

ISSN: 2409-2231

ISSN: 2410-1893



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

RESEARCH' n PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 4. №3

2017

Москва / Moscow

*Первая российская золедроновая кислота

№1*

РЕЗОРБА

В терапии костных метастазов солидных опухолей,
множественной миеломы и гиперкальциемии



Найти и обезвредить

- Снижает количество костных очагов на 40%¹
- Уменьшает выраженность боли на 80%²
- Способствует регенерации костной ткани^{1,2}
- Оказывает прямое противоопухолевое действие³

РУ: ЛС-002724-191211



4 мг 1 раз в 3-4 недели

1. «Многоцентровое открытое клиническое исследование эффективности и безопасности применения препарата Резорба для лечения костных осложнений при метастатическом раке предстательной железы». ФГУ НИИ Урологии Росмедтехнологий. Москва 2009 г.
2. И.Э. Кулиева, Н.С. Бесова «Опыт применения золедроновой кислоты (препарат Резорба) для лечения больных с костными метастазами». Журнал «Эффективная фармакотерапия» №4 2012 г.
3. Croucher P. The anti-tumore potential of zoledronic acid//Symposium at EBCC, Barselona, 2002 (По материалам симпозиума)/
Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Резорба, 2012

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

 **Ф А Р М
С И Н Т Е З**

ПЛАН НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РОССИИ НА 2017 г.

План научно-организационных мероприятий онкологической службы России на 2017 г.

Наименование мероприятия	Наименование темы	Место проведения, организация, ответственная за подготовку и проведение мероприятия (адрес, телефон)	Время проведения (месяц), продолжительность (дней)
Сентябрь			
VI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием	Фотодинамическая терапия и фотодиагностика	МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ НМИЦР Минздрава России, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3 Тел/факс: 8 (495) 945-86-49, E-mail: mniioi@mail.ru; ФГБУН «Институт общей физики им. А.М. Прохорова» РАН 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 38, Тел/факс: (499) 503-83-08 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63, Тел/факс: 8 (863) 200-10-00, E-mail: onko-sekretar@mail.ru	14–16 сентября, 3 дня
Всероссийская конференция с телетрансляцией из операционной	Современные технологии в диагностике и лечении опухолей шейки матки	МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ НМИЦР Минздрава России, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3	28–29 сентября, 2 дня
Октябрь			
II международные чтения памяти академика А.Ф.Цыба	БРИКС-альянс для радиологии: диагностика и лечение	г. Обнинск, МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ НМИЦР Минздрава России, 249036, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4 Тел. 8 (484) 399-30-25 Факс: 8 (495) 956-14-40 E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru	19–20 октября, 2 дня
Ноябрь			
Всероссийская научно-практическая конференция	Анестезиология и интенсивная терапия в онкологии	г. Москва, МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ НМИЦР Минздрава России, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3 Тел/факс: 8 (495) 945-86-49 E-mail: mniioi@mail.ru	24–25 ноября, 2 дня
Научно-практический семинар	Видеоэндоскопическая хирургия в онкогинекологии	г. Москва, МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ НМИЦР Минздрава России, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3 Тел/факс: 8 (495) 945-86-49 E-mail: mniioi@mail.ru	30 ноября – 1 декабря, 2 дня
Научно-практическая конференция	Радиация и организм	г. Обнинск, МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ НМИЦР Минздрава России, 249036, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4 Тел.: 8 (484) 399-30-88, Факс: (495) 956-14-40 E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru	Ноябрь, 1 день
III Конференция молодых ученых, посвященная памяти академика А.Ф. Цыба	Перспективные направления онкологии и радиологии	г. Обнинск, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ НМИЦР Минздрава России, 249036, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4 Тел.: 8 (484) 399-30-88 Факс: (495) 956-14-40 E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru	Ноябрь, 2 дня

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

RESEARCH'n PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

Produced with the support of the National Medical Radiology Research 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

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

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

EDITORIAL OFFICE

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

Printed by «P-Center»
13, Akademika Koroljova,
129515, Moscow, Russia
Submitted for publication 15.09.2017

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

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

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

Designer: Sergei Khodosov

Translator: Elena A. Kirpa-Ivanova



РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА

В МЕДИЦИНЕ

Издаётся при поддержке федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» 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 Йохен
д.м.н., проф., Лейпциг, Германия
Сельцовский А.П.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Скворцова В.И.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Курашвили Ю.Б.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Хе Чжи,
д.м.н., проф., Бейджинг, Китай

Дизайнер: Ходосов С.И.

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

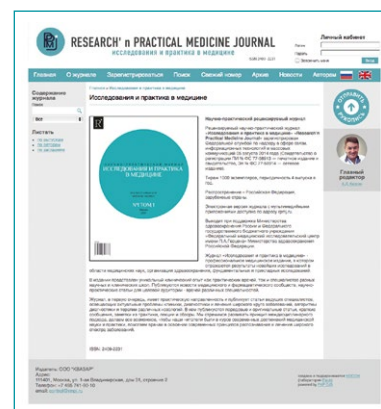
Отпечатано в типографии «П-Центр»
129515 Москва,
ул. Академика Королева, 13.
Подписано в печать 15.09.2017

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.



Original Articles

Vascular surgery

- Comparative characteristics of classical and eversion endarterectomy of the carotid arteries
I.P.Dudanov, B.C.Abuazab, V.V.Akhmetov 8

Chemotherapy

- Influence of metronidazole on biological action of doxorubicin
S. A. Yagubov, B. S. Amandzhlov, F. V. Donenko, Yu. I. Dolzhikova, N. V. Malakhova 16

Oncology

- Population-based assessment of the rectal cancer stage structure and incidence after implementation of the National Project «Health» and All-national Dispensarization in the Arkhangelsk region, Russia (the results of the preliminary study)
D. M. Dubovichenko, M. Y. Valkov, A. A. Karpunov, A.Yu.Pankrat'eva 23

Reviews

- Morbidity and mortality from malignant neoplasms associated with human papillomavirus
O. P. Gretsova, A. A. Kostin, Yu. V. Samsonov, G. V. Petrova, M.Yu.Prostov, Yu. I. Prostov 33

- Review of approaches to immunotherapy in oncology
I. L. Tsarev, A. V. Melerzanov 51

- Accelerated regimens of adjuvant radiotherapy in the treatment of breast cancer
G. V. Afonin, Yu. A. Ragulin, I. A. Gulidov 66

- Diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis: new treatment options
L.Yu.Morgunov 75

- Historical aspects of phalloplasty
P. S. Kyzlasov, M. M. Sokol'shchik, A. A. Kazhera, M. V. Zabelin 86

Clinical Case Reports

- Adjuvant treatment with biphosphonates in complex therapy of papillary thyroid cancer bone metastases
A. D. Kaprin, A. P. Polyakov, P. O. Rumiantsev, K. S. Nizegorodova, M. V. Degtiarev, P. A. Nikiforovich, M. V. Ratushnyy, O. V. Matorin, M. M. Filushin, I. V. Rebrikova, A. L. Sugaipov, A. V. Mordovskiy 93

- First Russian experience of using the integrated system of laser thermoablation therapy in the treatment of metastatic liver cancer
D. V. Sidorov, S. O. Stepanov, M. V. Lozhkin, L. O. Petrov, O. V. Gutz, A. A. Kostin, A. G. Isaeva 100

Health Organization

- Personnel processes in medical organizations: the state and directions of regulation
I. A. Kaprina 108

- Municipal-private partnership — a mechanism for the development of municipal outpatient urology
A. R. Gevorkyan 115

- The morbidity with temporary disability of working military retirees
A. V. Popov 122

- Characteristic of emergency medical services to the patient with cardiological profile in the South Kazakhstan region
Zh. M. Beisenbaeva, O. E. Konovalov 128

Оригинальные статьи

Сосудистая хирургия

- Сравнительная характеристика классической и эверсионной
эндартерэктомии сонных артерий
И.П.Дуданов, А.Б.Абузаб, В.В.Ахметов 8

Химиотерапия

- Влияние метронидазола на биологическое действие доксорубина
С.А.Ягубов, Б.С.Аманджолов, Ф.В.Доненко, Ю.И.Должикова, Н.В.Малахова 16

Онкология

- Популяционная оценка динамики заболеваемости и стадийной
структуры рака прямой кишки в условиях реализации мероприятий
Национального проекта «Здоровье» и диспансеризации
определенных групп взрослого населения в Архангельской области
(итоги предварительного исследования)
Д.М.Дубовиченко, М.Ю.Вальков, А.А.Карпунов, А.Ю.Панкратьева 23

Обзоры

- Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований,
ассоциированных с вирусом папилломы человека
*О.П. Грецова, А.А. Костин, Ю.В. Самсонов, Г.В. Петрова,
М.Ю. Простов, Ю.И. Простов* 33

- Обзор подходов к иммунотерапии в онкологии
И.Л. Царев, А.В. Мелерзанов 51

- Ускоренные режимы адъювантной лучевой терапии в лечении рака
молочной железы
Г.В. Афонин, Ю.А. Рагулин, И.А. Гулидов 66

- Сахарный диабет у пациентов с циррозом печени: новые
возможности лечения
Л.Ю. Моргунов 75

- Исторические аспекты фаллопластики
П.С. Кызласов, М.М. Соколыщик, А.А. Кажера, М.В. Забелин 86

Клинические
наблюдения

- Адъювантная терапия бисфосфонатами в комбинированной терапии
костных метастазов папиллярного рака щитовидной железы
*А.Д. Каприн, А.П. Поляков, П.О. Румянцев, К.С. Нижегородова,
М.В. Дегтярев, П.А. Никифорович, М.В. Ратушный, О.В. Маторин,
М.М. Филюшин, И.В. Ребрикова, А.Л. Сугаипов, А.В. Мордовский* 93

- Первый российский опыт применения интегрированной
системы лазерной термоабляционной терапии при лечении
метастатического рака печени
*Д.В. Сидоров, С.О. Степанов, М.В. Ложкин, Л.О. Петров,
О.В. Гуц, А.А. Костин, А.Г. Исаева* 100

Организация
здравоохранения

- Совершенствование управления кадровыми процессами
в медицинских организациях
И.А. Каприна 108

- Муниципально-частное партнерство — механизм развития
муниципальной амбулаторной урологии
А.Р. Геворкян 115

- Заболеваемость с временной утратой трудоспособности
работающих военных пенсионеров
А.В. Попов 122

- Характеристика скорой медицинской помощи больным
кардиологического профиля в Южно-Казахстанской области
Ж.М. Бейсенбаева, О.Е. Коновалов 128

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛАССИЧЕСКОЙ И ЭВЕРСИОННОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ СОННЫХ АРТЕРИЙ

И.П.Дуданов^{1,2}, Б.С.Абузаб¹, В.В.Ахметов^{1,3}

1. ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», 185910, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33
2. ГБУЗ «Городская Мариинская больница», 194104, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56
3. ГБУЗ «Городская клиническая больница №13» Департамента здравоохранения г. Москвы, 115280, Россия, Москва, ул. Велозаводская, д. 1/1

Резюме

Цель исследования. В статье сравнили эффективность классической и эверсионной каротидной эндартерэктомии (КЭ) у больных с ишемией головного мозга при атеросклеротическом стенозирующем поражении сонных артерий (ВСА).

Материал и методы. Проведены обследование и анализ данных 122 больных со стенозом ВСА более 60%: мужчин — 92 (60,1%), женщин — 61 (39,9%). Средний возраст составил 52,3 года (от 34 до 74 лет). Все больные были симптомными. 92 больным выполнена эверсионная КЭ, 30 больным — классическая КЭ.

Эффективность хирургического лечения оценивалась динамикой неврологического статуса, изменением показателей дуплексного и транскраниального исследований до операции, на 10-е сутки, через 1, 3, 6, 9 мес, 1, 1,5, 2, 3 года.

Результаты. У больных, которым выполнялась эверсионная КЭ, в раннем послеоперационном периоде выявлено достоверное снижение коэффициента асимметрии при исследовании фоновых значений линейной скорости кровотока (ЛСК) за счет увеличения скорости кровотока в ипсилатеральной средней мозговой артерии (СМА) и снижения ЛСК в задней мозговой артерии (ЗМА) на стороне исходно стенозированной ВСА на фоне улучшения гемодинамических условий во всех случаях ($p < 0,05$). У больных отмечено достоверное повышение коэффициента реактивности на гиперкапническую нагрузку от исходного значения на фоне приближения к нормативным показателям пульсационного индекса. Укорачивался латентный период сосудистой реактивности до $24,3 \pm 3,7$ с. У больных, которым выполнялась классическая КЭАЭ ($n = 30$), в ранние сроки, до 1 мес, отмечено снижение коэффициента асимметрии ЛСК за счет нормализации скоростных характеристик мозгового кровотока во всех магистральных церебральных сосудах каротидного и вертебробазилярного бассейнов. При сравнительном анализе показателей спектрального расширения (SB), полученных исходно и зарегистрированных в группах с различными видами хирургического вмешательства, была выявлена достоверная разница результирующих данных ($p < 0,05$). Восстановление показателей SB до нормативных было зарегистрировано в группе классической КЭАЭ в 26,7% ($n = 8$) и в 79,3% ($n = 73$) при эверсионной КЭАЭ в течение 1 мес. Максимальный темп положительной динамики прослеживался в течение первого месяца после реваскуляризации мозга, полное восстановление регистрировали к концу 18-го месяца в группе эверсионной КЭ и 24 мес в группе классической КЭ. Достоверных различий результирующих показателей регресса неврологических расстройств в послеоперационном периоде эверсионной КЭАЭ и классической КЭАЭ не выявляли ($p > 0,05$).

При эверсионной КЭ общее количество осложнений было $n = 9$ (9,8%), 1 (1,1%) случай — рестеноз в зоне реконструкции. При классической КЭ общее количество осложнений было $n = 10$ (33,3%), из них в 1 (3,3%) случае наблюдали развитие синдрома гиперперфузии, у 2 (6,6%) больных наблюдали тромбоз зоны реконструкции с развитием инсульта, у 1 (3,3%) развился инфаркт миокарда. Рестеноз в зоне реконструкции сформировался у 2 (6,6%) больных, повреждения периферических нервов были у 4 (13,3%) больных.

Выводы. Классическая и эверсионная КЭ эффективны. Ближайшие и отдаленные клинические и гемодинамические результаты оперативного лечения методом эверсионной КЭ несколько лучше, чем результаты классической.

Классическая КЭ показана в случаях протяженной бляшки, эверсионная КЭ — в случаях коротких локальных бляшек.

Ключевые слова:

острый ишемический инсульт, хирургическое лечение, каротидная эндартерэктомия, сравнение методов лечения.

Оформление ссылки для цитирования статьи

Дуданов И.П., Абузаб Б.С., Ахметов В.В. Сравнительная характеристика классической и эверсионной эндартерэктомии сонных артерий. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(3): 8–15. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-1

Для корреспонденции

Ахметов Владимир Вениаминович, к.м.н., докторант кафедры общей и факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», сосудистый хирург ГБУЗ «Городская клиническая больница №13» Департамента здравоохранения г. Москвы

Адрес: 115280, Россия, Москва, ул. Велозаводская, д. 1/1

E-mail: avv60@mail.ru, ORCID <http://orcid.org/0000-0001-7625-9156>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 10.07.2017 г., принята к печати 04.09.2017 г.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF CLASSICAL AND EVERSION ENDARTERECTOMY OF THE CAROTID ARTERIES

I.P.Dudanov^{1,2}, B.C.Abuazab¹, V.V.Akhmetov^{1,3}

1. Petrozavodsk State University, 33, prospect Lenina, Petrozavodsk, 185910, Republic of Karelia, Russia
2. Mariinsky City Hospital, 56, Liteinyi pr., St. Petersburg, 194104, Russia
3. City Clinical Hospital №13 of the Department of Health of Moscow, 1/1Velozavodskaya ul., Moscow, 115280, Russia

Abstract

Purpose. The effectiveness of classical and eversion carotid endarterectomy (CE) in patients with cerebral ischemia in atherosclerotic stenosing carotid artery disease (ICA) was compared in the article.

Material and methods. The examination and analysis of data of 122 patients with more than 60% ICA stenosis was held: men — n = 92 (60.1%), women n = 61 (39.9%). The average age was 52.3 years (ranged from 34 to 74 years). All the patients were symptomatic. 92 patients underwent an eversion endarterectomy (CE), 30 patients underwent classical CE. The effectiveness of surgical treatment was assessed by the dynamics of the neurological status, the change in the parameters of duplex and transcranial studies before the operation, on day 10, at 1, 3, 6, 9 months, 1, 1.5, 2, 3 years.

Results. In patients who underwent eversion CE, in the early postoperative period, a significant decrease in the asymmetry coefficient was revealed in the study of background LSC values due to an increase in the blood flow velocity in the ipsilateral middle cerebral artery (MCA) and a decrease in the linear velocity of the blood flow (LVBF) in the posterior cerebral artery (PCA) on the side of the initially stenotic ICA on the background of improvement of hemodynamic conditions in all cases ($p < 0.05$). In patients, a significant increase in the reactivity factor for the hypercapnic load from the initial value was noted against the background of approaching the normative indices of the pulsation index. The latent period of vascular reactivity was shortened to 24.3 ± 3.7 seconds. In patients who underwent classical CEAE n = 30, in early terms of up to 1 month, a decrease in the coefficient of asymmetry of LVBF was noted due to the normalization of the velocity characteristics of cerebral blood flow in all the main cerebral vessels of the carotid and vertebrobasilar basins. Comparative analysis of the spectral expansion (SE) values obtained initially and recorded in groups with different types of surgical intervention revealed a significant difference in the resulting data ($p < 0.05$). Restoration of SE parameters to normative ones was registered in the group of classical CEA in 26.7% (n = 8) and 79.3% (n = 73) with an eversion EAE for 1 month. The maximum rate of positive dynamics was traced during the first month after cerebral revascularization, complete recovery was recorded at the end of the 18th month in the group of eversion CE and 24 months in the group of classical CE. There were no significant differences in the resultant indices of regression of neurological disorders in the postoperative period of an eversion EAE and classical EAE ($p > 0.05$).

