяется в качестве терапии первой линии из-за выраженной кардиоваскулярной и печеночной токсичности эстрогенов [4]. Наиболее распространенной в клинической практике в настоящее время является методика андроген-депривационной (кастрационной) ГТ, которая может быть реализована путем хирургической или медикаментозной (аналоги или антагонисты ЛГРГ) кастрации.

В настоящее время синтезировано 4 основных класса веществ, которые по химической структуре можно отнести к агонистам ЛГРГ: гозерелин, трипторелин, бусерелин и леупрорид. Все представленные препараты схожи по своему химическому строению, однотипны по вызываемому эффекту действия и имеют равную эффективность

при сравнении с билатеральной орхидэктомией [5, 6]. Терапия агонистами и антагонистами ЛГРГ, как и любое другое гормональное воздействие, может вызывать ряд побочных эффектов, однако они обратимы и нивелируются после отмены препарата. К ним относятся симптомы, возникающие как следствие андрогенной депривации и низкой концентрации тестостерона в сыворотке крови (приливы, снижение либидо и потенции, гинекомастия и пр.). Тем не менее, длительная терапия ЛГРГ-агонистами либо применение хирургической кастрации также может быть ассоциирована с риском развития сердечно-сосудистых и метаболических осложнений, остеопороза и других осложнений. У больных местно-распространенным РПЖ, в том числе с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах по результатам планового морфологического исследования после хирургического лечения, комбинированная терапия с применением адъювантной ГТ является стандартным терапевтическим подходом [6–13]. Кроме того, продолжение кастрационной терапии оправдано и у больных кастрационно-рефрактерным РПЖ, несмотря на то, что опухоль на данном этапе приобретает резистентность к проводимому кастрационному воздействию, но сохраняет гормональную чувствительность [14–19].

Открытие А. Schally и соавт. в 1971 г. антигонадаального действия агонистов гонадотропин релизинг гормона (ЛГРГ), а также синтез их искусственных аналогов привели к появлению новых возможностей для достижения медикаментозной кастрации у больных РПЖ. Применение аналогов ЛГРГ является альтернативой хирургической кастрации, кроме того, имеет ряд преимуществ, таких как обратимый характер гормонального воздействия и возможность проведения интермиттирующей ГТ, что позволяет существенно снизить выраженность побочных эффектов терапии [20].

Нативный ЛГРГ по химической структуре представляет собой декапептид, состоящий из 10 аминокислотных оснований. В организме человека синтез ЛГРГ осуществляется в гипоталамусе в очень незначительных количествах. В ответ на ЛГРГ в гипофизе вырабатывается лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормоны (ФСГ), которые затем выделяются в кровь. При стимуляции ЛГ клеток Лейдига, локализующихся в яичках, синтезируется эндогенный тестостерон. Синтетические ЛГРГ по механизму действия подражают природному ЛГРГ и поэтому называются агонистами или аналогами ЛГРГ. Синтетические аналоги ЛГРГ схожи по химической структуре с естественным гормоном, однако искусственное замещение нескольких аминокислотных остатков в молекуле протеина позволило в несколько десятков раз увеличить активность синтетических ЛГРГ-агонистов. В нормальных условиях синтез гипоталамусом ЛГРГ осуществляется циклически. Постоянное воздействие на гипофиз синтетических аналогов ЛГРГ по принципу отрицательной обратной связи приводит к гипорегуляции и снижению экспрессии рецепторов ЛГРГ, что сопровождается снижением синтеза ЛГ и ФСГ, а впоследствии и тестостерона. При этом следует учитывать, что эффект от применения аналогов ЛГРГ развивается не сразу. В течение первых 2 нед с момента инъекции аналогов ЛГРГ происходит гиперпродукция тестостерона под воздействием больших

количеств ЛГ, синтезируемого гипофизом в ответ на стимуляцию препаратом (эффект вспышки). Затем развивается феномен гипорегуляции, и через 2–3 нед с момента инъекции концентрация эндогенного тестостерона снижается до кастрационных значений [21].

Одним из хорошо изученных аналогов ЛГРГ является бусерелина ацетат (Бусерелин-лонг). Препарат является синтетическим аналогом естественного ЛГРГ, однако обладает большим периодом полураспада в организме за счет повышенной устойчивости к разрушению естественными пептидазами. В отличие от природного ЛГРГ в молекуле бусерелина существует ряд модификаций, что позволяет ему быть в несколько десятков раз более активным по сравнению с нативным ЛГРГ за счет большей аффинности к рецепторам питуицитов. Одни из ранних исследований продемонстрировали высокую эффективность данного препарата в клинической практике у больных метастатическим РПЖ [22, 23]. Впоследствии были синтезированы и изучены пролонгированные формы препарата. Развитие технологии полимерных резорбирующихся в организме микросфер позволило увеличить интервал времени между инъекциями препарата посредством пролонгирования деградации микросфер. Ряд клинических исследований показал, что применение бусерелина в составе биодеградирующих микросфер приводит к адекватному высвобождению препарата в дозе, необходимой для поддержания тестостерона на кастрационном уровне. Кроме того, ежедневное равномерное высвобождение препарата из пролонгированной формы позволило существенно сократить месячную дозу препарата по сравнению с ежедневными инъекциями. Пролонгированная форма более удобна для пациентов, поскольку нет необходимости в выполнении ежедневных инъекций [24].

Бусерелина ацетат (Бусерелин-лонг) хорошо зарекомендовал себя как средство гормонального воздействия при лечении больных метастатическим и местно-распространенным РПЖ. Бусерелин-лонг производится во флаконах в виде лиофилизата для изготовления суспензии пролонгированного действия для проведения внутримышечных инъекций. В одном флаконе содержится 3,75 мг бусерелина ацетата. Бусерелин-лонг является пролонгированной формой бусерелина и вводится 1 раз в 28 дней.

Ряд исследований продемонстрировал эффективность применения бусерелина ацетата в широкой клинической практике как в России, так и за рубежом. Так, в крупном исследовании EORTC, проведенном Klijn J. G. и соавт., изучено сравнение эффективности ГТ с применением аналога ЛГРГ бусерелина ацетата и орхэктомии у больных распространенным РПЖ. Исследование не выявило существенных различий эффективности проводимой ГТ по степени снижения уровня тестостерона и ответу по уровню ПСА, что свидетельствовало о равной эффективности бусерелина и хирургической кастрации [25, 26]. В датском рандомизированном исследовании сравнивали эффективность бусерелина, хирургической кастрации и эстрогенотерапии. В исследование было включено 140 больных, 72 (51,4%) пациента получали ГТ бусерелином, 46 (32,9%) больным выполнена хирургическая кастрация и 22 (15,7%) больным проводили терапию эстрогенами. Исследование

также не продемонстрировало значимых различий в группах больных после хирургической кастрации и при терапии бусерелином по степени снижения уровня тестостерона и ПСА-ответу на терапию [27]. В финском исследовании сравнивали эффективность и токсичность терапии бусерелином и эстрогенами у больных метастатическим РПЖ. Исследование не выявило значимых различий по эффективности терапии, однако токсичность лечения в группе бусерелина была существенно ниже [28]. Таким образом, ранние исследования бусерелина и его пролонгированных форм продемонстрировали высокую эффективность и безопасность данного препарата в клинической практике.

В Российской Федерации в 2015 г. проведено исследование по изучению эффективности и безопасности отечественного препарата Бусерелин-лонг у больных РПЖ. В исследование включено 62 больных РПЖ в возрасте от 53 до 79 лет (средний возраст больных составил 65 ± 7 лет). У 25 (40,3%) больных верифицирован местнораспространенный, у 37 (59,7%) — генерализованный РПЖ. Больных распределили на две группы с равным количеством пациентов с наличием костных метастазов. В первой группе ($n = 32$) пациентам проводили ГТ препаратом Бусерелин-лонг, во второй ($n = 30$) — одним из других аналогов ЛГРГ (гозерелин, лейпрорелин, трипторелин). Период лечения аналогами ЛГРГ в двух группах составил не менее 6 мес. Целью данного исследования явилась сравнительная оценка эффективности препарата Бусерелин-лонг в дозе 3,75 мг с другими аналогами ЛГРГ по выраженности ПСА-ответа на терапию, степени снижения уровня тестостерона, изменению объема предстательной железы, динамике болевого синдрома в процессе терапии и качества жизни больных [29]. Средний уровень ПСА в 1-й группе больных составил 105,2 нг/мл, во 2-й — 94,7 нг/мл. Больные в группах были сопоставимы по клинической стадии, распространенности заболевания и степени выраженности болевого синдрома. На фоне терапии препаратом Бусерелин-лонг у больных отмечено последовательное снижение средних значений ПСА с 105,2 нг/мл до 36,8 нг/мл через 2 мес, до 27,2 нг/мл через 4 мес и до 3,2 нг/мл через 6 мес. В группе пациентов, получавших лечение другими аналогами ЛГРГ, также отмечалась регрессия средних значений ПСА: с 94,7 нг/мл до 23,05 нг/мл через 2 мес, до 12,68 нг/мл через 4 мес и до 3,01 нг/мл через 6 мес. Также отмечено сокращение объема предстательной железы с $54,5 \text{ см}^3$ до $39,6 \text{ см}^3$ к 6 мес лечения (–27%). Средний объем предстательной железы у пациентов 2-й группы до начала терапии составил $62,7 \text{ см}^3$. После 6 мес лечения объем железы уменьшился на 30,2% и составил $43,8 \text{ см}^3$. В процессе проводимой терапии достигнуто снижение уровня тестостерона до кастрационных значений у пациентов обеих групп. В 1-й группе: с исходных 17,2 нг/мл до 2,02 нг/мл через 2 мес и 0,43 нг/мл через 4 мес лечения. Во 2-й группе произошло понижение среднего показателя тестостерона с 14,19 до 1,5 нг/мл через 2 мес и до 0,4 нг/мл через 4 мес лечения [29]. При проведении анализа перед применением препаратов у 28 пациентов (45,2%) отмечен болевой синдром. 34 пациента не нуждались в обезболивании. Нерегулярно принимали ненаркотические анальгетики

9 (14,5%) больных, 7 (11,3%) пациентов нуждались в постоянном использовании наркотических анальгетиков для снижения болевого синдрома и 12 (19,4%) пациентов постоянно принимали ненаркотические анальгетики. После 6 мес применения препаратов количество пациентов, не требующих приема анальгетиков, в обеих группах увеличилось на 3,2%. Побочные эффекты терапии были схожими в обеих группах больных и включали приливы и потливость, которые наблюдались с одинаковой частотой при

терапии препаратом Бусерелин-лонг и другими аналогами ЛГРГ. Таким образом, данное исследование продемонстрировало равную эффективность препарата Бусерелин-лонг по сравнению с другими аналогами ЛГРГ [29].

Итак, многочисленные исследования подтвердили эффективность и безопасность ГТ аналогами ЛГРГ у больных РПЖ. Препарат Бусерелин-лонг является равноэффективным и безопасным методом гормонального воздействия по сравнению с применением других аналогов ЛГРГ.

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред). Злокачественные новообразования в России в 2015 году: заболеваемость и смертность. М., 2016.
2. Huggins C, Huges CV. Studies on prostate cancer. The effect of castration. *Cancer Res.* 1941;385–402.
3. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20; 373 (8): 737–746. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747
4. Malkowicz SB. The role of diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer. *Urology.* 2001 Aug; 58 (2 Suppl 1): 108–113. DOI: 10.1016/S0090-4295 (01)01252-3
5. Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, Griffiths K. Comparison of LHRH analogue with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol.* 1991 May; 67 (5): 502–508.
6. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Гормональная терапия больных раком предстательной железы. *Онкоурология.* 2007; 3: 57–62.
7. Русаков И.Г., Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Гормональная терапия препаратом лейпрорелин (люкрин-депо®) у больных раком предстательной железы. *Онкоурология.* 2009; 3: 56–60.
8. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Воробьев Н.В., Калпинский А.С., Головащенко М.П., Франк Г.А., Андреева Ю.Ю. Частота и локализация метастазов в лимфатических узлах при выполнении радикальной простатэктомии и расширенной тазовой лимфаденэктомии у больных раком предстательной железы. *Онкоурология.* 2012; 1: 77–82.
9. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Расширенная тазовая лимфаденэктомия при хирургическом лечении рака предстательной железы. *Врач.* 2010; 11: 63–64.
10. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Аджьювантная гормональная терапия как метод радикального лечения у больных местно-распространенным раком предстательной железы. *Онкоурология.* 2007; 2: 61–63.
11. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией и адьювантная гормональная терапия у больных лимфогенно-диссеминированным раком предстательной железы. *Онкоурология.* 2011; 3: 118–121.
12. Ньюшко К.М., Алексеев Б.Я., Крашенинников А.А., Каприн А.Д. Хирургическое лечение больных раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования. *Онкоурология.* 2014; 2: 38–45.
13. Ньюшко К.М., Алексеев Б.Я. Гормональная терапия препаратом диферелин у больных раком предстательной железы. *Эффективная фармакотерапия.* 2010; 29: 36–40.
14. Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Калпинский А.С. Современные подходы к лекарственной терапии больных метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. *Фарматека.* 2014; 8 (281): 35–39.
15. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2012; 2: 100–102.
16. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Калпинский А.С., Каприн А.Д. Возможности и концепции лекарственной терапии больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. *РМЖ.* 2014; 22 (17): 1234–1238.
17. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Крашенинников А.А. Роль аналогов соматостатина в лечении больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. *Эффективная фармакотерапия.* 2013; 6: 32–37.
18. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Возможности применения абиратерона ацетата в гормональной терапии у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2012; 1: 70–72.
19. Быстров С.В., Ньюшко К.М., Алексеев Б.Я. Таутакс (доцетаксел) в лечении гормонорефрактерного рака предстательной железы. *Эффективная фармакотерапия.* 2011; 45: 16–21.
20. Seruga B, Tannock IF. Intermittent androgen blockade should be regarded as standard therapy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008 Oct; 5 (10): 574–576. DOI: 10.1038/ncponc1180
21. Labrie F, Belanger A, Dupont A, Luu-The V, Simard J, Labrie C. Science behind total androgen blockade: from gene to combination therapy. *Clin Invest Med.* 1993 Dec; 16 (6): 475–492.
22. Nagel R, Borgmann V, Al-Abadi H, Schmidt-Gollwitzer M. 1st clinical results of the treatment of locally advanced prostatic cancer with a powerful LH-RH analog: buserelin acetate. *J Urol (Paris).* 1983; 89 (9): 669–676.
23. Tolis G, Faure N, Koutsilieris M, Lemay A, Klioze S, Yakabow A, et al. Suppression of testicular steroidogenesis by the GnRH agonistic analogue Buserelin (HOE-766) in patients with prostatic cancer: studies in relation to dose and route of administration. *J Steroid Biochem.* 1983 Jul; 19 (1C): 995–998.
24. Williams G, Kerle D, Griffin S, Dunlop H, Bloom SR. Biodegradable polymer luteinising hormone releasing hormone analogue for prostatic cancer: use of a new peptide delivery system. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984 Dec 8; 289 (6458): 1580–1581.
25. Klijn JG, de Voogt HJ, Studer UE, Schröder FH, Sylvester R, De Pauw M. Short-term versus long-term addition of cyproterone acetate to buserelin therapy in comparison with orchiectomy in the treatment of metastatic prostate cancer. *European Organization for Research and Treatment of Cancer-Genitourinary Group. Cancer.* 1993 Dec 15; 72 (12 Suppl): 3858–3862.
26. de Voogt HJ, Studer U, Schröder FH, Klijn JG, de Pauw M, Sylvester R. Maximum androgen blockade using LHRH agonist buserelin in combination with short-term (two weeks) or long-term (continuous) cyproterone acetate is not superior to standard androgen deprivation in the treatment of advanced prostate cancer. Final analysis of EORTC GU Group Trial 30843. *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. Eur Urol.* 1998; 33 (2): 152–158.
27. Bruun E, Fridmøt-Møller C. The effect of Buserelin versus conventional antiandrogenic treatment in patients with T2–4NXM1 prostatic cancer. A prospective, randomized multicentre phase III trial. The «Danish Buserelin Study Group». *Scand J Urol Nephrol.* 1996 Aug; 30 (4): 291–297.
28. Aro J, Ruutu M, Juusela H, Hansson E, Permi J. Polyestradiol phosphate (160 mg/month) or LHRH analog (buserelin depot) in the treatment of locally advanced or metastasized prostatic cancer. The Finnprostate Group. *Ann Chir Gynaecol Suppl.* 1993; 206: 5–8.
29. Мишугин С.В., Мордовин А.А., Русаков И.Г. Бусерелин-лонг ФС в лечении распространенного рака предстательной железы. *Онкология. Журнал имени П.А. Герцена.* 2015; 4 (3): 24–27. DOI: 10.17116/onkolog20154324-27

References

1. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. (eds.). Malignant neoplasms in Russia in 2015. Moscow, 2016. (In Russian).
2. Huggins C, Huges CV. Studies on prostate cancer. The effect of castration. *Cancer Res.* 1941;385–402.
3. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20; 373 (8): 737–746. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747
4. Malkowicz SB. The role of diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer. *Urology.* 2001 Aug; 58 (2 Suppl 1): 108–113. DOI: 10.1016/S0090-4295 (01)01252-3
5. Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, Griffiths K. Comparison of LHRH analogue with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol.* 1991 May; 67 (5): 502–508.
6. Alekseyev BYa, Nyushko KM. Hormonal therapy for prostate cancer. *Cancer Urology.* 2007; 3: 57–62. (In Russian).
7. Rusakov IG, Alekseyev BYa, Nyushko KM. Hormonal therapy with leuporelin (Luprin-depot®) in patients with prostate cancer. *Cancer Urology.* 2009; 3: 56–60. (In Russian).
8. Alekseyev BYa, Nyushko KM, Vorobyev NV, Kalpinskiy AS, Golovashchenko MP, Frank GA, et al. The rate and site of lymph node metastases during radical prostatectomy and extended lymphadenectomy in patients with prostate cancer. *Cancer Urology.* 2012; 1: 77–82. (In Russian).
9. Alekseyev B, Nyushko K. Extended pelvic lymphadenectomy during surgical treatment for prostate cancer. *Vrach (The Doctor).* 2010; 11: 63–64. (In Russian).
10. Alekseyev BYa, Nyushko KM. Adjuvant hormonal therapy as radical treatment of locally advanced prostate cancer. *Cancer Urology.* 2007; 2: 61–63. (In Russian).
11. Alekseyev BYa, Nyushko KM. Radical prostatectomy with extended pelvic lymphadenectomy and adjuvant hormonal therapy in patients with lymphogenic disseminated prostate cancer. *Cancer Urology.* 2011; 3: 118–121. (In Russian).
12. Nyushko KM, Alekseyev BYa, Krashennnikov AA, Kaprin AD. Surgical treatment of patients with prostate cancer at high risk of progression. *Cancer Urology.* 2014; 2:38–45. (In Russian).
13. Nyushko K.M., Alekseyev B.Ya. Gormonal'naya terapiya preparatom diferelin u bol'nykh rakom predstatel'noi zhelezy. *Effective Pharmacotherapy.* 2010; 29: 36–40. (In Russian).
14. Kaprin AD, Alekseyev BYa, Nyushko KM, Kalpinskiy AS. Sovremennye podkhody k lekarstvennoi terapii bol'nykh metastaticheskimi kastratsionno-refraktornymi rakom predstatel'noi zhelezy. *Pharmateca.* 2014; 8 (281): 35–39. (In Russian).
15. Alekseyev Bla, Niushko KM. Role of somatostatin analogues in the treatment of patients with castration-refractory prostate cancer. *Zhurnal imeni P.A. Gerzena (P.A. Herzen Journal of Oncology).* 2012; 2: 100–102. (In Russian).
16. Alekseyev BYa, Nyushko KM, Kalpinskiy AS, Kaprin AD. Vozmozhnosti i kontseptsii lekarstvennoi terapii bol'nykh kastratsionno-refraktornymi rakom predstatel'noi zhelezy. *RMJ (Russian Medical Journal).* 2014; 22 (17): 1234–1238. (In Russian).
17. Alexeyev BYa, Nyushko KM, Krashennnikov AA. Somatostatin-analogs for the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Effective Pharmacotherapy.* 2013; 6: 32–37. (In Russian).
18. Alekseyev Bla, Niushko KM. Possibilities of using abiraterone acetate in hormonal therapy in castration-resistant prostate cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gerzena (P.A. Herzen Journal of Oncology).* 2012; 1: 70–72. (In Russian).
19. Bystrov SV, Nyushko KM, Alekseyev BYa. Tautaks (dotsetaxsel) v lechenii gormonorefraktnogo raka predstatel'noi zhelezy. *Effective Pharmacotherapy.* 2011; 45: 16–21. (In Russian).
20. Seruga B, Tannock IF. Intermittent androgen blockade should be regarded as standard therapy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008 Oct; 5 (10): 574–576. DOI: 10.1038/npcnc1180
21. Labrie F, Belanger A, Dupont A, Luu-The V, Simard J, Labrie C. Science behind total androgen blockade: from gene to combination therapy. *Clin Invest Med.* 1993 Dec; 16 (6): 475–492.
22. Nagel R, Borgmann V, Al-Abadi H, Schmidt-Gollwitzer M. 1st clinical results of the treatment of locally advanced prostatic cancer with a powerful LH-RH analog: buserelin acetate. *J Urol (Paris).* 1983; 89 (9): 669–676.
23. Tolis G, Faure N, Koutsilieris M, Lemay A, Klioze S, Yakabow A, et al. Suppression of testicular steroidogenesis by the GnRH agonistic analogue Buserelin (HOE-766) in patients with prostatic cancer: studies in relation to dose and route of administration. *J Steroid Biochem.* 1983 Jul; 19 (1C): 995–998.
24. Williams G, Kerle D, Griffin S, Dunlop H, Bloom SR. Biodegradable polymer luteinising hormone releasing hormone analogue for prostatic cancer: use of a new peptide delivery system. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984 Dec 8; 289 (6458): 1580–1581.
25. Klijn JG, de Voogt HJ, Studer UE, Schröder FH, Sylvester R, De Pauw M. Short-term versus long-term addition of cyproterone acetate to buserelin therapy in comparison with orchidectomy in the treatment of metastatic prostate cancer. *European Organization for Research and Treatment of Cancer-Genitourinary Group. Cancer.* 1993 Dec 15;72 (12 Suppl): 3858–3862.
26. de Voogt HJ, Studer U, Schröder FH, Klijn JG, de Pauw M, Sylvester R. Maximum androgen blockade using LHRH agonist buserelin in combination with short-term (two weeks) or long-term (continuous) cyproterone acetate is not superior to standard androgen deprivation in the treatment of advanced prostate cancer. Final analysis of EORTC GU Group Trial 30843. *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. Eur Urol.* 1998; 33 (2): 152–158.
27. Bruun E, Frimodt-Møller C. The effect of Buserelin versus conventional antiandrogenic treatment in patients with T2–4NXM1 prostatic cancer. A prospective, randomized multicentre phase III trial. The «Danish Buserelin Study Group». *Scand J Urol Nephrol.* 1996 Aug; 30 (4): 291–297.
28. Aro J, Ruutu M, Juusela H, Hansson E, Permi J. Polyestradiol phosphate (160 mg/month) or LHRH analog (buserelin depot) in the treatment of locally advanced or metastasized prostatic cancer. The Finnprostate Group. *Ann Chir Gynaecol Suppl.* 1993; 206: 5–8.
29. Mishugin SV, Mordovin AA, Rusakov IG. Buserelin-long PhC in the treatment of disseminated prostate cancer. *Zhurnal imeni P.A. Gerzena (P.A. Herzen Journal of Oncology).* 2015; 4 (3): 24–27. DOI: 10.17116/onkolog20154324-27 (In Russian).

Информация об авторах

Сафронова Екатерина Юрьевна, клинический ординатор отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

E-mail: safronova.mail@mail.ru

Крашенинников Алексей Артурович, к. м. н., научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Сергиенко Сергей Александрович, клинический ординатор отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

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>

Information about authors:

Ekaterina Y. Safronova, clinical intern of oncurological 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

Aleksey A. Krashennnikov, PhD, researcher of oncurological Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Sergei A. Sergienko, clinical intern of oncurological Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

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>

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КРИОХИРУРГИИ ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

В.В.Соколов, Д.В.Соколов, Л.В.Телегина, А.Л.Николаев, А.П.Кириухин, Ю.Л.Кудрявцева

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

В статье представлена история развития метода криохирургии от античности до настоящего времени, материалы клинического использования криохирургии при эндоскопической диагностике и лечении опухолей дыхательных путей на современном этапе, особенности современного оборудования для криохирургии. Также в статье представлен первый клинический опыт использования криорекализации при стенозирующих опухолях трахеобронхиального дерева в России при помощи медицинского аппарата последнего поколения ERBECRYO 2. Приведены три клинических примера криорекализации. Предварительные результаты клинических исследований свидетельствуют, что в сравнении с криохирургией на аппаратах более ранних версий криорекализация при помощи медицинского оборудования последнего поколения и новой модели криозонда является эффективным методом реканализации с целью восстановления проходимости дыхательных путей, который может быть использован в комбинации с электродеструкцией, аргонно-плазменной и лазерной коагуляцией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

криохирургия, криорекализация, криобиопсия, опухоли дыхательных путей

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Соколов В.В., Соколов Д.В., Телегина Л.В., Николаев А.Л., Кириухин А.П., Кудрявцева Ю.Л. Новые технологии в криохирургии при эндоскопическом лечении опухолей дыхательных путей. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(2): 29-36. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-4

Для корреспонденции

Соколов Виктор Викторович, д.м.н., профессор, заведующий эндоскопическим отделением МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства РФ
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; E-mail: profvvs@bk.ru

Информация о финансировании

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

NEW TECHNOLOGIES IN CRYOSURGERY ENDOSCOPIC TREATMENT OF TUMORS OF THE RESPIRATORY TRACT

V.V.Sokolov, D.V.Sokolov, L.V.Telegina, A.L.Nikolaev, A.P.Kirukhin, Yu.L.Kudryavtseva

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

The article presents the history of the development of the cryosurgery method from antiquity to the present day, materials of the clinical use of cryosurgery for endoscopic diagnosis and treatment of tumors of respiratory tract at the present stage, features of modern equipment for cryosurgery. Also the article presents the first clinical experience of using cryorecanalization in stenosing tumors of the tracheobronchial tree in Russia with the help of the medical device of the latest generation ERBECRYO 2. Three clinical examples of cryorecanalization are given. Preliminary results of clinical studies show that, in comparison with cryosurgery on older devices, cryorecanalization using the latest generation of medical equipment and a new cryosondond model is an effective method of recanalization to restore airway patency, which can be used in combination with electrodestruction, argon-plasma And laser coagulation.

KEYWORDS:

cryosurgery, cryocanalization, cryobiopsy, tumors of the respiratory tract

For citation:

Sokolov V.V., Sokolov D.V., Telegina L.V., Nikolaev A.L., Kirukhin A.P., Kudryavtseva Yu.L. New technologies in cryosurgery endoscopic treatment of tumors of the respiratory tract. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(2): 29-36. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-4

For correspondence:

Viktor V. Sokolov, MD, professor, head of endoscopy Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia; E-mail: profvvs@bk.ru

Information about funding

Funding sources do not exist.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

The article was received 04.04.2017, accepted for publication 13.06.2017

ИСТОРИЯ КРИОХИРУРГИИ

Первое применение холода в медицине для лечения инфицированных ран зарегистрировано в Древней Греции еще за 3500 лет до новой эры. Врачи древнего Египта, а позже Гиппократ, Гален, Цельс, Авиценна описали болеутоляющие и противовоспалительные свойства холода, который использовали для лечения при различных заболеваниях. В последующем Н. И. Пирогов с успехом использовал охлаждение для лечения ран. На Руси, как известно, давным-давно принято после горячей бани окунаться в ледяную купель или растираться снегом. В Европе к этой традиции долгое время относились как к чудачеству, и лишь вышедшее в 1886 г. сочинение баварского священника Себастьяна Кнейпа «Мое водолечение» в корне изменило прежнее отношение к лечебному эффекту холода: хождение босиком по мокрой траве, влажным камням, холодной воде, а также по свежему снегу названо самым естественным и простым средством как для закаливания, так и для лечения. Методики Кнейпа стали первым сводом правил холодовой терапии, не потерявших своей актуальности и сегодня. Достаточно напомнить, что после операций, родов, при лихорадочных состояниях или при травмах всегда назначается компресс со льдом [1].

В Англии в 1845 г. М. Faraday впервые описал применение смеси льда и соленой воды для лечения злокачественной опухоли кожи [2]. В 1851 г. успешное применение криотерапии описано James Arnott для лечения злокачественных опухолей наружных покровов [3], что приводило к уменьшению размера опухоли, снижению интенсивности болей и уменьшению кровоизлияний [4]. В дальнейшем J. Arnott разработал прибор, при помощи которого достигалась температура до -24°C . Изобретение было удостоено медали на Всемирной выставке в Лондоне в 1851 г. Используя свое изобретение, доктор J. Arnott пытался лечить рак молочной железы и кожи, опухоли матки, угри, невралгии, головные боли, использовал холод для кожной анестезии перед операциями.

В 1899 г. Campbell White сообщил об успешном использовании сжиженного газа как хладагента, в медицинской практике при лечении красной волчанки, опоясывающего лишая, мягкого шанкра, родимых пятен, бородавок, варикозных язв нижних конечностей, карбункулов, рака кожи [5].

В начале прошлого столетия William Pusey из Чикаго популяризировал использование сухого льда (или твердой углекислоты) вместо смеси соли и льда и с успехом применил криотерапию при «большом черном, покрытом волосами невусе» на коже лица у молодой девушки. Это была одна из первых демонстраций высокой чувствительности меланоцитов к холоду. В последующем W. Pusey выяснил, что при криовоздействии образование рубцов менее выражено, хотя и связывал это с регенерацией оставшихся эпидермальных клеток, а не со стойкостью коллагена к холоду [6].

После разработки в 1961 г. Irvin S. Cooper современного криохирургического аппарата началось активное применение криохирургии при онкологических заболеваниях внутренних органов [7]. Значительный вклад в понимание физиологии криовоздействия внес японский исследователь

Sajio Sumida и его ученики. К 1970 г. практика криохирургии в США (Dr. Neel и Dr. Anderson из клиники Mayo) составила более 8 тыс. наблюдений.

Большой вклад в криохирургию последних десятилетий внес доктор Nikolai N. Korpan из Австрии, который разработал и усовершенствовал криохирургические методики для лечения больных первичным и метастатическим раком печени, раком поджелудочной железы, молочной железы, кожи. В монографии «Basics of Cryosurgery» («Основы криохирургии»), опубликованной в 2001 г., дается всеобъемлющее описание принципа и результатов клинического применения криохирургии при лечении различных видов злокачественных новообразований [8].

В России первые попытки экспериментального исследования влияния низкой температуры на функциональное состояние клеток центральной нервной системы отражены в работах А. Д. Сперанского в 1935 г.: были изучены эффекты замораживания ткани коры головного мозга для лечения эпилепсии [9]. Родоначальниками криохирургии в клинике были профессор Э. И. Кандель и физик, академик А. И. Шальников. Почти одновременно с американским ученым I. S. Cooper Э. И. Кандель исследовал воздействие сверхнизкой температуры в нейрохирургии. В начале 1960-х гг. была создана целая серия криохирургических устройств и аппаратов для практического применения. В 1963–1970 гг. успешный опыт криохирургических вмешательств в гинекологии, проктологии, панкреатологии способствовал широкому распространению метода.