With the eversion CE, the total number of complications was n = 9 (9.8%), and 1 (1.1%) case — restenosis in the reconstruction zone. In the case of classical CE, the total number of complications was n = 10 (33.3%), of which n = 1 (3.3%) cases of hyperperfusion syndrome were observed; in n = 2 (6.6%) patients, development of a stroke, 1 (3.3%) developed myocardial infarction. Restenosis in the reconstruction zone was formed in n = 2 (6.6%) patients, peripheral nerve damage was in n = 4 (13.3%) patients.

Conclusions. Classic and eversion CE are both effective. Short- and long-term clinical and hemodynamic results of surgical treatment by the method of eversion of the CE are somewhat better than the results of classical one.

Classical CE is indicated in cases of extended plaque, eversion of the CE is indicated in the cases of short local plaques.

Keywords:

acute ischemic stroke, surgical treatment, carotid endarterectomy, comparing the methods of treatment

For citation

Dudanov I.P., Abuazab B.S., Akhmetov V.V. Comparative characteristics of classical and eversion endarterectomy of the carotid arteries. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(3): 8-15. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-1

For correspondence

Vladimir V. Akhmetov, PhD, doctoral student, Department of General and faculty surgery, FSBEU «Petrozavodsk State University», vascular surgeon, SBOH City Clinical Hospital №13 of the Department of Health of Moscow
Address: 1/1Velozavodskaya str., Moscow, 115280, Russia
E-mail: avv60@mail.ru, ORCID <http://orcid.org/0000-0001-7625-9156>

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

Атеросклеротические стенозирующие поражения экстракраниальных отделов ветвей дуги аорты (ВДА) чрезвычайно распространены. Среди актуальных и приоритетных проблем мировой клинической ангиологии ишемические нарушения мозгового кровообращения в связи с их высокой медико-социальной значимостью занимают ведущее положение и составляют 25–130 на 10 тыс. населения [1–4]. Инвалидизация больных после ишемического инсульта колеблется от 40% до 80% [5, 6], летальность в остром периоде составляет 8,7–15,0%, и к концу первого года — до 59,8%. Одной из ведущих причин развития ишемической болезни головного мозга является атеросклеротическое поражение экстракраниальных отделов внутренней сонной артерии (ВСА) (26–46%), занимающее по частоте 1-е место среди окклюзирующих поражений магистральных артерий головного мозга [7–9]. Оперативные вмешательства реваскуляризирующего характера заняли ведущее место в комплексном лечении нарушений мозгового кровообращения (НМК) и их остаточных явлений, способствуя восстановлению нарушенной церебральной функции и улучшению показателей мозгового кровотока. Преимущества хирургического метода коррекции ишемических поражений головного мозга неоднократно отмечались ведущими отечественными и зарубежными ангиохирургами [10–12]. Основным клиническим показанием к хирургическому лечению стенозов сонных артерий являются обратимые либо слабо выраженные стойкие неврологические изменения. Существует несколько методик эндартерэктомии, из которых принципиально различаются две основные методики: это классическая каротидная эндартерэктомия и эверсионная эндартерэктомия. Однако, по данным ведущих клиник, нет единого мнения о показаниях к выбору метода в каждом конкретном случае [13–16]. В настоящее время показания к операции

определяются комплексным исследованием состояния экстракраниальных сосудов, компенсаторного кровотока, а также прогностической оценкой циркуляторных последствий реконструкции кровотока.

Цель исследования — сравнить эффективность классической и эверсионной каротидной эндартерэктомии у больных с ишемией головного мозга при атеросклеротическом стенозирующем поражении сонных артерий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование и анализ данных 153 больных со стенозирующим поражением просвета ВСА более 60%: мужчин — 92 (60,1%), женщин — 61 (39,9%). Средний возраст составил 52,3 года (от 34 до 74 лет). Лиц трудоспособного возраста было 106 человек (69,3%). Инвалидность II–III группы имели 32 человека (20,9%). В группе исследования больных, $n = 153$ (100%), стеноз 60–74% был выявлен в 75 (49,1%) наблюдениях, стеноз 75–90% — в 78 (50,9%) наблюдениях. С учетом особенностей клинических проявлений церебро-васкулярных заболеваний (ЦВЗ) были выделены группы больных с ранними проявлениями недостаточности мозгового кровообращения (РПНМК) — $n = 41$ (26,8%), острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) — $n = 89$ (58,2%), включавшими ишемический инсульт и транзиторные ишемические атаки, и хронической недостаточностью мозгового кровообращения (ХНМК) — $n = 23$ (15%), включавшей дисциркуляторную энцефалопатию 2-й и 3-й стадии. Асимптомные больные в исследование не входили. Оценка эффективности хирургического лечения основана на анализе и сопоставлении данных о состоянии неврологического статуса, гемодинамических характеристик мозгового кровотока до и после оперативного вмешательства. Группу исследования

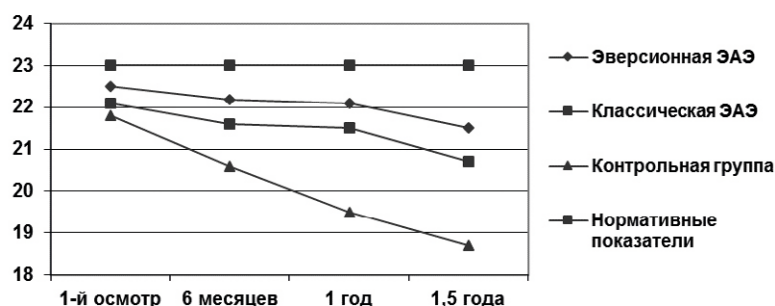


Рисунок 1. Динамика когнитивных функций у больных с синдромом мягкой деменции (шкала MMSE в баллах). * $p < 0,05$ по сравнению с другими группами изучения.

Figure 1. Dynamics of cognitive functions in patients with the syndrome of mild dementia (MMSE scale in points). * $p < 0.05$ compared with other study groups.

хирургического лечения составили 122 больных (79,7%); катамнез составил в среднем 4 года — с 2012 г. по 2016 г. Контрольную группу составили 31 пациент (20,3%), отказавшихся от оперативного лечения и получавших медикаментозную коррекцию сосудистого заболевания головного мозга.

Для количественной оценки выраженности психопатологической симптоматики и возможности точной регистрации динамики психических функций применялись оценочная шкала — мини-тест оценки психического состояния — Mini-Mental State Examination (1983) [17, 18]. Ультразвуковое обследование с использованием транскраниальной доплерографии всех больных хирургической группы на дооперационном этапе и в послеоперационном периоде на 10-е сутки, а также через 1, 3, 6, 9 мес, 1, 1,5, 2, 3 года и консервативной группы в динамике через 6 мес в течение 1 года; дуплексное сканирование на предоперационном этапе — $n = 153$; МРТ-ангиография — $n = 95$, компьютерная томография — $n = 20$ и пункционная контрастная ангиография — $n = 38$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группе наблюдения больных, у которых реваскуляризация головного мозга была выполнена путем эверсионной каротидной эндалтерэктомии (КЭАЭ), $n = 92$, в раннем послеоперационном периоде выявлено достоверное снижение коэффициента асимметрии при исследовании фоновых значений линейной скорости кровотока (ЛСК) за счет увеличения скорости кровотока в ипсилатеральной средней мозговой артерии (СМА) и снижения ЛСК в задней мозговой артерии (ЗМА) на стороне исходно стенозированной ВСА на фоне улучшения гемодинамических условий во всех случаях ($p < 0,05$). Показатели сосудистой реактивности свидетельствовали о восстановлении адаптационного диапазона на гипоксию. У больных регистрировали достоверное повышение коэффициента реактивности на гиперкапническую нагрузку от исходного значения на фоне приближения к нормативным показателям пульсационного индекса. Укорачивался латентный период сосудистой реактивности до $24,3 \pm 3,7$ сек. В остальных ($n = 41$ (44,6%)) случаях повышение коэффициента асимметрии было незначительным на фоне умеренного гиперконстрикторного сосудистого компонента ($p > 0,05$). В группе наблюдений после классической КЭАЭ ($n = 30$) в ранние сроки после реконструктивной операции (1 мес) регистрировали снижение коэффициента асимметрии ЛСК за счет нормализации скоростных характеристик мозгового кровотока во всех магистральных церебральных сосудах каротидного и верте-

бробазилярного бассейнов. Однако достоверно значимого изменения сосудистой реактивности на гиперкапническую нагрузку в раннем послеоперационном периоде (1 мес) не выявляли ($p > 0,05$). Характер изменений периферического сосудистого сопротивления не менялся, что подтверждают показатели пульсационного индекса на фоне гиперкапнического теста. Динамику сосудистой реактивности не фиксировали, о чем свидетельствовало сохраняющееся удлинение латентного периода прироста скорости кровотока. Полученные данные свидетельствовали о нормализации показателей магистрального кровотока во всех сосудистых бассейнах (ипсилат. СМА, контралат. СМА) и снижении компенсаторной активности сосудов вертебробазилярного бассейна (ипсилат. ЗМА, контралат. ЗМА). В позднем послеоперационном периоде (более 6 мес) динамика показателей цереброваскулярной реактивности на гиперкапническую нагрузку сопровождалась возрастанием коэффициента реактивности (Кр+) во всех сосудистых бассейнах мозга. При сравнительном анализе показателей спектрального расширения (SB), полученных исходно и зарегистрированных в группах с различными видами хирургического вмешательства — классической и эверсионной КЭАЭ, была выявлена достоверная разница результирующих данных ($p < 0,05$). Восстановление показателей SB до нормативных было зарегистрировано в группе классической КЭАЭ в 26,7% ($n = 8$) и при эверсионной эндалтерэктомии (ЭАЭ) в 79,3% ($n = 73$) в раннем послеоперационном периоде в течение 1 мес. Повышенные показатели спектрального расширения, стойко сохраняющиеся в последующем, могут свидетельствовать о нарушении эластичности сосудистой стенки из-за формирования протяженного соединительнотканного рубца от артериотомии, а также утраты способности к полноценной эндотелизации при классической КЭАЭ. В то же время при эверсионной ЭАЭ нормализация показателей SB свидетельствует об отсутствии развития подобных осложнений в основной группе наблюдения. В небольшом количестве случаев была отмечена положительная динамика восстановления качественных характеристик кровотока на участке оперативного вмешательства в течение более продолжительного периода. Это, вероятно, было обусловлено не только повреждением интимы, но и отеком сосудистой стенки. Следовательно, восстановление до нормативных показателей количественных характеристик мозгового кровотока на участке оперированного сегмента ВСА регистрировали в течение более короткого периода времени, составившего в среднем 56,8 сут и 24,7 сут после хирургического вмешательства при классиче-

ской и эверсионной ЭАЭ соответственно. Прослеживался достоверно более высокий уровень восстановления качественных показателей мозгового кровообращения (МК) в значительной части наблюдений до нормализации SB и цереброваскулярной реактивности на гиперкапнию после эверсионной ЭАЭ на ранних этапах восстановительного периода (в период до 6 мес). Удовлетворительное состояние сосудистой стенки, вероятно, обусловило меньший уровень рестенозов в послеоперационном периоде при данном виде оперативного вмешательства. Приустевой сегмент ВСА является участком локализации каротидного синуса — основного регуляторного органа церебральной сосудистой системы. Неполющенность репаративных процессов после удаления атеросклеротической бляшки вместе с интимой на участке стенозированного сегмента ВСА, с нашей точки зрения, является причиной неполного регресса цереброваскулярной реактивности в соответствующем каротидном бассейне. Таким образом, эверсионная ЭАЭ представляется предпочтительным видом оперативного вмешательства для реваскуляризации головного мозга при стенозирующем поражении ВСА. Положительный эффект наблюдали у всех больных ($n = 122$) после выполнения реконструктивной операции в виде уменьшения симптомов выраженности или полного регресса основных проявлений ишемической болезни головного мозга. В группе наблюдений послеоперационного периода эверсионной эндартерэктомии ($n = 92$ (75,4%)) у больных с ранними формами недостаточности МК ($n = 49$ (53,2%)) полный регресс общемозговой симптоматики регистрировали к 7–10-м суткам послеоперационного периода в 25 случаях (27,2%). В остальных 18 случаях (19,6%) общие мозговые проявления купировались к концу 1-го месяца после хирургического лечения, что определяло сроки завершения амбулаторного этапа реабилитации в послеоперационном периоде. Период частичного регресса ВПФ составил 1 год (рисунок). Максимальный темп положительной динамики прослеживался в течение 1-го месяца после реваскуляризации мозга, позже темп восстановления замедлялся. В группе наблюдения больных, перенесших классическую ЭАЭ, $n = 30$, динамика восстановления клинических проявлений была схожа с изменениями показателей группы эверсионной ЭАЭ. Однако обращает на себя внимание замедление процессов восстановления церебральных функций в раннем послеоперационном периоде. Полный регресс общемозговых симптомов прослеживали с конца 1-го до 3-го месяца после оперативного вмешательства в 16 (53,3%) случаях, у остальных пациентов отмечалось снижение выраженности патологических

проявлений. Анализ результатов исследования ВПФ свидетельствовал об улучшении функциональной активности мозговых структур различной степени выраженности в течение 1 года (рисунок). Полный или частичный регресс клинических проявлений вертебробазилярной недостаточности свидетельствует об обратимости дисциркуляторно-дистрофических явлений в зоне кровоснабжения источников коллатерального кровообращения. Неполный характер восстановления функциональной активности мозговых структур при ОНМК и ХНМК подтверждал значительный уровень дегенеративно-деструктивных изменений мозговой ткани на фоне декомпенсации недостаточности МК.

Таким образом, период регресса общемозговой симптоматики был сопоставим с этапом восстановления количественных показателей МК и составил 10–30 дней в группе наблюдения больных после эверсионной ЭАЭ и 1–3 мес в группе больных, перенесших классическую ЭАЭ. Максимальный уровень восстановления функционирования структур головного мозга в условиях улучшения гемодинамики регистрировали к концу 18-го месяца в группе эверсионной ЭАЭ и 24-го месяца в группе классической ЭАЭ. Достоверных различий результирующих показателей регресса неврологических расстройств в послеоперационном периоде эверсионной ЭАЭ и классической ЭАЭ не выявляли ($p > 0,05$). При эверсионной ЭАЭ общее количество осложнений было 9 (9,8%), из них 8 (8,7%) случаев повреждения периферических нервов и 1 (1,1%) случай — рестеноз в зоне реконструкции.

При классической ЭАЭ общее количество осложнений было 10 (33,3%), из них в 1 (3,3%) случае наблюдали развитие синдрома гиперперфузии, у 2 (6,6%) больных наблюдали тромбоз зоны реконструкции с формированием очага ишемии в области кровоснабжения оперированной ВСА, у 1 (3,3%) больного наблюдали инфаркт миокарда в раннем послеоперационном периоде, рестеноз в зоне реконструкции сформировался у 2 (6,6%) больных, повреждения периферических нервов были у 4 (13,3%) больных. Причиной рестеноза через 2,5 года наблюдения было наложение краевого шва на артериотомию при исходном диаметре сосуда около 3–3,5 мм.

Таким образом, по данным наших исследований, несомненно то, что классическая и эверсионная ЭАЭ эффективны. Они имеют свои показания и противопоказания. Ближайшие и отдаленные клинические и гемодинамические результаты оперативного лечения методом эверсионной ЭАЭ несколько лучше, чем результаты классической ЭАЭ. Методы дополняют друг друга, и разница между ними обусловле-

на техническими подходами к удалению атеросклеротической бляшки, определенными критериями самой бляшки: ее локализацией, размерами или распространенностью.

ВЫВОДЫ

1. Показатели церебрального магистрального кровотока после реконструктивной операции независимо от способа реконструкции сонных артерий свидетельствуют об улучшении гемодинамических условий, но при эверсионной ЭАЭ период восстановления количественных и качественных показателей кровотока на участке оперативного вмешательства и сосудов мозга менее продолжительный.

2. Положительный эффект восстановления церебрального кровоснабжения после реконструктивной операции сопровождается уменьшением выраженности или полным регрессом симптомов ишемии мозга независимо от способа реконструкции стенозированного участка ВСА. При эверсионной ЭАЭ для восстановления функционирования церебральных структур требуется более короткий период времени.

3. Показатели высшей психической функции являются достоверными и объективными критериями оценки эффективности хирургического лечения ишемической болезни головного мозга при стенозирующем поражении экстракраниальных артерий.

4. Технически способы классической и эверсионной ЭАЭ относятся к числу сложнейших оперативных вмешательств, отличающихся способом артериотомии и удаления интимы с атеросклеротической бляшкой.