Исторически значимой была публикация Э. И. Канделя, Д. Р. Чирешкина и А. И. Шальникова об итогах развития и перспективах криохирургии [10]. Авторы разработок криохирургической техники и методик их клинического применения были удостоены Государственной премии СССР. В 1972 г. в Харькове был организован научно-исследовательский институт проблем криобиологии и криомедицины, что создало условия для дальнейшего развития этого направления.

Исследования по криобиологии и криомедицине проводятся в Российском онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина, где сформировалась наиболее значимая научная онкологическая школа криохирургии. Большая заслуга в этом принадлежит профессору А. И. Пачесу, его коллегам и ученикам.

Активное внедрение криохирургических методов при лечении опухолевой патологии легких началось еще в 1970-х гг. прошлого века, когда были проведены первые экспериментальные исследования на животных и пролечены первые больные. Одной из первых методик была криодеструкция опухолей легких с использованием жидкого азота. В 1975 г. D. R. Sanderson и соавт. опубликовали одно из первых клинических наблюдений применения криотерапии при эндоскопическом лечении центрального рака легкого [11]. Технически эндоскопическую криотерапию до середины 1990-х гг. осуществляли только посредством ригидной бронхоскопии [12, 13]. В последующем с совершенствованием оборудования стало возможно применять криохирургию и при гибкой фибробронхоскопии [14, 15].

Несмотря на то, что метод криотерапии известен очень давно, долгое время он не имел широкого распростране-

ния при эндоскопическом лечении опухолей дыхательных путей [16]. Это было связано с тем, что эффект криотерапии был отсрочен (5–10 дней), что ограничивало его использование при опухолевом стенозе дыхательных путей, вызывающем дыхательную недостаточность [17], и более популярным методом была лазерная хирургия с использованием ND: АИГ лазера. Интерес к криотерапии возрос в последнее время в связи с появлением криозондов нового поколения для гибких эндоскопов.

В настоящее время имеется ряд публикаций, демонстрирующих успех криохирургии при опухолевых стенозах дыхательных путей, вызывающих дыхательную недостаточность. В статье С. Schumann представлен клинический опыт лечения 225 пациентов, которым по экстренным показаниям была выполнена реканализация при помощи гибкого криозонда при опухолевом стенозе дыхательных путей. У 205 пациентов криореканализация была успешна [18]. По данным Hetzel и соавт. [19], общая эффективность криохирургии при стенозирующих опухолях дыхательных путей составила 83%: полная регрессия опухоли была получена в 61% (37/60), частичная — в 22% (13/60). Рестенозирование при опухолевом стенозе, по данным Hetzel и соавт. [19], составило 24,6% (14/57) через 10–24 нед после криореканализации. Jung и соавт. продемонстрировал успешный результат криореканализации у 75% больных раком легкого III и IV стадии [20].

Norpen и соавт. [21] продемонстрировали методику криодевитализации опухоли при использовании 3 циклов замораживания по 20 с до -80°C у 5 пациентов с местно-распространенным центральным раком легкого, у 4 — с карциномой *in situ* бронха, у 2 — с регионарными метастазами и у одного больного с гемангиомой. Повторный курс лечения был проведен через 1–2 нед. Общая эффективность составила 80%. Согласно исследованию Berotoletti и соавт. [22], после 3 циклов криодевитализации при температуре -70°C по поводу 18 типичных карциномов бронхов была достигнута полная регрессия опухоли со сроком наблюдения без рецидива в течение 44,4 мес. Лишь через 7 лет у 2 больных был зафиксирован рецидив опухоли (11,1%). Maiwand and Asimakopoulos [23] проводили по 2 цикла криодевитализации у 521 пациента с неоперабельным центральным раком легкого. Средняя продолжительность наблюдения составила 18 мес (от 4 до 84), средняя продолжительность жизни — 8,2 мес и зависела от стадии заболевания. Средний период выживаемости у пациентов со IIB стадией составил 15,1 мес, с IIIa стадией — 8,5 мес, с IIIB стадией — 9,0 мес и с IV стадией — 6,6 мес.

В 2011 г. Seon-Heui Lee проанализировал данные 15 клинических исследований, в которых описывался успешный опыт применения криохирургии при стенозирующих опухолевых стенозах дыхательных путей. Во всех исследованиях были представлены данные, подтверждающие безопасность данного метода лечения. В 10 из 15 клинических исследований были описаны возможные осложнения, такие как кровотечения, фибрилляция предсердий и одышка, которые возникали в 11,1% случаев и все были купированы консервативной терапией. По данным 5 исследований, смерть в течение 30 дней после процедуры

наступила в 7,1% случаев и была связана с кровотечением и острой дыхательной недостаточностью [24].

Отдельным направлением эндобронхиальной криохирургии, применяемой с диагностической целью, является криобиопсия (эндобронхиальная или трансbronхиальная). Основными показаниями для криобиопсии являются центральный рак легкого с эндобронхиальным ростом и интерстициальные заболевания легочной ткани [25, 26].

Криобиопсия позволяет осуществлять забор биологической ткани, сохраняя ее структуру для последующего гистологического и иммуногистохимического исследования, а также избежать повреждения ткани, свойственного традиционной биопсии, — раздавливания в процессе забора материала и последующая химическая фиксация [27, 28].

Крупных рандомизированных исследований, посвященных сравнению эффективности трансbronхиальной криобиопсии и традиционной трансbronхиальной биопсии, в настоящее время не существует. Тем не менее, в публикациях, основанных на сравнительно небольших сериях наблюдений, авторы отмечают высокую эффективность криобиопсии, позволяющей получать биоптаты в 3–4 раза большего объема, и низкую частоту осложнений (менее 5%) [26].

В 2016 г. Oormila Ganganah сравнил эффективность криобиопсии и классической эндобронхиальной биопсии при помощи щипцов. Было проанализировано 8 крупных рандомизированных проспективных и ретроспективных исследований, включающих исследование 916 пациентов. Критериями сравнения были размер получаемого образца, диагностическая ценность (морфологическая верификация) и степень кровотечения после биопсии. Результаты исследований показали, что эндобронхиальная и трансbronхиальная криобиопсии — более эффективные и безопасные методы при диагностике как интерстициальных заболеваний легочной ткани, так и опухолей дыхательных путей [29].

ПЕРВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

В эндоскопическом отделении МНИОИ им. П.А. Герцена за период с мая 2016 г. по декабрь 2016 г. эндоскопическая криохирургия была проведена у 7 пациентов в возрасте от 43 до 84 лет с различной опухолевой патологией дыхательных путей: рак трахеи (3), рак бифуркации трахеи (1), рецидив нейроэндокринной опухоли левого главного бронха (1), ангиосаркома легкого (1), инвертированная папиллома носа (1). Было проведено 25 сеансов криореканализации. За один сеанс криореканализации проводилось от 2–3 до 15–17 циклов криоэкстракции фрагментов опухоли. Размер удаленных фрагментов опухоли составлял от 5–6 до 9–15 мм в максимальном диаметре. В последующем фрагменты опухоли после удаления были направлены на морфологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования.

Был использован криохирургический медицинский аппарат ERBECRYO 2 (ООО «ЭРБЭ Электромедицин», Германия) с криозондом ERBECRYO 2 длиной 78 см и диаметром 2,3 мм. Работа данной медицинской установки основана на использовании эффекта Джоуля–Томсона, т.е. резкого охлаждения находящегося под высоким дав-

лением газа при протекании через узкий канал криозонда. В отличие от зондов старого поколения, для криодеструкции в новой модели имеется более прочный узкий канал для поступления газа с возможностью расширения поверхности зонда с целью усиления мощности замораживания, что позволяет выполнять фиксированную тракцию больших фрагментов ткани опухоли с исключением возможности отрыва и дислокации зонда. Гидрофильное пластиковое покрытие позволяет легко проводить зонд в рабочий канал гибкого бронхоскопа.

Продолжительность процедуры составляла от 20–30 до 60–70 мин ($35\text{--}40 \pm 15$ мин). Количество сеансов реканализации зависело от локализации и протяженности опухолевого стеноза. В основе криореканализации лежит идея преобразования богато васкуляризированной и содержащей большое количество жидкости опухолевой ткани в замороженный шарик на конце зонда с последующим извлечением ткани. Пограничная зона между замороженной опухолевой тканью и здоровой стенкой представляет мало васкуляризованную хрящевую ткань. В этой области происходит «обламывание» данного участка, предохраняя от повреждения здоровую ткань. Холод вызывает вазоконстрикцию и микротромбоз капилляров на границе криовоздействия. Именно эти свойства, вероятнее всего, препятствуют кровотечению [19].

При выполнении биопсии криозонд, проведенный через рабочий канал бронхоскопа, устанавливался на поверхности опухоли и затем внедрялся в опухоль на глубину 0,5–1,0 см. Далее в течение 5–20 с производилось замораживание опухолевой ткани вокруг концевой части зонда. В большинстве случаев удавалось визуально контролировать границы замороженной опухолевой ткани по глубине и визуализировать момент достижения эффекта заморозки до здоровой ткани. Сразу после достижения необходимого уровня замораживания опухолевой ткани проводилось извлечение бронхоскопа с криозондом вместе с частью опухоли. Описанный выше цикл повторялся до восстановления просвета трахеи и крупных бронхов в зоне опухолевого сужения. Скорость заморозки уменьшается в процессе повторных манипуляций, что обеспечивает дополнительную защиту окружающих здоровых тканей. При случайном замораживании хрящевых полуколец зонд невозможно извлечь, несмотря на прилагаемые усилия. Зонд легко извлекается сразу после окончания воздействия низких температур [19]. В отличие от лазерной реканализации с ее высокой энергией, криореканализацию можно выполнять у пациентов со стентами, не боясь их повреждения, и при высокой концентрации кислорода в дыхательных путях [30].

Клинический случай 1

Пациент С., 43 года. Анамнез заболевания: в феврале–марте 2016 г. пациент находился на обследовании в МНИОИ им. П.А. Герцена по поводу возникшего сухого кашля, эпизодов слабости, повышения температуры тела. По данным видеобронхоскопии была выявлена опухоль нижнедолевого бронха правого легкого. При дообследовании заподозрено метастатическое поражение левого

надпочечника. С целью восстановления просвета нижнедолевого бронха было проведено несколько сеансов электродеструкции опухоли. По данным гистологического исследования, в нижнедолевом бронхе справа была диагностирована муцинозная аденокарцинома G3. В последующем было рекомендовано проведение паллиативной полихимиотерапии (ПХТ). Первый курс ПХТ по схеме РТ (паклитаксел 300 мг + карбоплатин 450 мг) проведен 23.07.16 г. Через 3 мес после проведения ПХТ в связи с нарастающими одышкой, слабостью, пациент самостоятельно обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена, госпитализирован в отделение торакальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена. При дообследовании была выявлена опухоль, обтурирующая просвет правого главного бронха. Была рекомендована эндоскопическая операция с целью восстановления правого главного бронха. Под внутривенным наркозом (Пропофол 600 мг) 03.11.16 г. была выполнена реканализация правого главного бронха при помощи криоэкстракции: под визуальным контролем произведена интубация трахеи жестким бронхоскопом Фриделя № 12. Затем, под контролем видеозондоскопа, выполнена криоэкстракция экзофитной части опухоли правого главного бронха. Количество циклов — 12, время заморозки — 20 с, средний размер удаляемых кусочков — 9–15 мм. Удалено 2/3 экзофитной части опухоли, выступающей в просвет правого главного бронха. При проведении аппарата через зону опухолевого сужения правого главного бронха визуализирован просвет верхнедолевого бронха без признаков опухолевой инфильтрации. Просвет промежуточного бронха осмотреть не удалось из-за циркулярной опухолевой инфильтрации. Основание опухоли обработано при помощи АПК. Признаков активного кровотечения на момент окончания эндоскопической операции не отмечено. При гистологическом исследовании фрагментов удаленной опухоли из правого главного бронха диагностирована высокодифференцированная веретеноклеточная саркома.

Клинический случай 2

Пациент Г., 62 года. Анамнез заболевания: в августе–сентябре 2010 г. по поводу карциноида левого главного бронха в Ставропольском ООД был проведен курс дистанционной лучевой терапии (СОД 70 Гр). В ноябре 2016 г. при комплексном обследовании по месту жительства диагностирован рецидив опухоли со стенозом трахеи и обоих главных бронхов и развитием дыхательной недостаточности. Пациент был госпитализирован в отделение торакальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена для оказания экстренной медицинской помощи. Учитывая наличие кардиостимулятора, на первом этапе лечения было проведено 3 сеанса эндоскопической лазерной деструкции в сочетании с криоэкстракцией экзофитной части опухоли с восстановлением просвета нижней трети трахеи и правого главного бронха. В последующем было проведено 7 сеансов реканализации левого главного бронха при помощи криоэкстракции экзофитной части опухоли под контролем видеозондоскопа. Количество циклов за один сеанс криореканализации составило от 8 до 15, время заморозки — 20–25 сек, размер фрагментов — от 3 мм до 10 мм

в диаметре. Было удалено 2/3 экзофитной части опухоли, выступающей в просвет левого главного бронха. При проведении аппарата через зону опухолевого сужения левого главного бронха был визуализирован просвет верхнедольного бронха без признаков опухолевой инфильтрации. Основание опухоли было обработано при помощи аргонно-плазменной и лазерной коагуляции. Признаков активного кровотечения во время криореканализации не отмечено. При гистологическом исследовании биоптата из левого главного бронха диагностирован типичный карциноид.

Клинический случай 3

Больной М., 65 лет. Диагноз: рак бифуркации трахеи с поражением нижней трети трахеи и устьев обоих главных бронхов. Стеноз трахеи II ст. Морфологически верифицирован плоскоклеточный рак. Пациент поступил в МНИОИ им. П.А.Герцена с клинической картиной дыхательной недостаточности, с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, периодический кашель с отхождением вязкой мокроты, кровохарканье. При проведении бронхоскопии в нижней трети трахеи определялся проксимальный край экзофитного компонента крупно-бугристой опухоли на широком основании, расположенной преимущественно по задней стенке трахеи, протяженностью 2,5–3 см. Просвет трахеи сужен на 2/3. Опухоль переходила на гребень карины, задний треугольник карины и устья обоих главных бронхов по задне-медиальным скатам. Просветы главных бронхов сужены до 0,5 см, протяженность опухоли — 0,6–0,7 см. Дистальнее опухоли бронхи осмотрены до 5-го порядка — без выраженной опухолевой и воспалительной патологии. С целью реканализации просвета трахеи и главных бронхов выполнена эндоскопическая операция: проведено 6 циклов криодеструкции экзофитной части опухоли нижней 1/3 трахеи и обоих главных бронхов, диаметром 0,6 × 0,5 см, с последующей коагуляцией поверхности опухоли при помощи полупроводникового лазера Dornier и АПК. Просвет трахеи расширен до анатомической нормы, просвет главных бронхов расширен на 1/2 диаметра. Осложнений нет. При повторной бронхоскопии проведен дополнительный сеанс криореканализации:

по 2 цикла криореканализации в области устьев главных бронхов с последующей обработкой поверхности опухоли при помощи АПК. Просветы расширены до анатомической нормы. В последующем тактика лечения пациента обсуждена на межотделенческом консилиуме. Пациент был направлен для проведения лучевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В сравнении с криохирургией на аппаратах более ранних версий криореканализация при помощи медицинского аппарата последнего поколения ERBECRYO 2 (ООО «ЭРБЭ Электромедицин», Германия) и новой модели разработанного криозонда является эффективным методом реканализации с целью восстановления проходимости дыхательных путей, который может быть использован в комбинации с электродеструкцией, аргонно-плазменной и лазерной коагуляцией. Новая технология не требует большой продолжительности криодеструкции и последующего удаления некротизированной ткани. Замороженная ткань удаляется сразу же в процессе криовоздействия на конце зонда после термообработки.

Этот метод может быть использован у пациентов с опухолевыми стенозами трахеи и крупных бронхов для устранения дыхательной недостаточности. По данным литературы, криореканализация успешна в 83% наблюдений вне зависимости от локализации опухоли (трахея, главные, долевые или сегментарные бронхи). В отличие от других способов реканализации при опухолевых стенозах дыхательных путей, криореканализация относится к наиболее дешевым методам лечения и в настоящее время может быть выполнена с помощью гибких бронхоскопов. Современное оборудование для криохирургии позволяет проводить через гибкий бронхоскоп криобиопсию, криодеструкцию опухоли и криореканализацию суженного просвета трахеи и крупных бронхов при опухолевом стенозе [31].

В данной статье описан первый опыт использования криореканализации при стенозирующих опухолях бронхиального дерева в России при помощи медицинского аппарата последнего поколения ERBECRYO 2 (ООО «ЭРБЭ Электромедицин», Германия).

Список литературы

1. Ионкин Д. А., Кунгурцев С. В., Чжао А. В. Этапы развития криохирургии. Высокотехнологическая медицина. 2014; 1: 4–15.
2. Xu K. History of Cryosurgery. In: Xu K, Korpan NN, Niu L. Modern cryosurgery for cancer. World Scientific; 2012, pp. 3–27.
3. Arnott J. On the treatment of cancer by the regulated application of an anaesthetic temperature. London: Churchill; 1851.
4. Bird H. James Arnott, MD (Aberdeen), 1797–1883, a pioneer in refrigeration. Anaesthesia. 1949; 4:10–17.
5. White AC. Liquid air: its application in medicine and surgery. Med Rec. 1899; 56: 109–12.
6. Pusey W. The use of carbon dioxide snow in the treatment of naevi and other lesions of the skin. JAMA. 1935; 49: 1354–6.
7. Cooper IS. Cryogenic surgery. A new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissues. N Engl J Med. 1963; 263: 741–749.
8. Korpan NN. Pancreas cryosurgery. In: Korpan NN. ed. Basics of Cryosurgery. Wein NewYork: Springer-Verlag, 2001, pp. 151–154.
9. Сперанский А. Д. Элементы построения теории медицины. М.-Л.; 1935.
10. Кандель Э. И., Чирешкин Д. Р., Шальников А. И. Итоги развития криохирургии и перспективы дальнейших исследований. Вестник АН СССР. 1978; 3: 3–13.
11. Sanderson DR, Neel HB, Payne WS, Woolner LB. Cryotherapy for bronchogenic carcinoma: report of a case. Mayo Clin Proc. 1975; 50: 435–437.
12. Maiwand MO, Homasson JP. Cryotherapy for tracheobronchial disorders. Clin Chest Med. 1995; 16: 427.
13. Rodgers BM, Moazam F, Talbert JL. Endotracheal cryotherapy in the treatment of refractory airway strictures. Ann Thorac Surg. 1983; 35 (1): 52–57.
14. Mathur PN, Wolf KM, Busk MF, et al. Fiberoptic bronchoscopic cryotherapy in the management of tracheobronchial obstruction. Chest. 1996; 110: 718.
15. Schumann C, Hetzel M, Babiak AJ, Hetzel J, Merk T, Wibmer T, et al. Endobron-

chial tumor debulking with a flexible cryoprobe for immediate treatment of malignant stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Apr; 139 (4): 997–1000. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.06.023

16. Vergnon JM, Huber RM, Moghissi K. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. *Eur Respir J.* 2006; 28 (1): 200–218. DOI: 10.1183/09031936.06.00014006

17. Mathur PN, Wolf KM, Busk MF, Briete WM, Datzman, M. Fiberoptic bronchoscopic cryotherapy in the management of tracheobronchial obstruction. *Chest.* 1996; 110: 718–723.

18. Hetzel M, Babiak AJ, Hetzel J, Merk T, Wibmer T, Lepper PM, Krüger S. Endobronchial tumor debulking with a flexible cryoprobe for immediate treatment of malignant stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Apr; 139 (4): 997–1000. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.06.023

19. Hetzel M, Hetzel J, Schumann C, Marx N, Babiak A. Cryorecanalization: a new approach for the immediate management of acute airway obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 127 (5): 1427–143. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2003.12.032

20. Jung JY, Lee SY, Kim DH, et al. Clinical benefits and complications of cryotherapy in advanced lung cancer with central airway obstruction. *Tuberc Respir Dis.* 2008; 64: 272–277.

21. Noppen M, Meysman M, Van Herreweghe R, Lamote J, D'Haese J, Vincken W. Bronchoscopic cryotherapy: preliminary experience. *Acta Clin Belg.* 2001; 56 (2): 73–77. DOI: 10.1179/acb.2001.013

22. Bertoletti L, Elleuch R, Kaczmarek D, Jean-Francois R, Vergnon JM. Bronchoscopic cryotherapy treatment of isolated endoluminal typical carcinoid tumor. *Chest.* 2006; 130 (5): 1405–1411. DOI: 10.1378/chest.130.5.1405

23. Maiwand MO, Asimakopoulos G. Cryosurgery for lung cancer: clinical results and technical aspects. *Technol Cancer Res Treat.* 2004; 3 (2): 143–150. DOI: 10.1177/153303460400300207

References

1. Ionkin DA, Kungurtsev SV, Chzhao AV. Stages of cryosurgery development. *Vysokotekhnologicheskaya meditsina.* 2014; 1: 4–15. (In Russian).
2. Xu K. History of Cryosurgery. In: Xu K, Korpan NN, Niu L. *Modern cryosurgery for cancer.* World Scientific; 2012, pp. 3–27.
3. Arnott J. On the treatment of cancer by the regulated application of an anaesthetic temperature. London: Churchill; 1851.
4. Bird H. James Arnott, MD (Aberdeen), 1797–1883, a pioneer in refrigeration. *Anaesthesia* 1949; 4:10–17.
5. White AC. Liquid air: its application in medicine and surgery. *Med Rec.* 1899; 56: 109–12.
6. Pusey W. The use of carbon dioxide snow in the treatment of naevi and other lesions of the skin. *JAMA.* 1935; 49: 1354–6.
7. Cooper IS. Cryogenic surgery. A new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissues. *N Engl J Med.* 1963; 263: 741–749.
8. Korpan NN. Pancreas cryosurgery. In: Korpan NN. ed. *Basics of Cryosurgery.* Wein NewYork: Springer-Verlag, 2001, pp. 151–154.
9. Speranskii AD. Elementy postroeniya teorii meditsiny [Elements of the construction of the theory of medicine]. M.-L.; 1935. (In Russian).
10. Kandel' E. I., Chireskin D. R., Shal'nikov A. I. Itogi razvitiya kriokhirurgii i perspektivy dal'neishikh issledovaniy. *Vestnik AN SSSR.* 1978; 3: 3–13. (In Russian).
11. Sanderson DR, Neel HB, Payne WS, Woolner LB. Cryotherapy for bronchogenic carcinoma: report of a case. *Mayo Clin Proc.* 1975; 50: 435–437.
12. Maiwand MO, Homasson JP. Cryotherapy for tracheobronchial disorders. *Clin Chest Med.* 1995; 16: 427.
13. Rodgers BM, Moazam F, Talbert JL. Endotracheal cryotherapy in the treatment of refractory airway strictures. *Ann Thorac Surg.* 1983; 35 (1): 52–57.
14. Mathur PN, Wolf KM, Busk MF, et al. Fiberoptic bronchoscopic cryotherapy in the management of tracheobronchial obstruction. *Chest.* 1996; 110: 718.
15. Schumann C, Hetzel M, Babiak AJ, Hetzel J, Merk T, Wibmer T, et al. Endobron-

24. Lee SH, Choi WJ, Sung SW, Kim YK, Kim CH, Zo JI, Park KJ. Endoscopic cryotherapy of lung and bronchial tumors: a systematic review. *Korean J Intern Med.* 2011 Jun; 26 (2): 137–44. DOI: 10.3904/kjim.2011.26.2.137

25. Johansson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, Ryerson CJ. Diagnostic Yield and Complications of Transbronchial Lung Cryobiopsy for Interstitial Lung Disease. A Systematic Review and Metaanalysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Oct; 13 (10): 1828–1838. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201606-461SR

26. Pajares V, Puzo C, Castillo D, Lerma E, Montero MA, Ramos-Barbón D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology.* 2014 Aug; 19 (6): 900–6. DOI: 10.1111/resp.12322

27. Poletti V, Casoni GL, Gurioli C, Ryu JH, Tomassetti S. Lung cryobiopsies: a paradigm shift in diagnostic bronchoscopy? *Respirology.* 2014 Jul; 19 (5): 645–54. *Respirology.* 2014 Jul; 19 (5): 645–54. DOI: 10.1111/resp.12309

28. Tomic R, Podgaetz E, Andrade RS, Dincer HE. Cryotechnology in diagnosing and treating lung diseases. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2015 Jan; 22 (1): 76–84. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000103

29. Ganganah O, Guo SL, Chiniah M, Li YS. Efficacy and safety of cryobiopsy versus forceps biopsy for interstitial lung diseases and lung tumours: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2016 Jul; 21 (5): 834–41. DOI: 10.1111/resp.12770

30. Yilmaz A, Aktaş Z, Alici IO, Çağlar A, Sazak H, Ulus F. Cryorecanalization: keys to success. *Surg Endosc.* 2012 Oct; 26 (10): 2969–74. DOI: 10.1007/s00464-012-2260-1

31. Wang H, Zhang N, Li D, Tao M, Zhang J, Zou H, et al. Interventional Bronchoscopies for the Treatment of 112 Cases with Complex Malignant Central Airway Diseases Involved in Bifurcation. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2016 Dec 20; 19 (12): 854–858. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2016.12.08

chial tumor debulking with a flexible cryoprobe for immediate treatment of malignant stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Apr; 139 (4): 997–1000. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.06.023

16. Vergnon JM, Huber RM, Moghissi K. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. *Eur Respir J.* 2006; 28 (1): 200–218. DOI: 10.1183/09031936.06.00014006

17. Mathur PN, Wolf KM, Busk MF, Briete WM, Datzman, M. Fiberoptic bronchoscopic cryotherapy in the management of tracheobronchial obstruction. *Chest.* 1996; 110: 718–723.

18. Hetzel M, Babiak AJ, Hetzel J, Merk T, Wibmer T, Lepper PM, Krüger S. Endobronchial tumor debulking with a flexible cryoprobe for immediate treatment of malignant stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Apr; 139 (4): 997–1000. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.06.023

19. Hetzel M, Hetzel J, Schumann C, Marx N, Babiak A. Cryorecanalization: a new approach for the immediate management of acute airway obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 127 (5): 1427–143. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2003.12.032

20. Jung JY, Lee SY, Kim DH, et al. Clinical benefits and complications of cryotherapy in advanced lung cancer with central airway obstruction. *Tuberc Respir Dis.* 2008; 64: 272–277.

21. Noppen M, Meysman M, Van Herreweghe R, Lamote J, D'Haese J, Vincken W. Bronchoscopic cryotherapy: preliminary experience. *Acta Clin Belg.* 2001; 56 (2): 73–77. DOI: 10.1179/acb.2001.013

22. Bertoletti L, Elleuch R, Kaczmarek D, Jean-Francois R, Vergnon JM. Bronchoscopic cryotherapy treatment of isolated endoluminal typical carcinoid tumor. *Chest.* 2006; 130 (5): 1405–1411. DOI: 10.1378/chest.130.5.1405

23. Maiwand MO, Asimakopoulos G. Cryosurgery for lung cancer: clinical results and technical aspects. *Technol Cancer Res Treat.* 2004; 3 (2): 143–150. DOI: 10.1177/153303460400300207

24. Lee SH, Choi WJ, Sung SW, Kim YK, Kim CH, Zo JI, Park KJ. Endoscopic cryo-

- therapy of lung and bronchial tumors: a systematic review. *Korean J Intern Med.* 2011 Jun; 26 (2): 137–44. DOI: 10.3904/kjim.2011.26.2.137
25. Johansson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, Ryerson CJ. Diagnostic Yield and Complications of Transbronchial Lung Cryobiopsy for Interstitial Lung Disease. A Systematic Review and Metaanalysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Oct; 13 (10): 1828–1838. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201606–461SR
26. Pajares V, Puzo C, Castillo D, Lerma E, Montero MA, Ramos-Barbón D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology.* 2014 Aug; 19 (6): 900–6. DOI: 10.1111/resp.12322
27. Poletti V, Casoni GL, Gurioli C, Ryu JH, Tomassetti S. Lung cryobiopsies: a paradigm shift in diagnostic bronchoscopy? *Respirology.* 2014 Jul; 19 (5): 645–54. *Respirology.* 2014 Jul; 19 (5): 645–54. DOI: 10.1111/resp.12309
28. Tomic R, Podgaetz E, Andrade RS, Dincer HE. Cryotechnology in diagnosing and treating lung diseases. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2015 Jan; 22 (1): 76–84. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000103
29. Ganganah O, Guo SL, Chiniah M, Li YS. Efficacy and safety of cryobiopsy versus forceps biopsy for interstitial lung diseases and lung tumours: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2016 Jul; 21 (5): 834–41. DOI: 10.1111/resp.12770
30. Yilmaz A, Aktaş Z, Alici IO, Çağlar A, Sazak H, Ulus F. Cryorecanalization: keys to success. *Surg Endosc.* 2012 Oct; 26 (10): 2969–74. DOI: 10.1007/s00464–012–2260–1
31. Wang H, Zhang N, Li D, Tao M, Zhang J, Zou H, et al. Interventional Bronchoscopies for the Treatment of 112 Cases with Complex Malignant Central Airway Diseases Involved in Bifurcation. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2016 Dec 20; 19 (12): 854–858. DOI: 10.3779/j.issn.1009–3419.2016.12.08

Информация об авторах

Соколов Виктор Викторович, д.м.н., профессор, заведующий эндоскопическим отделением МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства РФ

Соколов Дмитрий Викторович, д.м.н., старший научный сотрудник эндоскопического отделения МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Телегина Лариса Валентиновна, к.м.н., старший научный сотрудник эндоскопического отделения МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Николаев Андрей Леонидович, к.м.н., научный сотрудник эндоскопического отделения МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Кирюхин Андрей Павлович, к.м.н., научный сотрудник эндоскопического отделения МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Кудрявцева Юлия Леонидовна, младший научный сотрудник эндоскопического отделения МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Information about authors:

Viktor V. Sokolov, MD, professor, head of endoscopy Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia

Dmitriy V. Sokolov, MD, senior researcher of endoscopy Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia

Larisa V. Telegina, PhD, senior researcher of endoscopy Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia

Andrey L. Nikolaev, PhD, researcher of endoscopy Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia

Andrey P. Kirukhin, PhD, researcher of endoscopy Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia

Yulia L. Kudryavtseva, junior researcher of endoscopy Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia

РОЛЬ ЭРИТРОПОЭТИНОВ В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

П.Г.Березин, В.В.Милованов, А.А.Иванников

ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер»,
392000, Россия, Тамбов, ул. Московская, д. 29В



РЕЗЮМЕ

Злокачественные новообразования — серьезное патологическое состояние как с точки зрения течения заболевания и необходимости проведения лечения, так и прогноза для жизни пациентов. Ухудшение качества жизни, социальная дезадаптация (снижение физической активности, смена места работы, повышение утомляемости и т. д.) являются осложнениями течения заболевания, вызванными развитием анемии, требующей жизненной необходимости ее коррекции.