5. Классическая ЭАЭ показана в случаях протяженной бляшки, распространяющейся с общей сонной артерии (ОСА) на бифуркацию и далее на экстракраниальный сегмент ВСА. Эверсионная ЭАЭ выпол-

няется в случаях коротких локальных бляшек, распространяющихся с ОСА на бифуркацию и начало экстракраниального сегмента ВСА, при сочетанном удалении атеросклеротической бляшки из НСА и ВСА и в тех случаях, когда атеросклеротические поражения сочетаются с патологической извитостью ВСА.

6. Ближайшие и отдаленные результаты ЭАЭ, выполненных по поводу стеноза сонных артерий классическим и эверсионным методами, практически одинаковы и во всех случаях определяются качеством выполнения всех этапов вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. С целью наиболее раннего восстановления показателей церебрального кровотока рекомендуется выполнять эверсионную ЭАЭ.

2. С целью наиболее раннего уменьшения выраженности или полного регресса симптомов ишемии мозга целесообразно выполнять эверсионную ЭАЭ.

3. В случаях приустьевой локализации стенозирующей бляшки бифуркации сонной артерии небольшой протяженности (до 15–20 мм) рационально выполнение эверсионной ЭАЭ сонных артерий. Эта методика не предусматривает ангиопластики, и после удаления бляшки и реплантации артерии в ее устье не наблюдается рестеноза просвета сосуда. Устранение стеноза с использованием этой методики не нарушает анатомии этой зоны.

4. В случаях сочетания патологической извитости сонной артерии и приустьевого атеросклеротического стеноза ее просвета рекомендуется выполнение эверсионной ЭАЭ для устранения сочетанного поражения одновременно.

5. Стенозы сонных артерий большой протяженности (более 20 мм) в области дистального сегмента ОСА, бифуркации артерии и устья ВСА требуют выполнения одной из методик классической ЭАЭ.

Список литературы

1. Coyle KA, Smith KB, Salam AA, Dodson TF, Chaikof EL, Lumsden AB. Carotid endarterectomy in patients with contralateral carotid occlusion: review of a 10 year experience. *Cardiovasc Surg.* 1996 Feb; 4 (1): 71–5.
2. Верещагин Н. В., Мусатова Р. А. Регионарный мозговой кровоток у больных с ЭИКМА при окклюзии ВСА. В кн.: Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии. Т. 1. Таллинн. 1984, с. 25.
3. Верещагин Н. В., Чухова В. А., Брагина Л. К. и др. Электроэнцефалографические и компьютерно-томографические сопоставления при нарушениях мозгового кровообращения. *Невропатология и психиатрия.* 1984; 8: 1126.
4. Lord R. S. A. Haemodynamic Carotid Insufficiency. *Cerebral*

Revascularization. Ed. by Bernstein E. F., Bandyk D. F., Dilley R. B., et al. L., 1993, p. 39–49.

5. Верещагин Н. В., Джибладзе Д. К., Гулевская Т. С. и др. Каротидная эндартерэктомия в профилактике ишемического инсульта у больных с атеросклеротическими стенозами сонных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии.* 1994; 94 (2): 103–108.

6. Rothwell PM, Warlow CP. Low risk of ischemic stroke in patients reduced internal carotid artery lumen diameter distal to severe symptomatic carotid stenosis: Cerebral protection due to low poststenotic flow. *Stroke.* 2000 Mar; 31 (3): 622–30

7. Гайдашев А. Э. Отдаленные результаты и неврологические показания к хирургическому лечению больных с хрониче-

ской окклюзией внутренней сонной артерии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1994, с. 132–141.

8. Зубков Ю. Н., Хилько В. А., Иванова Н. Е. Диагностика и лечение хронической цереброваскулярной недостаточности при атеросклеротических стенозах и окклюзиях сонных и позвоночных артерий. Материалы научно-практической конференции по актуальным вопросам нейрохирургии. СПб., 1999, с. 134–135.

9. Jones CE, Jescovitch AJ, Kahn A, Walters GK, Johnson CJ. Technical results from eversion technique of carotid endarterectomy. *Am Surg.* 1996 May;62 (5):361–5.

10. Белл П. Р. Ф. Каротидная эндартерэктомия. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 1995; 3: 14–23.

11. Balcer LI, Galetta SL, Yousem DM, Golden MA, Asbury AK. Pupil-involving third-nerve palsy and carotid stenosis: rapid recovery following endarterectomy. *Ann Neurol.* 1997 Feb;41 (2):273–6. DOI: 10.1002/ana.410410221

12. Brittenden J, Bradbury AW. Are We Still Performing Inappropriate Carotid Endarterectomy. *Europ. Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000 Aug;20 (2):158–62. DOI: 10.1053/ejvs.2000.1163

References

- Coyle KA, Smith KB, Salam AA, Dodson TF, Chaikof EL, Lumsden AB. Carotid endarterectomy in patients with contralateral carotid occlusion: review of a 10 year experience. *Cardiovasc Surg.* 1996 Feb; 4 (1): 71–5.
- Vereshchagin NV, Musatova RA. Regionalnyi mozgovo krovotok u bol'nykh s EIKMA pri okklyuzii VSA [Regional cerebral blood flow in patients with EICMA with occlusion of the ICA]. In: Aktual'nye voprosy nevrologii i neirokhirurgii [Topical issues of neurology and neurosurgery]. Vol. 1. Tallinn, 1984, p. 25. (In Russian).
- Vereshchagin NV, Chukhova VA, Bragina LK, et al. Elektroentsefalograficheskie i komp'yuterno-tomograficheskie sopostavleniya pri narusheniyakh mozgovogo krovoobrashcheniya. *Nevropatologiya i psikiatriya.* 1984; 8: 1126. (In Russian).
- Lord R. S. A. Haemodynamic Carotid Insufficiency. *Cerebral Revascularization.* Ed. by Bernstein E. F., Bandyk D. F., Dilley R. B., et al. L., 1993, p. 39–49.
- Vereshchagin NV, Gulevskaya TS. Carotid endarterectomy in prevention of ischemic stroke in patients with carotid atherosclerotic stenosis. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 1994; 94 (2): 103–108. (In Russian).
- Rothwell PM, Warlow CP. Low risk of ischemic stroke in patients reduced internal carotid artery lumen diameter distal to severe symptomatic carotid stenosis: Cerebral protection due to low poststenotic flow. *Stroke.* 2000 Mar; 31 (3): 622–30
- Gaidashev AE. Long-term results and neurological indications for surgical treatment of patients with chronic occlusion of the internal carotid artery. Diss. Moscow, 1994, pp. 132–141. (In Russian).
- Zubkov YuN, Khil'ko VA, Ivanova NE. Diagnosis and treatment of chronic cerebrovascular insufficiency in atherosclerotic stenoses

13. Покровский А. В., Гаштов А. Х. Хирургическое лечение ишемических расстройств мозгового кровообращения. *Нальчик,* 1976, с. 102.

14. Покровский А. В., Гаштов А. Х. Профилактические операции на брахиоцефальных сосудах при сосудистой недостаточности головного мозга. *Невропатология и психиатрия.* 1976; 66 (1): 16–23.

15. Wiesner K. Possibilities and results of surgical treatment of vertebro-basilar insufficiency associated with atherosclerosis of the extracranial cerebral arteries. *Rozhl Chir.* 1991 Apr; 70 (4): 204–12.

16. Thomas DJ. The European Carotid Surgery Trial an update. *Cerebrovascular ischemia (investigation & management).* Ed by Caplan L., Shifrin E. G., Nicolaides A. N., Moore W. S. L., 1996, p. 231–237.

17. Покровский А. В. Первичная профилактика ишемического инсульта и возможности сосудистой хирургии. *Журнал невропатологии и психиатрии.* 2003; 9: 96–97.

18. Робертсон Д. Т. Каротидная эндартерэктомия и профилактика инсульта. *Журнал невропатологии и психиатрии.* 2003; 9: 90–91.

and occlusions of carotid and vertebral arteries. Materials of the scientific-practical conference on topical issues of neurosurgery St.Petersburg, 1999, pp. 134–135. (In Russian).

9. Jones CE, Jescovitch AJ, Kahn A, Walters GK, Johnson CJ. Technical results from eversion technique of carotid endarterectomy. *Am Surg.* 1996 May;62 (5):361–5.

10. Bell P. R. F. Karotidnaya endarterektomiya. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 1995; 3: 14–23. (In Russian).

11. Balcer LI, Galetta SL, Yousem DM, Golden MA, Asbury AK. Pupil-involving third-nerve palsy and carotid stenosis: rapid recovery following endarterectomy. *Ann Neurol.* 1997 Feb;41 (2):273–6. DOI: 10.1002/ana.410410221

12. Brittenden J, Bradbury AW. Are We Still Performing Inappropriate Carotid Endarterectomy. *Europ. Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000 Aug;20 (2):158–62. DOI: 10.1053/ejvs.2000.1163

13. Pokrovskii AV, Gashtov AKh. Khirurgicheskoe lechenie ishemicheskikh rasstroistv mozgovogo krovoobrashcheniya [Surgical treatment of ischemic disorders of cerebral circulation]. *Nal'chik,* 1976, p. 102. (In Russian).

14. Pokrovskii AV, Gashtov AKh. Profilakticheskie operatsii na brakhiocefal'nykh sosudakh pri sosudisto nedostatochnosti golovnogo mozga. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 1976; 66 (1): 16–23. (In Russian).

15. Wiesner K. Possibilities and results of surgical treatment of vertebro-basilar insufficiency associated with atherosclerosis of the extracranial cerebral arteries. *Rozhl Chir.* 1991 Apr; 70 (4): 204–12.

16. Thomas DJ. The European Carotid Surgery Trial an update. *Cerebrovascular ischemia (investigation & management).* Ed by Caplan L., Shifrin E. G., Nicolaides A. N., Moore W. S. L., 1996, p. 231–237.

17. Pokrovskii AV. Pervichnaya profilaktika ishemicheskogo insulta i vozmozhnosti sosudistoi khirurgii. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2003; 9: 96–97. (In Russian).

18. Robertson D. T. Karotidnaya endarterektomiya i profilaktika insulta. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2003; 9: 90–91. (In Russian).

Информация об авторах:

Дуданов Иван Петрович, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой общей и факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», руководитель Регионального сосудистого центра ГБУЗ «Городская Мариинская больница», E-mail: ipdudanov@gmail.com

Абузаб Беляль Сулайман, к. м. н., ассистент кафедры общей и факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», E-mail: belalka@inbox.ru

Ахметов Владимир Вениаминович, к. м. н., докторант кафедры общей и факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», сосудистый хирург ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13» Департамента здравоохранения г. Москвы, Адрес: 115280, Россия, Москва, ул. Велозаводская, д. 1/1, E-mail: avv60@mail.ru, ORCID <http://orcid.org/0000-0001-7625-9156>

Information about authors:

Ivan P. Dudanov, MD, professor, corresponding member of RAS, head of the chair of General and faculty surgery, Petrozavodsk State University, the head of the Regional vascular center, Mariinsky City Hospital, E-mail: [HYPERLINK «mailto: ipdudanov@gmail.com» ipdudanov@gmail.com](mailto:ipdudanov@gmail.com)

Belyal Sulaiman Abuazab, PhD, assistant of the Department of General and Faculty Surgery, Petrozavodsk State University, E-mail: belalka@inbox.ru

Vladimir V. Akhmetov, PhD, doctoral student of the department of general and faculty surgery, Petrozavodsk State University, vascular surgeon, City Clinical Hospital № 13, E-mail: avv60@mail.ru, ORCID <http://orcid.org/0000-0001-7625-9156>



ВЛИЯНИЕ МЕТРОНИДАЗОЛА НА БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ДОКСОРУБИЦИНА

С.А.Ягубов, Б.С.Аманджолов, Ф.В.Доненко, Ю.И.Должикова, Н.В.Малахова

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Цель. Исследование влияния метронидазола на биологическое действие доксорубицина.

Материалы и методы. Исследования проведены на мышах линии СВА/Лас самцы и C57Bl/6 самки с привитой меланомой B16 и муцинозным раком яичников СаО-1. В работе использованы препараты метронидазол и доксорубицин. Противоопухолевый эффект оценивали по объему опухоли и торможению роста опухоли.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о том, что применяемый в онкологической практике метронидазол для лечения и профилактики инфекционных осложнений, а также в качестве радиосенсибилизатора способен усиливать противоопухолевое действие доксорубицина, однако этот эффект сопровождается значительным повышением токсичности цитостатика. Эти эффекты нивелируются при увеличении интервала между инъекциями метронидазола и доксорубицина до 4 ч.

Заключение. Усиление противоопухолевой активности доксорубицина при воздействии метронидазола зависит от интервала между введениями метронидазола и цитостатика. При применении метронидазола у онкологических больных следует учитывать возможность усиления токсического действия цитостатиков при их одновременном воздействии. Пациентам, получающим химиотерапию, необходимо вводить противоопухолевые препараты не ранее чем через 4 ч после воздействия метронидазола.

Ключевые слова:

лучевая терапия, радиосенсибилизаторы, метронидазол, химиотерапия

Оформление ссылки для цитирования статьи

Ягубов С.А., Аманджолов Б.С., Доненко Ф.В., Должикова Ю.И., Малахова Н.В. Влияние метронидазола на биологическое действие доксорубицина. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(3): 16-22. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-2

Для корреспонденции

Ягубов Сергей Аркадьевич, лаборант-исследователь ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24
E-mail: syagubov@mail.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 06.06.2017 г., принята к печати 04.09.2017 г.



INFLUENCE OF METRONIDAZOLE ON BIOLOGICAL ACTION OF DOXORUBICIN

S.A.Yagubov, B.S.Amandzholov, F.V.Donenko, Yu.I.Dolzhikova, N.V.Malakhova

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 24 Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia

Abstract

Purpose. Investigation of the effect of the Metronidazole on the biological effect of Doxorubicin.

Materials and methods. The studies were performed in the CBA/Lac males and C57Bl/6 females mice grafted with melanoma B16 and mucinous ovarian cancer CaO-1. Metronidazole and Doxorubicin were used in the work. The antitumor effect was assessed by tumor volume and inhibition of tumor growth.

Results. The data obtained indicate that Metronidazole used in oncologic practice for the treatment and prevention of infectious complications, and as a radiosensitizer, can enhance the antitumor effect of Doxorubicin, but this effect is accompanied by a significant increase of the cytostatic toxicity. These effects are leveled by increasing the interval between injections of Metronidazole and Doxorubicin up to 4 hours.

Conclusion. The enhancement of the antitumor activity of Doxorubicin under the influence of Metronidazole depends on the interval between the administration of these drugs. When Metronidazole is used in cancer patients, the possibility of enhancing the toxic effect of cytostatics should be considered when they are simultaneously exposed. Patients receiving chemotherapy should be administered antitumor drugs no earlier than 4 hours after exposure to Metronidazole.

Keywords:

radiotherapy, radiosensitizers, Metronidazole, chemotherapy

For citation

Yagubov S.A., Amandzholov B.S., Donenko F.V., Dolzhikova Yu.I., Malakhova N.V. Influence metronidazole on biological action of doxorubicin. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(3): 16-22. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-2

For correspondence

Sergey A. Yagubov, laboratory researcher, N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 24 Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia
E-mail: syagubov@mail.ru

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 06.06.2017, accepted for publication 04.09.2017

Метронидазол (МТ) является противомикробным и противопаразитарным препаратом, а также используется как радиосенсибилизатор при проведении химиолучевой терапии онкологических больных [1–4]. В частности, для повышения эффективности лучевой терапии опухолей прямой кишки применяют МТ, а также сочетают этот вид лечения с химиотерапией [5]. Кроме того, МТ используют с целью профилактики инфекционных осложнений на фоне неoadъювантной и адъювантной химиотерапии [3–5]. В то же время опубликованы данные экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующие о способности МТ повышать токсичность цитостатических препаратов, очевидно, за счет изменения их фармакокинетики [6–9].

Учитывая вышесказанное, целью настоящей работы было изучение влияния различных временных промежутков между введениями МТ и цитостатика доксорубина (ДКС) на биологическое действие последнего.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные. Мыши линии СВА/Лас самцы и С57В1/6 самки получены из питомника «Столбовая» (Московская область), вес 18–20 г, возраст 1,5 мес.

В работе использованы препараты МТ и ДКС фирмы «ЭБЕВЕ». ДКС вводили в дозах 5,0–20 мг/кг

массы тела животных внутривенно (в/в). МТ вводили однократно в дозе 1 г/кг массы тела животных (максимально переносимая 1,4 г/кг), в разные сроки (за 20 мин — 12 ч) до введения ДКС.

Перевиваемые опухоли. Меланома В16 и муцинозный рак яичников СаО-1 [10, 11] получены из банка опухолевых штаммов ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. В опытах использовали 3-й пассаж опухоли *in vivo*. Трансплантацию взвеси опухолевых клеток выполняли из расчета 105 клеток/мышь в 0,1 мл питательной среды 199. Подсчет клеток проводили в камере Горяева.

В контрольной и опытных группах было по 10 животных. Противоопухолевый эффект оценивали по объему опухоли и торможению роста опухоли (ТРО). Опухоль измеряли в двух взаимно перпендикулярных положениях. Объем выражали в кубических миллиметрах и определяли по формуле: $V = a^2b$, где: a — меньший из линейных размеров опухоли, выраженный в миллиметрах; b — больший линейный размер опухоли, выраженный также в миллиметрах. ТРО рассчитывали по формуле: $TPO = V_{\text{ср. опыт}} - V_{\text{ср. контроль}}$, где $V_{\text{ср. опыт}}$ — средний объем опухоли в опытной группе; $V_{\text{ср. контроль}}$ — средний объем опухоли в контрольной группе. Токсический эффект оценивали по количеству лейкоцитов в периферической крови животных, а также по изменению массы тела и по гибели животных. Токсическое дей-

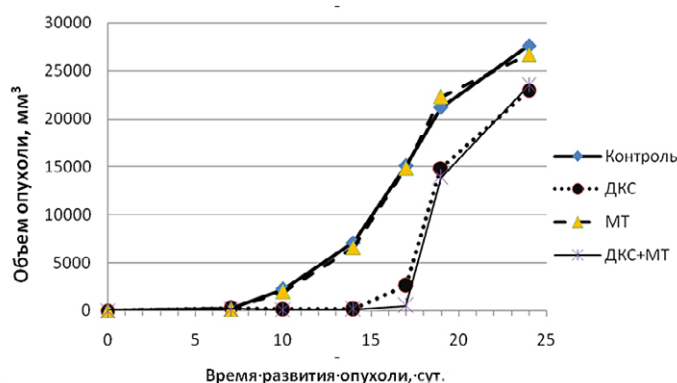


Рис. 1. Динамика роста карциномы яичников СаО-1 в контрольной группе при воздействии ДКС, МТ и их комбинации (введение ДКС через 20 мин после инъекции МТ).

Fig. 1. Dynamics of growth of ovarian carcinoma CaO-1 in the control group under the influence of doxorubicin, metronidazole and their combination (administration of doxorubicin 20 minutes after injection of metronidazole).

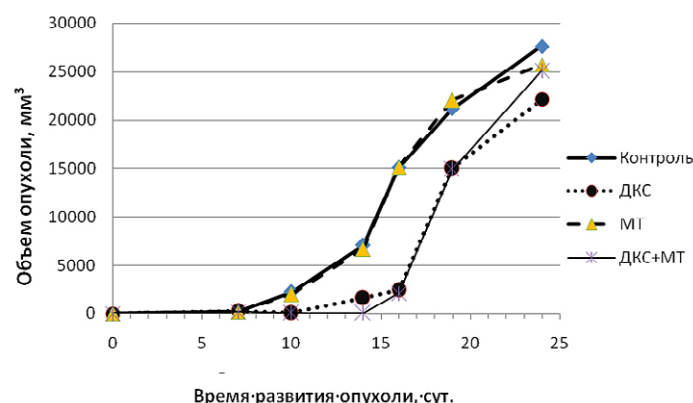


Рис. 2. Влияние МТ на противоопухолевое действие ДКС на примере динамики роста меланомы В16 (введение МТ за 2 ч до ДКС).

Fig. 2. The effect of MT on the antitumor effect of DX on the example of the dynamics of melanoma B16 growth (introduction of MT in 2 h of DAC).

ствие комбинации ДКС и МТ оценивали по продолжительности жизни животных, динамике массы тела и содержанию лейкоцитов в периферической крови. Гибель животных оценивали в течение 30 дней после введения препаратов. Подсчет лейкоцитов в цельной крови проводили в камере Горяева.

Статистическую обработку данных проводили с применением методов вариационной статистики с определением среднеарифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$); использование t-критерия Стьюдента осуществляли после проверки на нормальность распределения данных медицинским тестом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Введение МТ в/б в дозе 1 г/кг массы тела животных на 7-е сутки после перевивки опухоли не оказывает достоверного влияния на рост опухоли. ДКС в дозе 8 мг/кг массы тела животных (в/б) на 7-е сут-

ки после перевивки опухоли вызывал практически полное ТРО с 10-х по 14-е сутки наблюдения. Введение ДКС через 20 мин после инъекции МТ в указанных выше дозах несколько увеличивало противоопухолевый эффект цитостатика. Хотя введение комбинации не приводило к полной регрессии опухолевого узла, но задержка выхода опухоли увеличилась до 5-х суток по сравнению с действием ДКС в монорежиме. Аналогичный эффект наблюдался при увеличении интервала между введениями МТ и противоопухолевого антибиотика до 12 ч.

Сходное влияние ДКС и его комбинация с МТ оказывали на рост меланомы В16. В частности, в контрольной серии отмечался экспоненциальный рост первичного узла начиная с 7-х суток после перевивки опухоли. Введение МТ в дозе 1 г/кг массы тела животных на 7-е сутки после перевивки опухоли не оказывало влияния на рост опухоли. ДКС в дозе 10 мг/кг массы тела животных на 7-е сутки после имплантации вызывал задержку выхода опухоли

Таблица 1. Влияние различных режимов введения модификатора МТ на токсичность ДКС.
Table 1. Influence of different modes of MT modifier on toxicity of DX.

ДКС, мг/кг	Интервал между введениями МТ и ДКС	Средняя продолжительность жизни павших животных, сут	% павших животных в группе
5,0	–	–	0
	20 мин	14,0 ± 0,1	10
	1 ч	–	0
	4 ч	–	0
10,0	–	14,0 ± 0,1	10
	20 мин	13,6 ± 0,5*	40
	1 ч	14,0 ± 0,2	10
	4 ч	14,0 ± 0,1	10
15,0	–	10,2 ± 0,2	70
	20 мин	5,9 ± 0,3*	100
	1 ч	7,6 ± 0,3	100
	4 ч	11,0 ± 0,6	80
20,0	–	4,6 ± 0,1	100
	20 мин	3,8 ± 0,1	100
	1 ч	4,1 ± 0,1	100
	4 ч	4,1 ± 0,1	100
–	МТ	–	0

* $p < 0,05$ между группами ДКС и МТ + ДКС.

на 10-е сутки по сравнению с контрольной группой. Введение МТ за 2 ч до ДКС приводило к пролонгированию задержки выхода опухоли до 16 сут.

При увеличении интервала между введениями МТ и ДКС до 12 ч отмечались эффекты, сходные с вышеописанными.

В таблице 1 представлены результаты экспериментов по изучению влияния интервала между введениями МТ и ДКС на гибель животных. ДКС не вызывал гибели мышей в дозе 5 мг/кг массы тела животных.

Однако введение модификатора МТ за 20 мин до инъекции противоопухолевого препарата приводило к гибели 10% животных. Если интервал между введениями МТ и ДКС увеличивали до 1 ч, то гибели животных не наблюдалось. Также не зарегистрировано летальных исходов при интервале между введениями МТ и ДКС, равном 4 ч. При повышении дозы ДКС до 10 мг/кг отмечена гибель 10% особей, в то время как введение МТ за 20 мин до цитостатика приводило к 40% летальности животных. При увеличении интервала между введениями МТ

и ДКС в дозе 10 мг/кг до 1–4 ч летальность составляла 10%. Токсическое действие МТ в сочетании с ДКС в дозе 15 мг/кг также зависело от интервала между введениями этих препаратов, при этом введение МТ за 20 мин и 1 ч до ДКС характеризовалось не только повышением летальности, но и уменьшением продолжительности жизни павших животных. Эффект усиления токсичности композиции нивелировался только при введении МТ за 4 ч до ДКС в дозе 15 мг/кг. В дозе 20 мг/кг ДКС вызывал 100% гибель животных, однако следует отметить, что в комбинации с МТ при введении за 20 мин до цитостатика отмечается достоверное уменьшение продолжительности жизни мышей.

Как следует из данных таблицы 2, в контрольной группе животных количество лейкоцитов в периферической крови на протяжении всего периода наблюдения колебалось от $9,6 \times 10^3$ кл/мкл до $11,2 \times 10^3$ кл/мкл. Введение МТ в дозе 1 г/кг массы тела животных вызывает снижение количества лейкоцитов периферической крови до $7,6 \times 10^3$ клеток/мкл на 4-е сутки после введения. В последую-

Таблица 2. Влияние ДКС и его комбинации с МТ на среднее количество лейкоцитов в периферической крови мышей ($\times 10^3$ /мкл)

Table 2. Effect of DX and its combination with MT on the average number of leukocytes in peripheral blood of mice ($\times 10^3$ /mcl)

Группы	Сутки					
	1	2	3	4	5	6
ДКС	10,7 $\pm$ 1,2	9,6 $\pm$ 1,2	7,5 $\pm$ 1,2	6,9 $\pm$ 1,1	6,8 $\pm$ 1,1	9,1 $\pm$ 1,1
МТ за 2 ч до ДКС	10,3 $\pm$ 1,3	9,1 $\pm$ 1,2	6,3 $\pm$ 1,1	3,5 $\pm$ 0,9*	4,1 $\pm$ 0,8*	5,6 $\pm$ 0,7*
МТ за 4 ч до ДКС	11,4 $\pm$ 1,2	9,1 $\pm$ 0,9	7,1 $\pm$ 0,8	6,4 $\pm$ 0,7	7,0 $\pm$ 0,9	8,9 $\pm$ 1,3
Контроль	10,8 $\pm$ 0,9	11,2 $\pm$ 1,0	9,6 $\pm$ 1,1	10,1 $\pm$ 0,9	11,1 $\pm$ 1,1	10,4 $\pm$ 1,1
МТ	11,3 $\pm$ 1,3	9,4 $\pm$ 1,1	8,5 $\pm$ 1,1	7,6 $\pm$ 1,2	9,7 $\pm$ 1,2	11,5 $\pm$ 1,2

* $p < 0,05$ между группами ДКС и МТ + ДКС.

Таблица 3. Влияние ДКС и его комбинации с МТ на среднюю массу тела мышей

Table 3. Effect of DX and its combination with MT on the average body weight of mice

Группы	Сутки					
	0	5	6	7	8	9
ДКС	22,7 $\pm$ 0,4	20,6 $\pm$ 0,3	20,5 $\pm$ 0,4	19,9 $\pm$ 0,5	18,8 $\pm$ 0,5	19,1 $\pm$ 0,6
МТ за 2 ч до ДКС	22,3 $\pm$ 0,6	20,1 $\pm$ 1,2	19,3 $\pm$ 0,5	18,5 $\pm$ 0,9*	17,1 $\pm$ 0,8*	16,6 $\pm$ 0,7*
МТ за 4 ч до ДКС	22,4 $\pm$ 0,6	21,1 $\pm$ 0,9	20,1 $\pm$ 0,8	20,4 $\pm$ 0,7	19,0 $\pm$ 0,9	19,9 $\pm$ 0,3
Контроль	21,5 $\pm$ 0,3	21,2 $\pm$ 0,4	21,6 $\pm$ 0,4	22,1 $\pm$ 0,5	22,1 $\pm$ 0,4	21,4 $\pm$ 0,4
МТ	21,3 $\pm$ 0,3	20,4 $\pm$ 0,4	20,5 $\pm$ 0,4	20,6 $\pm$ 0,4	20,7 $\pm$ 0,4	20,5 $\pm$ 0,4

* $p < 0,05$ между группами ДКС и МТ + ДКС.

шие дни наблюдалось восстановление количества лейкоцитов в периферической крови практически до исходных уровней. ДКС вызывал лейкопению с 3-х по 5-е сутки наблюдения. В группе животных, которые получили МТ за 2 ч до введения ДКС, также отмечается снижение количества лейкоцитов периферической крови до $3,5 \times 10^3$ клеток/мкл на 4-е сутки после введения противоопухолевого препарата. Это снижение было более продолжительным по сравнению с лейкопенией в группе животных, получавших ДКС в монорежиме. Однако если интервал между введениями МТ и ДКС увеличивали до 4 ч, то достоверные различия в количестве лейкоцитов периферической крови мышей, получивших ДКС и ДКС в сочетании с МТ, нивелировались.

В таблице 3 представлены результаты экспериментов по изучению влияния ДКС и МТ, а также их комбинации на среднюю массу тела мышей. В контрольной группе животных средняя масса тела практически не изменялась на протяжении всего периода наблюдения и составляла в среднем около 21,4 г. Введение МТ в дозе 1 г/кг массы тела животных вызывало снижение массы примерно на 5% (до 20,5 г). ДКС вызывал незначительное уменьшение массы тела животных с 5-х по 9-е сутки наблюдения. В группе животных, которые получали МТ за 2 ч до введения ДКС, на 9-е сутки наблюдения средняя масса тела животных достоверно уменьшалась по сравнению с контрольной серией и животными, получавшими ДКС. Однако если интервал между введениями МТ и ДКС увеличивали до 4 ч,

то достоверных различий в средней массе тела животных, получивших ДКС в монорежиме и спустя 4 ч после МТ, не было выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что применяемый в онкологической практике МТ для лечения и профилактики инфекционных осложнений, а также в качестве радиосенсибилизатора способен усиливать противоопухолевое действие ДКС, однако этот эффект сопровождается значительным повышением токсичности цитостатика. Усиление противоопухолевой активности ДКС зависело от интервала между введениями МТ и цитостатика. При введении ДКС через 4 ч и более после инъекции МТ эффект синергизма действия препаратов нивелировался. Это явление, очевидно, связано с особенностями метаболизма МТ, в частности было установлено, что период полуэлиминации этого соединения у человека составляет 4–6 ч, у мышей эти процессы протекают в течение 2–3 ч [12, 13]. Учитывая применение МТ у онкологических больных в качестве радиопротектора, а также для лечения и профилактики инфекционных осложнений, следует иметь в виду возможность усиления токсического действия цитостатиков при одновременном воздействии с МТ. Поэтому пациентам, получающим химиотерапию, для предупреждения токсических эффектов необходимо вводить противоопухолевые препараты не ранее чем через 4 ч после воздействия МТ.

Список литературы

1. Направленная доставка лекарственных препаратов при лечении онкологических больных. В кн.: Под редакцией А.В. Бойко, Л.И. Корытовой, Н.Д. Олтаржевской. Специальное издание медицинских книг. М., 2013, 194 с. ISBN 978–5–91894–022–8.
2. Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut*. 2015 64 (11): 1715–20. DOI: 10.1136/gutjnl-2015–309900
3. Vilaichone RK, Prapitpaiboon H, Gamnarai P, Namtanee J, Wongcha-Um A, Chaithongrat S, Mahachai V. Seven-Day Bismuth-based Quadruple Therapy as an Initial Treatment for *Helicobacter pylori* Infection in a High Metronidazole Resistant Area. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16 (14): 6089–92. <http://journal.waocp.org/?sid=Entrez: PubMed&id=pmid:26320500&key=2015.16.14.6089>
4. Guo ZH, Yin Y, Wang C, Wang PF, Zhang XT, Wang ZC, Zhu HL. Design, synthesis and molecular docking of salicylic acid derivatives containing metronidazole as a new class of antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem*. 2015; 23 (18): 6148–56. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.07.075
5. Barsukov YA, Gordeyev SS, Tkachev SI, Fedyanin MY, Perevoshikov AG. Phase II study of concomitant chemoradiotherapy with local hyperthermia and metronidazole for locally advanced fixed rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2013; 15 (9): 1107–14. DOI: 10.1111/codi.12281
6. Keller PM, Weber MH. Rational Therapy of *Clostridium difficile* Infections. *Viszeralmedizin*. 2014; 30 (5): 304–9. DOI: 10.1159/000366302
7. Sotirović J, Šuljagić V, Baletić N, Pavićević L, Bijelić D, Erdoglija M, et al. Risk factors for surgical site infection in laryngeal cancer surgery. *Acta Clin Croat*. 2015; 54 (1): 57–64.
8. Page RL, Klem PM, Rogers C. Potential elevation of tacrolimus trough concentrations with concomitant metronidazole therapy. *Ann Pharmacother*. 2005; 39 (6): 1109–1113.
9. Cina SJ, Russell RA, Conradi SE. Sudden death due to metronidazole/ethanol interaction. *Am J Forensic Med. Pathol*. 1996; 17 (4): 343–346.
10. Ситдикова С.М., Киселевский М.В., Сельчук В.Ю., Аманджолов Б.С., Курбатова Е.А., Доненко Ф.В. Оценка эффектив-

ности иммунотерапии карциномы яичников мышей CaO-1 вакцинами на основе дендритных клеток. БЭБМ. 2009; 147 (2): 187–190.

11. Аманджолов Б.С., Доненко Ф.В., Лебедин Ю.С., Чуканов С.В., Топтыгин А.Ю., Мороз Л.Л., Манзюк Л.В. Взаимодействие естественных аутоантител против опухоли-ассоциированного антигена рака яичников человека с клетками рака яичников мышей CaO 1. БЭБМ. 1999; 127 (2): 227–229.

References

1. Napravlenaya dostavka lekarstvennykh preparatov pri lechenii onkologicheskikh bol'nykh [Directed delivery of medicines in the treatment of cancer patients]. In: A. V. Boiko, L. I. Korytova, N. D. Oltarzhevskaya (eds.). Special edition of medical books Moscow, 2013, 194 p. ISBN 978–5-91894–022–8. (In Russian).
2. Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut*. 2015 64 (11): 1715–20. DOI: 10.1136/gutjnl-2015–309900
3. Vilaichone RK, Prapitpaiboon H, Gamnarai P, Namtanee J, Wongcha-Um A, Chaitongrat S, Mahachai V. Seven-Day Bismuth-based Quadruple Therapy as an Initial Treatment for *Helicobacter pylori* Infection in a High Metronidazole Resistant Area. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16 (14): 6089–92. <http://journal.waocp.org/?sid=Entrez: PubMed&id=pmid:26320500&key=2015.16.14.6089>
4. Guo ZH, Yin Y, Wang C, Wang PF, Zhang XT, Wang ZC, Zhu HL. Design, synthesis and molecular docking of salicylic acid derivatives containing metronidazole as a new class of antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem*. 2015; 23 (18): 6148–56. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.07.075
5. Barsukov YA, Gordeyev SS, Tkachev SI, Fedyanin MY, Perevoshikov AG. Phase II study of concomitant chemoradiotherapy with local hyperthermia and metronidazole for locally advanced fixed rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2013; 15 (9): 1107–14. DOI: 10.1111/codi.12281
6. Keller PM, Weber MH. Rational Therapy of *Clostridium difficile* Infections. *Viszeralmedizin*. 2014; 30 (5): 304–9. DOI: 10.1159/000366302

12. Nilsson-Ehle I, Ursing B, Nilsson-Ehle P. Liquid Chromatographic Assay for Metronidazole and Tinidazole: Pharmacokinetic and Metabolic Studies in Human Subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 1981; 19 (5): 754–760.