В данной статье проведен анализ исследований эффективности рекомбинантного эритропоэтина — Эпоэтин-тета в лечении пациентов с NON-миелоидными опухолями и хронической почечной недостаточностью (ХПН) у онкологических больных. Продемонстрированы высокая эффективность и безопасность терапии препарата у данной категории пациентов. Даны рекомендации по оптимальной дозе препарата с целью получения наиболее выраженного клинического эффекта лечения, увеличение лечебной дозы препарата при недостаточном росте уровня гемоглобина на 100% и более позволяет осуществлять индивидуальный подход к коррекции анемии. Определена возможность применения его в рутинной клинической практике врача-онколога, а именно в амбулаторно-поликлинических условиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

Эпоэтин-тета, анемия, NON-миелоидные опухоли, ХПН, эффективность, качество жизни

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Березин П.Г., Милованов В.В., Иванников А.А. Роль эритропоэтинов в лечении анемии у онкологических больных. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(2): 37-42.
DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-5

Для корреспонденции

Березин Петр Георгиевич, врач-онкоуролог, заведующий консультативно-поликлиническим отделением ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер». Адрес: 392000, Россия, Тамбов, ул. Московская, д. 29В; E-mail: tambov-onco@bk.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3229-6884>

Информация о финансировании

Не сообщалось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

THE ROLE OF ERYTHROPOIETIN IN TREATMENT OF ANEMIA IN CANCER PATIENTS

P.G.Berezin, V.V.Milovanov, A.A.Ivannikov

Tambov Regional Oncology Clinical Dispensary, 29V Moskovskaya St., Tambov, 392000, Russia

ABSTRACT

Malignant neoplasms are a serious pathological condition, both in terms of the course of the disease and the need for treatment, and a prognosis for the life of patients. The deterioration in the quality of life, social disadaptation (reduced physical activity, job change, fatigue, etc.) is a complication of the course of the disease caused by the development of anemia, which requires a vital need for its correction.

This article analyzes the efficacy of recombinant erythropoietin — Epoetin-theta in the treatment of patients with NON — myeloid tumors and CRF (chronic renal failure) in cancer patients. The high efficacy and safety of drug therapy in this category of patients are demonstrated. Recommendations are given on the optimal dose of the drug in order to obtain the most pronounced clinical effect of treatment, increasing the therapeutic dose of the drug with an insufficient increase in the hemoglobin level by 100% or more allows an individual approach to the correction of anemia. The possibility of its application in routine clinical practice of the oncologist's doctor, namely in out-patient-polyclinic conditions, has been determined.

KEYWORDS:

Epoetin-theta, anemia, NON-myeloid tumors, chronic renal failure (CRF), efficacy, quality of life

For citation:

Berezin P.G., Milovanov V.V., Ivannikov A.A. The role of erythropoietin in treatment of anemia in cancer patients. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(2): 37-42.
DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-5

For correspondence:

Petr G. Berezin, oncurologist, Head of Consultative-Polyclinic Department, Tambov Regional Oncology Clinical Dispensary
Address: 29V Moskovskaya St., Tambov, 392000, Russia; E-mail: tambov-onco@bk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3229-6884>

Information about funding

Not reported.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

The article was received 20.04.2017, accepted for publication 13.06.2017

Несмотря на прогрессивные достижения в онкологии, анемия у больных, страдающих злокачественными новообразованиями, является серьезной и актуальной проблемой, требующей оптимального подхода к выбору лекарственных средств и методов для ее лечения. Анемия является наиболее частым осложнением злокачественного новообразования и определяется как снижение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов или уровня гематокрита в единице объема крови.

Из практических рекомендаций по лечению анемии у онкологических больных (Версия 2015 RUSSCO) следует, что анемия присутствует у 40% больных солидными новообразованиями, причем слабая степень анемии — в 30%, средняя — в 9% и тяжелая — в 1% случаев. Частота возникновения при раке легкого составляет 71%, онкогинекологических опухолях — 65%. К моменту установления диагноза «лимфома» анемия имеет место у 71,6% пациентов. Она также может быть следствием химиолучевого лечения и рассматривается как осложнение. Клиническими проявлениями анемии являются слабость, плохая переносимость физических нагрузок, недомогание, снижение социальной активности, т.е. ухудшение качества жизни. Среди причин, вызывающих анемию, следует отметить кровотечения, дефицит витаминов и железа, наличие метастазов в костях с поражением костного мозга, токсичность цитостатиков, почечную недостаточность. DeRienzo D. P. и соавт. (1990) показали, что от 50 до 70% случаев анемия развивается в результате гиперпродукции противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли и интерферон-гамма) при злокачественных опухолях приводящих к нарушению утилизации железа и разрушению эритроцитов.

Коррекция симптомов анемии определена приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 363 от 25.11.2002 г. и заключается не только в переливании донорской крови при острых кровопотерях (операция, травма) и снижении гематокрита до 25%, но и в назначении препаратов, стимулирующих эритропоэз, как альтернативном методе переливанию крови, особенно при хронических анемиях, вызванных онкологическим заболеванием и противоопухолевым лечением. Применение в клинической практике нового класса противоопухолевых препаратов (ингибиторы тирозинкиназ, неоангиогенеза и др.) вызывает стойкую ремиссию как первичной опухоли, так и ее осложнений, в том числе и при неоплазиях, резистентных к химиотерапии (рак почки, рак предстательной железы, рак легкого — особенно плоскоклеточная форма), что приводит к увеличению продолжительности жизни онкологических

больных и улучшению ее качества. Из Указа Президента РФ В.В. Путина от 2012 г. «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения по снижению смертности от злокачественных новообразований» следует, что совершенствование радикальных и паллиативных методов противоопухолевого лечения является одним из основных направлений реализации данной программы (выступление министра здравоохранения РФ В.И. Скворцовой на совещании государственных координаторов по борьбе с НИЗ. ВОЗ. Женева. 18 февраля 2016 г.). Клиническое течение злокачественных неоплазий в большинстве случаев сопровождается развитием анемии как вследствие лечения (химиотерапии), так и в результате нарушения ответа эритропоэтина как фактора, поддерживающего уровень гемоглобина ниже нормы, поэтому использование в лечении анемии стимуляторов эритропоэза представляется актуальным и востребованным. Одним из них является Эпоэтин-тета — препарат для метода коррекции анемии. Переливание донорской крови быстро компенсирует недостаток гемоглобина, этот метод относительно недорог, но отрицательной стороной является риск возникновения посттрансфузионных осложнений, к тому же в амбулаторных условиях он практически не применяется. Альтернативой данному методу является применение рекомбинантного эритропоэтина, стимулирующего в костном мозге пролиферацию эритроидного ростка кроветворения, представителем которого является Эпоэтин-тета.

Эпоэтин — препарат для лечения анемии у больных злокачественными опухолями немиелоидной природы, получающих химиотерапевтическое лечение.

Эритропоэтин — гликопротеин, поддерживающий жизнеспособность и пролиферацию кроветворных клеток. Является митозстимулирующим фактором образования эритроцитов, повышает выход ретикулоцитов из костного мозга [1]. Эпоэтин-тета идентичен по своему углеводному составу эндогенному эритропоэтину человека. Анемия у онкологических больных — патологическое состояние, сопровождающееся уменьшением количества эритроцитов, снижением уровня Hb (гемоглобина) крови ниже физиологической нормы (<12 г/дл) является отрицательным фактором прогноза выживаемости больных, что клинически сопровождается появлением слабости, снижающей показатели качества жизни пациента. По классификации ВОЗ и степени выраженности принято выделять легкую, умеренную, выраженную и угрожающую жизни анемию, совпадающую в цифровом выражении с градацией Национального института рака США. Нормальным уровнем гемоглобина считается 12 г/дл у женщин и 13 г/дл у мужчин

Таблица 1. Классификация анемии
Table 1. Classification of anemia

Выраженность анемии	ВОЗ, Hb, г/дл	NCI, Hb, г/дл
Норма	11>	норма
Легкая	9,5–10,9	10,0 – норма
Умеренная	8,0–9,4	8,0–10,0
Выраженная	6,5–7,9	6,5–7,9
Угрожающая жизни	<6,5	<6,5

(таблица 1).

В основе анемии при злокачественных опухолях лежит процесс, связанный с активацией опухолевыми клетками иммунной системы и воспалительных реакций, что приводит к увеличению концентрации фактора некроза опухоли, а высвобождающиеся цитокины негативно влияют на выработку эритропоэтина — ключевого гормона для эритропоэза [2, 3]. При этом медиаторы воспаления уменьшают время жизни эритроцитов со 120 дней (здорового человека) до 90–60 при анемии злокачественного новообразования [4]. Известно, что платиносодержащие химиотерапевтические препараты значительно снижают количество эритроцитов в крови за счет миелосупрессии — подавления синтеза эритропоэтина, вырабатываемого в почках, и именно этот путь развития анемии реализуется у пациентов, получающих химиолечение как противоопухолевую терапию. Исследование В. Coiffiet показало, что у 40% больных лимфомами к моменту установления диагноза имеется анемия ($Hb < 12$ г/дл), а к 4-му курсу химиотерапии этот показатель возрастает до 70% [5–8].

Следует помнить, что анемия у больных злокачественными новообразованиями может быть одним из первых осложнений течения злокачественного процесса. Более половины пациентов, страдающих раком легкого, уроонкологическими карциномами, нуждаются в переливании крови, а легкая или умеренная анемия встречается еще чаще [9].

Основными механизмами развития анемии у пациентов, страдающих поздней местно-распространенной и метастатической формой рака предстательной железы (РПЖ), является развитие одностороннего либо двустороннего уретерогидронефроза, приводящего, как правило, к развитию ХПН, которая, в свою очередь, может нарушить синтез эритропоэтина почками, что приводит к развитию анемии [10, 11]. У больных метастатическим РПЖ может иметь место комплекс этиологических факторов, приводящих к анемии, таких как метастатическое поражение костей и костного мозга и обструкция мочевых путей с формированием ХПН. В исследование SWOG 8894 проведен анализ 957 случаев метастатического РПЖ и выявлено, что анемия ($Hb < 12$ г/дл) на момент диагностики выявления заболевания имела место более чем у 50% пациентов [12].

Снижение уровня гемоглобина (анемия) характерно для большинства онкологических больных и может быть одним из первых симптомов, побуждающих клиницистов начать поиск опухоли.

ECAS 2001 — исследование частоты анемии у больных опухолями различной локализации, которое было проведено в Европе в 2001 г., позволило дать оценку результатам лечения более чем 15 тыс. пациентов из 750 клиник 24 стран Европы в течение 6-месячного периода наблюдения. Полученные данные демонстрируют высокую частоту данного осложнения. Анемия на момент включения в базу исследования отмечена у 35% пациентов с впервые выявленным злокачественным новообразованием, 63% пациентов, получающих противоопухолевое химиолечение, причем 77% больных этой группы получали препараты платины [13].

С целью изучения возможностей улучшения качества жизни пациентов со злокачественными опухолями в 1999 г. J.R. Skillings и соавт. провели исследование по изучению

частоты анемии, взаимосвязи с проводимым лечением и влияния на необходимость переливания крови. Исследование обнаружило следующие закономерности в отношении анемии и химиотерапии:

- химиотерапия приводит к снижению Hb крови при всех видах онкопатологии;
- низкий уровень Hb определяет большую потребность в гемотрансфузиях в последующем лечении;
- 12–18% пациентов нуждаются в переливании крови и ее компонентов при лечении анемии;
- использование платиносодержащих химиопрепаратов — значимый прогностический фактор развития анемии;
- уровень Hb ниже 12 г/дл — главный прогностический фактор развития анемии на фоне химиолечения [14].

Данные выводы нашли свое подтверждение в двух крупных анализах, проведенных британскими и французскими исследователями в 1999 и 2000 гг. В британском исследовании изучены результаты у 2719 больных, и было показано, что у 60% пациентов в процессе химиотерапии на основе платины наблюдалось снижение уровня гемоглобина < 12 г/дл, а 30% больным потребовалось переливание крови. Результаты лечения 1064 пациентов во Франции, получавших химиотерапию без производных платины, показали, что только 14,5% нуждались в переливании крови при проведении лечения [15].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

В 2013 г. Abdulaziz опубликовал данные исследования Xm01, где показал клиническую эффективность и безопасность Эпоэтина-тета. Клиническая эффективность оценивалась по сравнению с плацебо, безопасность — с точки зрения иммуногенности, тромбозмболии и смертности. Третья фаза исследования включала 223 больных с солидными опухолями, получающих платиносодержащую химиотерапию. Основные цели данного исследования — показать эффективность Эпоэтина-тета по отношению к группам получающих Эпоэтин-бета и плацебо, конечной точкой исследования являлся гемоглобин-ответ на проведение лечения. Из 223 больных 76 получали Эпоэтин-тета, 73 — эпоэтин-бета, 74 — плацебо. Было показано, что число пациентов с полным гемоглобин-ответом было выше в группе получающих Эпоэтин-тета (65,8%), чем в группе плацебо (20,3%). Значимых различий по сравнению с группой получающих эпоэтин-бета не было. Больше пациентов в группе получающих плацебо нуждались в переливании крови, чем в группе получающих Эпоэтин-тета.

За период наблюдения умерли 11 пациентов от прогрессирования основного заболевания. Причины смерти отношения к лечению не имеют [16].

Значимая клиническая эффективность Эпоэтин-тета в лечении анемии у онкологических больных, получающих химиотерапию на основе платины, была показана в анализе 186 пациентов, проведенном в центрах России и Германии в 2011 г. 95 больных получали Эпоэтин-тета 20 000 МЕ с увеличением дозы на 100% в течение 12 нед 1 раз в неделю, а 91 — плацебо. Полученные результаты — полный ответ (повышение уровня гемоглобина на 2 и более г/дл) достоверно выше в группе Эпоэтин-тета, чем в группе пла-

цебо (72,6% против 25,3%). В группе больных, получавших плацебо, значительно большему количеству пациентов потребовалось проведение гемотрансфузии (25,3% против 13%). Случаев токсичности препарата, требующих прерывания лечения, не отмечено [17].

Эффективность лечения симптоматической анемии у больных с ХПН показана в исследовании, включившем 284 пациентов. Ответ на терапию (повышение уровня гемоглобина выше 11 г/дл) в группе больных, получавших гемодиализ и терапию препаратом Эпоэтин-тета, составил 88,4%, а в группе Эпоэтин-бета — 86,2%. В когорте больных, не получавших гемодиализ, соответственно 89,4% и 81%. Время ответа на лечение было схожим: 56 дней в группе гемодиализа и 49 дней в группе больных, не получающих диализ. В этом же исследовании анализ результатов лечения 270 пациентов, находящихся на гемодиализе, и 288 больных, не получающих диализ, показал, что Эпоэтин-тета, применяемый с целью лечения симптоматической анемии в течение периода (от 4 до 15 мес), приводил к стабилизации уровня гемоглобина на базовом уровне.

Оценивая профиль безопасности у всех пациентов,

участвовавших в проведенных клинических испытаниях, следует отметить появление таких побочных эффектов терапии, как артериальная гипертензия, гриппоподобное состояние, головная боль, кожная реакция в виде сыпи, зуд, гиперемии на месте инъекции препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпоэтин-тета является эффективным и безопасным препаратом в лечении анемии у онкологических больных, получающих платиносодержащие химиопрепараты, начиная со стартовой дозы 20 000 МЕ еженедельно, а также у больных с ХПН. Представленный анализ исследований продемонстрировал целесообразность применения данного препарата в рутинной клинической практике врача-онколога. Терапия стимуляторами эритропоэза позволяет снизить потребность в переливании донорской крови и дает возможность применения его в амбулаторно-поликлинических условиях. Препарат удобен в использовании, побочные эффекты отмечаются редко и, как правило, не имеют клинического значения.

Список литературы

1. Krantz SB. Erythropoietin. Blood. 1991; 77 (3): 419–434.
2. Nowrousian MR, et al. Pathophysiology of Cancer-related anemia. In Smythe J. et al. (eds). Rh-erythropoietin in Cancer Supportive Treatment. New-York: Marcel Dekker, 1966, p.13–34.
3. Means RT Jr. Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine — mediated anemia. Cytokines Cell Mol Ther. 1995; 13 (3): 32–37.
4. Salvarani C, Casali B, Salvo D, Brunati C, Macchioni PL, Massai G, et al. The role of interleukine-1 erythropoietin and red cell bound immunoglobulins in the anemia of rheumatoid arthritis. CEIN Exprheumatol. 2000; 9: 241–246.
5. Canaparo R, Casale F, Muntoni E, Zara GP, Della Pepa C, Bero E, et al. Plasma erythropoietin concentrations in patients receiving intensive platinum or nonplatinum chemotherapy. Br J ClinPharmacol. 2000; 50 (2): 146–153.
6. Pivot X, Guardiola E, Etienne M, Thyss A, Foa C, Otto J, et al. An analysis of potential factors allowing an individual prediction of cisplatin-induced anemia. Eur J Cancer 2000; 36 (7): 852–857. DOI: 10.1016/S0959–8049 (00)00010–1
7. Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin — associated anemia: An erythropoietin deficiency syndrome. J Clin Invest. 1995; 95 (4): 1650–1659. DOI: 10.1172/JCI117840
8. Coiffet B. Anemia associated with non- platinum chemotherapy (CT) for Hodgkins lymphoma (NHL). Eur J Cancer. 1999; 35 (Suppl 4): S331 (abstr).
9. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J Nat Cancer Inst. 1999; 91 (19): 1616–1634.
10. Macdougall IC. Novel erythropoiesis-stimulating agents: a new era in anemia management. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Jan; 3 (1): 200–207. DOI: 10.2215/CJN.03840907

References

1. Krantz SB. Erythropoietin. Blood. 1991; 77 (3): 419–434.
2. Nowrousian MR, et al. Pathophysiology of Cancer-related anemia. In Smythe J. et al. (eds). Rh-erythropoietin in Cancer Supportive Treatment. New-York: Marcel Dekker, 1966, p.13–34.
3. Means RT Jr. Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine — mediated anemia. Cytokines Cell Mol Ther. 1995; 13 (3): 32–37.
4. Salvarani C, Casali B, Salvo D, Brunati C, Macchioni PL, Massai G, et al. The role of interleukine-1 erythropoietin and red cell bound immunoglobulins in the anemia of rheumatoid arthritis. CEIN Exprheumatol. 2000; 9: 241–246.

11. Бабичева ЛГ, Поддубная ИВ. Лечение анемии в онкологии: роль нового стимулятора эритропоэза Аранесп (дарбэпоэтин альфа). Современная онкология. 2007; 9 (3): 69–74.
12. Beer TM, Tangen CM, Bland LB, Thompson IM, Crawford ED. Prognostic value of anemia in newly diagnosed metastatic prostate cancer: a multivariate analysis of southwest oncology group study 8894. J Urol. 2004 Dec;172 (6 Pt 1):2213–7.
13. Ludwig H, Birgegard G, Barret-Lee P, et al. Prevalence and management of anemia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: results from the European Cancer anemia Survey (ECAS). Blood 2002 abstr 884.
14. Skillings JR, Rogers-Melamed I, Nabholz JM, Sawka C, Gwady-Sridhar F, Moquin JP, et al. An epidemiological review of red cell transfusions in Cancer chemotherapy. Cancer Prev Control. 1999 Jun; 3 (3): 207–212.
15. Barret-Lee PJ, Bailey NP, O'Brien ME, Wager E. Large-scale UK audit of blood transfusion requirements and anemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. Br J Cancer. 2000 Jan; 82 (1): 93–97. DOI: 10.1054/bjoc.1999.0883
16. Mohammed A, Bagalagel A, MacDonald K, Abraham I. Clinical efficacy and safety of XM01, a biosimilar recombinant human erythropoietin, in the management of anemia. Biosimilars. 2013; 3: 45–53. DOI: 10.2147/BS.S28709
17. Tjulandin SA, Bias P, Elsässer R, Gertz B, Kohler E, Buchner A. Epoetin Theta with a New Dosing Schedule in Anaemic Cancer Patients Receiving Nonplatinum-Based Chemotherapy: A Randomised Controlled Trial. Arch Drug Inf. 2011 Sep; 4 (3): 33–41. DOI: 10.1111/j.1753–5174.2011.00035.x

5. Canaparo R, Casale F, Muntoni E, Zara GP, Della Pepa C, Bero E, et al. Plasma erythropoietin concentrations in patients receiving intensive platinum or nonplatinum chemotherapy. Br J ClinPharmacol. 2000; 50 (2): 146–153.
6. Pivot X, Guardiola E, Etienne M, Thyss A, Foa C, Otto J, et al. An analysis of potential factors allowing an individual prediction of cisplatin-induced anemia. Eur J Cancer 2000; 36 (7): 852–857. DOI: 10.1016/S0959–8049 (00)00010–1
7. Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin — associated anemia: An erythropoietin deficiency syndrome. J Clin Invest. 1995; 95 (4): 1650–1659. DOI: 10.1172/JCI117840
8. Coiffet B. Anemia associated with non- platinum chemotherapy (CT) for Hodgkins

- lymphoma (NHL). *Eur J Cancer*. 1999; 35 (Suppl 4): S331 (abstr).
9. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91 (19): 1616–1634.
10. Macdougall IC. Novel erythropoiesis-stimulating agents: a new era in anemia management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jan; 3 (1): 200–2007. DOI: 10.2215/CJN.03840907
11. Babicheva LG, Poddubnaya IV. Lechenie anemii v onkologii: rol' novogo stimulyatora eritropoeza Aranesp (darbepoetin alfa). *Journal of Modern Oncology*. 2007; 9 (3): 69–74. (In Russian).
12. Beer TM, Tangen CM, Bland LB, Thompson IM, Crawford ED. Prognostic value of anemia in newly diagnosed metastatic prostate cancer: a multivariate analysis of southwest oncology group study 8894. *J Urol*. 2004 Dec; 172 (6 Pt 1): 2213–7.
13. Ludwig H, Birgegard G, Barret-Lee P, et al. Prevalence and management of anemia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: results from the European Cancer anemia Survey (ECAS). *Blood* 2002 abstr 884.
14. Skillings JR, Rogers-Melamed I, Nabholz JM, Sawka C, Gwadrý-Sridhar F, Moquin JP, et al. An epidemiological review of red cell transfusions in Cancer chemotherapy. *Cancer Prev Control*. 1999 Jun; 3 (3): 207–212.
15. Barrett-Lee PJ, Bailey NP, O'Brien ME, Wager E. Large-scale UK audit of blood transfusion requirements and anemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer*. 2000 Jan; 82 (1): 93–97. DOI: 10.1054/bjoc.1999.0883
16. Mohammed A, Bagalagel A, MacDonald K, Abraham I. Clinical efficacy and safety of XM01, a biosimilar recombinant human erythropoietin, in the management of anemia. *Biosimilars*. 2013; 3: 45–53. DOI: 10.2147/BS.S28709
17. Tjulandin SA, Bias P, Elsässer R, Gertz B, Kohler E, Buchner A. Epoetin Theta with a New Dosing Schedule in Anaemic Cancer Patients Receiving Nonplatinum-Based Chemotherapy: A Randomised Controlled Trial. *Arch Drug Inf*. 2011 Sep; 4 (3): 33–41. DOI: 10.1111/j.1753–5174.2011.00035.x

Информация об авторах

Березин Петр Георгиевич, врач-онкоуролог, заведующий консультативно-поликлиническим отделением ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер»

E-mail: tambov-onco@bk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3229-6884>

Милованов Владимир Васильевич, главный врач ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер». ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0123-5202>

Иванников Андрей Андреевич, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер». ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4580-1250>

Information about authors:

Petr G. Berezin, oncurologist, Head of Consultative-Polyclinic Department, Tambov Regional Oncology Clinical Dispensary. E-mail: tambov-onco@bk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3229-6884>

Vladimir V. Milovanov, Chief Physician, Tambov Regional Oncology Clinical Dispensary. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0123-5202>

Andrey A. Ivannikov, Deputy chief doctor on medical division, Tambov Regional Oncology Clinical Dispensary. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4580-1250>

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ НЕЙРОГЕННОГО ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

П.Г.Шварц¹, С.В.Попов², А.В.Бершадский¹

¹ ФГБНУ «Научный центр неврологии», 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Королева, д. 4



РЕЗЮМЕ

Нейрогенный гиперактивный мочевой пузырь в различных его клинических вариациях является характерным осложнением восстановительного и резидуального периодов ишемического инсульта, а также важным диагностическим критерием сосудистой деменции. Механизмы формирования отдельных симптомов, входящих в состав этого синдрома, обусловлены ишемическим повреждением корковых, подкорковых и стволовых (ядро Баррингтона) центров мочеиспускания и ассоциативных зон головного мозга, а также функциональным разобщением этих структур вследствие демиелинизации центральных проводников афферентных и эфферентных импульсов. В результате дефицита церебральных влияний (как тормозных, так и активирующих) происходит нарушение реализации рефлексов мочеиспускания (в том числе осуществляющих удержание мочи), осуществляющихся спинальными центрами (симпатическими, парасимпатическими и соматическими). В статье изложена новая концепция формирования синдрома гиперактивного мочевого пузыря, исходя из нарушения реализации 4 рефлексов мочеиспускания, обеспечивающих в норме удержание мочи и ответственных за функцию накопления мочевого пузыря. Впервые проанализированы основные точки приложения лекарственных средств антихолинергического и симпатомиметического действия в рефлексных мочеиспусканиях и описаны механизмы восстановления функции нижних мочевых путей у больных, страдающих острыми и хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

инсульт, сосудистая деменция, ядро Баррингтона, нейрогенный гиперактивный мочевой пузырь, рефлекс мочеиспускания, антихолинергические средства

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Шварц П.Г., Попов С.В., Бершадский А.В. Патопфизиология и принципы терапии нейрогенного гиперактивного мочевого пузыря у пациентов, перенесших нарушение мозгового кровообращения. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(2): 43-53. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-6

Для корреспонденции

Попов Сергей Витальевич, к.м.н., врач-уролог, заведующий отделом анализа деятельности и перспективных программ развития ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 249036, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Королева, д. 4; E-mail: servit77@yandex.ru

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

PATHOPHYSIOLOGY AND PRINCIPLES OF THERAPY OF A NEUROGENIC HYPERACTIVE URINARY BLADDER IN PATIENTS AFTER CEREBROVASCULAR ACCIDENT

P.G.Shchvartz¹, S.V.Popov², A.V.Bershadskiy¹

¹ Scientific Center of Neurology, 80 Volokolamskoe shosse, Moscow, 125367, Russia,

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

ABSTRACT

Neurogenic hyperactive bladder in different clinical variations is a characteristic complication of restorative and residual periods of ischemic stroke and an important diagnostic criterion in vascular dementia. Mechanisms of formation of individual symptoms included in this syndrome is due to ischemic damage to cortical, subcortical and brainstem (the nucleus of Barrington) centres of urination and associative areas of the brain, and the functional dissociation of these structures due to demyelination of the Central conductors of the afferent and efferent impulses. As a result of deficit of cerebral effects (such as brake and activating), is a violation of the implementation of the reflexes of urination (including carrying out continence), ongoing spinal (sympathetic, parasympathetic and somatic). The article presents a new concept of formation of the syndrome of hyperactive bladder on the basis of violations of the implementation of the 4 reflexes of urination, which provides the normal retention of urine and are responsible for the accumulation function of the bladder. First we analyzed the main point of application of drugs of anticholinergic and sympathomimetic actions in the reflexes of urination and mechanisms of restoration of function of the lower urinary tract in patients with acute and chronic vascular diseases of the brain.

KEYWORDS:

stroke, vascular dementia, Barrington s nucleus, neurogenic hyperactive bladder, reflexes of urination, anticholinergic drug

For citation:

Shchvartz P.G., Popov S.V., Bershadskiy A.V. Pathophysiology and principles of therapy of a neurogenic hyperactive urinary bladder in patients after cerebrovascular accident. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(2): 43-53. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-6

For correspondence:

Sergey V. Popov, PhD, urologist, head of the department for analysis of activities and prospective development programs, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 4 Koroleva St., Obninsk, Kaluga region, 249036, 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.

Синдром гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП), являясь одним из наиболее частых осложнений церебрально-го инсульта и сосудистой деменции, имеет сложный генез и включает симптомы, характерные для нарушения анализа афферентных и синтеза эфферентных импульсов в корковых и подкорковых зонах мозга, регулирующих мочеиспускание в норме. При этом нарушаются связи центров мочеиспускания головного мозга с исполнительными спинальными структурами, и, как следствие, возникают проблемы с проведением нервных импульсов в холинергических (императивное недержание мочи), опосредованных симпатических (поллакиурии) и нехолинергических (ноктурия — мелатонинергических, полиурия — система вазопрессина) системах. Императивное недержание мочи (ИНМ) является наиболее частым симптомом поражения головного мозга различной этиологии. До настоящего времени многие вопросы ранней диагностики и лечения этого осложнения остаются открытыми. Значительное количество экспериментальных исследований, проведенных за последние десятилетия, освобождено от психологического контекста и лишено возможности исследования ряда рефлексов, описание которых тесно связано с анализом ощущений живого объекта. Подобное описание расстройств чувствительности, к которым относится императивный характер позыва на мочеиспускание, а также факта выпадения уретральной чувствительности невозможно выяснить в экспериментальных исследованиях. Выяснение этих принципиально важных параметров мочеиспускания становится возможным лишь при общении с пациентом. Особенно информативными сбор анамнеза и анализ жалоб больного становятся при их сопоставлении с симптомами неврологического заболевания, предположительной локализацией патологического процесса (ядро Баррингтона и др.), происходящего в нервной системе, и его характеристиками (скорость развития клинической картины, цикличность прогрессирования, прогноз восстановления). По нашему мнению, наиболее значимым компонентом обследования больного является оценка рефлекторной деятельности, обеспечивающей слаженную и последовательную работу нижних мочевых путей (НМП). Ведущую роль в регуляции сократительной деятельности НМП отводят 12 рефлексам мочеиспускания, описанным в работах F. J. F. Barrington (1925), M. Kuru (1965) и D. T. Mahony (1977) [1–3]. Изучение изменений в системах 12 рефлексов мочеиспускания, происходящих при различных заболеваниях нервной системы, является приоритетным направлением в нейроурологии. Настоящая работа посвящена изучению

изменений в рефлекторной деятельности, регулирующей работу НМП при церебральном инсульте.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНМ

ИНМ является распространенным осложнением (проявлением) различных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) (табл. 1). Наиболее часто данные нарушения встречаются при заболеваниях головного мозга (церебральный инсульт, мультисистемная атрофия), значительно реже — при поражении спинного мозга. Сочетанное поражение различных отделов ЦНС (рассеянный склероз) также может приводить к развитию ИНМ, однако по мере прогрессирования процесса демиелинизации частота встречаемости этих нарушений значительно снижается, уступая место обструктивным и смешанным формам нарушения мочеиспускания.

Другим важным аспектом, определяющим частоту встречаемости ИНМ, является частота распространенности самого неврологического заболевания, развитие которого и привело к указанным нарушениям мочеиспускания. Наиболее распространенным заболеванием среди приведенных в таблице 1 является церебральный инсульт. Ежегодно в России выявляется около 450 тысяч новых случаев инсульта [10]. Церебральный инсульт входит в первую тройку заболеваний, приводящих к летальным исходам. Исследование POLYCLASS показало, что ИНМ является одним из 5 наиболее важных предикторов смертности от церебрального инсульта [5]. Как будет показано ниже, наиболее объективной причиной, объясняющей высокую корреляцию, описанную в этой работе, является заинтересованность ядра Баррингтона в удержании мочи и поражения этого ядра как причины развития ИНМ. Топография ядра Баррингтона, залегающего в Варолиевом мосту, объясняет причину летальности вследствие острой ишемии ткани головного мозга, а наличие ИНМ у больного указывает на «опасную» локализацию патологического процесса. К этому следует добавить, что ИНМ, по данным K. Brittan et al. (1999), является одной из наиболее частых причин суицидальных попыток, совершаемых больными в поздний восстановительный (3–6 мес) и резидуальный (1 год и далее) периоды ишемического инсульта [11].

Нейроанатомия и нейрофизиология удержания мочи

Мочеиспускание является сложным физиологическим актом, в реализации которого участвуют корковые, подкор-

Таблица 1. Распространенность императивного нейрогенного недержания мочи при наиболее распространенных заболеваниях головного мозга
Table 1. The prevalence of the imperative neurogenic urinary incontinence with the most common diseases of the brain

Неврологическое заболевание	Распространенность заболевания на 100 тыс. населения ¹	Распространенность императивного недержания мочи	Авторы
Рассеянный склероз	60	16%	Шварц П.Г., 2012 [4]
Детский церебральный паралич	250	33%	Goldfarb R.A., 2016 [5]
Церебральный инсульт	600	45–15%	Шварц П.Г., 2013 [6]
Болезнь Паркинсона, включая сосудистый паркинсонизм	200	12%	Araki I., 2000 [7]
Мультисистемная атрофия	3	97%	Kirchhof K. et al, 2003 [8]

¹Kurtzke J.F. (1982) с дополнениями [9].

ковые, стволовые, мозжечковые и спинальные специализированные центры (ядра Баррингтона, Шеррингтона — известные как сакральный центр мочеиспускания, и Онуфа), ассоциативные ядра (паравентрикулярное и др.), а также зоны головного мозга (передняя поясная извилина, центр Фёрстера-Клейста и т.д.), имеющие различные физиологические роли [4, 12–16].

Их слаженная работа обеспечивает реализацию эмоционального, эндокринного и нейрогенного уровней регуляции мочеиспускания. Говоря об иерархичности нервной регуляции мочеиспускания, следует понимать, что церебральные центры являются контролирующими и анализирующими, а спинальные — исполнительными.

Такое распределение функций среди участков ЦНС наиболее заметно при поражении отдельных ядер и ассоциативных зон при ишемии головного и спинного мозга. Так, если поражение головного мозга делает мочеиспускание неконтролируемым (непроизвольным), поражение спинного мозга приводит, как правило, к невозможности воспроизведения этого акта [17, 18]. На рисунке 1 показана топография основных участков головного мозга, поражение которых приводит к нарушениям мочеиспускания. Как видно из рисунка 1, среди церебральных представительства мочевого пузыря и его сфинктерного аппарата имеются доминантный центр (правый островок Рейля) и парные зоны, поражение которых приводит к обратимым нарушениям мочеиспускания. Ишемическое повреждение непарной (в функциональном плане) нижней фронтальной извилины необратимо и приводит к развитию стойкой дневной поллакиурии. В таблице 2 приведены данные о локализации

и функциях церебральных проекций мочевого пузыря, сфинктера уретры и тазового дна в норме и феноменологии их ишемического повреждения.

Как видно из таблицы 2, в основе механизмов нарушенного мочеиспускания, в том числе и ИНМ, лежат разнообразные эмоциональные, эндокринные и нервные механизмы. Для анализа изменений, происходящих в условиях острой и хронической ишемии (а также других патологических процессов), в регулирующих мочеиспускание отделах ЦНС в первую очередь целесообразно оценить состоятельность рефлексов. Выдающиеся физиологи XX в. F.J.F. Barrington (1925), M. Kuru (1965) и D.T. Mahony (1977) описали 12 рефлексов, каждый из которых реализует соответствующую фазу мочеиспускания. В основе феноменологии ИНМ лежат 4 симптома: императивный характер мочеиспускания, императивное недержание мочи, реже (при сопутствующей недостаточности лобного контроля вследствие ишемии) поллакиурия и невозможность сдержать начавшееся мочеиспускание. При анализе дефицита рефлекторной деятельности у пациентов с ИНМ, перенесших церебральный инсульт, нами были выделены 4 рефлекса, недостаточность которых воспроизводит у пациента полную клиническую картину исследуемых осложнений.

В таблице 3 представлены основные звенья (афферентные и эфферентные пути, аналитические центры), регулирующие удержание мочи, симптомы поражения исследуемых рефлексов, также механизмы действия и основные мишени наиболее часто назначаемых медикаментов, купирующих недержание мочи.

Корковые представительства

1. Центр Фёрстера-Клейста
2. Нижняя фронтальная извилина
3. Передняя поясная извилина
4. Островок Рейля

Подкорковые представительства

5. Таламус
6. Гипоталамус, паравентрикулярное ядро

Стволовые представительства

7. М-регион ядра Баррингтона
8. L-регион ядра Баррингтона
9. Околотоводное серое вещество

Мозжечок

10. Нижние ножки мозжечка
11. Кора полушарий и червь мозжечка

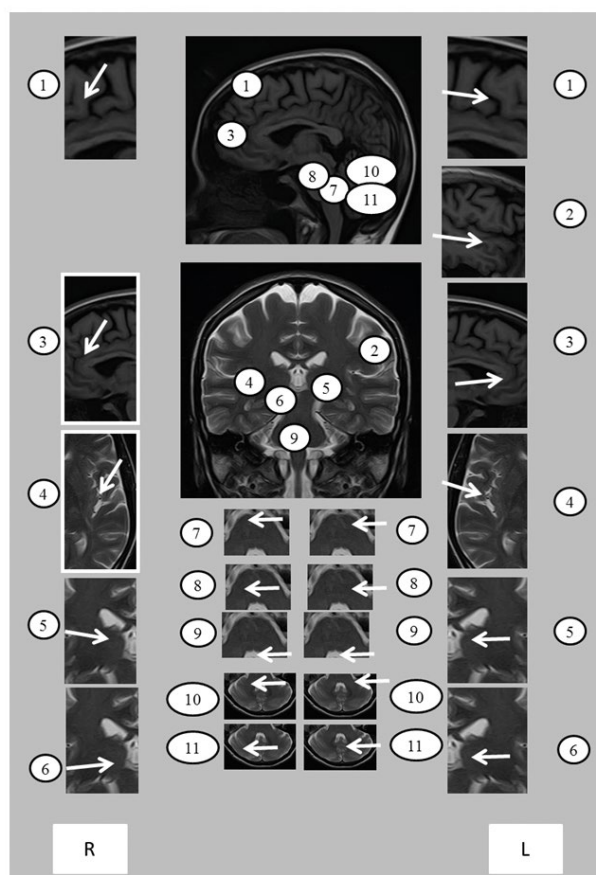


Рис. 1. Церебральные представительства мочевого пузыря и его сфинктерного аппарата. R – правое полушарие; L – левое полушарие. Белой рамкой выделен доминантный центр. Нижняя фронтальная извилина – непарный центр.

Fig. 1. Cerebral representation of the bladder and its sphincter apparatus. R – right hemisphere; L – left hemisphere. A dominant center is highlighted with a white border. The lower frontal gyrus is the unpaired center.

Как видно из таблицы 3, рефлекс мочеиспускания, участвующие в реализации удержания мочи, тесно связаны с различными структурами головного и спинного мозга, однако ключевым звеном в их реализации является ядро Баррингтона, расположенное в Варолиевом мосту. Будучи весьма сложноорганизованным центром, включающим холинергические, адренергические, ГАМК-ергические, опиоидные, кортикотропинчувствительные структуры, ядро Баррингтона (его М- и L-регионы) участвует в различных процессах адаптации организма, в том числе стрессорных реакциях, поддержании артериального давления (выработка центрального натрийуретического фактора) и др. Регулируя нормальное мочеиспускание, ядро участвует в анализе восходящих афферентных импульсов от вани-

лоидных рецепторов слизистой мочевого пузыря и передает их далее в левую нижнефронтальную извилину, где происходит анализ наполнения мочевого пузыря. Также на стволовом уровне происходит анализ данных, приходящих из мозжечка и нисходящих эфферентных импульсов от Островка Рейля (моторный корковый центр мочевого пузыря), паравентрикулярного ядра гипоталамуса (лимбическая система) и *locus coeruleus* (симпатическая система). Нисходящие проекции ядра представлены как СЦМ, так и ядром Онуфа, что объясняет участие стволового центра мочеиспускания в парасимпатических и соматических реакциях. Зачастую ядро Баррингтона становится мишенью так называемых «немых лакунарных инфарктов», проявлением которых является внезапно возникшее

Таблица 2. Локализация и функция церебральных проекций мочевого пузыря и тазового дна в норме и феноменология их ишемического повреждения
Table 2. Localization and function of the cerebral projections of the bladder and pelvic bottom in normal and phenomenology of their ischemic damage

Центр/зона головного мозга	Участие центра в регуляции мочеиспускания в норме	Симптоматика ишемического повреждения центра	Механизм развития нарушенного мочеиспускания
Корковые представительства			
Центр Фёрстера-Клейста	Корковая проекция ядра Онуфа	Невозможность расслабить мышцы промежности и начать мочеиспускание	Недостаточность пирамидных влияний на мышцы тазового дна
Передняя поясная извилина	Воспроизведение позыва на мочеиспускание	Императивный характер позыва на мочеиспускание	Гиперактивация лимбической системы
Нижняя фронтальная извилина	Анализ наполнения мочевого пузыря	Дневная поллакиурия	Снижение порога наполнения мочевого пузыря, гиперестезия
Островок Рейля	Моторная зона мочевого пузыря	Затрудненное мочеиспускание с напряжением брюшного пресса для инициации мочеиспускания	Снижение сократительной активности детрузора в первую фазу сокращения
Подкорковые ядра			
Таламус	Анализ и обработка восходящих и нисходящих импульсов между ядром Баррингтона и лобной долей	Задержка мочи, уменьшение выраженности позыва к мочеиспусканию	Гипосенсорная, гипомоторная форма вследствие нарушения анализа афферентных и эфферентных импульсов
Паравентрикулярное ядро гипоталамуса	Выработка аргинин-вазопрессина, мелатонина, кортикотропин-рилизинг фактора гормона	Ноктурия, ночная полиурия, недержание мочи (?)	Нарушение формирования стадий сна, нарушение водно-электролитного баланса, расторможение сакрального парасимпатического центра мочеиспускания
Мозжечок			
Нижние ножки	Поддержание позы при мочеиспускании стоя (у мужчин)	Невозможность мочеиспускания в положении стоя	Невозможность воспроизвести половой рефлекс, связанный с «меткой территории»
Червь/кора мозжечка	Ощущение наполнения мочевого пузыря (переполнения)	Ощущение наполнения мочевого пузыря в виде «распирания»	Нарушение анализа афферентных импульсов
Варолиев мост			
Околотовпроводное серое вещество	Регуляция работы ядер ствола мозга	ИНМ – 36%; острая задержка мочи – 64%	Нарушение распределения нисходящих эфферентных импульсов из островка и гипоталамуса
Ядро Баррингтона, М-регион	Нисходящий контроль (торможение) над сакральным центром мочеиспускания, передача афферентных импульсов от мочевого пузыря к лобной доле	ИНМ – 78%; острая задержка мочи – 22%	Гибель клеток ядра, чувствительных к кортикотропину, приводит к потере нисходящего контроля над сакральным центром мочеиспускания (СЦМ). Автоматизм работы СЦМ приводит к императивному недержанию мочи за счет непроизвольного сокращения детрузора
Ядро Баррингтона, L-регион	Нисходящий контроль над симпатическими вставочными интернейронами грудного отдела спинного мозга	Поллакиурия, сфинктерное недержание мочи	Уменьшение функциональной емкости мочевого пузыря обусловлено уменьшением симпатических влияний на мочевой пузырь (β3-рецепторы) приводит к учащению мочеиспускания. Недостаточность сфинктерного аппарата обусловлена снижением контроля в системе α1-адренорецепторов шейки мочевого пузыря и уретры.

ИНМ и ИНК (без дополнительной неврологической симптоматики) и мультисистемной атрофии типа А (синдром Shy-Drager) при котором отмечается дерегенерация пула клеток, чувствительных к кортикотропин-рилизинг-фактор гормону. В последнем случае ортостатические реакции, обусловленные дегенерацией *locus coeruleus*, появляются лишь 3–6 мес спустя, вслед за ИНМ.

Несмотря на тот факт, что ИНМ являются характерным симптомом поражения ядра Баррингтона, у конкретного пациента не всегда удается выявить все 4 симптома, т.к. каждый из них указывает на нарушения в системе разных рефлексов. Другой стороной этого факта является ограниченная эффективность монотерапии ИНМ антихолинэргическими, симпатомиметическими и др. средствами. Причина данного априорного ограничения монотерапии лежит в различиях рецепторного аппарата 4 рефлексов, позволяющих удерживать мочу (табл. 3).

ФЕНОМЕНОЛОГИЯ И ДИНАМИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ИНМ В ПЕРВЫЙ ГОД ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

Учитывая роль ядра Баррингтона в формировании восходящих и нисходящих (афферентных и эфферентных) импульсов между корковыми проекциями и периферическими представительствами в нижних мочевых путях и прямой кишке, своевременное выявление ИНМ приобретает особую диагностическую важность при оценке неврологического статуса у больных, страдающих заболеваниями центральной нервной системы (в том числе церебральным инсультом) [19, 20].

Нейроурологические проявления ИНМ. По мнению К. Brittan et al. (1999) и П.Г. Шварца (2013), в раннем восстановительном периоде церебрального инсульта частота встречаемости острой задержки мочи заметно уменьша-

Таблица 3. Рефлексы, участвующие в удержании мочи, феноменология и вероятный механизм действия лекарственных средств, используемых для терапии ИНМ (названия рефлексов по работам Barrington F.J.F. (1925), Kuru M. (1965) и Mahony D.T. (1977) с дополнениями авторов статьи) [1–3]
Table 3. Reflexes involved in retention of urine, phenomenology and possible mechanism of action of drugs used for the treatment of IUI (names of reflexes in the work of Barrington F.J.F. (1925), Kuru M. (1965), and Mahony D.T. (1977) with additions by the authors) [1–3]

Название рефлекса	Активирующее влияние	Афферентные пути	Эфферентные пути	Локализация рефлекторных центров	Патофизиологический механизм нарушения мочеиспускания	Клиническое проявление нарушенного рефлекса	Лекарственное средство
Рефлексы удержания мочи							
Детрузорингибирующий рефлекс (симпатический)	Ослабление мышечного напряжения детрузора	Тазовые нервы (<i>n. pelvici</i>)	Гипогастральные нервы (<i>n. hypogastrici</i>)	L-регион ядра Баррингтона; тораколюмбальный отдел спинного мозга (Th11-L2); симпатический ствол	Нарушение расслабления детрузора за счет дефицита нисходящего прессорного контроля ядра Баррингтона (L-регион) над симпатическими структурами спинного мозга и нарушение анализа афферентных импульсов, поступающих из ядра Баррингтона в нижнефронтальную извилину (при наличии лейкоареоза)	Учащение мочеиспускания	Мидодрин – агонист α 1-адренорецепторов уретры и β 3-адренорецепторов детрузора; мирабегрон – агонист β 3-адренорецепторов детрузора; тибяльная нейромодуляция
Промежностный рефлекс, тормозящий детрузор	Сокращение мышц тазового дна и промежности	Срамные нервы (<i>n. pudendi</i>)	Тазовые нервы (<i>n. pelvici</i>)	Ядро Онуфа; центр Ферстера-Клейста; М-регион ядра Баррингтона; сакральный центр мочеиспускания и дефекации – СЦМ (Шеррингтона)	Невозможность произвольного сокращения мышц промежности и, опосредованно, расслабления детрузора вследствие нарушения афферентного звена	Невозможность произвольно сдерживать ИНМ при сильном позыве к мочеиспусканию	Антихолинэргические средства, действующие в системе никотиновых рецепторов (пиридостигмин); пудендальная электростимуляция
Уретро-сфинктерный охраняющий рефлекс	Напряжение мышц треугольника Льева	Срамные нервы (<i>n. pudendi</i>)	Срамные нервы (<i>n. pudendi</i>)	Ядра Онуфа; L-регион ядра Баррингтона	Несостоятельность прессорного контроля ядра Баррингтона (L-регион) над симпатическими структурами спинного мозга	Невозможность остановить начавшееся мочеиспускание	Антихолинэргические средства – блок М3-рецепторов; мидодрин – агонист α 1-адренорецепторов уретры и β 3-адренорецепторов детрузора
Рефлексы начала мочеиспускания							
Детрузорный рефлекс, тормозящий сокращение уретры	Возрастание мышечного тонуса детрузора	Тазовые нервы (<i>n. pelvici</i>)	Тазовые нервы (<i>n. pelvici</i>)	Сакральный центр мочеиспускания и дефекации (СЦМ, Шеррингтона)	Гиперактивация рефлекса из-за несостоятельности прессорного контроля ядра Баррингтона (М-регион)	Императивное недержание мочи	Антихолинэргические средства – блок М3-рецепторов; Баклосан – агонист ГАМК _B рецепторов СЦМ-блокада центра

ется, и на первое место выходят императивные расстройства мочеиспускания в виде недержания мочи (47%) и поллакиурии (дневной и ночной — 11%). В последующие периоды церебрального инсульта в клинической картине расстройств мочеиспускания преобладают поллакиурия (55%) и ИНМ (31%) [6, 11]. Динамика в сторону уменьшения обструктивных и увеличения ирритативных расстройств в течение всего периода реабилитации (вплоть до резидуального периода) указывает на различия в возможности к адаптации активирующих центров по отношению к прессорным, что, в свою очередь, указывает на особенности нейропластичности стволовых, подкорковых и корковых центров мочеиспускания и их возможную функциональную и/или анатомическую асимметрию.

Нейроурологические проявления ИИ на фоне хронической ишемии головного мозга. При анализе симптомов, выявленных у больных церебральным инсультом на фоне хронического сосудистого заболевания головного мозга (ХСЗГМ), зачастую предшествующего развитию острой ишемии, отмечены большое разнообразие и преобладание обструктивных симптомов в острый и ранний восстановительный периоды над ирритативными. Кроме того, по данным анамнеза 94% больных, перенесших церебральный инсульт на фоне ХСЗГМ ранее (до инсульта), имели ирритативную симптоматику в виде ИНМ (преимущественно больные с мультиинфарктной деменцией) или ГАМП без недержания мочи (больные с преимущественным лейкоареозом). Как правило, эта категория больных (мужская когорта) ошибочно попадает в поле зрения уролога с диагнозом «аденома простаты» (ДГПЖ) и подвергается оперативному лечению с характерными послеоперационными осложнениями в виде ИНМ [21, 22].

Чувствительные расстройства. Поражение левой лобной доли, по нашим наблюдениям, сопровождается развитием императивных позывов на мочеиспускания и дефекации (нижняя фронтальная извилина). Этот «гиперсенсорный симптом» прогрессировал по мере приближения к резидуальному периоду церебрального инсульта. Вероятно, хроническое симметричное поражение белого вещества лобных долей при ХСЗГМ (передний лейкоареоз) явилось причиной адаптации больных и более выраженных процессов реорганизации чувствительной функции по сравнению с пациентами, перенесшими кардиоэмболический инсульт.

Моторные расстройства. Анализ встречаемости моторных расстройств (повышенного и пониженного тонуса мочевого пузыря и прямой кишки) в различные периоды ИИ выявил значительное повышение частоты встречаемости повышенного тонуса мочевого пузыря ко второму месяцу от начала заболевания, а затем резкое снижение симптомов нарушения сократительной активности детрузора.

Поведенческие реакции. В ответ на развитие СНМП у пациентов вторично развивались поведенческие реакции. В первую очередь, больные, страдающие императивными расстройствами (ИНМ и ИНК), использовали гигиенические прокладки. У больных с ИНМ частота использования средств личной гигиены уменьшалась по мере снижения выраженности симптоматики.

Начальные изменения нарушений мочеиспускания вследствие хронической ишемии мозга при ХСЗГМ, наблюдаемые до церебрального инсульта

Особенности течения процессов хронической ишемии головного мозга находят свое отражение в динамике развития нейроурологической симптоматики. В первую очередь это относится к скорости нарастания неврологического дефицита, что проявляется степенью выраженности расстройств мочеиспускания. Нейроанатомия процесса ишемии определяет последовательность возникновения симптома как отражения локализации повреждения. Нарушения мочеиспускания у пациентов с лакунарными инфарктами появлялись внезапно (в один день) и в определенной очередности отдельных симптомов, составляющих синдром ГАМП:

(1) Ноктурия → (2) Императивные позывы на мочеиспускание → (3) Ночная полиурия → (4) ИНМ → (5) Поллакиурия.

Описанная последовательность повторялась у 85% больных, у 15% симптомы возникали в другой последовательности, что объяснялось, вероятно, асимметрией поражения головного мозга лакунарными инфарктами [6].

Анализ зон локализации ишемического повреждения головного мозга у этих больных позволил связать последовательность развития симптомов с конкретными центрами мочеиспускания:

Паравентрикулярное ядро гипоталамуса → Поясная извилина → Медиальная преоптическая область → Ядро Баррингтона → Нижняя фронтальная извилина [6].

Характерной особенностью возникновения симптомов нижних мочевых путей (СНМП) при лакунарных инфарктах (поражение серого вещества подкорковых ганглиев) и ствола мозга является внезапное их появление на фоне нормального мочеиспускания. В частности, ноктурия при паравентрикулярной локализации очага ишемии в виде 2 или 3 мочеиспусканий за ночь появляется неожиданно для больного и в дальнейшем отмечается каждую ночь в строгом количественном эквиваленте. Это относится и к другим проявлениям синдрома ГАМП. Из поведенческих симптомов преобладает использование гигиенических прокладок и контрольное мочеиспускание «на дорожку». Преобладание поведенческих и моторных симптомов указывало на повреждение преимущественно серого вещества коры больших полушарий, подкорковых ганглиев и ядра Баррингтона.

Напротив, при лейкоареозе (поражение белого вещества) СНМП появляются постепенно и неуклонно прогрессируют. Преобладают чувствительные расстройства, больные ограничивают питьевой режим.

Была отмечена закономерность развития отдельных симптомов, составляющих синдром ГАМП при преимущественном поражении белого вещества мозга:

(1) Поллакиурия → (2) Императивные позывы на мочеиспускание → (3) Ноктурия → (4) Императивное недержание мочи.

Ночная полиурия при лейкоареозе практически не отмечается, что можно объяснить особенностями кровоснабжения медиальной преоптической области [6].

Описанная последовательность повторяется у 96% больных, у 4% симптомы возникают в другой последовательности.

Анализ зон локализации лейкоареоза позволил связать последовательность развития симптомов с десинхронизацией корковых, подкорковых и стволовых центров мочеиспускания:

Нижняя фронтальная извилина → Поясная извилина → Паравентрикулярное ядро гипоталамуса → Ядро Баррингтона [6].

Характерной особенностью возникновения СНМП при лейкоареозе является постепенное их появление на фоне нарастающей ирритативной симптоматики. В частности, поллакиурия, наблюдаемая в начальных проявлениях заболевания, дополняется ноктурией при паравентрикулярной локализации сосудистой демиелинизации в виде 1–2–3 мочеиспусканий за ночь, которые присоединяются последовательно и прогрессивно. Таким образом, в основе развития ИНМ у пациентов, перенесших церебральный инсульт, лежат 3 механизма, представленные на рисунке 2.

Как видно из рисунка 2, **первый механизм ИНМ** реализуется в фазу накопления мочи. Нарушения в системе уретро-сфинктерного охраняющего рефлекса приводят к уменьшению среднеэффективного объема мочевого пу-

зыря. Значительно меньший объем мочи в мочевом пузыре воспринимается мозгом как достаточный, что обусловлено понижением порога восприятия нижнефронтальной извилины (табл. 2). Учитывая тот факт, что афферентация данного рефлекса на спинальном уровне осуществляется посредством ядра Онуфа, определенного терапевтического эффекта следует ожидать от дулоксетина. Назначение антихолинергических средств (АХС) в ряде случаев может привести к развитию парадоксальной реакции, механизм которой был объяснен П.Г. Шварцем (2013) и R. Sakakibara (2014) блокадой прецентральной коры [6, 23]. Наибольшую эффективность показала пудендальная стимуляция, которую целесообразно проводить после проведения соматосенсорных вызванных потенциалов на сохранной стороне или кольцевыми электродами, стимулируя оба срамных нерва.

Второй механизм ИНМ реализуется в фазу формирования позыва на мочеиспускание. Нарушения в системе детрузор-ингибирующего симпатического рефлекса приводят к повышению реакции лимбической системы и проявляются императивным позывом на мочеиспускание. В первом случае больные жалуются на учащенное мочеиспускание малыми порциями через определенный промежуток времени, что несложно проследить, анализируя дневник

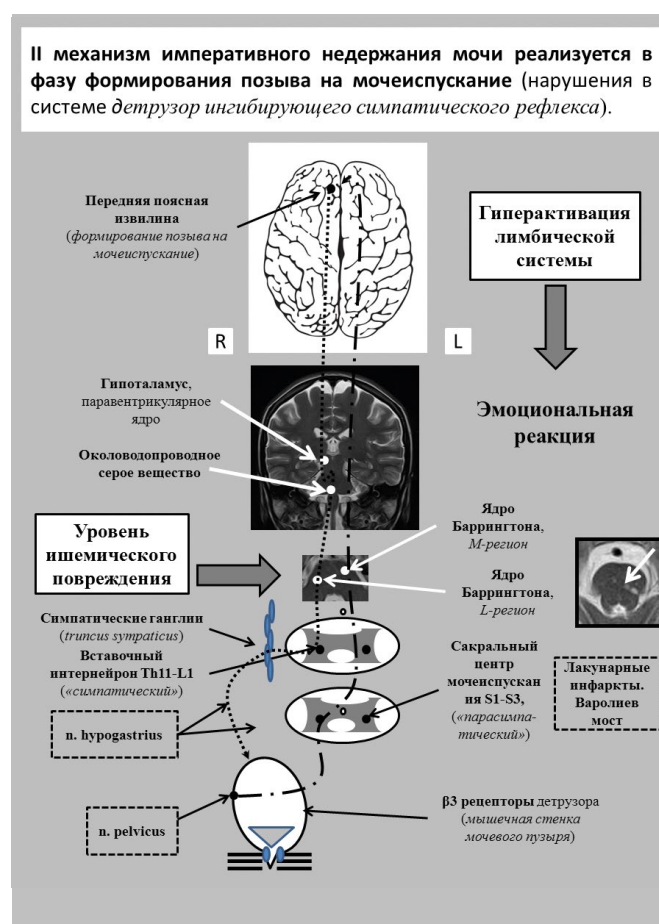
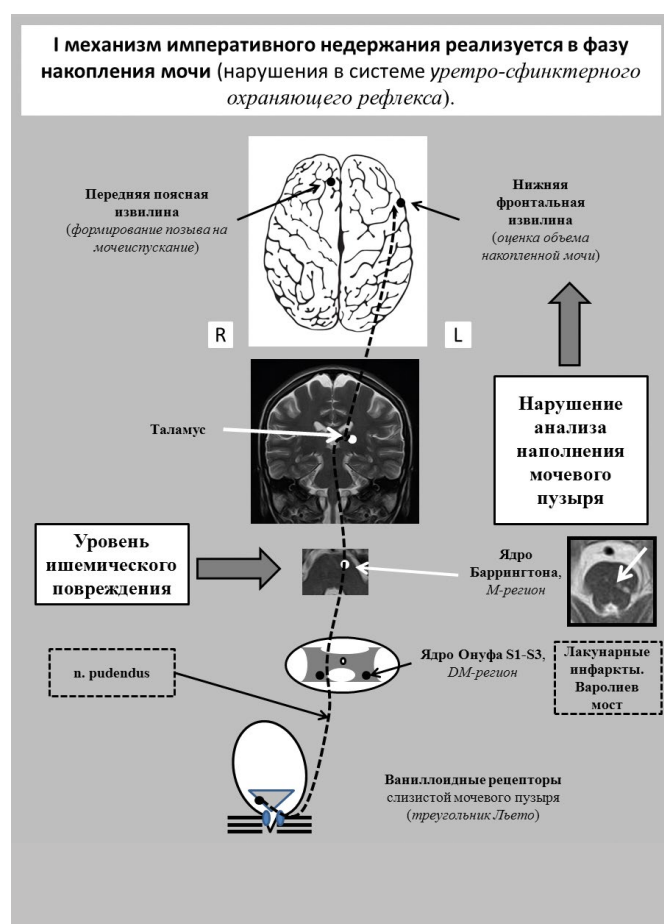


Рис. 2. Три механизма формирования императивного недержания мочи у пациентов, перенесших инфаркт в Варолиевом мосту. М – medial; L – lateral; DM – dorsomedial; LV – lateroventral (регионы ядер Баррингтона и Онуфа).

Fig. 2. Three mechanisms for the formation of IUI in patients who underwent a heart attack in the Varoliev Bridge. M – medial; L – lateral; DM – dorsomedial; LV – lateroventral (regions of the nuclei of Barrington and Onuf).

мочеиспускания. Во втором — на императивные позывы, возникающие внезапно, в любое время. Косвенно в реализации данного патологического состояния участвует симпатическая система (ее спинальный отдел), играющая основную роль в регуляции накопления мочевого пузыря. Следовательно, основную роль в терапии данного состояния целесообразно отвести симпатомиметикам мидодрину и мирабегрону. На корковом и гипоталамическом уровнях действуют анксиолитические средства (грандаксин, атакс и др.). Возможно их комбинированное назначение.

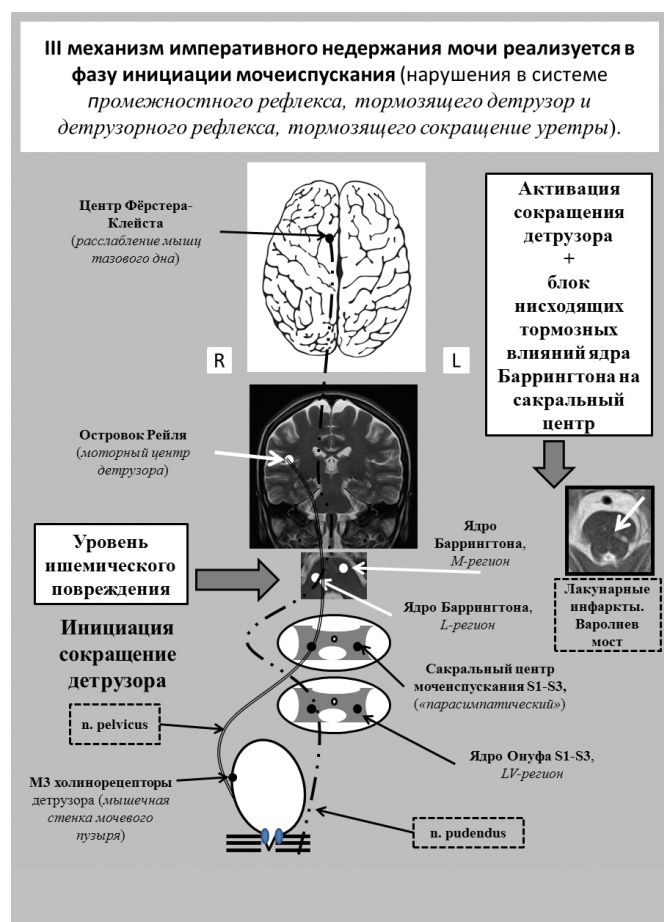
Третий механизм ИНМ реализуется в фазу инициации мочеиспускания. Нарушения в системе промежностного рефлекса, тормозящего детрузор, и детрузорного рефлекса, тормозящего сокращение уретры, приводят к невозможности сдержать начало мочеиспускания (первый рефлекс) и остановить уже начавшееся мочеиспускание (второй рефлекс). Реализация промежностного рефлекса, тормозящего детрузор, осуществляется центром Фёрстера–Клейста (пирамидная система) и косвенно привлекает к удержанию мочи никотинчувствительную холинергическую систему. Таким образом, в этом случае идет речь о потере произвольного контроля над сокращениями бо́льшим мышц тазового дна. Во втором случае (детрузорном рефлексе, тормозящим сокращение уретры) речь идет

о парасимпатическом рефлексе (бессознательном), обеспечивающем начальные сокращения детрузора при мочеиспускании. Если на первый рефлекс повлиять довольно трудно, то для блокады второго применяют конкурентные антагонисты мускариновых рефлексов (толтеродин тарtrat, тропиума хлорид и др.). Наблюдая за эффектами этих средств у пациентов с болезнью Паркинсона, мы пришли к выводу, что сокращение детрузора во вторую фазу мочеиспускания осуществляется не при посредстве парасимпатической системы, а с участием дофаминовых структур ЦНС. Это объясняет задержку мочи, вызванную передозировкой ряда противопаркинсонических средств. Весьма эффективным средством лечения ИНМ является применение тиббиальной нейромодуляции с использованием пластинчатых электродов (частота импульса — 30 Гц, длительность — 200 мс, амплитуда переменна, кратность — 2–3 сеанса в неделю). Данный метод активизирует прессорные бульбарные рефлексы, лежащие в основе удержания мочи [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения мочеиспускания являются одним из клинических проявлений церебрального инсульта. Характер выявленных симптомов отражает локализацию ишемического поражения головного мозга (моносимптомные проявления характерны для локальных повреждений, полисимптомные проявления — для множественного повреждения головного мозга). Последовательность появления и развития симптоматики у больных сосудистыми заболеваниями головного мозга отражают динамику основных изменений, происходящих в головном мозге: внезапное их появление характерно для лакунарного или полушарного инсульта, а постепенное нарастание симптоматики — для лейкоареоза. Функциональная реорганизация нейронов головного мозга после церебрального инсульта проявляется регрессом симптомов, в то время как нарастающая дегенерация при хронической ишемии — прогрессированием симптоматики. Дневник мочеиспускания и уродинамическое исследование позволяют дифференцировать сенсорные, моторные и сфинктерные виды нейрогенных нарушений мочеиспускания у больных, страдающих церебральным инсультом.