13. Taylor JA Jr, Migliardi JR, Von Wittenau MS. Tinidazole and metronidazole pharmacokinetics in man and mouse. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)*. 1969; 9: 267–270.

7. Sotirović J, Šuljagić V, Baletić N, Pavićević L, Bijelić D, Erdoglija M, et al. Risk factors for surgical site infection in laryngeal cancer surgery. *Acta Clin Croat*. 2015; 54 (1): 57–64.

8. Page RL, Klem PM, Rogers C. Potential elevation of tacrolimus trough concentrations with concomitant metronidazole therapy. *Ann Pharmacother*. 2005; 39 (6): 1109–1113.

9. Cina SJ, Russell RA, Conradi SE. Sudden death due to metronidazole/ethanol interaction. *Am J Forensic Med. Pathol*. 1996; 17 (4): 343–346.

10. Sitdikova SM, Kiselevskii MV, Sel'chuk VYu, Amandzholov BS, Kurbatova EA, Donenko FV. Evaluation of immunotherapy efficiency in mouse CaO-1 ovarian carcinoma treated by vaccines based on dendritic cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2009; 147 (2): 226–228. (In Russian).

11. Amandzholov BS, Donenko FV, Lebedin YuS, Chukanov SV, Topotygin AY, Moroz LL, Manzyuk LV. Vzaimodeistvie estestvennykh autoantitel protiv opukhol'-assotsirovannogo antigena raka yaichnikov cheloveka s kletkami raka yaichnikov myshei CaO 1. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1999; 127 (2): 227–229. (In Russian).

12. Nilsson-Ehle I, Ursing B, Nilsson-Ehle P. Liquid Chromatographic Assay for Metronidazole and Tinidazole: Pharmacokinetic and Metabolic Studies in Human Subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 1981; 19 (5): 754–760.

13. Taylor JA Jr, Migliardi JR, Von Wittenau MS. Tinidazole and metronidazole pharmacokinetics in man and mouse. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)*. 1969; 9: 267–270.

Информация об авторах:

Ягубов Сергей Аркадьевич, лаборант-исследователь ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Аманджолов Берик Садыкович, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Доненко Федор Витальевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Должикова Юлия Ивановна, младший научный сотрудник ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Малахова Наталья Васильевна, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Information about authors:

Sergey A. Yagubov, laboratory researcher, N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

Berik S. Amandzholov, PhD, senior researcher, N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

Fedor V. Donenko, MD, leading researcher, N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

Yulia I. Dolzhikova, junior researcher, N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

Natalia V. Malakhova, PhD, senior researcher, N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

ПОПУЛЯЦИОННАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СТАДИЙНОЙ СТРУКТУРЫ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

В УСЛОВИЯХ РЕАЛИЗАЦИИ МЕРОПРИЯТИЙ НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЗДОРОВЬЕ» И ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ГРУПП ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ (ИТОГИ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Д.М.Дубовиченко^{1,2}, М.Ю.Вальков^{1,2}, А.А.Карпунов², А.Ю.Панкратьева¹

1. ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», 163045, Россия, г. Архангельск, пр. Обводный, д. 145, к. 1

2. ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, 163000, Россия, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 5

Резюме

Цель. Оценка динамики заболеваемости и стадийной структуры злокачественных опухолей прямой кишки (РПК) в Архангельской области (АО) до и после введения национальных программ по реформированию системы здравоохранения РФ на основе популяционных данных Архангельского областного канцер-регистра (АОКР) в 2000–2015 гг.

Материалы и методы. Для анализа отобраны анонимизированные данные обо всех случаях РПК в АО в 2000–2015 гг. Итоговая выборка включала 3721 случай. Были рассчитаны стандартизированные по мировому возрастному стандарту показатели (СВП) заболеваемости РПК. Данные о численности и возрастном составе населения АО получены в региональном бюро Архангельскстат. Анализ временных трендов проведен с помощью сегментированной регрессии.

Результаты. СВП заболеваемости РПК в АО возросли с 11,5 до 14,2 на 100 тыс. населения. Заболеваемость РПК мужского населения АО выше, чем женского: 20,3 против 12,6 на 100 тыс. населения в 2015 г. Возрастающий тренд мужской заболеваемости не был подвержен изменениям. СВП женской заболеваемости РПК статистически значимо возрастал в 2011–2015 гг. на 4,6% в год. Зарегистрирован рост СВП заболеваемости РПК как городского, так и сельского населения, в 2015 г. их уровни составили 12,3 и 20,4 на 100 тыс. населения соответственно. По исходной распространенности РПК стадии I, II, III и IV были установлены у 14%, 50%, 9% и 21% больных, однако I стадия у жителей городов выявлялась на 4% чаще. Доля I стадии в 2000–2015 гг. незначимо варьировала от 10,6% до 13,3%. После введения Национального проекта «Здоровье» доля IV стадии достоверно снижалась на 5,4% в год, а после введения диспансеризации определенных групп взрослого населения достоверно возросла на 5,4% в год.

Заключение. Реформирование системы здравоохранения на государственном уровне не приводит к существенным положительным сдвигам в ранней диагностике РПК, что предрасполагает к введению национальных программ скрининга. Более высокие показатели заболеваемости мужчин и сельского населения требуют углубленного изучения.

Ключевые слова:

рак прямой кишки, канцер-регистр, заболеваемость, стадия, Национальный проект «Здоровье», диспансеризация определенных групп взрослого населения

Оформление ссылки для цитирования статьи

Дубовиченко Д.М., Вальков М.Ю., Карпунов А.А., Панкратьева А.Ю. Популяционная оценка динамики заболеваемости и стадийной структуры рака прямой кишки в условиях реализации мероприятий Национального проекта «Здоровье» и диспансеризации определенных групп взрослого населения в Архангельской области (итоги предварительного исследования). Исследования и практика в медицине. 2017; 4(3): 23-32. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-3

Для корреспонденции

Дубовиченко Дарья Михайловна, врач-онколог химиотерапевтического кабинета дневного стационара ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 163045, Россия, г. Архангельск, пр. Обводный, 145, к. 1, E-mail: dubovichenko27@yandex.ru, ORCID ID 0000-0002-1287-0279

Информация о финансировании.

Работа проведена при поддержке ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет МЗ РФ» г. Архангельск.

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 06.08.2017 г., принята к печати 04.09.2017 г.

POPULATION-BASED ASSESSMENT OF THE RECTAL CANCER STAGE STRUCTURE AND INCIDENCE AFTER IMPLEMENTATION OF THE NATIONAL PROJECT “HEALTH” AND ALL-NATIONAL DISPENSARIZATION IN THE ARKHANGELSK REGION, RUSSIA (THE RESULTS OF THE PRELIMINARY STUDY)

D.M.Dubovichenko^{1,2}, M.Y.Valkov^{1,2}, A.A.Karpunov², A.Yu.Pankrat'eva¹

1. Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital, 145/1 Obvodny canal Pr., Arkhangelsk, 163045, Russia

2. Northern State Medical University, 51 Troitsky Pr., Arkhangelsk, 163000, Russia

Abstract

Objective. Assessment of the rectal cancer (RC) incidence and stage structure trends in the Arkhangelsk region (AR), Russia before and after implementation of national programs for health system reforming based on population data of the Arkhangelsk Regional Cancer Registry (ARCR) over the period 2000–2015.

Materials and methods. Anonymized data on all cases of RC (C19.0-C21.0) in the AR in 2000–2015 were extracted from the database of the ARCR. Over the study period, 3721 cases of the RC were selected. Age-standardized (ASR) RC incidence rate was calculated. Population number and its age distribution were taken from the Regional Bureau of Statistics, Arkhangelskstat. Time trends were analyzed using segmented regression.

Results. Over the period, an incidence (ASR) of RC in AR increased from 11.5 to 14.2 per 100 000. The incidence rates in the male population were higher than in women: 20.3 vs 12.6 in 2015. The growing trend of male incidence was stable. The ASR of RC incidence in female increased significantly by 4.6% per year in 2011–2015. RC ASRs for both urban and rural populations were growing, 12.3 and 20.4 per 100 000 in 2015, respectively. Stages I, II, III and IV were established in 14%, 50%, 9% and 21% of cases, however, the stage I in urban residents was detected 4% more often. The proportion of stage I non-significantly varied from 10.6% to 13.3% in 2000–2015. After the introduction of the National Project “Health”, the proportion of the stage IV non-significantly decreased by 5.4% per year, same after the introduction of the All-national Dispensarization it non-significantly increased by 5.4% per year.

Conclusion. Implementation of national programs for health system reforming didn't provide significant improvement in earlier detection of RC. Introduction of national screening programs is necessary. A higher incidence rates among males and rural population require detailed analysis.

Keywords:

rectal cancer, cancer registry, incidence, stage, National Program “Health”, All-national Dispensarization

For citation

Dubovichenko D.M., Valkov M.Y., Karpunov A.A., Pankrat'eva A.Yu. Population-based assessment of the rectal cancer stage structure and incidence after implementation of the NATIONAL Project “Health” and All-national dispensarization in the Arkhangelsk region, Russia (the results of the preliminary study). Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(3): 23–32. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-3

For correspondence

Darja M. Dubovichenko, oncologist of chemotherapy day hospital cabinet, Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital, postgraduate student of the Department of Radiation Diagnosis, Radiotherapy and Oncology, Northern State Medical University
Address: 145/1 Obvodny canal Pr., Arkhangelsk, 163045, Russia, E-mail: dubovichenko27@yandex.ru, ORCID ID 0000-0002-1287-0279

Information about funding. The work was carried out with the support of FSBEU HE «Northern State Medical University of MH RF», Arkhangelsk.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 06.08.2017, accepted for publication 04.09.2017

Ежегодно в мире выявляется более 1 млн. новых случаев рака прямой кишки (РПК), вместе с раком ободочной кишки эта опухоль является четвертой по частоте причиной онкологической смертности, а также находится на третьем месте в мире по распространенности после рака легкого и рака молочной железы [1]. Заболеваемость РПК мужчин и женщин примерно одинакова и составляет 9,4% среди всех случаев рака у мужчин и 10,1% у женщин [2].

Существует большая географическая разница в глобальном распространении РПК. По данным литературы, более 63% всех случаев РПК приходится на долю развитых стран. Это, в первую очередь, связано с большой долей пожилого населения в этих странах: население в возрасте от 65 до 85 лет имеет риск в 6 раз чаще заболеть РПК, в отличие от популяции моложе 50 лет [3]. Наиболее высокие стандартизованные по возрасту показатели (СВП) заболеваемости, тем не менее, зарегистрированы в Австралии и Новой Зеландии (38,2 на 100 тыс. населения), странах Западной (31,4 на 100 тыс.), Северной Европы (30,4 на 100 тыс.), Северной Америке (26,1 на 100 тыс.), в то время как наименьший уровень заболеваемости РПК наблюдается в странах Азии (14–12 на 100 тыс. населения), Центральной Америки (8 на 100 тыс.) и странах Африки: от 10,9 на 100 тыс. в Южной Африке до 4,1 на 100 тыс. населения в Западной Африке [2]. К этому предрасполагает «западный» тип диеты, но имеют значение и национальные программы скрининга, позволяющие выявлять клинически не проявляющиеся, но хорошо поддающиеся лечению формы РПК [4–6].

Благодаря таким программам за последние 5 лет значительное снижение уровня смертности зарегистрировано в Северной Америке, Новой Зеландии, Австралии и странах Западной Европы [7, 8]. По данным проекта GLOBOCAN Международного агентства по исследованию рака (МАИР), в 2012 г. СВП смертности в этих странах составили 9–11 случаев на 100 тыс. населения. Стабильно высокими остаются показатели смертности от РПК в Восточной и Центральной Европе: 14,9 на 100 тыс. населения [2].

В Российской Федерации в 2015 г. СВП заболеваемости при РПК (оба пола) составили 11,3 на 100 тыс. населения (в 2005 г. — 10,3 на 100 тыс.), у мужчин — 14,87 на 100 тыс. населения (2005 г. — 13,76 на 100 тыс.), у женщин — 9,26 на 100 тыс. населения (2005 г. — 8,47 на 100 тыс.). Показатель смертности для обоих полов в 2015 г. составил 6,17 на 100 тыс. населения (в 2005 г. — 6,89 на 100 тыс.) [9].

В течение последних 10 лет происходит непрерывное реформирование системы здравоохранения в РФ, оптимизация затронула практически все сферы медицины. Этот этап ознаменовался введением Национального проекта «Здоровье» с 1 января

2006 г., в соответствии с которым с целью снижения преждевременной смертности были развернуты общенациональные программы, направленные на основные критические точки. В рамках этого проекта за 5 лет в здравоохранение было вложено более 500 млрд. рублей за счет средств Федерального, а впоследствии — местных бюджетов.

Целями проекта были обозначены укрепление здоровья граждан, повышение доступности и качества медицинской помощи, развитие первичной медицинской помощи, возрождение профилактического направления в здравоохранении, обеспечение населения высокотехнологичной медицинской помощью [10].

В дальнейшем с целью развития и укрепления профилактической направленности системы здравоохранения были последовательно приняты законы о диспансеризации определенных групп взрослого населения (приказ МЗ РФ № 1006 н от 03.12.2012 г. и № 36 ан от 03.02.2015 г.). Согласно официальным данным, ежегодно с 2013 по 2015 гг. диспансеризацией было охвачено около 20 млн. человек.

Эти проекты могли потенциально привести к увеличению числа выявленных больных РПК, в основном за счет ранних стадий, и, в дальнейшем, к повышению выживаемости больных.

Анализ эпидемиологических показателей заболеваемости в ряде стран Западной Европы и в Северной Америке проводится на основе данных раковых регистров, осуществляющих индивидуальную электронную регистрацию и прослеживание онкологических больных, проживающих на определенной территории, от момента установления заболевания до смерти. С 1993 г. в Архангельской области (АО) существует канцер-регистр, неоднократно проходивший международный аудит и подтвердивший качество своих данных [11]. В 2014 г. он, единственный из России, участвовал в международном проекте CONCORD 2, направленном на популяционную оценку выживаемости и включавшем более 25 млн. онкологических больных со всех пяти континентов, в том числе около 1,5 млн. больных РПК [12].

Цель настоящего исследования — оценка динамики заболеваемости и стадийной структуры злокачественных опухолей прямой кишки в АО до и после введения национальных программ по реформированию системы здравоохранения РФ в период с 2000 по 2015 гг. на основе популяционных данных Архангельского областного канцер-регистра (АОКР).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тема исследования была одобрена этическим комитетом при Северном государственном ме-

дицинском университете, протокол № 04105–16 от 24.05.2016 г.

Формирование базы данных для анализа

Из базы данных АОКР были извлечены анонимизированные данные обо всех случаях злокачественных новообразований ректосигмоидного соединения, прямой кишки и анального канала (C19.0–C21.0) в АО в 2000–2015 гг. (7529). Сформированная база данных содержала следующие переменные: пол, дата рождения, район проживания, дата установления диагноза, диагноз согласно МКБ-10, морфологический тип опухоли с кодировкой по ICDO-3 ВОЗ, стадия по системе TNM (7-я версия).

В анализ, согласно правилам МАИР [13], были включены только впервые в жизни установленные случаи РПК. Повторные записи о пациенте (3773) в базе регистра по поводу лечения рецидивов, прогрессирования исключались.

Из базы данных, кроме того, были исключены случаи (6) гистологических диагнозов неэпителиальных опухолей (лейомиосаркома, саркома, стромальная опухоль, эмбриональная рабдомиосаркома, эпителиоидно-клеточная меланома), а также случаи РПК (29), установленные вне анализируемого временного интервала — 2000–2015 гг. Итоговая выборка включала 3721 случай РПК.

Методы анализа эпидемиологических показателей

В ходе анализа были рассчитаны стандартизированные по мировому стандарту показатели заболеваемости РПК. Анализ заболеваемости был проведен в зависимости от пола, района проживания. Для

этого данные о численности населения АО и его половозрастном составе были получены в региональном бюро статистики Архангельскстат. В расчетах использовались данные на 1 января каждого года. Стандартизация по возрасту проводилась прямым методом с использованием Мирового стандарта ВОЗ (2000 г.). Для анализа данных была использована программа Microsoft Office Excel 2010. С целью определения значимых изменений линейных трендов заболеваемости и расчета среднего ежегодного прироста (убыли) в процентах на протяжении анализируемого периода проводили сегментированный регрессионный анализ с помощью программы Joinpoint Regression Program Version 4.2.02, NCI, USA.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

СВП заболеваемости РПК в АО (оба пола) с 2000 по 2015 гг. возросли с 11,5 до 14,2 на 100 тыс. населения соответственно.