Выбор средств терапии ИНМ определяется дефицитом рефлекторных реакций, отвечающих за удержание мочи. Наличие нескольких симптомов ИНМ и ИНК указывает на необходимость применения комбинированной терапии антихолинергических и симпатомиметических средств и, в ряде случаев, в сочетании с тиббиальной нейромодуляцией. Длительность терапии антихолинергическими и другими средствами при ирритативных нарушениях мочеиспускания зависит от течения основного заболевания, напрямую связана с процессами нейропластичности центров мочеиспускания и зависит от локализации и степени ишемического поражения головного мозга.



Список литературы

1. Barrington F. J. F. The effect of lesions of the hind- and mid-brain on micturition in the cat. Q. J. Exp. Physiol. 1925; 15: 81–102.
2. Kuru M. Nervous control of micturition. Physiol Rev. 1965; 45: 425–494.
3. Mahony DT, Laferte RO, Blais DJ. Integral storage and voiding reflexes. Neurophysiologic concept of continence and micturition. Urology. 1977; 9 (1): 95–107.
4. Шварц П. Г. Феноменология нейрогенных нарушений мочеиспускания. РМЖ. 2012; 18: 912–916.
5. Goldfarb RA, Pisansky A, Fleck J, Hoversten P, Cotter KJ, Katorski J, et al. Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction in Adults with Cerebral Palsy: Outcomes following a Conservative Management Approach. J Urol. 2016 Apr; 195 (4 Pt 1): 1009–13. DOI: 10.1016/j.juro.2015.10.085
6. Шварц П. Г. Нейрогенные нарушения мочеиспускания у больных с острыми и хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга (клиника, диагностика и лечение). Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2013.
7. Araki I., Kitahara M., Oida T, Kuno S. Voiding dysfunction and Parkinson's disease: urodynamic abnormalities and urinary symptoms. J Urol. 2000 Nov; 164 (5): 1640–3. DOI: 10.1016/S0022-5347 (05)67048-6
8. Kirchhof K, Apostolidis A, Mathias CJ, Fowler CJ. Erectile and urinary dysfunction may be the presenting features in patients with multiple system atrophy: a retrospective study. Int J Impot Res. 2003 Aug; 15 (4): 293–8. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901014
9. Kurtzke JF. The current neurologic burden of illness and injury in the United States. Neurology. 1982; 32 (11): 1207–1214.
10. Варакин Ю. Я., Суслина З. А. Эпидемиология инсульта. В кн. Очерки ангионеврологии. Под ред. Суслиной З. А. М.: Атмосфера, 2005, 359 с.
11. Brittain KR, Peet SM, Castleden CM. Stroke and incontinence. Stroke. 1998; 29 (2): 524–28.
12. Athwal BS, Berkley KJ, Hussain I, Brennan A, Craggs M, Sakakibara R, et al. Brain responses to changes in bladder volume and urge to void in healthy men. Brain. 2001 Feb; 124 (Pt 2): 369–77.
13. Blok BF, Sturms LM, Holstege G. Brain activation during micturition in women. Brain. 1998 Nov; 121 (Pt 11): 2033–42.
14. Holstege G. The emotional motor system and micturition control. NeuroUrol Urodyn. 2010; 29 (1): 42–8. DOI: 10.1002/nau.20789
15. Onuf B. On the arrangement and function of the cell groups of the sacral region of the spinal cord in man. Archives of Neurology and Psychopathology. 1900; 3: 387–412.
16. Tadic SD, Griffiths D, Schaefer W, Murrin A, Clarkson B, Resnick NM. Brain activity underlying impaired continence control in older women with overactive bladder. NeuroUrol Urodyn. 2012 Jun; 31 (5): 652–8. DOI: 10.1002/nau.21240
17. Sasaki M. Membrane properties of external urethral and external anal sphincter motoneurons in the cat. Journal of Physiology. 1991; 440: 345–366.
18. Horng SS, Chou YJ, Huang N, Fang YT, Chou P. Fecal Incontinence Epidemiology and Help Seeking Among Older People in Taiwan. NeuroUrol Urodyn. 2014 Sep; 33 (7): 1153–8. DOI: 10.1002/nau.22462
19. Bittorf B, Ringler R, Forster C, Hohenberger W, Matzel KE. Cerebral representation of the anorectum using functional magnetic resonance imaging. Br J Surg. 2006 Oct; 93 (10): 1251–7. DOI: 10.1002/bjs.5421
20. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Urinary function in elderly people with and without leukoaraiosis: relation to cognitive and gait function. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999 Nov; 67 (5): 658–60. DOI: 10.1136/jnnp.67.5.658
21. Кадыков А. С., Манвелов Л. С. Тесты и шкалы в неврологии. Руководство для врачей. М.: «МЕДпресс-информ», 2015, 219 с.
22. Каприн А. Д., Костин А. А., Рерберг А. Г., Иваненко К. В., Pokatilov A. A., Luchkin V. M. Ангиоинтервенционный подход к лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы с синдромом нижних мочевых путей. Вопросы урологии и андрологии. 2013; 2 (1): 53–56.
23. Sakakibara R, Tateni F, Yano M, Takahashi O, Sugiyama M, Ogata T, et al. Tolterodine activates the prefrontal cortex during bladder filling in OAB patients: a real-time NIRS-urodynamics study. NeuroUrol Urodyn. 2014 Sep; 33 (7): 1110–5. DOI: 10.1002/nau.22471
14. Holstege G. The emotional motor system and micturition control. NeuroUrol Urodyn. 2010; 29 (1): 42–8. DOI: 10.1002/nau.20789
15. Onuf B. On the arrangement and function of the cell groups of the sacral region of the spinal cord in man. Archives of Neurology and Psychopathology. 1900; 3: 387–412.
16. Tadic SD, Griffiths D, Schaefer W, Murrin A, Clarkson B, Resnick NM. Brain activity underlying impaired continence control in older women with overactive bladder. NeuroUrol Urodyn. 2012 Jun; 31 (5): 652–8. DOI: 10.1002/nau.21240
17. Sasaki M. Membrane properties of external urethral and external anal sphincter motoneurons in the cat. Journal of Physiology. 1991; 440: 345–366.
18. Horng SS, Chou YJ, Huang N, Fang YT, Chou P. Fecal Incontinence Epidemiology and Help Seeking Among Older People in Taiwan. NeuroUrol Urodyn. 2014 Sep; 33 (7): 1153–8. DOI: 10.1002/nau.22462
19. Bittorf B, Ringler R, Forster C, Hohenberger W, Matzel KE. Cerebral representation of the anorectum using functional magnetic resonance imaging. Br J Surg. 2006 Oct; 93 (10): 1251–7. DOI: 10.1002/bjs.5421
20. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Urinary function in elderly people with and without leukoaraiosis: relation to cognitive and gait function. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999 Nov; 67 (5): 658–60. DOI: 10.1136/jnnp.67.5.658
21. Kadykov AS, Manvelov LS. Testy i shkaly v neurologii [Tests and scales in neurology]. Moscow: "MEDpress-inform" Publ., 2015, 219 p. (In Russian).
22. Kaprin AD, Kostin AA, Rerberg AG, Ivanenko KV, Pokatilov AA, Luchkin VM. An angio-interventional approach to treatment of benign prostatic hyperplasia with lower urinary tract syndrome. Vopr. urol. androl. (Urology and Andrology). 2013; 2 (1): 53–56. (In Russian).
23. Sakakibara R, Tateni F, Yano M, Takahashi O, Sugiyama M, Ogata T, et al. Tolterodine activates the prefrontal cortex during bladder filling in OAB patients: a real-time NIRS-urodynamics study. NeuroUrol Urodyn. 2014 Sep; 33 (7): 1110–5. DOI: 10.1002/nau.22471

Информация об авторах

Шварц Павел Геннадьевич, д. м. н., руководитель лаборатории нейроурологии и уродинамики, ФГБНУ «Научный центр неврологии»
Попов Сергей Витальевич, к. м. н., врач-уролог, заведующий отделом анализа деятельности и перспективных программ развития ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Бершадский Артем Валерьевич, аспирант лаборатории нейроурологии и уродинамики ФГБНУ «Научный центр неврологии»

Information about authors:

Pavel G. Shchvartz, MD, Head of the laboratory of neurourology and urodynamics, Scientific Center of Neurology
Sergey V. Popov, PhD, urologist, head of the department for analysis of activities and prospective development programs, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Artyom V. Bershadskiy, postgraduate student of the laboratory of neurourology and urodynamics, Scientific Center of Neurology

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

27.05.2017 г. на 43-м году жизни скончался руководитель лаборатории нейроурологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», старший научный сотрудник, член правления Ассоциации специалистов консервативной терапии в урологии «Аспект», член-корреспондент Московского общества испытателей природы, Московского общества урологов, Московского общества неврологов, МАКМАХ, доктор медицинских наук, нейроуролог Павел Геннадьевич Шварц. Автор 135 научных работ, в том числе 9 монографий. Основными направлениями научно-практической деятельности П.Г.Шварца были лекарственная и нефармакологическая коррекция нейрогенных нарушений мочеиспускания при сосудистых, демиелинизирующих и дегенеративных заболеваниях головного и спинного мозга. В 1998 г. закончил

РГМУ, там же – клиническую ординатуру и аспирантуру по урологии. С 2002 г. работал в ФГБНУ «Научный центр неврологии». В 2005 г. основал лабораторию нейроурологии и уродинамики.

Мы знали Павла Геннадьевича как одного из ведущих специалистов в данной области, искреннего и честного человека, исследователя и ученого, преданного своему делу, глубокого и вдумчивого врача. Скольким людям помог этот человек! Для многих его труды являются настольными книгами.

Он был прекрасным и любящим отцом, мужем, сыном и другом!

**Все урологическое сообщество скорбит
по Павлу Геннадьевичу!**

ВОЗМОЖНОСТИ ОРГАНОСБЕРЕГАЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПОЧЕКБ.Я.Алексеев, А.С.Калпинский, И.А.Тараки, А.А.Мухомедьярова, К.М.Нюшко,
Н.В.Воробьев, А.А.Костин, А.Д.КапринМосковский 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

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает одно из ведущих мест в мире по заболеваемости среди злокачественных новообразований мочеполовой системы. Частота встречаемости билатерального ПКР, по данным разных авторов, составляет 2–6% от общей популяции больных ПКР. В настоящее время единственным эффективным методом лечения билатерального ПКР является хирургическое лечение. Больные билатеральным ПКР относятся к группе высокого риска развития местного рецидива или прогрессирования заболевания после органосохраняющих операций, в связи с чем перед хирургом стоит выбор между высоким риском развития почечной недостаточности или рецидива и/или прогрессирования заболевания в зависимости от объема хирургического вмешательства. Согласно литературным данным, у больных билатеральным ПКР отмечено повышение частоты выявления папиллярного варианта ПКР до 19% и наличие мультифокального поражения. Хирургическое лечение двустороннего ПКР является единственным эффективным методом, позволяющим добиться удовлетворительных онкологических результатов при низкой частоте осложнений. Наиболее оправданным вариантом лечения билатерального ПКР является выполнение двустороннего органосохраняющего лечения, позволяющего добиться оптимальных функциональных результатов. В данной статье представлен клинический случай успешного хирургического лечения больного билатеральным ПКР с множественными опухолями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

первично-множественный рак, билатеральный рак почек, почечно-клеточный рак

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Тараки И.А., Мухомедьярова А.А., Нюшко К.М., Воробьев Н.В., Костин А.А., Каприн А.Д. Возможности органосохраняющего лечения больных с множественными опухолями почек. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(2): 54-60. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-7

Для корреспонденции

Калпинский Алексей Сергеевич, к.м.н., старший 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: Dr.Kalpinskiy@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

POSSIBILITIES OF ORGAN-PRESERVING TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIPLE RENAL TUMORS

B.Ya.Alekseev, A.S.Kalpinskiy, I.A.Taraki, A.A.Mukhomed'yarova, K.M.Nyushko, N.V.Vorobyev, A.A.Kostin, 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

Renal cell carcinoma (RCC) occupies one of the leading places in the world for morbidity among malignant neoplasms of the genitourinary system. The frequency of occurrence of bilateral RCC according to different authors is 2–6% of the total population of patients with RCC. Currently, the only effective method of treatment of bilateral RCC is surgical treatment. Patients with bilateral RCC are at high risk of developing of local recurrence or progression of the disease after organ-preserving surgeries, which is why the surgeon is faced with a choice between a high risk of developing renal failure or relapse and/or progression of the disease, depending on the extent of the surgical intervention. According to the literature, in patients with bilateral RCC there was an increase in the incidence of papillary variant of RCC up to 19% and the presence of multifocal lesion. Surgical treatment of bilateral RCC is the only effective method to achieve satisfactory oncological results at a low incidence of complications. The most justified option for the treatment of bilateral RCC is the implementation of bilateral organ-preserving treatment, which allows achieving the optimal functional results. This article presents a clinical case of successful surgical treatment of a patient with bilateral RCC with multiple tumors.

KEYWORDS:

primary-multiple cancer, bilateral renal carcinoma, renal cell carcinoma

For citation:

Alekseev B.Ya., Kalpinskiy A.S., Taraki I.A., Mukhomed'yarova A.A., Nyushko K.M., Vorobyev N.V., Kostin A.A., Kaprin A.D. Possibilities of organ-preserving treatment of patients with multiple renal tumors. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(2): 54-60. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-7

For correspondence:

Alexey S. Kalpinskiy, PhD, senior researcher of oncurological 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: Dr.Kalpinskiy@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

Information about funding

No funding of this work has been held.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает одно из ведущих мест в мире по заболеваемости среди злокачественных новообразований мочеполовой системы, в 2012 г. зарегистрировано более 337 тыс. первичных больных ПКР, и 143 369 пациентов погибли от этого заболевания [1].

В России в 2015 г. зарегистрировано 22846 новых случаев заболевания ПКР, что составило 3,9% в структуре онкологической заболеваемости. По темпам прироста заболеваемости за последние 10 лет ПКР по-прежнему занимает одно из ведущих мест (28,61%). Абсолютное число умерших от ПКР в России в 2015 г. составило 8511 человек, причем в последние 3 года отмечается спад смертности на 9,76%, который, вероятно, обусловлен ранней диагностикой и улучшением лечения поздних стадий заболевания [2].

Частота встречаемости билатерального ПКР, по данным разных авторов, составляет 2–6% от общей популяции больных ПКР. Различают синхронный и метакхронный двусторонний ПКР, который может быть наследственным или спорадическим. У больных наследственной формой ПКР имеется семейный анамнез заболевания ПКР либо болезнь Фон Хипель–Линдау. ПКР у этих больных чаще развивается в более молодом возрасте. Согласно базе данных SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), с 1988 до 2002 г. средний размер впервые выявленных опухолей почки уменьшился с 67 до 59 мм. Результатом миграции стадии ПКР стало изменение стандартов хирургического лечения, а также увеличение продолжительности жизни пациентов, что, в свою очередь, может способствовать увеличению частоты выявления метакхронного ПКР [3–10].

Несмотря на рост числа больных билатеральным ПКР, к настоящему времени опубликовано немного работ, посвященных изучению факторов прогноза и результатов лечения данного контингента больных.

В 2008 г. F. Becker с соавт. опубликовали результаты ретроспективного исследования, посвященного лечению билатерального ПКР. Из базы данных, включавшей 3097 больных ПКР, в исследование включили 101 (3,3%) больного билатеральным ПКР. Синхронные опухоли диагностировали у 43 (42,6%) пациентов, метакхронные — у 58 (57,4%). Пятилетняя опухолево-специфическая выживаемость составила 91,9%, 10-летняя — 79,1%; 20-летняя — 56,7% соответственно. Авторы отметили, что больные метакхронным ПКР были моложе на момент установки первичного диагноза ПКР (медиана возраста 53,6 лет), чем пациенты с синхронным ПКР (58,7 лет; $p = 0,05$) [3].

Исследователи во главе с S. Pahernik проанализировали функциональные и онкологические результаты хирургического лечения билатерального спорадического синхронного ПКР. В период с 1969 по 2006 г. пролечено 57 пациентов с билатеральным ПКР. Медиана времени наблюдения составила 4,8 (0,1–23,8) лет. Радикальную нефрэктомия и резекцию противоположной почки выполнили 28 (49%) пациентам, а 22 (39%) пациентам выполнили билатеральную резекцию почек. Из анализа исключили 4 (7%) пациентов с доброкачественными опухолями почки, 6 (11%) — с метастатическим ПКР и 3 (5%) пациентов, которым выполнили билатеральную радикальную нефрэк-

томию. Из 44 пациентов, которым выполнили хирургическое вмешательство, стадию pT1a диагностировали у 13 (30%) больных, стадию pT1b — у 10 (23%) пациентов, стадию pT2 — у 9 (17%) больных и стадию pT3 — у 12 (27%) больных. Пятилетняя опухолево-специфическая выживаемость составила 86%, 10-летняя — 75%, 5-летняя локальная безрецидивная выживаемость составила 87%, 10-летняя — 80% [4].

Группа ученых во главе с M.N. Simmons в 2010 г. оценили скорость клубочковой фильтрации (СКФ), общую выживаемость, безрецидивную выживаемость у 220 больных билатеральным ПКР. Последовательную резекцию обеих почек выполнили 134 пациентам 1-й группы, резекцию почки с последующей радикальной нефрэктомией (НЭ) другой почки выполнили 60 пациентам 2-й группы и радикальную НЭ одной почки с резекцией другой почки — 26 пациентам 3-й группы. СКФ после хирургического лечения обеих почек в 1-й группе составила 59 мл/мин/1,73, во 2-й группе — 36 мл/мин/1,73 м² и в 3-й группе — 35 мл/мин/1,73 м² соответственно ($p = 0,001$). Выбор очередности выполнения НЭ не повлиял на функциональные результаты лечения. Пятилетняя общая выживаемость больных билатеральным ПКР составила 86%, 10-летняя общая выживаемость — 71%. Пятилетняя и 10-летняя опухолево-специфическая выживаемость составила 96%, 5-летняя безрецидивная выживаемость — 73% и 10-летняя — 44%. Общая выживаемость оказалась достоверно ниже у пациентов с опухолью размером более 7 см ($p = 0,003$). Общая выживаемость больных с III стадией хронической болезни почек, диагностированной после хирургического лечения, оказалась ниже из-за неонкологических причин смертности ($p = 0,007$). В заключение авторы отметили, что онкологические результаты лечения при сроках наблюдения 5 и 10 лет оказались сопоставимы с таковыми при раке единственной почки [5].

E.A. Singer с соавт. в 2012 г. опубликовали результаты лечения 128 больных билатеральным ПКР. Медиана времени наблюдения составила 16 лет. Среднее количество выполненных хирургических вмешательств — 3 (2–10). Повторное хирургическое вмешательство на контралатеральной почке потребовалось 87 (68%) пациентам, причем медиана времени до развития метакхронного рака составила 6,2 лет (0,7–21 год). Десятилетняя общая выживаемость составила 88%, опухолево-специфическая — 97%. Двустороннюю НЭ выполнили 6 (4,7%) пациентам. СКФ была выше у пациентов с обеими почками (70 против 53 мл/мин/1,73 м²; $p = 0,0002$), однако статистически значимой разницы в общей выживаемости не выявили между группами пациентов с единственной и двумя почками. Таким образом, нефронсберегающие операции продемонстрировали великолепные онкологические и функциональные результаты при медиане наблюдения более 10 лет. Несмотря на необходимость выполнения повторной операции, органосохраняющие методики позволили избежать диализа более чем у 95% больных [6].

Ю.Г. Аляев и соавт. представили результаты лечения билатерального ПКР в урологической клинике Р.М. Фронштейна ММА им. И.М. Сеченова. Из 1430 больных, проходивших лечение в период с 1973 по 2006 гг., двусторонние

опухолевые образования почек выявили у 117 (8,2%), при этом у 81 (5,7%) пациента диагностирован двусторонний ПКР. Среди этих больных у 51 (62,96%) диагностировали синхронный ПКР, 40 больным из которых выполнили хирургическое лечение обеих почек (двусторонняя резекция почки или радикальная НЭ и резекция контралатеральной почки), 5 больным — с одной стороны. Из 30 больных метастатическим ПКР 27 больным ранее выполнили НЭ, 3 — резекцию почки. У 27 из 30 больных в последующем выявили метастатическую опухоль почки, 26 из которых выполнили органосохраняющую операцию, 1 — радикальную НЭ. Опухолево-специфическая 5-летняя выживаемость составила 68,6% при синхронном ПКР и 60,0% — при метастатическом ПКР [7].

Авторы во главе с S. A. Boorjian в 2008 г. оценили клинкоморфологические характеристики больных синхронным и метастатическим билатеральным ПКР. В исследование включили 310 пациентов, которых пролечили в период с 1970 по 2003 гг. в клинике Мейо по поводу спорадического билатерального ПКР. Синхронный ПКР диагностировали у 148 (47,7%) больных и метастатический ПКР — у 162 (52,3%) пациентов. Выполнили анализ выживаемости у больных синхронным ПКР ($n = 92$) и метастатическим ПКР ($n = 100$). У больных метастатическим ПКР была выше частота патоморфологической верификации диагноза (87,7%), чем у больных синхронным ПКР (69,2%, $p = 0,002$). В группе синхронного ПКР чаще диагностировали папиллярные варианты ПКР в сравнении с пациентами с метастатическим ПКР, у которых чаще выявляли светлоклеточный вариант ПКР ($p = 0,076$). Риск смерти от ПКР был достоверно выше у больных метастатическим ПКР (ОР 0,90, 95% ДИ 0,81–0,99, $p = 0,039$). Выживаемость оказалась сопоставимой в обеих группах. Десятилетняя опухолево-специфическая выживаемость больных метастатическим ПКР составила 70,5% по сравнению с 69,4% в группе больных синхронным ПКР, $p = 0,51$. Показатели общей выживаемости у больных метастатическим ПКР (47,5%) и синхронным ПКР (51,2%, $p = 0,58$) также достоверно не отличались. По мнению авторов, результаты работы могут быть ограничены ретроспективным дизайном исследования и невысоким процентом патоморфологического подтверждения диагноза у больных, по причине выполнения хирургических вмешательств в разных центрах. Таким образом, S. A. Boorjian с коллегами сделали выводы, что нефронсберегающие методики позволяют достичь стабильного онкологического контроля у больных билатеральным ПКР, без статистически значимой разницы в выживаемости в группах синхронного и метастатического ПКР [8].

T. Klatte с соавт. проанализировали результаты лечения 10377 больных из 12 урологических клиник, среди которых синхронные опухоли почек выявили у 153 пациентов, у 135 (91%) из которых диагностирован ПКР. Светлоклеточный вариант ПКР верифицировали у 76% пациентов, папиллярный ПКР — у 19%. Мультифокальное поражение выявили у 54% больных двусторонним ПКР. В данном исследовании папиллярный вариант ПКР выявили также чаще у больных двусторонним ПКР по сравнению с больными унilaterальным ПКР (19% и 12% соответственно). По данным мультивариантного анализа, независимыми

прогностическими факторами, влияющими на выживаемость данного контингента больных, явились общий статус пациента по шкале ECOG, размер опухоли и степень дифференцировки по Фурману [9].

Исследователи во главе с W. T. Lowrance проанализировали базу данных пациентов, пролеченных в период с 1989 по 2008 гг. в Memorial Sloan Kettering Cancer Center, и сравнили предоперационные показатели СКФ у пациентов с билатеральным ПКР больных с унilaterальными опухолями. Синхронный билатеральный ПКР диагностировали у 69 (2,3%) из 3011 пациентов. Из оставшихся 2942 пациентов у 56 больных в отдаленном периоде обнаружили опухоль противоположной почки. Уровень креатинина был выше у пациентов с синхронным билатеральным ПКР в сравнении с пациентами с опухолью единственной почки (медиана 1.3 vs 1.1 мг/дл, $p < 0,001$) [10].

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена также обладает опытом лечения более 100 больных билатеральным ПКР. Приводим пример хирургического лечения больного с первично-множественным синхронным ПКР.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Р., 64 лет, в октябре 2015 г. обратился в клинику по месту жительства для планового диагностического обследования, в ходе которого, по данным ультразвукового исследования (УЗИ), выявили опухолевое образование правой почки с максимальным размером до 45 мм. Для дообследования и выработки тактики лечения пациент самостоятельно обратился в МНИОИ им. П. А. Герцена, где при комплексном обследовании обнаружили первично-множественный ПКР обеих почек. По данным УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства в правой почке визуализируются множественные опухолевые образования размерами: в верхнем полюсе почки до 44 мм, 40 мм, 30 мм, 26 мм и 19 мм, в нижнем полюсе до 27 мм. В левой почке в нижнем полюсе по задней поверхности визуализируется опухолевое образование максимальным размером до 27 мм. Данных за инвазию в чашечно-лоханочную систему обеих почек не получено. Почечные сосуды с обеих сторон проходимы. Надпочечники не изменены. Увеличенных забрюшинных лимфатических узлов не выявлено. Учитывая высокую вероятность ПКР, биопсию с целью гистологической верификации процесса не проводили.

По данным компьютерной томографии, в обеих почках визуализируются опухолевые образования с гиперденсивным характером контрастирования и центральными звездчатыми гиподенсивными участками в артериальную фазу: в правой почке в верхнем сегменте два опухолевых образования до 40 и 30 мм в диаметре, в среднем сегменте опухолевое образование до 40 мм, в нижнем сегменте — 20 мм, 10 мм и 8 мм; в левой почке в нижнем полюсе — до 20 мм (рис. 1). В правой почке также выявлены простые кисты в верхнем сегменте до 30 мм, в среднем сегменте до 15 мм в диаметре. В левой почке в верхнем полюсе простая киста до 5 мм в диаметре. Камень левой почки в нижней группе чашечек до 3 мм в диаметре. Атеросклеротические кальцинированные бляшки в стенках по-

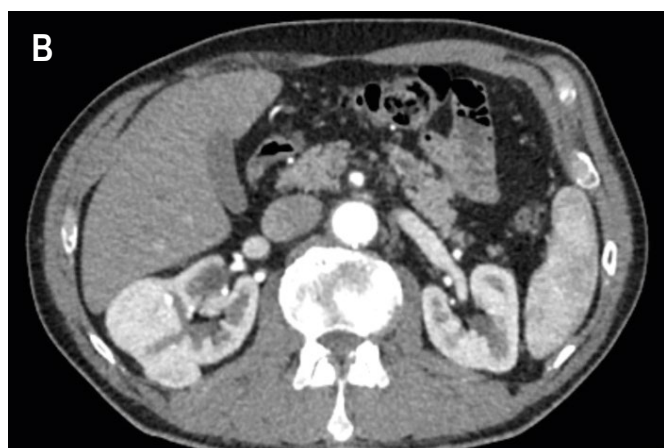


Рис. 1. КТ-картина опухолей обеих почек. А – КТ-картина опухолей правой почки; Б – КТ-картина опухоли левой почки; В – КТ-картина опухолей обеих почек.

Fig. 1. CT scan of tumors of both kidneys. A – CT scan of tumors of the right kidney; B – CT scan of tumor of the left kidney; C – CT scan of tumors of both kidneys.

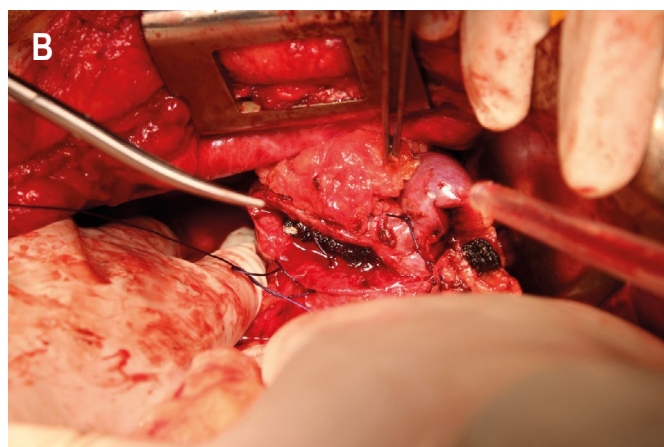
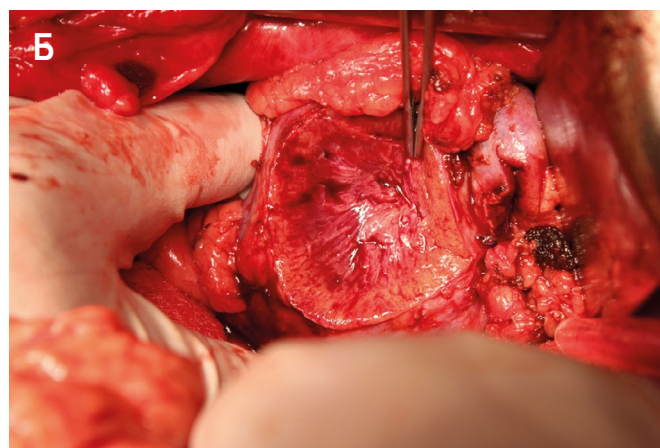
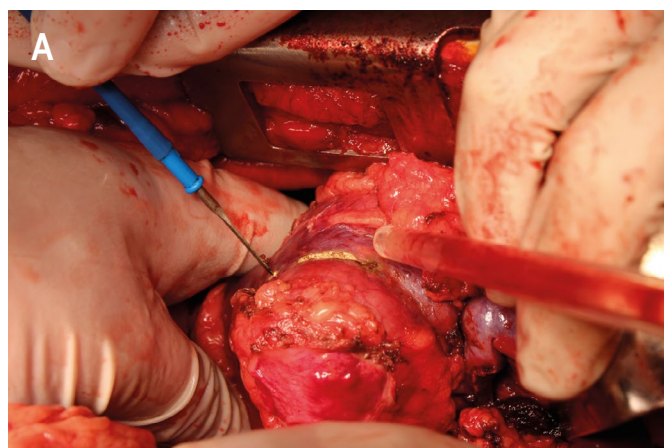


Рис. 2. Этапы резекции правой почки. А – опухоль правой почки; Б – ложе удаленной опухоли правой почки; В – окончательный вид после резекции правой почки.

Fig. 2. Stages of resection of the right kidney. A. – tumor of the right kidney; B – bed of a resected tumor of the right kidney; C – the final view after resection of the right kidney.

чечных артерий и их ветвей с обеих сторон. Надпочечники У-образной формы, толщина ножек до 4 мм.

По данным динамической нефросцинтиграфии: артериальный приток к обеим почкам своевременный, к левой почке выше, чем к правой. Паренхиматозная функция левой почки своевременная, достаточная, выведение немного замедлено, отток своевременный, неравномерный. Паренхиматозно-выделительная функция правой почки не нарушена, выведение не замедлено, отток своевременный, неравномерный. Косвенные признаки хронической почечной недостаточности отсутствуют. Предоперационная СКФ составила 64 мл/мин/1,73 м².

Таким образом, больному установлен диагноз ПМСР.

1) Рак правой почки I ст., cT1bN0M0.

2) Рак левой почки I ст., cT1 aN0M0. Учитывая резектабельность опухолевого процесса, сохранную функцию обеих почек и отсутствие абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению, 18.01.2016 выполнено оперативное вмешательство в объеме: билатеральная резекция почек. Выполнена срединная лапаротомия. При ревизии в брюшной полости диссеминации, асцита, метастазов в печени не выявлено. Доступ в забрюшинное пространство осуществлен по линии Тольда справа и слева. При ревизии в левой почке в нижнем полюсе по задней поверхности визуализируется опухолевый узел максимальным размером до 25 мм, в верхнем полюсе правой почки по передней поверхности — два образования до 30 и 20 мм, также определяется опухолевый узел в среднем сегменте правой почки по задней поверхности до 40 мм, в нижнем сегменте 20 мм, 10 мм и 8 мм. Мобилизованы правая и левая почки. Частично острым, частично тупым путем выделены и прослежены правый и левый мочеточники, артерии и вены правой и левой почек. Учитывая билатеральный опухолевый процесс, аноксию почек не выполняли, резекции почек проводили с применением пальцевого пережатия паренхимы. На расстоянии 0,5 см от опухолевого узла выполнена резекция 6 опухолей правой почки и 1 опухоли левой почки (рис. 2). Сформированные дефекты паренхимы ушиты гемостатическими швами атравматичной нитью. Контроль гемостаза. Сухо. В забрюшинное пространство, к резецированным правой и левой почкам, установлены два двухпросветных

дренажа. Рана послойно ушита. Швы на кожу.

По данным планового гистологического исследования отмечено следующее.

Макроскопическое описание — шесть удаленных опухолей правой почки размерами 3 × 2 × 2,2 см; 4 × 3 × 2 см; 4,5 × 4 × 3,5 см; 3,5 × 3 × 2 см; диаметром 1 см и 1 × 1,2 × 0,8 см, с прилежащими фрагментами жировой клетчатки. Одна удаленная опухоль левой почки размерами 2,5 × 1,8 см, с прилежащим фрагментом жировой клетчатки.

Микроскопическое описание. Все опухолевые образования принадлежат к почечно-клеточному светлоклеточно-му раку G2. Края резекции без опухолевого роста.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренажи удалены на 3-и сутки. Мочевой катетер — на 1-е сутки. Послеоперационная СКФ составила 58 мл/мин/1,73 м². При выписке пациенту установлен диагноз ПМСР.

1) Рак правой почки I ст., pT1bN0M0.

2) Рак левой почки I ст., pT1 aN0M0. Состояние после хирургического лечения, билатеральной резекции почек от 18.01.2016 г. По данным контрольного исследования, проведенного в январе 2017 г., данных за прогрессирование опухолевого процесса и рецидива нет. СКФ — 60 мл/мин/1,73 м².

Таким образом, частота выявления билатерального ПКР в среднем составляет 2–6%. Согласно литературным данным, у больных билатеральным ПКР отмечено повышение частоты выявления папиллярного варианта ПКР до 19% и наличие мультифокального поражения почек. К факторам, влияющим на общую выживаемость, относят снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² после хирургического лечения и размер опухоли больше 7 см. Органосохраняющее лечение двустороннего ПКР является единственным эффективным методом, позволяющим добиться удовлетворительных онкологических результатов при низкой частоте осложнений. Наиболее оправданным вариантом лечения билатерального ПКР при технической возможности выполнения резекции почки является выполнение двустороннего органосохраняющего лечения, позволяющего добиться оптимальных функциональных результатов.

Список литературы

1. International Agency for Research on Cancer. The globocan project: cancer incidence and mortality worldwide in 2012.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред). Злокачественные новообразования в России в 2015 году: заболеваемость и смертность. М., 2017 г. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2015.pdf
3. Becker F, Siemer S, Tzavaras A, Suttman H, Stoeckle M. Long-term Survival in Bilateral Renal Cell Carcinoma: A Retrospective Single-Institutional Analysis of 101 Patients After Surgical Urology. 2008 Aug; 72 (2): 349–53. DOI: 10.1016/j.urol.2008.04.001
4. Pahernik S, Cudovic D, Roos F, Melchior SW, Thüroff JW. Bilateral synchronous sporadic renal cell carcinoma: surgical management, oncological and functional outcomes. BJU Int. 2007 Jul; 100 (1): 26–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06899.x
5. Simmons MN, Brandina R, Hernandez AF, Gill IS. Surgical Management of Bilateral Synchronous Kidney Tumors: Functional and Oncological Outcomes. J Urol. 2010 Sep; 184 (3): 865–72. DOI: 10.1016/j.juro.2010.05.042
6. Singer EA, Vourganti S, Lin KY, Gupta GN, Pinto PA, Rastinehad AR, et al. Outcomes of Patients with Surgically Treated Bilateral Renal Masses and a Minimum of 10 Years of Followup. The J Urol. 2012 Dec; 188 (6): 2084–8. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.038
7. Аляев Ю.Г., Григорян З.Г. Двусторонний рак почек. Онкоурология. 2008; 3: 16–24.
8. Boorjian SA, Crispen PL, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML. The impact of temporal presentation on clinical and pathological outcomes for patients with sporadic bilateral renal masses. Eur Urol. 2008 Oct; 54 (4): 855–63. DOI: 10.1016/j.euro.2008.04.079
9. Klatte T, Wunderlich H, Patard J-J, Kleid MD, Lam JS, Junker K, et al. Clinicopathological features and prognosis of synchronous bilateral renal cell carcinoma: an international multicentre experience. BJU Int. 2007 Jul; 100 (1): 21–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06877.x
10. Lowrance WT, Yee DS, Cronin AM, Maschino AC, Bernstein M, Russo P. Evolution of the surgical management of bilateral renal masses. The Journal of Urology. 2009 Apr; 181 (4): 358. DOI: 10.1016/s0022-5347 (09)61014

References

1. International Agency for Research on Cancer. The globocan project: cancer incidence and mortality worldwide in 2012.
2. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. (eds). Malignant neoplasms in Russia in 2015. Moscow, 2017. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2015.pdf (In Russian).
3. Becker F, Siemer S, Tzavaras A, Suttman H, Stoeckle M. Long-term Survival in Bilateral Renal Cell Carcinoma: A Retrospective Single-Institutional Analysis of 101 Patients After Surgical Urology. 2008 Aug; 72 (2): 349–53. DOI: 10.1016/j.urology.2008.04.001
4. Pahernik S, Cudovic D, Roos F, Melchior SW, Thüroff JW. Bilateral synchronous sporadic renal cell carcinoma: surgical management, oncological and functional outcomes. BJU Int. 2007 Jul; 100 (1): 26–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06899.x
5. Simmons MN, Brandina R, Hernandez AF, Gill IS. Surgical Management of Bilateral Synchronous Kidney Tumors: Functional and Oncological Outcomes. J Urol. 2010 Sep; 184 (3): 865–72. DOI: 10.1016/j.juro.2010.05.042
6. Singer EA, Vourganti S, Lin KY, Gupta GN, Pinto PA, Rastinehad AR, et al. Outcomes of Patients with Surgically Treated Bilateral Renal Masses and a Minimum of 10 Years of Followup. The J Urol. 2012 Dec; 188 (6): 2084–8. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.038
7. Alyayev YuG, Grigoryan ZG. Bilateral renal cancer. Cancer Urology. 2008; 3: 16–24. (In Russian).
8. Boorjian SA, Crispin PL, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML. The impact of temporal presentation on clinical and pathological outcomes for patients with sporadic bilateral renal masses. Eur Urol. 2008 Oct; 54 (4): 855–63. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.04.079
9. Klatte T, Wunderlich H, Patard J-J, Kleid MD, Lam JS, Junker K, et al. Clinicopathological features and prognosis of synchronous bilateral renal cell carcinoma: an international multicentre experience. BJU Int. 2007 Jul; 100 (1): 21–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06877.x
10. Lowrance WT, Yee DS, Cronin AM, Maschino AC, Bernstein M, Russo P. Evolution of the surgical management of bilateral renal masses. The Journal of Urology. 2009 Apr; 181 (4): 358. DOI: 10.1016/s0022-5347 (09)61014

Информация об авторах

Алексеев Борис Яковлевич, д. м. н., профессор, заместитель директора по науке МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Калпинский Алексей Сергеевич, к. м. н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. E-mail: Dr.Kalpinskiy@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

Тарак Ивад Ахмадович, врач-ординатор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Мухомедьярова Альбина Анатольевна, аспирант отделения микрохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

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

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

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>

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д. м. н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 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

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. E-mail: Dr.Kalpinskiy@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

Ivad A. Taraki, clinical intern of Department of Urology and Surgical Nephrology with the course of Oncology, Peoples Friendship University of Russia

Al'bina A. Mukhomedyarova, postgraduate, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

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. E-mail: kirandja@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

Nikolay V. Vorobyev, PhD, Head of Department of oncology P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

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>

Andrey D. Kaprin, Academician of RAS, PhD, MD, Prof.; General Director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 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>

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ У БОЛЬНОЙ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ IIIВ СТАДИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ПЛАТИНЫ



А.Г.Рерберг, А.А.Костин, А.В.Бойко, Е.Г.Новикова, Н.Н.Волченко, О.В.Чулкова, Л.В.Демидова,
Г.И.Хохриков, Д.Ю.Сидоров, А.Р.Геворкян

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

Основными методами лечения рака шейки матки являются хирургический, лучевой и комбинированный (операция + лучевая терапия), роль химиотерапии при данной локализации изучена менее полно. В последние годы изучаются новые возможности химиотерапии, в том числе неоадьювантной внутриартериальной химиотерапии. Теоретическими предпосылками к этому являются лучшая доставка лекарств к опухоли сосудами, не поврежденными вследствие лучевой терапии и операции.

В данной работе описывается клиническое наблюдение пациентки с первично-неоперабельным раком шейки матки. Как альтернатива предоперационной лучевой терапии больной была предложена неоадьювантная комбинированная химиотерапия с использованием регионарного введения препаратов платины и системным введением препаратов таксанового ряда как этап подготовки к дальнейшему хирургическому лечению. С учетом распространенности опухолевого процесса проведено 2 курса неоадьювантной химиотерапии методом суперселективного внутриартериального введения цисплатина и внутривенного введения паклитаксела. По данным комплексного обследования, после проведенного лечения данные за наличие опухолевого процесса отсутствовали. Вторым этапом пациентке проведено хирургическое лечение в объеме нервосберегающей расширенной экстирпации матки с придатками. Следующим этапом, учитывая гистологическую форму опухоли, стадию заболевания, проведена лучевая терапия в послеоперационном периоде на область малого таза и пути лимфооттока. Больной проведена дистанционная лучевая терапия на область малого таза ОД = 20 Гр, внутриволостная гамма-терапия и дистанционная лучевая на зоны параметриев и лимфопутей ОД = 50 Гр.

Пациентка проходила контрольные обследования каждые 3 месяца. По данным комплексного обследования, через год после начала лечения данных за наличие рецидива и распространения опухолевого процесса нет.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

первично-неоперабельный рак шейки матки, внутриартериальное введение препаратов платины, неоадьювантная химиотерапия, системное введение таксанов, клиническое наблюдение, комбинированное лечение

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Рерберг А.Г., Костин А.А., Бойко А.В., Новикова Е.Г., Волченко Н.Н., Чулкова О.В., Демидова Л.В., Хохриков Г.И., Сидоров Д.Ю., Геворкян А.Р. Неоадьювантная комбинированная химиотерапия у больной раком шейки матки IIIВ стадии с использованием внутриартериального введения препаратов платины. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(2): 61-67. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-8

Для корреспонденции

Геворкян Андрей Романович, клинический ординатор МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; E-mail: dr.gevorkian@mail.ru

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось..

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

NEOADJUVANT COMBINATION CHEMOTHERAPY IN A PATIENT WITH CERVICAL CANCER IIIB STAGE WITH THE USE OF INTRA-ARTERIAL ADMINISTRATION OF PLATINUM DRUGS

A.G.Rerberg, A.A.Kostin, A.V.Boyko, E.G.Novikova, H.H.Volchenko, O.V.Chulkova, L.V.Demidova, G.I.Khokchrikov, D.Yu.Sidorov, A.R.Gevorkyan

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

The main treatment for cervical cancer are surgery, radiation and combined (surgery + radiotherapy), the role of chemotherapy in this localization is studied less fully. In recent years the new possibilities of chemotherapy, including neoadjuvant intraarterial chemotherapy, are explored. Theoretical prerequisites for this are the best drug delivery to the tumor by blood vessels, undamaged due to radiation therapy and surgery.

This paper describes a clinical case of a patient with primary inoperable cervical cancer. As an alternative to preoperative radiotherapy the patient was proposed neoadjuvant combination chemotherapy with the use of regional administration of platinum drugs and systemic administration of drugs of taxan series as a stage of preparation for further surgical treatment. According to the prevalence of the tumor process patient underwent 2 courses of neoadjuvant chemotherapy by a method of superselective intra-arterial administration of cisplatin and paclitaxel intravenously. According to a comprehensive examination after treatment data for the presence of tumor was absent. During the second stage the patient underwent surgical treatment in the volume of nerve-sparing radical hysterectomy with appendages. The next step, according to the histological form of the tumor, stage of disease, was the radiotherapy in the postoperative period on the pelvic area and routes of lymph drainage. The patient underwent external beam radiotherapy to the pelvic area of FD = 20 Gr, intracavitary gamma-therapy and external beam radiation on the area of parametrial and lymphopenia FD = 50 Gr.

The patient passed the control examinations every 3 months. According to a comprehensive survey a year after the start of treatment — there is no data for the presence of recurrence and spread of tumor process.

KEYWORDS:

primary inoperable carcinoma of the cervix, intra-arterial administration of drugs of platinum, neoadjuvant chemotherapy, systemic administration of the taxanes, clinical observation, combined treatment.

For citation:

Rerberg A.G., Kostin A.A., Boyko A.V., Novikova E.G., Volchenko H.H., Chulkova O.V., Demidova L.V., Khokchrikov G.I., Sidorov D.Yu., Gevorkyan A.R. Neoadjuvant combination chemotherapy in a patient with cervical cancer IIIB stage with the use of intra-arterial administration of platinum drugs. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(2): 61-67.
DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-8

For correspondence:

Andrey R. Gevorkyan, clinical resident of 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: dr.gevorkian@mail.ru

Information about funding

No funding of this work has been held.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

На сегодняшний день рак шейки матки (РШМ) остается одной из самых актуальных проблем современной онкогинекологии.

Ежегодно в мире выявляется около 500 тыс. новых случаев рака шейки матки. В структуре смертности от всех опухолей среди женщин рак шейки матки занимает третье место [1–3].

У 70–80% больных инвазивным РШМ диагностируется плоскоклеточный рак, у 10–20% — аденокарцинома и у 10% — низкодифференцированный рак [4, 5]. Другие гистологические типы злокачественных опухолей шейки матки составляют не более 1% [1]. Рак шейки матки — сложно поддающаяся лечению опухоль. В связи с высокой резистентностью к лечению и агрессивным характером роста опухоли, поиск эффективных возможностей лечения чрезвычайно актуален. В последнее время разрабатываются новые методы лечения данной патологии. Один из них — неоадьювантная внутриартериальная химиотерапия. Эффективность этой методики отмечена во многих работах зарубежных авторов. В России данная методика не стандартизирована и совершенствуется. Приведенное ниже клиническое наблюдение доказывает, что неоадьювантная внутриартериальная химиотерапия эффективна у первично-нерезектабельных больных РШМ.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Г., 54 года, с клиническим диагнозом рак шейки матки IIB стадии cT2 vN0M0. У гинеколога наблюдалась с 2008 г. (патологии, со слов больной, не выявлено). С июля 2015 г. на фоне 3 лет менопаузы появились обильные выделения из половых путей кровянистого и серозного характера с неприятным запахом, периодические боли в нижних отделах живота. Пациентка обратилась к гинекологу по м/ж, заподозрен РШМ, выполнена биопсия по месту жительства. Гистологическое заключение — ин-

фильтративный плоскоклеточный неороговевающий рак. Для дообследования и лечения обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена.

При гинекологическом осмотре — наружные половые органы сформированы правильно. Наружное отверстие уретры без патологии. Слизистая влагалища не изменена. Шейка матки резко гипертрофирована, размером до 5 см в диаметре, контактно кровоточит — на задней губе опухолевидное образование, возможно, с переходом на задний свод. Контактное кровотечение из шейки матки. Пальпаторно шейка матки плотная, надвлагалищная часть ее гипертрофирована, слабоподвижная, задний свод сглажен. Тело матки обычной формы и размеров, плотное, подвижное, безболезненное. Придатки слева и справа не определяются, область их безболезненна. Инфильтраты в параметриях не пальпируются.

По данным МРТ малого таза до лечения: шейка матки расширена, в ней определяется неоднородной структуры образование размерами 48 × 34 × 38 мм, распространяющееся на задний свод и верхние отделы стенки влагалища, преимущественно в правых отделах, на небольшом протяжении — на передний свод, строма шейки и цервикальный канал практически не дифференцируются. Наружные контуры шейки четкие, но на небольшом протяжении отсутствует жировая прослойка между ней и прямой кишкой (нельзя исключить прорастание опухоли). Увеличенных лимфоузлов в зоне исследования не выявлено. Признаков инфильтрации параметрия на момент исследования не выявлено. В остальном — без патологии (рис. 1, 2).

По данным КТ органов грудной полости — без патологии.

Опухолевые маркеры: SCC = 42 нг/мл (при норме не более 2,5 нг/мл).

С учетом распространенности опухолевого процесса на первом этапе лечения проведено 2 курса неоадьювантной химиотерапии (ХТ) методом суперселективного внутриартериального введения препаратов платины (в до-

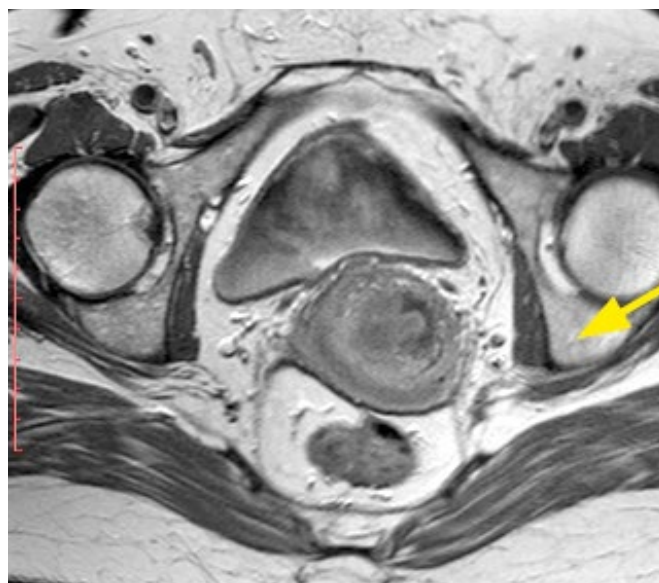


Рис. 1, 2. МРТ органов малого таза до лечения. Новообразование шейки матки.

Fig. 1, 2. MRI of organs of small pelvis before treatment. Neoplasm of the cervix.

зировке 75 мг/м²) и системного введения паклитаксела (в дозировке 175 мг/м²) (рис. 3–6).

Лечение перенесла удовлетворительно. Во время проведения регионарной ХТ, в рентгенооперационной, пациентка чувствовала себя удовлетворительно, сознание оставалось ясным, изменений артериального давления отмечено не было, болевой синдром отсутствовал. Гемато-, энтеро-, нейро-, нефро-, гепатотоксичности отмечено не было. После 2 курсов внутриартериальной ХТ отмечено изменение клинических симптомов: остановка кровотечения, уменьшение болевого синдрома.

По данным МРТ органов малого таза спустя 20 дней после второго курса регионарного лечения: шейка матки с ровными и четкими контурами, размерами 31 × 28 × 18 мм (ранее 48 × 34 × 38 мм), структура миометрия однородная. Отмечена положительная динамика в сравнении с описательными данными до комбинированной химиотерапии в виде полной резорбции опухоли (рис. 7, 8).

По критериям RECIST 1.1. — полная регрессия опухоли.

Гинекологический статус после комбинированной ХТ: влагалищная порция шейки матки цилиндрической формы, небольшая, несколько деформирована послеродовым разрывом на 9 ч, почти до свода, наружный зев зияет. Опухоль шейки матки не определяется. Слизистая влагалищной порции несколько неравномерно окрашена, гладкая. Пальпаторно шейка матки не уплотнена, не увеличена. Тело матки небольшое, подвижное, безболезненное. Придатки с 2 сторон не определяются. Параметрии, ректо-вагинальная перегородка свободны. В предпузырной клетчатке определяются 2 плотноэластической консистенции образования справа и слева над лобком, безболезненные, до 6 см в диаметре.

Принимая во внимание положительную динамику опухолевого процесса, резектабельный характер опухоли, принято решение выполнения нервосберегающей расши-

ренной экстирпации матки с придатками.

Протокол операции: матка не увеличена, серозная оболочка визуальна не изменена. Дугласово пространство уплощено за счет выраженного спаечного процесса, ткани его уплотнены, ригидны. Придатки удалены. Произведено удаление лимфатических узлов и клетчатки выше развилки общих подвздошных сосудов на 3 см, области бифуркации общих подвздошных сосудов, вдоль наружных и внутренних подвздошных сосудов, из obturatorной области. Аналогично удалена клетчатка слева. С обеих сторон клетчатка тяжистая, плотная, с нечеткими границами с сосудистыми структурами, справа пузырная артерия не визуализирована в фиброзных тканях параметрия, слева грубый фиброз по ходу пузырной артерии, вплоть до мочевого пузыря, ткани параметриев резко фиброзированы, плотные, с нечеткими границами с сосудистыми пучками, муфтообразно охватывающие внутренние подвздошные сосуды. Матка с парацервикальной клетчаткой отсечена на границе средней и верхней трети влагалища. Выполнена мобилизация ранее описанных объемных образований околопузырной клетчатки.

Данные морфологического исследования послеоперационного материала.

I. Описание макропрепарата

Наружные подвздошные лимфоузлы справа — фрагмент жировой клетчатки размерами 4 × 3 × 1 см, с 2 мягкоэластичными лимфоузлами диаметром 0,5–1,2 см. Obturatorные лимфоузлы справа — фрагмент жировой клетчатки размерами 5 × 3 × 1 см, с 8 мягкоэластичными лимфоузлами диаметром 0,3–1 см. Общие подвздошные лимфоузлы справа — фрагмент жировой клетчатки размерами 3 × 2 × 1 см, с 2 мягкоэластичными лимфоузлами диаметром 0,3–0,5 см. Наружные подвздошные лимфоузлы слева — фрагмент жировой клетчатки размерами 4 × 3 × 1, с 5 мягкоэластичных лимфоузлами диаметром

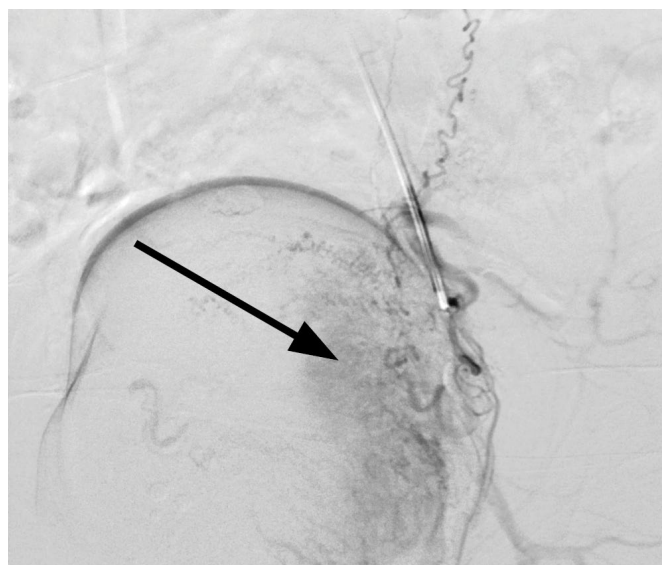
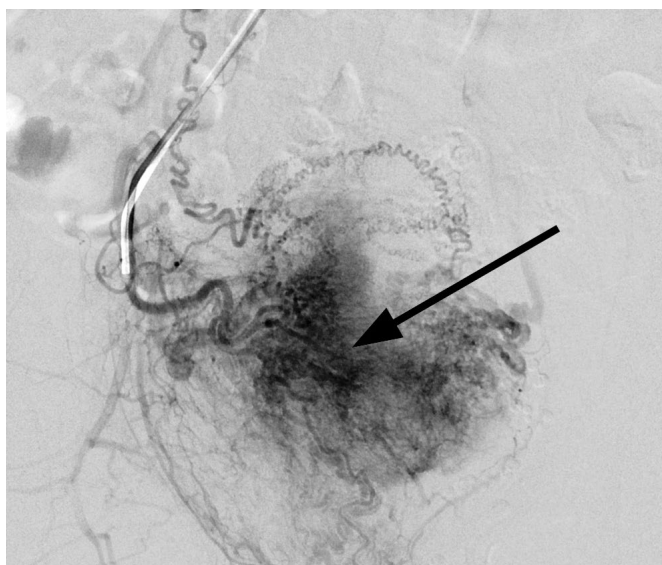


Рис. 3, 4. Ангиография маточных артерий во время 1-го курса регионарной химиотерапии. Гиперплазия афферентных артерий опухоли шейки матки.

Fig. 3, 4. Angiography of uterine arteries during the first course of regional chemotherapy. Hyperplasia of afferent arteries of the tumor of the cervix.

0,5–0,8 см. Обтураторные лимфоузлы слева — фрагмент жировой клетчатки размерами $3 \times 1 \times 0,7$ см, с 4 мягко-эластичными лимфоузлами диаметром 0,3–0,4 см. Общие подвздошные лимфоузлы слева — фрагмент жировой клетчатки размерами $2 \times 2 \times 0,5$ см, с мягкоэластичным лимфоузлом диаметром 0,7 см. Матка с шейкой размерами $8 \times 4 \times 2,7$ см, с манжетой стенки влагалища длиной от 0,5 см до 2 см, парацервикальной клетчаткой. По правой боковой поверхности влагалищная порция шейки матки деформирована. Слизистая оболочка стенки влагалища и влагалищной порции шейки матки — гладкая, розоватая. Длина цервикального канала 2,5 см. Толщина стенки шей-

ки матки 1,2 см. В области наружного зева с переходом на н/3 цервикального канала по правой боковой и нижней полуокружности — участок втяжения слизистой оболочки размерами $1,8 \times 0,7$ см. Слизистая вне указанных изменений — зернистая, желтоватая. На разрезе ткань шейки матки обычного вида. Длина полости матки 3,7 см. Эндометрий гладкий, розовато-красный. Толщина миометрия 1,8 см. Сероза в спайках. Правые и левые придатки. Образование предпузырной клетчатки справа — фрагмент жировой клетчатки, частично покрытый брюшиной, размерами $14 \times 4,5 \times 2,5$ см, с сосудистым пучком длиной 12 см. В жировой клетчатке — опухолевидные узловые об-

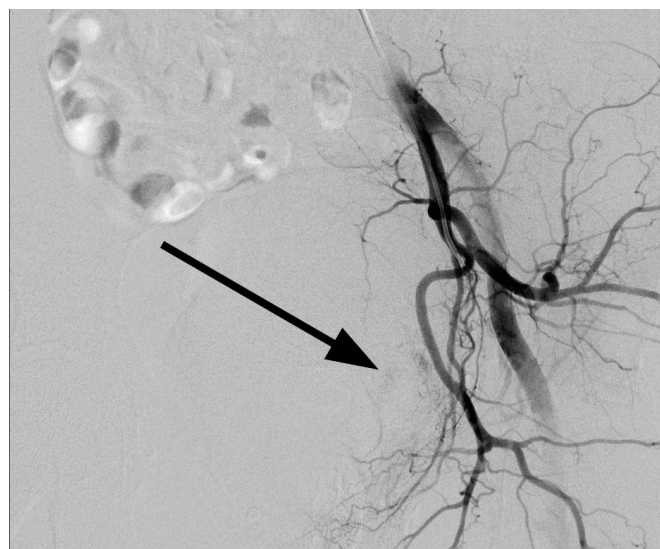


Рис. 5, 6. Ангиография маточных артерий во время 2-го курса регионарной химиотерапии. Отмечено уменьшение плотности и количества афферентных артерий опухоли.

Fig. 5, 6. Angiography of uterine arteries during the second course of regional chemotherapy. The observed decrease in density and number of afferent arteries of the tumor..

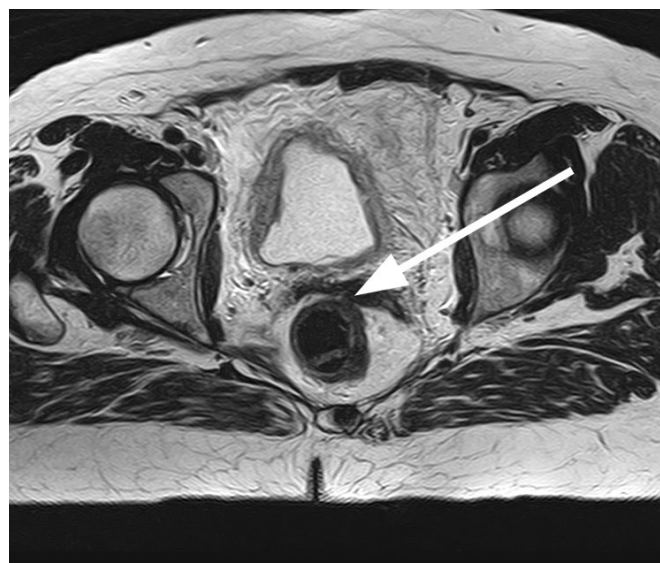


Рис. 7, 8. МРТ органов малого таза после лечения. Отмечена зона ранее визуализированного новообразования.

Fig. 7, 8. MRI of organs of small pelvis after treatment. The area of previously visualized tumor is marked.