Заболеваемость РПК мужского населения АО выше, чем женского, и при этом продолжает расти с 14,8 до 20,3 на 100 тыс. населения в 2000–2015 гг. соответственно. При этом возрастающий тренд мужской заболеваемости не был подвержен изменениям — она стабильно возрастала на 2,7% (95% доверительный интервал (ДИ) 2,3–3,0) в год, $p < 0,0001$. Заболеваемость РПК женского населения растет меньшими темпами: 10,02 на 100 тыс. в 2000 г., 12,6 на 100 тыс. в 2015 г. В то же время стандартизованный показатель женской заболеваемости РПК, после периода незначительного роста на 0,8% в год в период между 2000 и 2010 гг., статистически значимо возрастал в 2011–2015 гг.

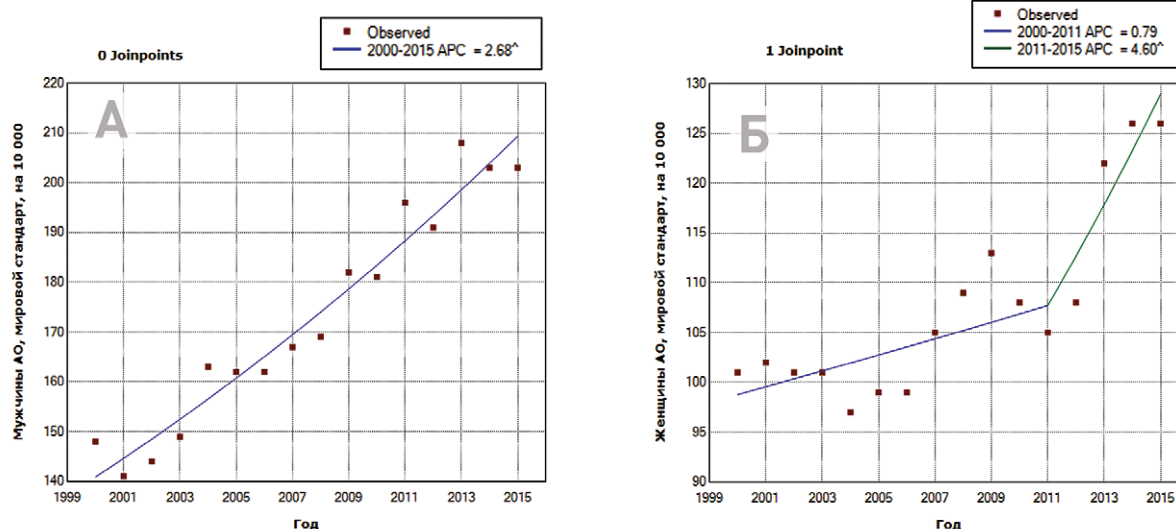


Рис. 1. Частота выявления экспрессии белка nm 23 в клетках первичных и вторичных очагов опухолевого поражения у больных РПК.

Fig. 1. The incidence of nm 23 protein expression in the cells of the primary and secondary foci of neoplastic lesions in CRC patients.

на 4,6% (95% ДИ 0,8–8,6%) в год, $p < 0,0001$ (рис. 1).

За анализируемый период времени рост заболеваемости РПК отмечался как для городского, так и для сельского населения: стандартизованные показатели в 2000–2015 гг. возросли с 9,3 до 12,3 на 100 тыс. населения и с 15,1 до 20,4 на 100 тыс. населения соответственно. Однако возрастающие тренды заболеваемости жителей города и села были подвержены изменениям. Так, у городского населения период незначительного роста на 0,6% в год с 2000 по 2004 гг. сменился на статистически значимый на 2,8% (95% ДИ

2,0–3,6%) в год, $p < 0,0001$, с 2005 по 2015 гг. (рис. 2 А). Заболеваемость сельского населения достоверно, на 3,6% ежегодно (95% ДИ 0,9–6,4%), $p < 0,0001$, возрастала с 2000 по 2004 гг. и на 5,3% в год (95% ДИ 0,9–9,9%), $p < 0,0001$, с 2012 по 2015 гг. (рис. 2 Б).

В структуре распределения РПК по исходной распространенности стадии I, II, III и IV были установлены у 14%, 50%, 9% и 21% больных соответственно. В 6% случаев стадия была неизвестна. С учетом выявленной разницы в заболеваемости РПК городского и сельского населения АО, мы изучили стадий-

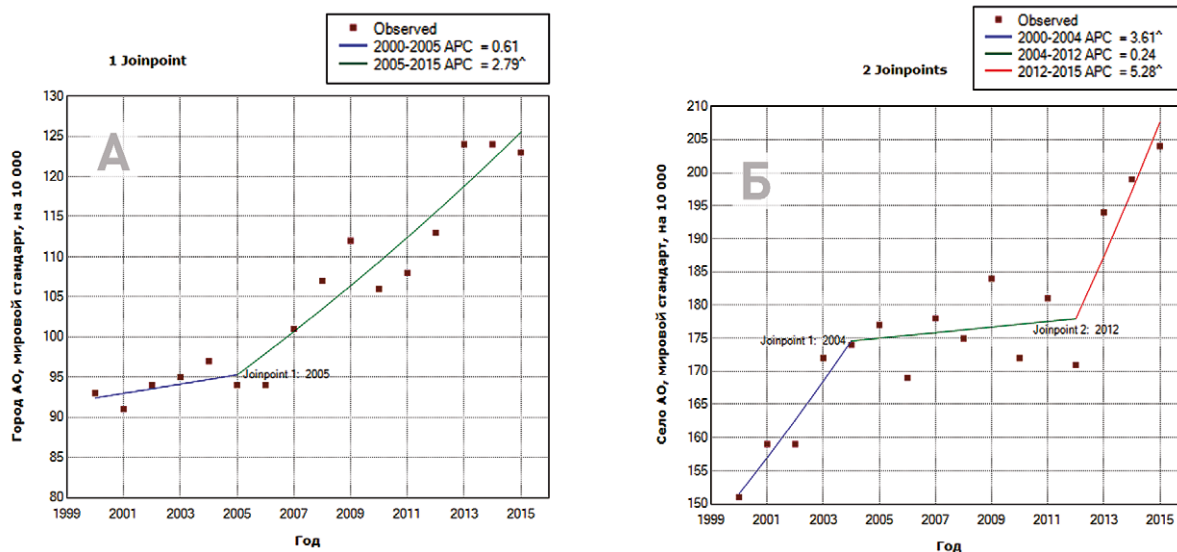


Рис. 2. Динамика стандартизованных по возрасту (мировой стандарт ВОЗ, 2000) показателей заболеваемости РПК у городского (А) и сельского населения (Б) в 2000–2015 гг., данные АОКР. Сегментированная линейная регрессия в Joinpoint Regression Program Version 4.2.02, NCI, USA.

Fig. 2. Dynamics of age-standardized (WHO world standard, 2000) incidence of the RC in urban (A) and rural population (B) in 2000–2015, ARCR data. Segmented linear regression in Joinpoint Regression Program Version 4.2.02, NCI, USA.

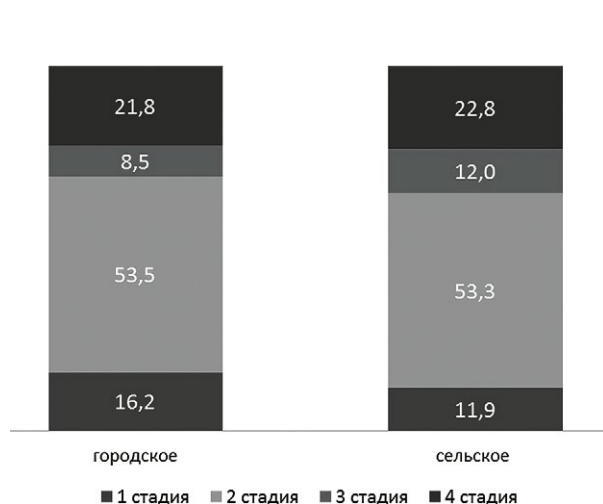


Рис. 3. РПК у городского и сельского населения, распределение по стадиям, АО, 2000–2015 гг.

Fig. 3. The RC in urban and rural population, distribution by stage, AR, 2000–2015.

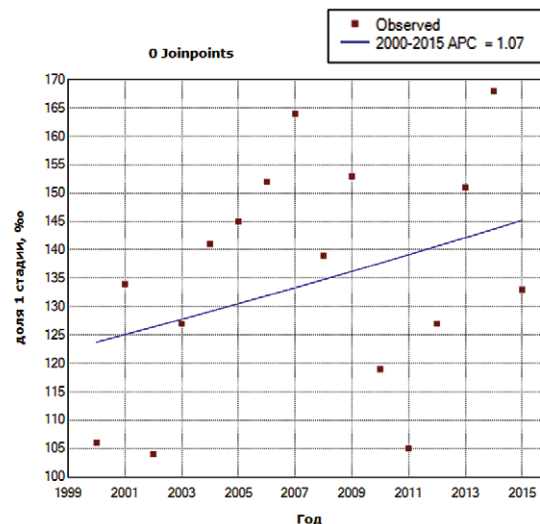


Рис. 4. Динамика доли I стадии, РПК, АО, 2000–2015 гг. Сегментированная регрессия, 1 сегмент.

Fig. 4. Dynamics of the share of stage I, the RC, AR, 2000–2015. Segmented regression, 1 segment.

ную структуру РПК в зависимости от этого фактора. Преобладала II стадия, при этом I стадия у жителей городов выявлялась на 4% чаще (рис. 3).

Доля I стадии среди вновь выявленных больных РПК в анализируемый период варьировала от 10,6% до 13,3%. При этом с течением времени в рамках анализируемого периода этот показатель изменялся хаотично (рис. 4): наиболее стабильной оказалась регрессионная модель без точек сопряжения. Средний ежегодный прирост доли I стадии составил 1,07%, тренд статистически незначим.

При форсированном выборе двух точек сопряжения доля I стадии ежегодно возрастала на 5,5% (95% ДИ 0–11%, $p < 0,001$) с 2000 по 2006 гг., после этого были периоды недостоверного снижения (с 2007 по 2011 гг.) на 7,0% и повышения (с 2012 по 2015 гг.) на 6,7% пропорции I стадии, примерно совпадающие с периодами после введения Национального проекта «Здоровье» и диспансеризации определенных групп населения соответственно (рис. 5).

В соответствии с отчетной формой № 131/о «Сведения о диспансеризации определенных групп взрослого населения», данные о выявленных случаях злокачественных новообразований I и II стадии подаются суммарно (I + II). На рис. 6 представлена динамика этого показателя за анализируемый период. Значимых изменений линейного тренда не обнаружено, доля «ранних» I–II стадий снижалась на 0,5% в год. Доля I–II стадий в периоды с 2000 по 2005, с 2006 по 2011 и с 2012 по 2015 гг. составила 67%, 63% и 61% соответственно, $p = 0,290$.

При подобном анализе доли IV стадии — после введения Национального проекта «Здоровье» доля IV стадии недостоверно снижалась на 5,4% в год, а после введения диспансеризации определенных групп населения недостоверно возросла на 5,4% в год (рис. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данной статье проведен углубленный популяционный анализ заболеваемости и стадийной структуры РПК по данным канцер-регистра АО за период с 2000 по 2015 гг., на который выпало введение двух проектов общенационального масштаба, направленных на модернизацию системы здравоохранения. Мы попытались оценить влияние этих проектов на заболеваемость и долю I стадии РПК, предполагая, что улучшение диагностики данной опухоли вследствие внедрения этих проектов может привести к повышению заболеваемости за счет увеличения числа выявленных клинически неманифестных случаев. Такие изменения ранее регистрировались после внедрения программ популяционного скрининга [13, 14] в ряде стран. По нашим данным, это первый подобный анализ в Российской Федерации.

Заболеваемость РПК в АО в течение анализируемого периода стабильно возрастала у мужского населения на 2,7% в год, к концу анализируемого периода значительно превысив среднероссийский показатель [9]. Неизменность тренда свидетельствует о вероятном отсутствии влияния на этот показатель общенациональных мероприятий. Напротив, темп прироста заболеваемости РПК женского населения стал активнее возрастать с 2011 г., к 2015 г. сравнявшись с общероссийским показателем, что может отражать влияние введения диспансеризации определенных групп населения и большую приверженность к ней женского населения.

Уровни СВП заболеваемости сельского населения были значительно выше, чем городского, что требует более глубокого изучения. Возможно, это связано с особенностями питания и экономической ситуации на селе: большая склонность к вредным привычкам (повышенное употребление алкоголя, курение), большее потребление животного белка, однако дан-

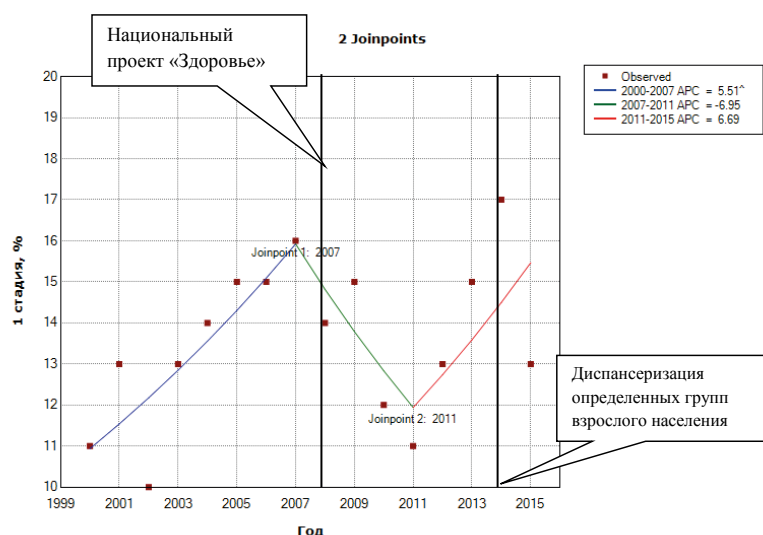


Рис. 5. Динамика доли I стадии, РПК, АО до и после введения Национального проекта «Здоровье» (2006 г.) и диспансеризации определенных групп населения (2012 г.). Сегментированная регрессия, 3 сегмента.

Fig. 5. Dynamics of the share of stage I of the RC, the AR, before and after the introduction of the National Project "Health" (2006) and prophylactic medical examination of certain groups of the population (2012). Segmented regression, 3 segments.

ная гипотеза требует проверки [15]. Важным также представляется тот факт, что доля I стадии среди городского населения выше. Активный темп прироста заболеваемости после 2005 г. и более высокая, сравнительно с сельским, доля I стадии у городского населения, по-видимому, отражает влияние Национального проекта «Здоровье» — насыщения, в первую очередь, учреждений общелечебной городской сети новой диагностической аппаратурой, способной верифицировать опухоль на ранних стадиях. Это согласуется с данными литературы: так, риск заболеть колоректальным раком у сельских жителей Северной Каролины (США) был в 1,4 раза выше, чем у городских, но после коррекции на недавнее прохождение скрининга (фекальный тест на скрытую кровь, колоноскопия либо сигмоидоскопия) эти различия стали статистически незначимы [16]. Более того, согласно данным регистрового исследования из Калифорнии, США, включавшем более 120 тыс. пациентов, проживание на селе было ассоциировано с более поздней стадией на момент установления диагноза, нерадикальной лимфаденэктомией у больных с I–III стадией колоректального рака, а также меньшей вероятностью назначения химиотерапии при III стадии заболевания. В дополнение, проживание в сельской местности было ассоциировано с более низкой опухолеспецифической выживаемостью больных колоректальным раком [17]. Все это может свидетельствовать о большей доступности к раннему выявлению злокачественных опухолей прямой кишки у жителей городов и ограниченном доступе к квалифицированной диагностике и лечению у сельского населения.

Повышение доступности и качества оказания медицинской помощи населению, усиление профилактической направленности в здравоохранении — такие цели были поставлены перед проектами, проводимыми на национальном уровне. Внедрение скрининговых проектов в разных странах спрово-

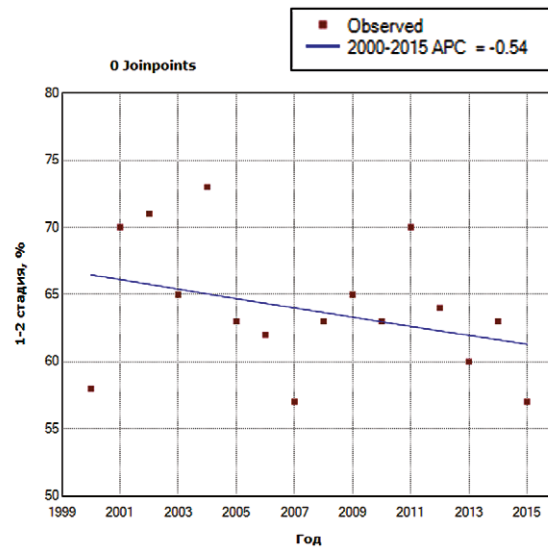


Рис. 6. Динамика доли I + II стадий, РПК, АО в 2000–2015 гг. Сегментированная регрессия, 1 сегмент, 0 точек сопряжения.

Fig. 6. Dynamics of the share of I + II stage of RC, AR in 2000–2015. Segmented regression, 1 segment, 0-point pairing.

ждается, по данным литературы, увеличением заболеваемости и доли I стадии РПК, что, в дальнейшем, приводит к увеличению выживаемости и снижению смертности больных с данной опухолью [18, 19].

Нами была выдвинута гипотеза, что введение Национального проекта «Здоровье» привело к улучшению ранней диагностики РПК за счет насыщения кадрами первичного звена системы здравоохранения, что могло бы привести к увеличению числа детальных осмотров (пальцевое исследование прямой кишки) больных, обращающихся за медицинской помощью и, как следует из вышеперечисленного, увеличению доли бессимптомных, ранних стадий РПК. Эффектом диспансеризации определенных групп населения может являться более частое выявление скрытой крови в каловых массах при первичных диспансерных

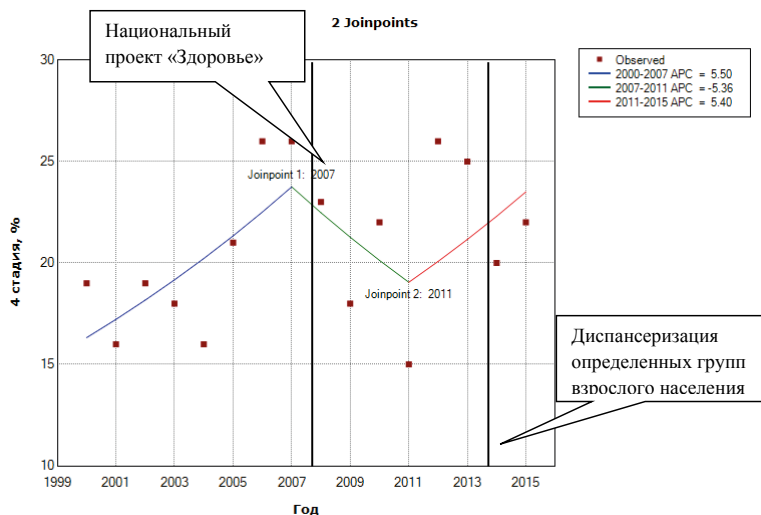


Рис. 7. Динамика доли IV стадии, РПК, АО до и после введения Национального проекта «Здоровье» (2006 г.) и диспансеризации определенных групп населения (2012 г.). Сегментированная регрессия, 3 сегмента.

Fig. 7. Dynamics of the share of 4 stage of the RC, AR, before and after the introduction of the National project "Health" (2006) and prophylactic medical examination of certain groups of the population (2012). Segmented regression, 3 segments.

осмотрах с последующим дополнительным обследованием, консультацией врача-хирурга, врача-колопроктолога на «втором» этапе диспансеризации и выявлением ранних форм РПК.

В нашем анализе наиболее стабильная линейная регрессионная модель, описывающая временной тренд доли I стадии, не содержала точек сопряжения. Форсированное введение двух точек сопряжения привело к выявлению периода недоверенного снижения доли I стадии на 7% ежегодно после введения Национального проекта «Здоровье» и затем к статистически незначимому увеличению этой доли на 7% в период после введения диспансеризации определенных групп населения, что может свидетельствовать о недостаточной эффективности адресных мер по ранней диагностике РПК.

Мы также не выявили значимых изменений тренда динамики I–II стадии РПК — она недоверенно снижалась на протяжении всего анализируемого периода на 0,5%. На наш взгляд, динамика изменений показателей доли II стадии РПК не может быть индикатором ранней диагностики РПК, так как, в отличие от бессимптомной I стадии, она чаще является «клинически значимой».

После введения Национального проекта «Здоровье» наблюдалось снижение доли IV стадии РПК на 5%, однако период после введения диспансеризации определенных групп взрослого населения ознаменовался недоверенным увеличением доли IV стадии с 15% в 2011 г. до 22% в 2015 г. Необходимо отметить, что хронологически в этот же период в рамках модернизации системы здравоохранения в АО произошло «переворужение» диагностической техники на более современные мультиспиральные компьютерные и магнитно-резонансные томографы, что, скорее всего, поспособствовало более частому выявлению клинически незначимых метастазов, которые ранее не могли быть распознаны. Для оценки возможной роли этого фактора необходимо проведение отдельного анализа выживаемости больных РПК, что запланировано в последующей работе.

Исследования, основанные на анализе базы данных канцер-регистра, имеют свои достоинства и ограничения. Наиболее существенным ограничением нашего исследования является то, что популяционный анализ не может включать в себя подробные характеристики, доступные в клинических исследованиях: данные о факторах риска, подробную гистологическую характеристику опухоли, полноценные данные о диагностике и лечении. Огромный вклад вносят и социально-экономические факторы (уровень жизни населения, уровень безработицы, сохранение уровня финансирования здравоохранения и других отраслей социальной инфраструктуры, влияющих

на здоровье населения и др.), поэтому однозначно определить степень влияния выбранных нами факторов на собственно онкологические показатели невозможно. В этой связи найденные закономерности могут быть связаны с вышеуказанными и другими смешивающимися факторами, не учтенными в исследовании.

Сильной стороной нашего популяционного анализа является его высокая статистическая мощность. В исследование был включен 3721 случай РПК, зарегистрированный в Архангельской области за 16-летний период. Это значительно превышает число больных, обычно участвующих в клинических исследованиях, и дает возможность обнаружить значимые тенденции даже при небольшой фактической разнице между сравниваемыми группами. Что немаловажно, в отличие от госпитального и клинического анализа только регистровые исследования позволяют оценить влияние социальных факторов, таких как место проживания, на заболеваемость и структуру распределения по стадиям при РПК.

Выявленные нами закономерности делают необходимым дальнейшее изучение проблемы, а именно:

1. детальное изучение эпидемиологических и экономических факторов, определяющих более высокую заболеваемость мужчин и сельского населения;
2. необходимое изучение выживаемости больных РПК с анализом ее динамики по временным периодам, а также с оценкой других факторов, влияющих на ее прогноз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак прямой кишки является социально-значимой онкопатологией в связи с высоким уровнем заболеваемости в мире, России и АО. В настоящем эпидемиологическом анализе нами зарегистрирован рост СВП заболеваемости РПК у населения АО. При этом заболеваемость РПК мужского населения значительно выше, чем женского. При проведении сегментированного регрессионного анализа не зарегистрировано изменений линейного тренда заболеваемости РПК у мужчин, в то время как у женщин она возрастает после внедрения диспансеризации определенных групп населения значимо более высокими темпами, чем в предшествующий период влияния. Обнаруженная нами меньшая доля I стадии у сельского населения к моменту установления диагноза, вероятно, обусловлена ограниченным доступом к диагностике и оказанию первичной медицинской помощи. После введения Национального проекта «Здоровье» и диспансеризации определенных групп населения значимых изменений стадийной структуры злока-

чественных опухолей прямой кишки не выявлено. Доля I стадии РПК в течение анализируемого периода была стабильна, что предопределяет необходимость введения национальных программ скрининга. Статистически незначимое увеличение доли IV стадии РПК

после 2011 г., по-видимому, связано с модернизацией диагностического оборудования, проводимого в рамках Национального проекта «Здоровье», что помогло выявлять клинически незначимые отдаленные метастазы.

Список литературы

1. Haggard FA, Boushey RP. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2009; 22 (4): 191–197. DOI: 10.1055/s-0029-1242458
2. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [accessed 15.04.2017]. Available at: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
3. Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Health Services. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2005; 18 (3):133–140. DOI: 10.1055/s-2005-916274
4. Fung TT, Brown LS. Dietary Patterns and the Risk of Colorectal Cancer. *Current nutrition reports*. 2013; 2 (1): 48–55. DOI:10.1007/s13668-012-0031-1
5. Лебедева Л. Н., Красильников А. В., Асахин С. М., Вальков М. Ю. Динамика заболеваемости и смертности при раке ободочной кишки в 2000–2010 годах в Архангельской области (популяционное исследование). *Экология человека*. 2014; 9:18–23.
6. Лебедева Л. Н., Вальков М. Ю., Асахин С. М., Красильников А. В. Популяционная характеристика рака ободочной кишки в Архангельской области России по данным регионального ракового регистра [Электронный ресурс]. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. 2014; 1: 6.
7. Janout V, Kollárová H. Epidemiology of colorectal cancer. *Biomed Pap Med FacUnivPalacku Olomouc Czech Repub*. 2009; 145: 5–10.
8. Boyle P, Ferlay J. Mortality and survival in breast and colorectal cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2005; 2 (9): 424–425. DOI: 10.1038/npcrnc0288
9. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2017. Доступно: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2015.pdf [дата обращения 15.04.2017].
10. Татьяна Голикова: Здоровье должно стать приоритетом в системе национальных ценностей. Доступно: http://www.medvestnik.ru/archive/tatyana_golikova_zdorove_dolzno_

stat_prioritetom_v_sisteme_socialnyh_cennostey.html [дата обращения 15.04.2017].

11. Vaktskjold A, Lebedintseva JA, Korotov DS. Cancer incidence in Arkhangelskaja Oblast in Northwestern Russia. *The Arkhangelsk Cancer Registry. BMC Cancer*. 2005; 5: 82. DOI: 10.1186/1471-2407-5-82
12. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* (London, England). 2015; 385 (9972): 977–1010. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62038-9
13. Geiger TM, Ricciardi R. Screening Options and Recommendations for Colorectal Cancer. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2009; 22 (4): 209–217. DOI: 10.1055/s-0029-1242460
14. Doubeni CA, Weinmann S, Adams K. Screening colonoscopy and risk of incident late-stage colorectal cancer diagnosis in average-risk adults: a nested case-control study. *Ann Intern Med*. 2013 Mar 5;158 (5 Pt 1):312–20. DOI: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00003
15. Pathy S, Lambert R, Sauvaget C, Sankaranarayanan R. The incidence and survival rates of colorectal cancer in India remain low compared with rising rates in East Asia. *Dis Colon Rectum*. 2012; 55 (8): 900–6. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31825afc4e
16. Kinney AY, Harrell J, Slattery M, Martin C, Sandler RS. Rural-urban differences in colon cancer risk in blacks and whites: the North Carolina Colon Cancer Study. *J Rural Health*. 2006; 22 (2): 124–30
17. Chow CJ, Al-Refaie WB, Abraham A. Does Patient Rurality Predict Quality Colon Cancer Care? A Population Based Study. *Diseases of the colon and rectum*. 2015; 58 (4): 415–422. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000173
18. Bretthauer M. Evidence for colorectal cancer screening. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2010; 24: 417–425. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.06.005
19. El Zoghbi M, Cummings LC. New era of colorectal cancer screening. *World J Gastrointest Endosc*. 2016 Mar 10;8 (5):252–8. DOI: 10.4253/wjge.v8.i5.252

References

1. Haggard FA, Boushey RP. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2009; 22 (4): 191–197. DOI: 10.1055/s-0029-1242458
2. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [accessed 15.04.2017]. Available at: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
3. Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Health Services. *Clinics in Colon and Rectal Sur-*

- gery. 2005; 18 (3):133–140. DOI: 10.1055/s-2005-916274
4. Fung TT, Brown LS. Dietary Patterns and the Risk of Colorectal Cancer. *Current nutrition reports*. 2013; 2 (1): 48–55. DOI:10.1007/s13668-012-0031-1
5. Lebedeva LN, Valkov MYu, Asakhin SM, Krasilnikov AV. Dynamics of the incidence and mortality of colon cancer in 2000–2010 in Arkhangelsk region (population study). *Human Ecology*. 2014; 9:18–23. (In Russian).
6. Lebedeva LN, Val'kov MYu, Asakhin SM, Krasil'nikov AV. The

population characteristics of colon cancer in the Nord-West Russia: data of the regional cancer registry. Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii. 2014; 1: 6. (In Russian).

7. Janout V, Kollárová H. Epidemiology of colorectal cancer. Biomed Pap Med FacUnivPalacku Olomouc Czech Repub. 2009; 145: 5–10.

8. Boyle P, Ferlay J. Mortality and survival in breast and colorectal cancer. Nat Clin Pract Oncol. 2005; 2 (9): 424–425. DOI: 10.1038/ncponc0288

9. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2015. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 2017. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2015.pdf [accessed 15.04.2017]. (In Russian).

10. Tatyana Golikova: Health should be a priority in the system of national values. Available at: http://www.medvestnik.ru/archive/tatyana_golikova_zdorove_dolzhno_stat_prioritetom_v_sisteme_socialnyh_cennostey.html [accessed 15.04.2017]. (In Russian).

11. Vaktskjold A, Lebedintseva JA, Korotov DS. Cancer incidence in Arkhangelskaja Oblast in Northwestern Russia. The Arkhangelsk Cancer Registry. BMC Cancer. 2005; 5: 82. DOI: 10.1186/1471-2407-5-82

12. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2).

Lancet (London, England). 2015; 385 (9972): 977–1010. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62038-9

13. Geiger TM, Ricciardi R. Screening Options and Recommendations for Colorectal Cancer. Clinics in Colon and Rectal Surgery. 2009; 22 (4): 209–217. DOI: 10.1055/s-0029-1242460

14. Doubeni CA, Weinmann S, Adams K. Screening colonoscopy and risk of incident late-stage colorectal cancer diagnosis in average-risk adults: a nested case-control study. Ann Intern Med. 2013 Mar 5;158 (5 Pt 1):312–20. DOI: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00003

15. Pathy S, Lambert R, Sauvaget C, Sankaranarayanan R. The incidence and survival rates of colorectal cancer in India remain low compared with rising rates in East Asia. Dis Colon Rectum. 2012; 55 (8): 900–6. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31825afc4e

16. Kinney AY, Harrell J, Slattery M, Martin C, Sandler RS. Rural-urban differences in colon cancer risk in blacks and whites: the North Carolina Colon Cancer Study. J Rural Health. 2006; 22 (2): 124–30

17. Chow CJ, Al-Refaie WB, Abraham A. Does Patient Rurality Predict Quality Colon Cancer Care? A Population Based Study. Diseases of the colon and rectum. 2015; 58 (4): 415–422. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000173

18. Bretthauer M. Evidence for colorectal cancer screening. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2010; 24: 417–425. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.06.005

19. El Zoghbi M, Cummings LC. New era of colorectal cancer screening. World J Gastrointest Endosc. 2016 Mar 10;8 (5):252–8. DOI: 10.4253/wjge.v8.i5.252

Информация об авторах:

Дубовиченко Дарья Михайловна, врач-онколог химиотерапевтического кабинета дневного стационара ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России

Вальков Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, врач отделения радиотерапии ГБУЗ АО «АКОД»

Карпунов Антон Александрович, к.м.н., и.о. заведующего кафедрой клинической онкологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России

Панкратьева Александра Юрьевна, главный врач ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»

Information about authors:

Darja M. Dubovichenko, oncologist of chemotherapy day hospital cabinet, Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital, postgraduate student of the Department of Radiation Diagnosis, Radiotherapy and Oncology, Northern State Medical University.

Mikhail Yu. Valkov, MD, professor, head of the Department of Radiation Diagnosis, Radiotherapy and Oncology, Northern State Medical University, physician of the Radiotherapy Department, Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital

Anton A. Karpunov, PhD, acting head of Department of Clinical Oncology, Northern State Medical University

Aleksandra Yu. Pankrat'eva, chief physician, Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital



ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

О.П.Грецова¹, А.А.Костин¹, Ю.В.Самсонов¹, Г.В.Петрова¹, М.Ю.Простов², Ю.И.Простов³

1. Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3
2. ЗАО «Распределенные информационные системы», 125499, Россия, г. Москва, Кронштадтский бульвар, д. 30
3. ФГБОУВО «Московский технологический университет» (МИРЭА), 119454, Россия, г. Москва, Проспект Вернадского, д. 78

Резюме

В настоящем обзоре мы продолжаем публикацию данных, посвященных проблеме злокачественных новообразований (ЗНО), ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), в РФ. В предыдущей публикации (Исследования и практика в медицине. 2016;3(1):66–78. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-1-9) нами впервые были представлены данные по заболеваемости ЗНО, ассоциированными с ВПЧ, в РФ за период с 2009 по 2014 гг. В данной статье представлены обновленные данные по заболеваемости в 2015 г., а также данные по смертности от ЗНО, ассоциированных с ВПЧ, в РФ с анализом тенденций у мужчин и женщин в различных возрастных группах. Статистические показатели, используемые в статье, рассчитаны по данным ежегодной государственной отчетной документации – форм статистического наблюдения Минздрава №7 и №35, формы 5 Росстата и данным объединенной БД государственного ракового регистра РФ.

Ключевые слова:

злокачественные новообразования, вирус папилломы человека, ЗНО, ассоциированные с ВПЧ, заболеваемость, смертность

Оформление ссылки для цитирования статьи

Грецова О.П., Костин А.А., Самсонов Ю.В., Петрова Г.В., Простов М.Ю., Простов Ю.И. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(3): 33-50. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-4

Для корреспонденции

Грецова Ольга Петровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, E-mail: rzto@mail.ru

Информация о финансировании. Не сообщалось.

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 16.07.2017 г., принята к печати 04.09.2017 г.