разования размерами 4,5 × 2,5 × 2 см и 2 × 2,5 см, на разрезе — розовато-желтые, эластичные (участок большого образования использован для проведения срочного гистологического исследования — cito 18). Отдельно: фрагмент жировой клетчатки, частично покрытый брюшиной, размерами 7,5 × 4 × 3 см. В жировой клетчатке — опухолевидное узловое образование размерами 4 × 3 × 4,5 см, на разрезе — розовато-желтое, эластичное. Участок клетчатки пузырной артерии слева — два фрагмента жировой клетчатки размерами 3,3 × 2 × 0,8 см и 3,3 × 2 × 1 см, в большем — три мягкоэластичных лимфоузла диаметром 0,5–1,8 см. Образование предпузырной клетчатки слева — два фрагмента жировой клетчатки, частично покрытые брюшиной, размерами 5 × 3,5 × 2 см и 5 × 3 × 2 см. Жировая клетчатка уплотнена, отечная, с очажками белесоватого цвета. Фиброзная ткань вдоль наружной подвздошной артерии слева — фрагмент розовато-желтой, плотноэластичной ткани размерами 2,5 × 1,5 × 0,7 см, на разрезе с двумя очагами уплотнения желтоватого цвета, замазкообразной консистенции, диаметром 0,5–0,7 см.

II. Описание микропрепарата

В области макроскопически описанного втяжения слизистой наружного зева и цервикального канала — эпителизирующаяся эрозия с фиброзом и выраженной лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки и миометрия со скоплениями гигантских многоядерных и ксантомных клеток. Учитывая данные предшествующего гистологического исследования, указанные изменения могут соответствовать 4-й степени лечебного патоморфоза рака. Вне макроскопически описанного поражения — лимфо-плазмочитарная инфильтрация эктоцервикса, кистозное изменение эндоцервикальных желез, в миометрии и периметрии шейки матки — фокусы эндометриоза. В крае резекции влагиалища опухолевого роста нет. В парацервикальной клетчатке фокусы жирового некроза, фиброз, очаговая лимфоидная и эозинофильная инфильтрация, склероз стенок артерий, флеботромбоз. В парацервикальной клетчатке слева имеется лимфоузел обычного строения — метастазов нет. Эндометрий атрофичный. В миометрии фокусы аденомиоза. В яичниках белые и рубцовые тела, на поверхности — фиброзные спайки. В правом — эндометриоидная киста. Маточные трубы с фиброзом стенки. Определяются артерии со склерозом стенки, картиной облитерирующего эндартериита. Макроскопически описанные очаги уплотнения в жировой ткани представлены лимфатическими узлами с метастазами плоскоклеточного неороговевающего рака с лечебным патоморфозом 2-й степени в виде дистрофических изменений

опухолевых клеток, лимфо-плазмочитарной и гистиоцитарной инфильтрации, очагов некроза, заместительного фиброза. Метастазы частично замещают лимфоидную ткань лимфатических узлов без экстракапсулярного распространения. В остальных лимфатических узлах — гистиоцитоз синусов, жировое замещение лимфоидной ткани.

Гинекологический статус при выписке: культя влагиалища сформирована правильно, пальпаторно несколько отечна, в куполе культи слизистая без особенностей. Дополнительные образования и инфильтраты в малом тазу четко не определяются. Ректовагинальная перегородка свободна.

В связи метастатическим поражением регионарных лимфоузлов, стадия заболевания изменилась со IIb на IIIB. Это послужило основным показанием для проведения на следующем этапе лучевой терапии.

Через 4 недели после хирургического этапа проведен курс послеоперационной сочетанной лучевой терапии на область малого таза.

Лечение начато с дистанционной лучевой терапии на аппарате ЛУЭ «PRECISE», торм. излуч., 18 МэВ, с использованием МЛК на область малого таза, РОД-2,0 Гр, до ОД = 20 Гр.

Далее проведена внутриволостная гамма-терапия, и дистанционная лучевая терапия продолжена на зоны параметриев и лимфопутей на том же аппарате, РОД-2 Гр в ттВ, до ОД = 50 Гр в ттВ (таблица).

Внутриволостная гамма-терапия проведена на аппарате «MultiSource» путем подведения системы овоидов к культе влагиалища, РОД-5 Гр на глубину 1 см от слизистой культи влагиалища. Кол-во сеансов — 5 (таблица).

Осложнений не было.

Пациентка проходила контрольные обследования каждые 3 мес.

По данным комплексного обследования через год после начала лечения — данных за наличие рецидива и распространения опухолевого процесса нет.

ВЫВОД

Таким образом, неоадьювантная внутриартериальная ХТ начинает занимать собственное место в комбинированном лечении местнораспространенного рака шейки матки. Позволяет создать условия для хирургического лечения у первично-нерезектабельных больных раком шейки матки. Не сопровождается выраженными токсическими (гемато-, энтеро-, нейро-, нефро-, гепатотоксичность) проявлениями.

Таблица. Полученные суммарные очаговые дозы
Table. Received total focal dose

	Культи влагиалища	ттВ	Прямая кишка	Мочевой пузырь
От дистанционной лучевой терапии	35 Гр	50 Гр	29 Гр	34 Гр
От внутриволостной гамма-терапии	25 Гр	4,5 Гр	18 Гр	14 Гр
Всего	60 Гр	54,5 Гр	47 Гр	48 Гр

Список литературы

1. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). М., 2010. Доступно по: http://onkolog.cv.ua/images/PDF_statti/shlunkovo-kishkovyi/gastric.pdf
2. Общероссийский союз общественных объединений ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака шейки матки. М., 2014. Доступно по: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/55.pdf>
3. Umeki H, Yamaguchi Y, Tsugata M, Wakana K, Somekawa Y, Shimabukuro K, et al. Neoadjuvant intraarterial chemotherapy with nedaplatin, peplomycin and mitomycin

- C for advanced cervical cancer. Gan To Kagaku Ryoho. 2003 Mar; 30 (3): 377–82.
4. Tian ZZ, Li S, Wang Y, Yue YJ, Zhu XH, Zhao R, et al. Investigation of uterine arterial chemoembolization and uterine arterial infusion chemotherapy for advanced cervical cancer before radical radiotherapy: A long-term follow-up study. Arch Gynecol Obstet. 2014 Jul; 290 (1): 155–62. DOI: 10.1007/s00404-014-3166-z
 5. Song T, Wang W, Liu P, Chen C. Pharmacokinetic comparison between pelvic transarterial chemoembolization and transcatheter arterial chemotherapy in an animal model. Mol Med Rep. 2009 Jul-Aug; 2 (4): 663–7. DOI: 10.3892/mmr_00000154

References

1. Minimal clinical recommendations of the European Society for Medical Oncology (ESMO). Moscow, 2010. Available at: http://onkolog.cv.ua/images/PDF_statti/shlunkovo-kishkovyi/gastric.pdf (In Russian).
2. The all-Russian Union of public associations, the Association of oncologists of Russia. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of cervical cancer. Moscow, 2014. Available at: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/55.pdf> (In Russian).
3. Umeki H, Yamaguchi Y, Tsugata M, Wakana K, Somekawa Y, Shimabukuro K, et al. Neoadjuvant intraarterial chemotherapy with nedaplatin, peplomycin and mitomycin

- C for advanced cervical cancer. Gan To Kagaku Ryoho. 2003 Mar; 30 (3): 377–82.
4. Tian ZZ, Li S, Wang Y, Yue YJ, Zhu XH, Zhao R, et al. Investigation of uterine arterial chemoembolization and uterine arterial infusion chemotherapy for advanced cervical cancer before radical radiotherapy: A long-term follow-up study. Arch Gynecol Obstet. 2014 Jul; 290 (1): 155–62. DOI: 10.1007/s00404-014-3166-z
 5. Song T, Wang W, Liu P, Chen C. Pharmacokinetic comparison between pelvic transarterial chemoembolization and transcatheter arterial chemotherapy in an animal model. Mol Med Rep. 2009 Jul-Aug; 2 (4): 663–7. DOI: 10.3892/mmr_00000154

Информация об авторах

Рерберг Андрей Георгиевич, к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

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>

Бойко Анна Владимировна, д.м.н., профессор, руководитель отделения лучевой терапии с модификацией МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

Новикова Елена Григорьевна, д.м.н., профессор, руководитель отделения гинекологии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

Волченко Надежда Николаевна, д.м.н., профессор, руководитель отделения онкоцитологии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

Чулкова Ольга Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

Демидова Людмила Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лучевой терапии с модификацией МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

Хохриков Геннадий Игоревич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

Сидоров Дмитрий Юрьевич, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

Геворкян Андрей Романович, клинический ординатор МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

Information about authors:

Andrey G. Rerberg, PhD., Head of the Department of roentgenosurgical methods of diagnosis and treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

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>

Anna V. Boyko, MD, professor, Head of Department of radiotherapy with modification, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Elena G. Novikova, MD, professor, Head of Department of gynecology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Nadezhda N. Volchenko, MD, professor, Head of Department of oncocytology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Olga V. Chulkov, M. D., leading researcher at the Department of gynecology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Lyudmila V. Demidova, MD., leading researcher at the Department of radiotherapy with modification, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Gennadiy I. Khokhrikov, PhD, senior researcher at the Department of roentgenosurgical methods of diagnosis and treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Dmitry Yu. Sidorov, doctor of Department of roentgenosurgical methods of diagnosis and treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Andrey R. Gevorkyan, clinical resident, 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.gevorkian@mail.ru

ОНКОПЛАСТИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СКОЛЬЗЯЩИМ ДЕРМОГЛАНДУЛЯРНЫМ ЛОСКУТОМ С Z-ОБРАЗНЫМ РАЗРЕЗОМ



Е.А.Рассказова¹, А.Д.Зикиряходжаев^{1,2,3}, Э.К.Сарибекян¹

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 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 6, стр. 2

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

РЕЗЮМЕ

Онкопластические резекции являются радикальным хирургическим лечением рака молочной железы, а также методом реабилитации пациенток, так как операции относят к органосохраняющим. При локализации опухолевого узла в верхне-внутреннем квадранте молочной железы сложно добиться хороших эстетических результатов. Одним из вариантов решения проблемы является применение скользящего лоскута с Z-образным разрезом.

В МНИОИ им. П.А. Герцена с 2014 по 2016 гг. операция с применением скользящего лоскута выполнена у 13 больных. По распространенности процесса больные распределялись следующим образом: TisN0 M0–1, T1N0 M0–7, T2N0 M0–3, T1N1 M0–2. По молекулярным подтипам распределение было следующим: люминальный тип А — 8, люминальный тип В — 3, тройной негативный подтип — 1 пациентка. Локализация опухолевого узла в молочной железе — верхне-внутренний квадрант — 9, граница верхних — 1, ниже-внутренний квадрант — 3.

Верхний Z-образный лоскут применили у 10 пациенток, нижний Z-образный лоскут — в 3 случаях. Послеоперационный период протекал у всех больных без осложнений. Рана зажила первичным натяжением у всех больных. Косметический эффект хороший. Период наблюдения от 6 мес до 2 лет, медиана 1,1 лет. Данных за местный рецидив и отдаленные метастазы не выявлено. У 2 пациенток было только хирургическое лечение, в остальных 8 случаях — лучевая терапия с лекарственной терапией или без нее. Во всех случаях операция выполнена на одной молочной железе, коррекции второй молочной железы не потребовалось.

В статье приведено клиническое наблюдение пациентки с онкопластической резекцией Z-образным лоскутом, подробно описана методика операции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

рак молочной железы, онкопластические резекции, маммопластика, дермоглангулярный лоскут, Z-образный лоскут, лоскут без названия, органосохраняющие операции молочной железы

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Рассказова Е.А., Зикиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К. Онкопластическая резекция молочной железы скользящим дермоглангулярным лоскутом с Z-образным разрезом. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(2): 68-74. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-9

Для корреспонденции

Рассказова Елена Александровна, к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; E-mail: Rasskaz2@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0307-8252>

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ONCOPLASTIC RESECTION OF THE MAMMARY GLAND WITH A SLIDING DERMOGLANDULARY FLAP WITH A Z-SHAPED INCISION

E.A.Rasskazova¹, A.D.Zikiryakhodzhayev^{1,2,3}, E.K.Saribekyan¹

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

³ Peoples Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Malaya St., Moscow 117198, Russia

ABSTRACT

Oncoplastic resections are a radical surgical treatment for breast cancer, as well as a method for the rehabilitation of patients, since operations are classified as organ preserving. When the tumor node is localized in the upper-inner quadrant of the breast, it is difficult to achieve good aesthetic results. One of the solutions to the problem is the use of a sliding flap with a Z-shaped incision.

In P. Hertsen MORI from 2014 to 2016, the operation with the use of a sliding flap was performed in 13 patients. The prevalence of the process, patients were distributed as follows: TisN0 M0–1, T1N0 M0–7, T2N0 M0–3, T1N1 M0–2. Molecular subtypes distribution was the following — luminal type A — 8, luminal type B — 3, triple-negative subtype — 1 patient. Localization of the tumor site in the breast: the upper-inner quadrant — 9, upper — 1, lower-inner quadrant — 3.

The upper Z-shaped flap was used in 10 patients, the lower Z-shaped flap in 3 cases. Postoperative period in all patients was without complications. The wound healed by primary intention in all patients. Cosmetic effect was good. The observation period is from 6 months to 2 years, the median is 1.1 years. Data for local recurrence and distant metastases were not detected. 2 patients had only surgical treatment, in the remaining 8 cases, radiation therapy with or without drug therapy. In all cases the operation is performed on one breast, correction of the second breast was not required.

The article presents the clinical observation of patients with oncoplastic resection of the Z-shaped flap, a detailed procedure of the operation.

KEYWORDS:

breast cancer, oncoplastic resection, dermoglandular flap, Z-shaped flap, no name flap, organ-sparing surgery of the breast

For citation:

Rasskazova E.A., Zikiryakhodzhayev A.D., Saribekyan E.K. Oncoplastic resection of the mammary gland with a sliding dermoglandular flap with a Z-shaped incision. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(2): 68-74. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-9

For correspondence:

Elena A. Rasskazova, PhD, researcher of the Department of Oncology and Reconstructive Surgery of the Mammary Gland and Skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia; E-mail: Rasskaz2@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0307-8252>

Information about funding

No funding of this work has been held.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди онкологических заболеваний у женщин в мире. Рак молочной железы в 2014 г. выявлен у 65 088 женщин в РФ, что составляет 21,2% в структуре заболеваемости злокачественной патологии [1].

Выполнение онкопластических операций при локализации опухоли в верхне-внутреннем квадранте представляет сложную проблему из-за небольшого объема ткани молочной железы в верхних квадрантах, близости зоны декольте, грудины и других неподвижных анатомических структур. Простое перемещение тканей молочной железы в зону дефекта, возникшего после удаления дермоглангулярного сектора с опухолью в верхне-внутреннем квадранте, сопряжено с выраженной ротацией сосково-ареолярного комплекса кверху и медиально, несовместимую с эстетическими требованиями [2, 3].

Одним из вариантов решения вышеуказанной проблемы является применение скользящего дермоглангулярного лоскута, известного как лоскут «без названия» («no name flap»).

Цель работы — изучить возможность выполнения онкопластической резекции при локализации опухоли в верхне-внутреннем и нижне-внутреннем квадранте молочной железы Z-образным лоскутом.

МЕТОДИКА ОПЕРАЦИИ

Выкраивается лоскут в форме треугольника в верхних отделах железы, от ареолы (острый угол) до верхней границы железы (основание треугольника) [3]. Дефект закрывают путем ротации дермоглангулярной верхне-наружной части молочной железы. Для исключения деформации верхнего склона молочной железы и перемещения вверх сосково-ареолярного комплекса предлагается применение способа Burow, который называют также треугольником Buro–Bernard. Способ заключается в выкраивании второго треугольника в подмышечной области, который высвобождает и удлиняет перемещаемый в медиальную сторону

дефекта скользящий кожный лоскут [4, 5].

Учитывая необходимость дополнительного разреза в подмышечной области, операция показана при планируемой одномоментной лимфаденэктомии и нецелесообразна в случаях, когда не планируется вмешательство на подмышечной клетчатке.

Данный вариант операции возможен и при локализации опухоли в нижне-внутреннем квадранте. Соответственно Z-образный разрез выполняют внизу, в проекции субмаммарной складки, с переходом в подмышечную область, к размеченному второму треугольнику. Во время операции необходимо соблюдать общие правила выполнения онкопластических операций — контроля краев резекции путем срочных морфологических исследований, установления металлических маркеров в проекции опухолевого узла на мышце для проведения лучевой терапии [6].

Этапы операции в виде схематического изображения представлены на рисунках ниже.

Производят кожный разрез в верхне-внутреннем квадранте, удаляют сектор молочной железы с опухолью. Разрез продлевают вдоль верхней границы молочной железы до подмышечной области, где выкраивают дополнительный треугольник. После ушивания раны получается Z-образный рубец (рис. 1–3).

При выполнении операции при локализации опухолевого узла в нижне-внутреннем квадранте производят аналогичные манипуляции в нижних отделах молочной железы (рис. 4) [7].

Показания для онкопластической резекции молочной железы скользящим дермоглангулярным лоскутом молочной железы с Z-образным разрезом:

- рак молочной железы DCIS, cT1–2N0–1 M0, ycT3N0 M0 после НАПХТ;
- медленный и умеренный темпы роста опухоли;
- моноцентричный рост опухоли;
- желание больной выполнить органосохраняющее лечение;
- негативные края резекции;

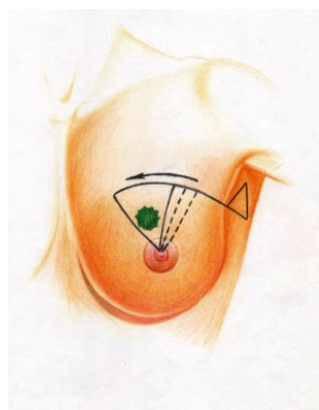


Рис. 1. Кожный разрез.
Fig. 1. Cutaneous incision.

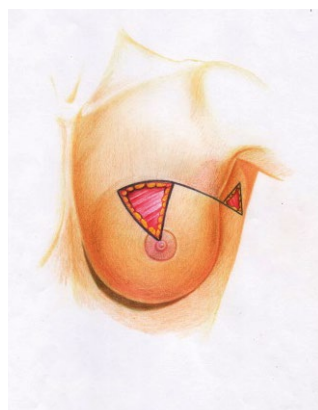


Рис. 2. Удаленный сектор молочной железы.
Fig. 2. The removed sector of the breast.

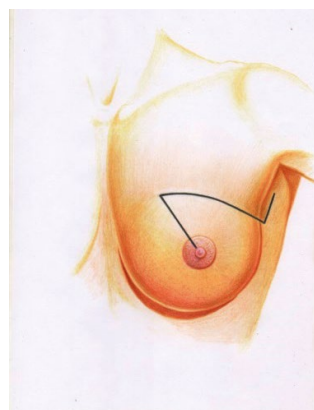


Рис. 3. Послеоперационный рубец Z-образный.
Fig. 3. Postoperative Z-shaped scar.

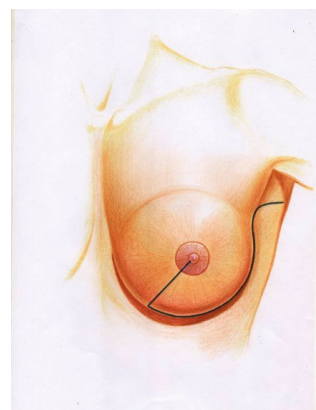


Рис. 4. Послеоперационный рубец Z-образный при локализации опухолевого узла в нижне-внутреннем квадранте.
Fig. 4. Postoperative Z-shaped scar in the lower-inner quadrant localization of the tumor.

- большой или средний размер молочных желез;
- соотношение размеров опухоли и молочной железы, позволяющее выполнить радикальное хирургическое вмешательство;
- локализация опухоли в верхне-внутреннем и нижне-внутреннем квадранте, на границе верхних квадрантов.

Противопоказания:

- рак молочной железы LCIS, cT3–4N2–3 M0–1;
- мультицентричный рост опухоли;
- позитивные края резекции при срочном морфологическом исследовании;
- мутации генов *BRCA* 1,2 (относительное противопоказание);
- невозможность проведения послеоперационной лучевой терапии;
- отсутствие клинического эффекта после неoadъювантной полихимиотерапии (при размере первичной опухоли более 2,5–3 см до лечения).

В МНИОИ им. П. А. Герцена с 2014 по 2016 гг. операция с применением скользящего лоскута выполнена у 13 больных.

По распространенности процесса больные распределялись следующим образом: TisN0 M0–1, T1N0 M0–7, T2N0 M0–3, T1N1 M0–2. По молекулярным подтипам распределение было следующим — люминальный тип А — 8, люминальный тип В — 3, тройной негативный подтип — 1 пациентка. Локализация опухолевого узла в молочной железе — верхне-внутренний квадрант — 9, граница верхних — 1, нижне-внутренний квадрант — 3. Возраст больных от 42 до 66 лет.

Время операции составило 60–70 минут. Послеоперационный период протекал у всех больных без осложнений.

В 10 случаях применяли Z-образный верхний лоскут, в 3 случаях — нижний Z-образный дермоглангулярный лоскут. Методики операции не отличаются, в случае нижнего Z-образного дермоглангулярного лоскута треугольники выкраивают в нижне-внутреннем квадранте и в подмышечной области, при этом основания треугольников противоположны друг другу, для закрытия образовавшегося

дефекта в нижне-внутреннем квадранте отсепааровывают молочную железу от фасции большой грудной мышцы и послойно ушивают края раны.

Рана зажила первичным натяжением у всех больных. Среднее время пребывания в стационаре составило 6 койко-дней.

Период наблюдения — от 6 мес до 2 лет, медиана 1,1 лет. Данных за местный рецидив и отдаленные метастазы не выявлено. У 2 пациенток было только хирургическое лечение, в остальных 8 случаях — лучевая терапия с лекарственной терапией или без нее.

Во всех случаях операция выполнена на одной молочной железе, коррекции второй молочной железы не потребовалось.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка П., 63 года, диагноз — рак правой молочной железы IIA стадия cT2N0 M0G2 pT2N0 M0G2V1L1. Люминальный тип В.

При поступлении: в правой молочной железе, на границе верхних квадрантов, пальпируется узел 2,5 см, плотный, подвижный. Кожные симптомы отрицательные. В левой молочной железе без четких узловых образований. Сосково-ареоларные комплексы не изменены. Подмышечные лимфатические узлы при пальпации мягко-эластичной консистенции.

Маммография — опухолевый узел справа 26 × 24 мм, слева — без узловых образований — заключение: рак правой молочной железы.

УЗИ молочных желез, регионарных зон, брюшной полости — на границе верхних квадрантов правой молочной железы узел 25 × 24 мм, в левой молочной железе без узловых образований. В над-, подключичных, подмышечных, парастеральных лимфатических узлах без метастазов. В брюшной полости без очаговой патологии. УЗИ брюшной полости, малого таза — без патологии. Компьютерная томография органов грудной клетки: в правой молочной железе узел 23 × 22 мм, в области легких, сердца — без

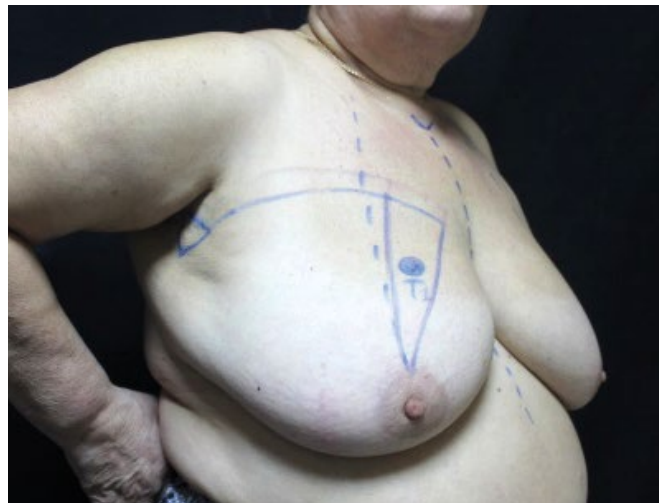


Рис. 5. Предоперационная разметка (а — прямая проекция, б — правая боковая проекция).

Fig. 5. Preoperative marking (a — direct projection, b — right lateral projection).

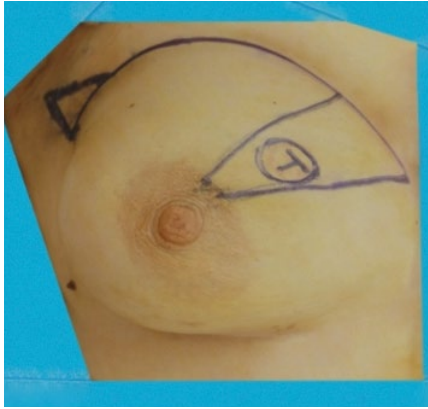


Рис. 6. Разметка треугольников на молочной железе и подмышечной области.

Fig. 6. The marking of triangles on the breast and underarm area

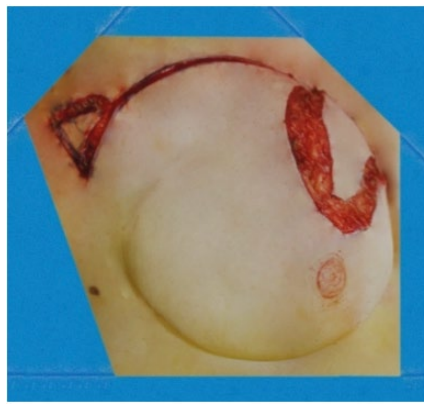


Рис. 7. Кожный разрез.

Fig. 7. The skin incision.

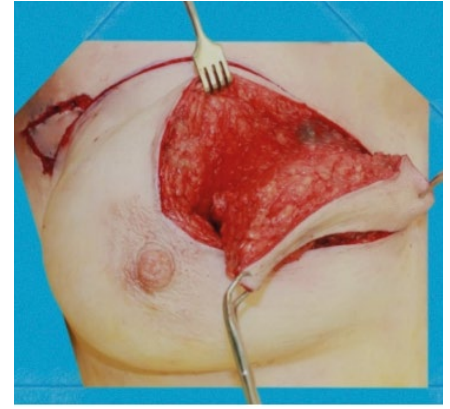


Рис. 8. Удаление молочной железы с опухолевым узлом.

Fig. 8. The removal of the breast with the tumor.

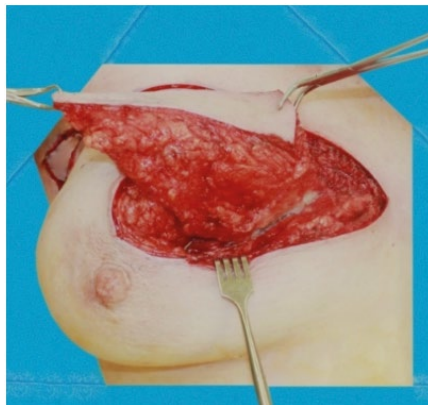


Рис. 9. Удаленный сектор молочной железы.

Fig. 9. Removed sector of the breast.



Рис. 10. Удаленный препарат. Ложе удаленного сектора.

Fig. 10. Removed preparation. The bed of the removed sector.

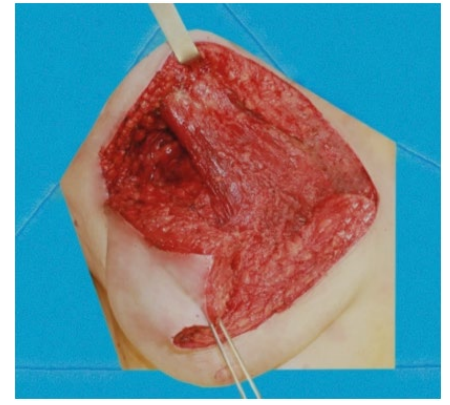


Рис. 11. Вид раны после отсепаровки лоскутов. Открыт доступ в подмышечную область.

Fig. 11. The view of the wounds after separating of the grafts. Open access in the axillary region.

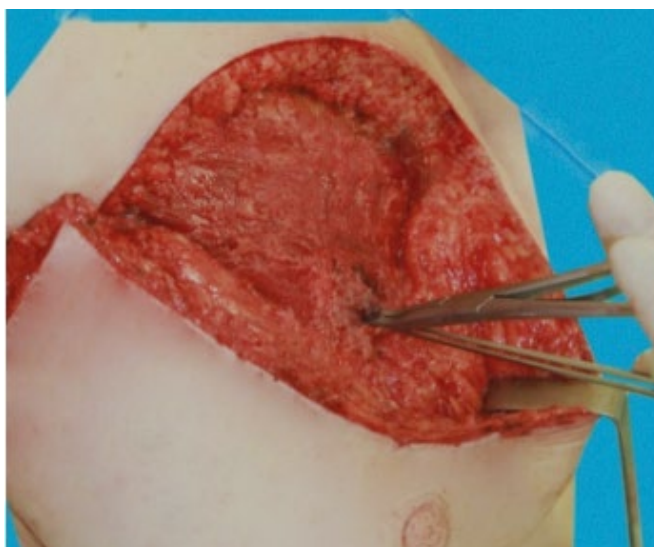


Рис. 12. Установка рентгеноконтрастных клипс в мышце в проекции удаленной опухоли.

Fig. 12. The installation of X-ray contrast clips in the muscle in the projection of the resected tumor.



Рис. 13. Внутрикожный шов. Окончательный вид.

Fig. 13. Intradermal suture. The final form.

патологии. Сцинтиграфия костей скелета — данных за метастазирование нет.

Выполнена трепан-биопсия опухоли пружинным пистолетом. Гистологическое исследование (узел правой молочной железы) — инвазивный рак молочной железы без признаков специфичности G2.

Иммуногистохимическое исследование: рецепторы эстрогенов — 8 баллов, рецепторы прогестерона — 8 баллов, Her2/neu — отрицательный, Ki67—22% — люминальный тип B, Her2-негативный подтип.

Решено выполнить органосохраняющую онкопластическую операцию. В процессе предоперационной разметки проецируют опухолевый узел на кожу молочной железы, рисуют треугольник, расположенный острым углом от ареолы до верхних границ молочной железы (основание треугольника). От основания треугольника, по верхнему склону молочной железы рисуют волнообразную линию (вдоль линий Лангера) разреза до подмышечной области, похожую на букву Z (рис. 5 а, б).

В подмышечной области основание треугольника формируется как вертикальное продолжение ножки Z. Основания двух треугольников (в молочной железе и в подмышечной области) равны (рис. 6).

17.12.2015 выполнена операция — онкопластическая резекция правой молочной железы Z-образным скольльзящим лоскутом.

Ход операции. Согласно предоперационной разметке, рассекают ткань железы на всю глубину до наружной фасции большой грудной мышцы. Удаляют сектор железы с подлежащей фасцией большой грудной мышцы (рис. 7, 8).

Желательно, чтобы в удаляемые ткани попал участок кожи, содержащий пункционный канал после предварительно выполненной биопсии (рис. 9, 10). Выполняют срочное гистологическое исследование краев

резекции. Кожный треугольник в подмышечной области иссекают соответственно предварительной разметке. Выполняют лимфаденэктомию в объеме I–III уровней в зависимости от стадии РМЖ (рис. 11). Далее отсепа-ровывают молочную железу кнаружи по всей поверхности фасции большой грудной мышцы для подвижности лоскута.

В ложе удаленной опухоли устанавливают рентгено-контрастные клипсы для последующей лучевой терапии (рис. 12). Далее фиксируют кожу наводящими швами. Ушивают подкожную клетчатку. Устанавливают дренажную трубку, проходящую через ложе удаленного сектора и подмышечную область. После чего рану ушивают узловыми рассасывающимися швами, накладывают внутрикожный шов (рис. 13).

Плановое гистологическое исследование АА 73694—714. Макроскопически — узел 2,5 × 2 × 2,5 см, расстояние от нижнего края резекции — 1,8 см, от верхнего края резекции — 1,3 см, от фасциального края — 1 см, от соска — 3,5 см, от латерального края резекции — 2 см. Из клетчатки подмышечной области выделено 9 лимфатических узлов от 0,4 до 1,1 см.

Микроскопически-инвазивный рак молочной железы без признаков специфичности, 2-й степени злокачественности (6 баллов), с фокусами эндолимфатической, интравенозной и периневральной инвазии. В краях резекции без опухолевого роста. В 9 лимфатических узлах без метастазов.

Тактика лечения обсуждена на консилиуме с участием химиотерапевтов, радиологов и хирургов. Рекомендовано проведение лучевой терапии с последующей гормонотерапией.

На рисунке 14 пациентка через 2 месяца после онкопластической резекции правой молочной железы. Молочные железы мало отличаются формой, симметризирующей операции на левой молочной железе не потребовалось.

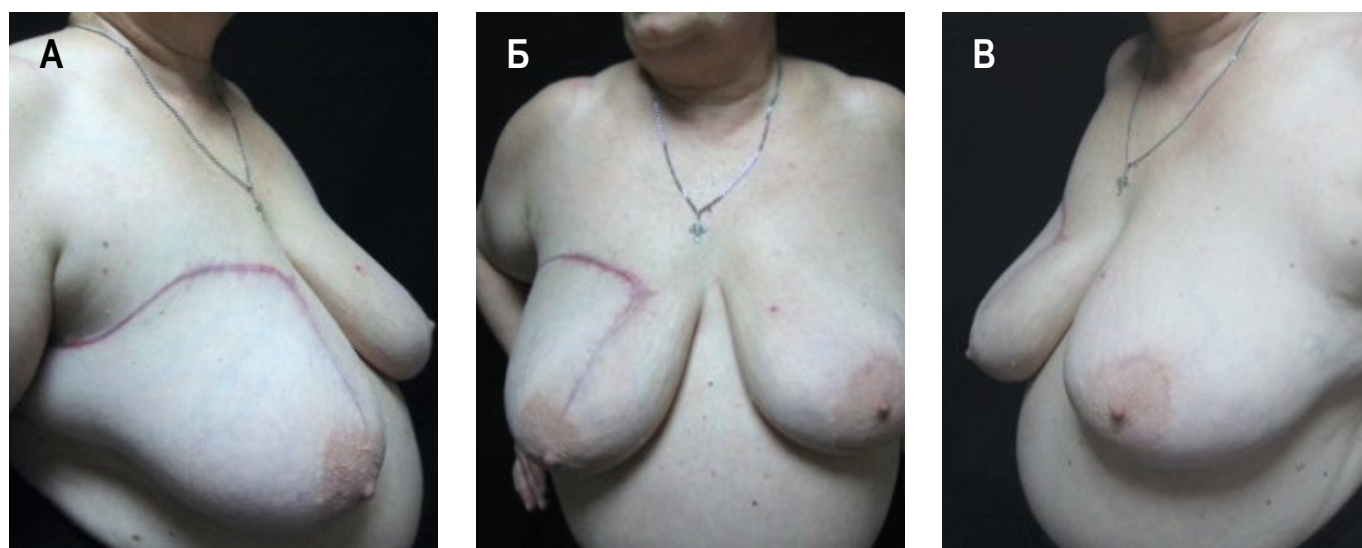


Рис. 14. Вид пациентки через 2 месяца после онкопластической резекции правой молочной железы (а — правая боковая проекция, б — прямая проекция, в — левая боковая проекция).

Fig. 14. View of patient 2 months after oncoplastic resection of the right breast (a — right side projection, b — direct projection, left lateral projection).

ОБСУЖДЕНИЕ

Преимуществом применения скользящего лоскута при выполнении онкопластической резекции молочной железы является техническая простота выполнения. Наличие хорошего кровоснабжения ротируемого лоскута практически исключает риск трофических осложнений. Способ позволяет ротировать ткани молочной железы без смещения сосково-ареолярного комплекса. В связи с этим, нет необходимости в выполнении симметризирующей операции на контралатеральной молочной железе.

Недостаток методики — наличие длинного послеоперационного рубца, частично попадающего в зону декольте, несоответствие вертикального отрезка разреза в молочной железе линиям Лангера.

Список литературы

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М., 2016, 250 с. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2014.pdf
2. Зикиряходжаев А. Д., Рассказова Е. А. Онкопластические резекции при раке молочной железы. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2015; 4 (4): 80–84.
3. Иванов В. Г., Волох М. А., Федосов С. И., Ермилова Е. В., Николаев К. С. Возможно ли усовершенствование органосохраняющих операций в хирургическом лечении рака молочной железы? Злокачественные опухоли. 2015; 15 (4): 28–34. DOI: 10.18027/2224–5057–2015–4–28–34
4. Исмаилов А. Х., Ванесян А. С., Хамитов А. Р., Камалетдинов И. Ф. Онкопластическая хирургия молочной железы: основы, классификация, алгоритм

References

1. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2014. Moscow, 2016, 250 p. (In Russian). Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2014.pdf
2. Zikiryakhodzhayev AD, Rasskazova EA. Oncoplastic resections for breast cancer. Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gerzena (P.A. Herzen Journal of Oncology). 2015; 4 (4): 80–84. (In Russian).
3. Ivanov VG, Volokh MA, Fedosov SI, Ermilova EV, Nikolaev KS. Is it possible to improve breast conserving surgery operations? Malignant tumours. 2015; (4):28–34. (In Russ.) DOI: 10.18027/2224–5057–2015–4–28–34
4. Ismagilov AK, Vanesyan AS, Khamitov AR, Kamaletdinov IF. Plastic surgery for breast cancer: essentials, classification, performance algorithm. Women Reproduc-

ВЫВОДЫ

1. Радикальная резекция молочной железы скользящим дермоглангулярным лоскутом с Z-образным разрезом является одним из вариантов онкопластической резекции.
2. Онкопластическая резекция с Z-образным разрезом обязательно дополняется лучевой терапией в послеоперационном периоде.
3. Симметризирующие операции на контралатеральной молочной железе не выполняют при выполнении онкопластической резекции с Z-образным разрезом.
4. Онкопластическая резекция с Z-образным разрезом является методом реабилитации больных РМЖ.

выполнения. Опухоли женской репродуктивной системы. 2014; 4: 37–45. DOI: 10.17650/1994–4098–2014–0–4–37–45

5. Burow C.A. Verlorengaanener Teile des Gesichts. Berscheisung einer neuen transplantations methode zum wedersatz. Nauck: Berlin, 1855.
6. Florian Fitzal, Peter Schrenk (eds.) Oncoplastic breast surgery. A Guide to Clinical Practice, 2010, 236 p.
7. Рассказова Е. А., Сарибекян Э. К. Онкопластическая резекция скользящим дермоглангулярным лоскутом молочной железы с Z-образным разрезом в онкопластической хирургии молочной железы. Под ред. А. Д. Каприна, А. Д. Зикиряходжаева. М.: Гэотар-Медиа, 2017, с. 230–235.

tive System Tumors. 2014; (4):37–45. (In Russ.) DOI: 10.17650/1994–4098–2014–0–4–37–45

5. Burow C.A. Verlorengaanener Teile des Gesichts. Berscheisung einer neuen transplantations methode zum wedersatz. Nauck: Berlin, 1855.
6. Florian Fitzal, Peter Schrenk (eds.) Oncoplastic breast surgery. A Guide to Clinical Practice, 2010, 236 p.
7. Rasskazova EA, Saribekyan EK. Onkoplasticheskaya rezektsiya skol'zyashchim dermoglandulyarnym loskutom molochnoi zhelezy s Z-obraznym razrezom v onkoplasticheskoi khirurgii molochnoi zhelezy. Ed by A. D. Kaprin, A. D. Zikiryakhodzhayev. Moscow: "Geotar-Media" Publ., 2017, pp. 230–235. (In Russian).

Информация об авторах

Рассказова Елена Александровна, к. м. н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России & ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0307-8252>

Зикиряходжаев Азиз Дильшодович, д. м. н., профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики РУДН, руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7141-2502>

Сарибекян Эрик Карлович, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

Information about authors:

Elena A. Rasskazova, PhD, researcher of the Department of Oncology and Reconstructive Surgery of the Mammary Gland and Skin, 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/0000-0003-0307-8252>

Aziz D. Zikiryakhodzhayev, PhD, MD, Professor of the Department of Oncology and Radiology, Peoples Friendship University of Russia, Head of the Department of Oncology and Reconstructive Surgery of the Mammary Gland and Skin, 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/0000-0001-7141-2502>

Erik K. Saribekyan, PhD, MD, leading researcher of the Department of Oncology and Reconstructive Surgery of the Mammary Gland and Skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

ОДНОМОМЕНТНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ ИСКУССТВЕННОГО СФИНКТЕРА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ПЕНИЛЬНОГО ПРОТЕЗА КАК МЕТОД КОРРЕКЦИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И МОЧЕВОЙ ИНКОНТИНЕНЦИИ



П.С.Кызласов¹, М.М.Соколыщик¹, Н.А.Гончаров², С.В.Поройский², В.П.Сергеев¹,
Д.И.Володин¹, А.А.Кисилева³, М.В.Забелин¹

¹ ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России, 123098, Россия, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23;

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1;

³ ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», 400081, Россия, г. Волгоград, ул. Рокоссовского, д. 1а

РЕЗЮМЕ

В данной статье приводится клинический случай одномоментной имплантации искусственного сфинктера мочевого пузыря и трехкомпонентного протеза полового члена, позволяющей реабилитировать пациента с тотальным недержанием мочи и эректильной дисфункцией после лапароскопической радикальной простатэктомии по поводу рака предстательной железы (РПЖ). Актуальностью написания данной статьи стала не имеющая тенденции к снижению высокая заболеваемость РПЖ.

Стоит отметить, что при выборе оптимального метода лечения РПЖ необходимо учитывать стадию развития заболевания, возраст пациента, сопутствующие заболевания, возможные осложнения, результаты анализов, а также пожелания самого пациента. На стадиях рака простаты T1–T2 радикальная простатэктомия в любом ее исполнении — открыто, лапароскопически или с помощью робота является рутинной операцией, при стадии T3 для достижения приемлемого результата необходима не только достаточная хирургическая техника, но и правильная предоперационная подготовка (применение гормональной терапии).

Одним из частых осложнений радикальной простатэктомии при стадии T3 является недержание мочи и эректильная дисфункция, что обусловлено необходимостью более «агрессивной» техники, частота которых достигает, по мнению разных авторов, от 30 до 90%. При недержании мочи после радикальной простатэктомии средней и тяжелой степени имплантация искусственного уретрального сфинктера остается преимущественным методом лечения. Искусственный сфинктер позволяет полностью контролировать процесс удержания мочи и мочеиспускания. Отметим, что восстановление потенции после операции представляет собой крайне сложную проблему. После операции одним из методов сохранения эректильной функции является раннее назначение ингибиторов 5-фосфодиэстеразы, но и их прием не всегда позволяет сохранить эректильную функцию, в этом случае возможна реабилитация пациентов с помощью фаллопротезирования полового члена. Установка трехкомпонентного фаллопротеза или искусственного сфинктера по отдельности уже являются рутинными операциями, но одновременное лечение двух осложнений и одновременная имплантация двух протезов — редкость.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

рак предстательной железы, недержание мочи, эректильная дисфункция, искусственный сфинктер мочевого пузыря, трехкомпонентный фаллопротез

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Кызласов П.С., Соколыщик М.М., Гончаров Н.А., Поройский С.В., Сергеев В.П., Володин Д.И., Кисилева А.А., Забелин М.В. Одномоментная имплантация искусственного сфинктера мочевого пузыря и пенильного протеза как метод коррекции эректильной дисфункции и мочевого инконтиненции. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(2): 75-79. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-10

Для корреспонденции

Кызласов Павел Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии ИППО ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России
Адрес: 123098, Россия, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23; E-mail: dr.kyzlasov@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1050-6198>

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

SINGLE STEP IMPLANTATION OF AN ARTIFICIAL SPHINCTER OF THE BLADDER AND PENILE PROSTHESIS AS A METHOD OF CORRECTING OF ERECTILE DYSFUNCTION AND URINARY INCONTINENCE

P.S.Kyzlasov¹, M.M.Sokol'shchik¹, N.A.Goncharov², S.V.Porowski², V.P.Sergeev¹, D.I.Volodin¹, A.A.Kisileva³, M.V.Zabelin¹

¹ A. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA RF, 23 Marshal Novikova St., Moscow, 123098, Russia;

² Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia;

³ Volgograd Medical Research Center, 1g Rokossovskogo St., Volgograd, 400081, Russia

ABSTRACT

This article provides a clinical example of the simultaneous implantation of an artificial sphincter of the bladder and a triple-component prosthesis of the penis, which allows almost completely to rehabilitate a patient with total incontinence and erectile dysfunction after laparoscopic radical prostatectomy for prostate cancer. The urgency of writing this article was a high incidence of prostate cancer, which has no tendency to decrease.

It should be noted that when choosing the optimal method for treating prostate cancer, it is necessary to take into account the stage of the disease development, the patient's age, concomitant diseases, possible complications, test results, and the wishes of the patient. In the stages of prostate cancer T1-T2, radical prostatectomy in any of its embodiments, openly laparoscopically or with the help of a robot is a routine operation, at stage T3, in order to achieve an acceptable result, it is necessary not only sufficient surgical technique, but the correct preoperative preparation (the use of hormone therapy).

One of the frequent complications of radical prostatectomy at stage T3 is urinary incontinence and erectile dysfunction, which is caused by the need for more "aggressive" techniques, the frequency of which reaches, in the opinion of different authors, 30 to 90%. With incontinence after a radical prostatectomy of moderate and severe degree, the implantation of an artificial urethral sphincter remains the preferred method of treatment. Artificial sphincter allows you to fully control the process of retention of urine and urination. Note that the restoration of potency after surgery is a very difficult problem. After the operation, one of the methods of preserving the erectile function is the early administration of 5-fosofodiesterase inhibitors, but their reception does not always allow to maintain the erectile function, in this case, patients can be rehabilitated by penile implantation. The installation of a three-component phalloprosthesis or artificial sphincter separately is already a routine operation, but simultaneous treatment of two complications and simultaneous implantation of two prostheses is a rarity.

KEYWORDS:

prostate cancer, incontinence, erectile dysfunction, artificial urinary sphincter, three-way falloprotez

For citation:

Kyzlasov P.S., Sokol'shchik M.M., Goncharov N.A., Porowski S.V., Sergeev V.P., Volodin D.I., Kisileva A.A., Zabelin M.V. Single step implantation of an artificial sphincter of the bladder and penile prosthesis as a method of correcting of erectile dysfunction and urinary incontinence. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(2): 75-79.
DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-10

For correspondence:

Pavel S. Kyzlasov, PhD., associate Professor of the Department of urology and andrology IPPE, A. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA RF
Address: 23 Marshal Novikova St., Moscow, 123098, Russia; E-mail: dr.kyzlasov@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1050-6198>

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) по сей день является одной из самых часто встречающихся злокачественных опухолей у мужчин. Заболеваемость РПЖ в 2015 г. составила 128,4 на 100 тыс. человек. Хирургическое лечение получают 46,9% пациентов [1].

Выбор оптимального метода лечения РПЖ сложен, так как необходимо учитывать стадию развития заболевания, возраст пациента, сопутствующие заболевания, возможные осложнения, результаты анализов, а также пожелания самого пациента. На стадиях рака простаты T_1 – T_2 радикальная простатэктомия в любом ее исполнении — открыто, лапароскопически или с помощью робота является рутинной операцией, при стадии T_3 необходима предоперационная гормональная терапия и достаточная хирургическая техника, только в этой комбинации возможно достижение приемлемого результата. Последние исследования показывают, что при хирургическом лечении РПЖ стадии T_3 результаты не уступают, а то и превосходят другие методы лечения [2].

Одними из частых осложнений радикальной простатэктомии при стадии T_3 являются недержание мочи и эректильная дисфункция, что обусловлено необходимостью более «агрессивной» техники, частота которых достигает, по мнению разных авторов, от 30 до 90% [3]. При недержании мочи после радикальной простатэктомии средней и тяжелой степени имплантация искусственного уретрального сфинктера остается преимущественным методом лечения. Искусственный сфинктер позволяет полностью контролировать процесс удержания мочи и мочеиспускания. Отметим, что восстановление потенции после операции представляет собой крайне сложную проблему. После операции одним из методов сохранения эректильной функции является раннее назначение ингибиторов 5-фосфодиэстеразы, но и их прием не всегда позволяет сохранить эректильную функцию, в этом случае показана реабилитация пациентов с помощью фаллопротезирования полового члена. Установка трехкомпонентного фаллопротеза или искусственного сфинктера по отдельности уже являются рутинными операциями, но одновременное лечение двух осложнений и одновременная имплантация двух протезов — редкость. Имеются единичные публикации об одномоментной установке искусственного сфинктера мочевого пузыря и фаллопротеза. В ресурсе PubMed имеется только одна работа с анализом 32 операций. Методика операции включала в себя один хирургический доступ через мошонку с одновременной установкой двух протезов. 95% больных удовлетворены результатом, имеют возможность проведения полового акта и контролируемое мочеиспускание [4]. Несмотря на положительные стороны операции, встречаются и довольно серьезные осложнения при данном оперативном вмешательстве. При анализе отечественной литературы мы не встретили публикации, характеризующие осложнения при сочетанной имплантации искусственного сфинктера мочевого пузыря и трехкомпонентного фаллопротеза. Из доступных источников нам удалось выяснить, что встречаются следующие виды осложнений при имплантации искусственного сфинктера мочевого пузыря. Частота ревизий и/или удалений может достигать 30%. К наиболее частым осложнениям

относят атрофию (4–10%) и эрозию уретры (4–10%), инфекционные осложнения (1–14%), поломку протеза 0–29% [5]. Несмотря на значительные успехи в области протезирования полового члена, частота инфекционных осложнений остается довольно высокой и, по данным различных авторов, колеблется от 1,7% до 15%. Механические повреждения эндопротезов являются нередким осложнением, частота их возникновения колеблется от 1,4% до 13,7% [5, 6]. В послеоперационном периоде могут развиваться такие осложнения, как дислокация стержней протезов, их протрузия, эрозия (чаще как следствие инфекционных осложнений), ишемия головки, эффект Конкорда — повисшая во время эрекции головка полового члена. П.А. Щеплев и А.М. Аль-Газо опубликовали следующие результаты ретроспективного анализа послеоперационных осложнений на основе 20 клинических наблюдений: у 4 пациентов было выполнено рефаллопротезирование в связи с поломкой однокомпонентных стержней; перфорация протеза наблюдалась у 3 пациентов, эрозия — у 2 пациентов и единичные наблюдения наклона головки и искривления полового члена [6].

В нашей работе мы приводим клинический случай успешного лечения пациента с эректильной дисфункцией и недержанием мочи. Пациенту были установлен трехкомпонентный протез AMS-700 CX и искусственный сфинктер AMS-800.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Н., 56 лет, поступил в урологическое отделение ГБУЗ ВО КБ № 1 15.11.2016 г. с диагнозом: Рак предстательной железы T3N0M0. Тотальное недержание мочи. Эректильная дисфункция.

При поступлении предъявлял жалобы на тотальное недержание мочи, отсутствие эрекции. Из анамнеза: считает себя больным с января 2016 г., когда после радикальной лапароскопической простатэктомии с лимфодиссекцией запирательных лимфатических узлов, без сохранения нервно-сосудистых пучков по поводу РПЖ T3N0M0, отметил тотальное недержание мочи и отсутствие эрекции. Наблюдался по месту жительства без эффекта. Отмечает использование до 5–6 прокладок в сутки. Лечение эректильной дисфункции ингибиторами ФДЭ 5-го типа на протяжении 6 мес к улучшению не привело. С данными жалобами госпитализирован в урологическое отделение ГБУЗ ВО КБ № 1 для установки искусственного сфинктера мочевого пузыря и фаллопротезирования трехкомпонентным протезом. При обследовании данных за прогрессирование онкопроцесса не выявлено. Уровень простатспецифического антигена составил 0,145 нг/мл. При уретрографии проходимость уретры не нарушена.

Под спинномозговой анестезией выполнен срединный разрез по вентральной поверхности полового члена длиной 8 см. Произведено выделение правого и левого кавернозного тела. Кавернозные тела взяты на держалки, вскрыты. Выполнено бужирование кавернозных тел и измерение длины (рис. 1). Длина кавернозного тела составляет 21 см. В ретциево пространство справа установлен резервуар емкостью 100 мл. В левую половину мошонки установлена помпа.

Выполнено соединение коннекторных трубок между собой. Вторым разрезом на промежности длиной до 7 см по средней линии уретра тупо и остро выделена на протяжении 5 см. Выполнено измерение окружности уретры (рис. 2), последняя составила 4 см. Произведена установка уретральной манжеты (рис. 3). В ретцеево пространство слева установлен резервуар емкостью 22 мл, заполнен стерильным физиологическим раствором. В правую половину мошонки установлена помпа. Трубки соединены между собой. Рана промежности и полового члена ушита узловыми швами (визуал 4.0). Швы на кожу. Асептическая повязка.

Пациент выписан на 5-е сутки. Швы сняты на десятые сутки амбулаторно по месту жительства. Через 4 нед активирован искусственный сфинктер. Через 6 нед пациент вернулся к половой жизни. После операции недержания мочи не отмечено. Прокладочный тест отрицательный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Из данных, приведенных во введении, становится понятно, что в России операции по одномоментной имплантации сфинктера и фаллопротеза выполняются еди-



Рис. 1. Этап операции: бужирование и измерение длины кавернозных тел.
Fig. 1. Operation phase: bougienage and measure the length of the corpora cavernosa.



Рис. 2. Этап операции: измерение окружности уретры.
Fig. 2. Operation phase: measurement of the circumference of the urethra.

ничными хирургами, что обусловлено двумя факторами: первое — это стоимость имплантов, суммарная стоимость двух имплантов составляет около 800 тысяч рублей, при этом риск инфицирования при одномоментной имплантации возрастает. В связи с чем для выполнения подобной операции нужно иметь достаточный опыт имплантации данных устройств по отдельности. Вторая причина — это неосведомленность пациентов — зачастую, выполнив пациенту операцию по поводу РПЖ, хирург даже не задумывается о социальной и сексуальной адаптации. При этом европейские исследования показывают, что имплантация одновременно двух устройств позволяет сократить время реабилитации и уменьшить стрессовое (обусловленное подготовкой к операции и самой операцией) воздействие на организм. Что касается сравнения различных видов имплантов, то на сегодняшний день в России зарегистрировано два гидравлических фаллопротеза: AMS-700 и Coloplast Titan. Оба импланта выпускаются американскими компаниями, и различия между ними минимальны. Однако компания AMS предоставляет пожизненную гарантию на свой имплант, что дает существенное преимущество перед конкурентами. А вот что касается искусственного сфинктера мочевого пузыря, в России зарегистрирован только один имплант AMS-800. Данному пациенту была выполнена одномоментная имплантация сразу двух устройств, учитывая желание пациента не только избавиться от памперсов, но и вести активную половую жизнь. Мы считаем, что в случае сочетания эректильной дисфункции и недержания мочи операцией выбора должна быть одномоментная имплантация искусственного сфинктера и фаллопротеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай показывает, что одномоментная установка сфинктера мочевого пузыря и трехкомпонентного фаллопротеза у пациента после радикальной простатвезикулэктомии позволяет устранить мочевою incontиненцию и восстановить сексуальную функцию.



Рис. 3. Установленная манжета искусственного сфинктера мочевого пузыря.
Fig. 3. Mounted cuff of artificial urinary sphincter.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 г. Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г. В. М., 2016, 18 с. Доступно по: <http://oncology-association.ru/docs/medstat/sostoyznie/2015.pdf>
2. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов 2016 год. 1 том Рекомендации по раку предстательной железы, 61 с.
3. Онкоурология. Национальное руководство. Под ред. В. И. Чиссова, Б. Я. Алексеева, И. Г. Русакова. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2012.
4. Martínez-Salamanca JI, Espinós EL, Moncada I, Portillo LD, Carballido J. Management of end-stage erectile dysfunction and stress urinary incontinence after radical

- prostatectomy by simultaneous dual implantation using a single trans-scrotal incision: surgical technique and outcomes. *Asian J Androl.* 2015; 17 (5): 792–796. DOI: 10.4103/1008–682X.143757
5. Томилов А. А., Велиев Е. И., Голубцова Е. Н. Диагностика недержания и лечение недержания мочи у мужчин. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2013; 8 (2): 156–159.
 6. Васильев Е. Е., Истранов А. Л., Адамян Р. Т. Фаллопротезирование: история и развитие. *Андрология и генитальная хирургия.* 2014; 2: 23–29.

References

1. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV (eds). Malignant neoplasms in Russia in 2015. Moscow, 2016, 18 p. Available at: <http://oncology-association.ru/docs/medstat/sostoyznie/2015.pdf> (In Russian).
2. Clinical guidelines the European Association of urology 2016. Guidelines for prostate cancer, p. 61. (In Russian).
3. Onkourologiya [Oncourology]. Ed by V. I. Chissov, B. Ya. Alekseev, I. G. Rusakov. Moscow: «GEOTAR-Media» Publ., 2012. (In Russian).
4. Martínez-Salamanca JI, Espinós EL, Moncada I, Portillo LD, Carballido J. Management of end-stage erectile dysfunction and stress urinary incontinence after radical

- prostatectomy by simultaneous dual implantation using a single trans-scrotal incision: surgical technique and outcomes. *Asian J Androl.* 2015; 17 (5): 792–796. DOI: 10.4103/1008–682X.143757
5. Tomilov AA, Veliev EI, Golubtsova EN. Diagnostics and treatment of urinary incontinence in men. *Meditinskii vestnik Bashkortostana.* 2013; 8 (2): 156–159. (In Russian).
 6. Vasilyeva EE, Istranov AL, Adamyan RT. The history and development of penile prosthesis usage. *Andrology and Genital Surgery.* 2014; 2: 23–29. (In Russian).

Информация об авторах

Кызласов Павел Сергеевич, к. м. н., доцент кафедры урологии и андрологии ИППО ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России. E-mail: dr.kyzlasov@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1050-6198>

Соколышник Михаил Миронович, д. м. н., профессор кафедры урологии и андрологии ИППО ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3944-1300>

Гончаров Николай Александрович, ассистент кафедры медицины катастроф ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: goncharov1773@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2785-1986>

Поройский Сергей Викторович, д. м. н., заведующий кафедрой медицины катастроф ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: poroyskiy@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6990-6482>

Сергеев Владимир Петрович, ассистент кафедры урологии и андрологии ИППО ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России. E-mail: garivas@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6063-6700>

Володин Денис Игоревич, ассистент кафедры урологии и андрологии ИППО ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России. E-mail: volodin_666@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9489-6746>

Кисилева Анна Александровна, младший научный сотрудник лаборатории моделирования патологии ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр». E-mail: Ezhik-696@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0373-8089>

Забелин Максим Васильевич, д. м. н., профессор кафедры хирургии с курсами онкологии ИППО ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9816-3614>

Information about authors:

Pavel S. Kyzlasov, PhD., associate Professor of the Department of urology and andrology IPPE, A. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA RF. E-mail: dr.kyzlasov@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1050-6198>

Mikhail M. Sokol'shchik, MD, Professor of the Department of urology and andrology IPPE, A. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA RF. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3944-1300>

Nikolay A. Goncharov, assistant professor of the Department of emergency medicine, Volgograd State Medical University. E-mail: goncharov1773@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2785-1986>

Sergey V. Porowski, MD, head of the Department of emergency medicine, Volgograd State Medical University. E-mail: poroyskiy@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6990-6482>

Vladimir P. Sergeev, assistant professor of the Department of urology and andrology IPPE, A. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA RF. E-mail: garivas@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6063-6700>

Denis I. Volodin, assistant professor of the Department of urology and andrology IPPE, A. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA RF. E-mail: volodin_666@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9489-6746>

Anna A. Kisileva, Junior researcher of the laboratory of modeling pathology SBO «Volgograd Medical Research Center». E-mail: Ezhik-696@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0373-8089>

Maksim V. Zabelin, MD., professor of the Department of urology and andrology IPPE, A. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA RF. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9816-3614>

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» 7720500514 ИНН получателя платежа в ПАО «Сбербанк России» г. Москва 40702810338000098972 номер счета получателя платежа БИК 044525225 наименование банка получателя платежа 30101810400000000225 Номер кор./сч. банка получателя платежа 30101810400000000225 Исследования и практика в медицине с №3/2017 (подписка на журнал) наименование платежа Ф.И.О. плательщика Адрес плательщика _____ Сумма платежа 2000 руб. 00 коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп. Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен. Подпись плательщика
	Квитанция

Кассир



Криохирургическая система для пульмонологии

Криобиопсия

- ☑ Эндобронхиальная и трансbronхиальная; высокое качество диагностики; объем материала в три раза больше, чем у щипцов

Криореканализация

- ☑ При экзофитных опухолевых стенозах с мгновенным эффектом; фронтальный или боковой доступ к области применения

Криодевитализация

- ☑ Для абляции, например, при прорастании опухолей в стент



Ведущий поставщик дезинфицирующих средств, медицинского оборудования и расходных материалов в России.

Официальный дистрибьютор:

Johnson&Johnson, Schuelke&Mayr, Paul Hartmann, B.Braun, НПФ Винар, Росхим, Велт, а так же других производителей.

schülke 
Johnson & Johnson



Наша компания осуществляет комплексные поставки в клиники и медицинские учреждения по всей России. Гарантированно лучшие цены, высокое качество работы и оперативная логистика.



Мы ценим наших клиентов и всегда рады новому сотрудничеству!

ООО «М'АРС ИНТЕРНЕЙШНЛ»

Москва
ул. Новопоселковая д.6 корп.217

+7(495) 787-9309 (многоканальный)

Режим работы:
9:00—18:00 понедельник-пятница

Сайт:
M-ARS.RU



Комплексное решение проблемы анемии!

МНН: эпоэтин альфа

+

МНН: железа [III] гидроксид
сахарозный комплекс

Эральфон®
эпоэтин альфа

Эра новой жизни!



Ликферр100®
Настоящее железо!



Препарат рекомбинантного эритропоэтина человека
Средство для профилактики и лечения анемии:

- профилактика и лечение анемий у больных с солидными опухолями, анемия у которых стала следствием проведения противоопухолевой терапии



- профилактика и лечение анемий у больных с миеломной болезнью, неходжкинскими лимфомами низкой степени злокачественности, хроническим лимфолейкозом

Эффективное средство для лечения анемии:

- железодефицитные состояния (в т.ч. железодефицитная и острая постгеморрагическая анемия) у больных при необходимости быстрого восполнения железа
- у больных, которые не переносят пероральные препараты железа
- наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при которых пероральные препараты железа не могут использоваться

Регистрационное удостоверение: ЛСР 006663/08 от 15.08.08; ЛСР 000971/10 от 15.02.10;
ЛСР 008793/10 от 26.08.2010

Регистрационное удостоверение: ЛСР-008006/10 от 12.08.2010



На правах рекламы