MORBIDITY AND MORTALITY FROM MALIGNANT NEOPLASMS ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS

O.P.Gretsova¹, A.A.Kostin¹, Yu.V.Samsonov¹, G.V.Petrova¹, M.Yu.Prostov², Yu.I.Prostov³

1. P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia
2. CJSC "Distributed Information Systems", 30, Kronshtadskiy bulvar, Moscow, 125499, Russia
3. Moscow Technological University (MIREA), 78, Prospect Vernadskogo, Moscow, 119454, Russia

Abstract

In this review we continue the publication of data on the problem of malignant neoplasms (MN) associated with human papillomavirus (HPV), in Russia. In a previous publication (Research'n Practical Medicine Journal 2016; 3(1): 66–78. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-1-9) we at the first time presented the data on the incidence of malignant tumors associated with HPV in the Russian Federation for the period from 2009 to 2014. This article presents updated data on the incidence of in 2015, as well as data on mortality from the MN associated with HPV in Russia with the analysis of trends in men and women in different age groups. The statistics used in the article is calculated according to the annual state reporting documentation of the statistical form of the Ministry of health No. 7 and No. 35, forms 5 and Rosstat data, the combined database of the state of the cancer register of the Russian Federation.

Keywords:

malignant neoplasms, human papillomavirus, MN associated with HPV, morbidity, mortality

For citation

Gretsova O.P., Kostin A.A., Samsonov Yu.V., Petrova G.V., Prostov M.Yu., Prostov Yu.I. Morbidity and mortality from malignant neoplasms associated with human papillomavirus. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(3): 33-50. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-4

For correspondence

Olga P. Gretsova, PhD, leading researcher, Russian Center of Informational Technologies and Epidemiological Research in Oncology P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia, E-mail: rzto@mail.ru

Information about funding. Not reported.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 16.07.2017, accepted for publication 04.09.2017

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ЗНО являются второй основной причиной смерти в мире; так, в 2015 г. от этих заболеваний умерли 8,8 млн. человек. Рак становится причиной практически каждой шестой смерти в мире. До 25% случаев рака в странах с низким и средним уровнем доходов обусловлено такими вызывающими рак инфекциями, как гепатит и инфекции, вызванные ВПЧ. У женщин ВПЧ является причиной более половины всех онкологических заболеваний в мире, обусловленных инфекцией [1–4].

В настоящее время определено около 200 типов ВПЧ, из которых по меньшей мере 20 приводят к развитию ЗНО (они известны также как вирусы высокого онкогенного риска). На долю 16-го и 18-го типов ВПЧ приходится до 92% анального рака, 95% — ЗНО ротовой полости, 89% — ЗНО ротоглотки, 80% — ЗНО вульвы и влагалища, до 70% случаев — ЗНО шейки матки и предраковых патологических состояний шейки матки и около 60% — рака полового члена [5, 6].

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗНО, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ВПЧ, В РФ И РЕГИОНАХ

Согласно статистическим данным, в структуре заболеваемости ЗНО населения РФ в 2015 г. ЗНО, ассоциированные с ВПЧ-инфекцией, занимали около

10% от общей заболеваемости ЗНО (табл. 1) [7, 8].

Заболеваемость ЗНО, в патогенезе которых существенную роль могло сыграть инфицирование ВПЧ 16-го и 18-го типа (в абсолютных числах), представлена в таблице 2. Общее количество случаев ЗНО, ассоциированных с ВПЧ, в РФ в 2015 г., по нашим расчетам, составило около 32 000 случаев.

В структуре заболеваемости ВПЧ-ассоциированными ЗНО у мужчин первое место занимали ЗНО прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса (6-е ранговое место среди всех ЗНО, 5,3%), за ними следовали ЗНО гортани (11-е ранговое место, 2,4%), ЗНО глотки (12-е ранговое место, 1,72%) и ЗНО полового члена (26-е ранговое место, 0,2%) (см. табл. 1).

В структуре женской заболеваемости ЗНО рак шейки матки занимал 5-е ранговое место (5,2%), ЗНО прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса — 6-е ранговое место (4,6%), ЗНО вульвы — 20-е ранговое место (0,6%), ЗНО глотки (0,2%) и ЗНО влагалища (0,2%) — 25–26-е ранговое место и ЗНО гортани — 28-е ранговое место (0,1%). Анализируя тенденции в заболеваемости ЗНО, ассоциированными с ВПЧ, необходимо отметить значительный рост общей заболеваемости ЗНО в РФ и у мужчин, и у женщин (в 2015 г. показатель на 100 тыс. соответствующего населения составил 398,1 и 406,4), при этом прирост за 10 лет составил 17,6% и 22,8% соответственно) (табл. 3) [9–16]. Наблюдался рост

Таблица 1. Структура заболеваемости населения РФ, оба пола, 2015 г., %
Table 1. The structure of morbidity of the Russian population, both sexes 2015, %

Локализация ЗНО	Абс. число	%
Ротоглотка	2528	0,4
Носоглотка	601	0,1
Гортаноглотка	2278	0,4
Желудок	37 851	6,4
Ободочная кишка	39 085	6,6
Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус	28 979	4,9
Гортань	6913	1,2
Трахея, бронхи, легкие	60 351	10,2
Молочная железа	67 189	11,4
Почка	22 846	3,9
Мочевой пузырь	16 012	2,7
Лимфатическая и кроветворная ткань	27 594	4,7
Половой член	606	0,1
Вульва	1860	0,3
Влагалище	491	0,1
Шейка матки	16 710	2,8
Прочие	257 487	43,7

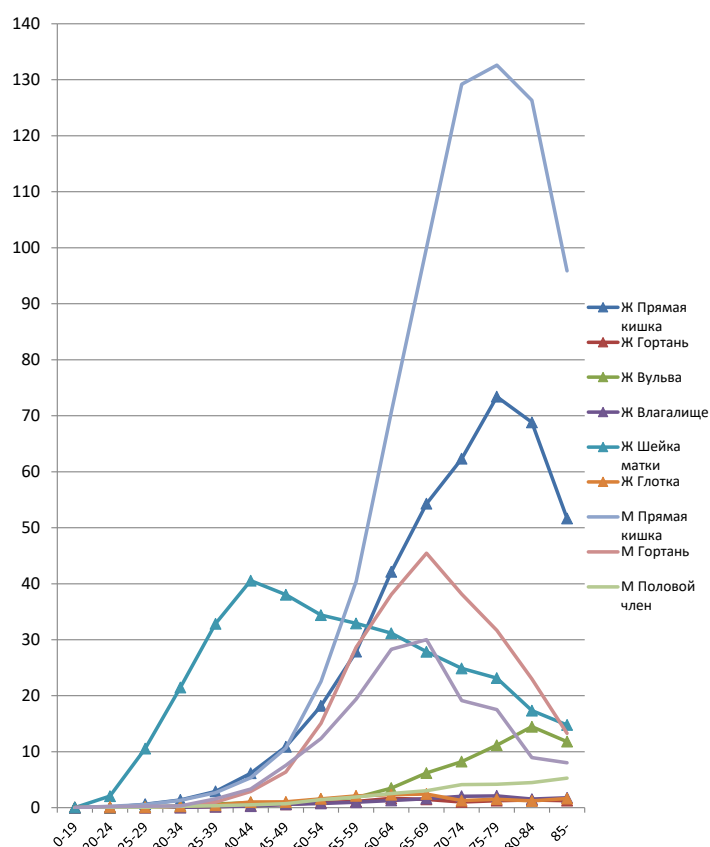


Рис. 1. Повозрастные показатели заболеваемости ЗНО, ассоциированных с ВПЧ.

Fig. 1. Age-specific incidence rates of MN associated with HPV.

Таблица 2. Динамика расчетного числа ЗНО, которые могут быть ассоциированы с ВПЧ 16-го и 18-го типа
Table 2. The dynamics of the estimated number of MN, which may be associated with HPV 16 and 18 type

Пол	Локализация ЗНО	Доля ассоциации с ВПЧ 16-го, 18-го типа, %	2014		2015	
			Выявлено ЗНО	Из них ссоциированы с ВПЧ 16-го, 18-го типа	Выявлено ЗНО	Из них ссоциированы с ВПЧ 16-го, 18-го типа
Оба пола	Полость рта*	26	4249	1105	4542	1181
Оба пола	Анус**	92	973	896	1014,3	933
Оба пола	Гортань	26	6644	1727	6913	1797
Оба пола	Глотка	26	5032	1308	5407	1406
Муж.	Половой член	42,5	554	236	606	258
Жен.	Вульва	45	1852	833	1860	837
Жен.	Влагалище	40	458	183	491	196
Жен.	Шейка матки	70	16 130	11 291	16 710	11 697
Оба пола	Всего ЗНО, ассоциированных с ВПЧ	59	35 892,4	21 177	37 543	22 151
Оба пола	Все ЗНО	5,4	566 970	30 616	589 381	31 827

* Число случаев ЗНО ротоглотки включено в ЗНО глотки;

**ЗНО ануса составляет ок 3,2% в ЗНО прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса.

заболеваемости ЗНО прямой кишки, глотки для обоих полов, ЗНО гортани у женщин, ЗНО шейки матки и полового члена. Возможность анализа заболеваемости ЗНО вульвы и влагалища появилась лишь с 2011 г., что было обусловлено методологией сбора данных. За период с 2011 по 2015 гг. был отмечен рост заболеваемости ЗНО влагалища на 16,4%, показатель заболеваемости ЗНО вульвы оставался на относительно стабильном уровне.

В таблице 4 представлены показатели заболеваемости ЗНО, ассоциированными с ВПЧ, в субъектах РФ в 2015 г. Показатели заболеваемости ЗНО прямой кишки (без учета влияния возраста) для обоих полов варьировали от 5,3 в Республике Карачаево-Черкесия до 17,6 на 100 тыс. населения в Чукотском автономном округе, ЗНО глотки — от 0,4 в Еврейской автономной области до 5,6 на 100 тыс. населения в Орловской области, ЗНО гортани — от 0,5 в Севастополе

до 6,2 на 100 тыс. населения в Псковской области. У мужчин максимальный стандартизованный показатель заболеваемости ЗНО полового члена был зарегистрирован в Республике Ингушетия и составил 5,1 на 100 тыс. населения (среднероссийский показатель — 0,6), максимальный показатель заболеваемости раком шейки матки (35,6 на 100 тыс. населения) был зарегистрирован в Забайкальском крае (среднероссийский показатель — 15,0 на 100 тыс. населения), ЗНО вульвы (3,2 на 100 тыс. населения) — в Республике Хакасия (среднероссийский показатель — 1,1 на 100 тыс. населения), ЗНО влагалища (2,9 на 100 тыс. населения) — в Магаданской области (среднероссийский показатель — 0,3 на 100 тыс. населения).

При анализе повозрастных показателей заболеваемости ЗНО, ассоциированными с ВПЧ, обращают на себя внимание значительные различия формы полученных кривых (рис. 1).

Таблица 3. Динамика показателя заболеваемости ЗНО на 100 тыс. соответствующего населения
Table 3. Dynamics of incidence rate of MN per 100 thousand of relevant population

Годы	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Прирост, %
Все ЗНО												
Муж.	332,8	334,5	343,9	347,4	358,2	362,6	363,2	363,6	369,0	383,3	398,1	17,6
Жен.	328,5	332,9	339,6	344,2	353,9	365,6	367,4	370,5	377,3	392,1	406,4	22,8
Прямая кишка												
Муж.	17,4	17,6	17,8	17,9	18,5	19,1	18,9	19,6	19,3	20,1	21,1	19,4
Жен.	15,9	15,7	16,0	16,1	16,9	17,1	17,2	17,4	17,6	18,1	18,7	18,5
Гортань												
Муж.	9,3	9,5	9,3	9,7	9,4	9,5	9,5	9,6	9,3	9,2	9,5	—
Жен.	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	15,2
Глотка												
Муж.	5,3	5,4	5,7	5,7	6,0	6,0	5,7	6,0	6,1	6,4	6,9	22,9
Жен.	0,7	0,7	0,7	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,9	0,9	1,0	34,8
Половой член												
Муж.	0,7	0,7	0,6	0,6	0,7	0,8	0,8	0,7	0,8	0,8	0,9	35,9
Шейка матки												
Жен.	17,0	17,4	17,6	18,1	18,8	19,3	19,3	19,6	20,0	20,6	21,3	24,5
Вульва												
Жен.	—	—	—	—	—	—	2,3	2,4	2,4	2,4	2,4	—*
Влагалище												
Жен.	—	—	—	—	—	—	0,54	0,53	0,55	0,58	0,62	16,4

* нет статистически значимого изменения показателя

Таблица 5. Показатели распределения по стадиям ЗНО прямой кишки, глотки, гортани, шейки матки в РФ в 2015 г., %
Table 5. The distribution by stages of malignant tumors of the rectum, pharynx, larynx, cervix in Russia in 2015, %

		I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.	Одногодичная летальность
Прямая кишка	Оба пола	10,6	40,3	24,2	22,6	23,8
Глотка	Оба пола	3,8	14,4	37,4	43,2	40,7
Гортань	Оба пола	12,9	26,2	41,1	18,1	23,1
Шейка матки	Жен.	33,1	30,8	25,2	9,4	15,2

Таблица 6. Динамика распределения ЗНО шейки матки по степени распространенности опухолевого процесса*
Table 6. Dynamics of distribution of malignant tumors of the cervix according to the degree of dissemination of tumor process

	2011		2012		2013		2014		2015	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
I ст.	4221	24,2	4311	23,7	4630	24,2	5040	25,3	5438	26,1
II ст.	4838	27,7	4650	25,6	4688	24,5	4829	24,3	5059	24,3
III ст.	3996	22,9	4258	23,5	4116	21,5	4148	20,9	4142	19,9
IV ст.	1256	7,2	1351	7,4	1448	7,6	1451	7,3	1542	7,4
<i>in situ</i>	3144	18,0	3585	19,7	4248	22,2	4418	22,2	4637	22,3

* расчет производился для ЗНО с кодами по МКБ-10 C53 и D06.

Таблица 7. Распределение ЗНО вульвы, влагалища, полового члена по степени распространенности опухолевого процесса, 2015 г.
Table 7. The distribution of malignant tumors of the vulva, vagina MN, MN of the penis according to the degree of dissemination of tumor process, 2015.

	I стадия		II стадия		III стадия		IV стадия	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
ЗНО вульвы	360	28,9	439	35,3	300	24,1	145	11,7
ЗНО влагалища	78	26,4	125	42,2	49	16,6	44	14,9
ЗНО полового члена	120	30,1	141	35,3	92	23,1	46	11,5

Таблица 8. Динамика абсолютного числа умерших от ЗНО других мужских половых органов, ЗНО других женских половых органов, ЗНО губы, полости рта, глотки
Table 8. Dynamics of the total number of deaths from the MN of other male genital organs, malignant tumors of other female genital organs, malignant tumors of lip, oral cavity, and pharynx

	Пол	Код МКБ-10	2010	2011	2012	2013	2014	2015
ЗНО других мужских половых органов	М	C60, 62, 63	703	711	679	673	623	662
ЗНО других женских половых органов	Ж	C51, 52, 57, 58	1705	1737	1718	1761	1750	1704
ЗНО губы, полости рта, глотки	М	C00–C14	7310	7428	7467	7622	7646	7994
	Ж		1709	1748	1765	1823	1808	1857

Анализируя представленные данные, можно отметить, что как у мужчин, так и женщин подъем заболеваемости ЗНО прямой кишки наблюдался начиная с возрастной группы 45–49 лет с пиком заболеваемости, приходящимся на возрастную группу 75–79 лет. При этом у мужчин показатель заболеваемости в данной возрастной группе был значительно выше, чем у женщин — 132,6 и 73,4 на 100 тыс. населения соответственно.

При ЗНО гортани отмечалось значительное превышение показателя заболеваемости у мужчин в сравнении с женщинами во всех возрастных группах с максимальными значениями в возрастной группе 65–69 лет (45,5 на 100 тыс. населения). У женщин отмечались незначительные колебания показателя с наибольшим его значением в возрасте 60–64 лет (1,7 на 100 тыс. населения).

Схожая ситуация наблюдалась и при ЗНО глотки — показатели заболеваемости у мужчин значительно превышали таковые у женщин начиная с возрастной группы 35–39 лет (1,6 и 0,5 на 100 тыс. населения соответственно; абсолютное число у мужчин — 76, женщин — 25 случаев), пик заболеваемости у мужчин приходился на возраст 65–69 лет (30,0 на 100 тыс. населения). Так же как и при ЗНО гортани у женщин отмечались незначительные колебания показателя с наибольшим его значением в возрасте 65–69 лет (2,5 на 100 тыс. населения).

Повозрастные показатели заболеваемости ЗНО полового члена характеризовались тенденцией к постепенному росту в зависимости от возраста (с 0,1 в возрасте 25–29 лет до 5,3 на 100 тыс. населения в возрасте старше 85 лет).

Пик заболеваемости ЗНО вульвы (14,5 на 100 тыс. населения) приходился на возрастную группу 80–84 года, плавный подъем к которому был зафиксирован с возрастной группы 60–64 лет (3,5 на 100 тыс. населения).

Изменения повозрастных показателей заболеваемости ЗНО влагалища характеризовались более плавным приростом, некоторый рост показателя начинался в возрастной группе 45–49 лет с 0,6 до 2,1 на 100 тыс. населения в возрасте 70–79 лет.

Нами был зарегистрирован резкий рост показателя заболеваемости раком шейки матки с 2,1 в возрастной группе 20–24 лет до 40,6 на 100 тыс. населения в возрасте 40–44 лет с последующим плавным снижением до 14,8 на 100 тыс. населения в возрастной группе 85 лет и старше.

На рисунке 2 представлена динамика повозрастных показателей заболеваемости раком шейки матки. Необходимо отметить значительный сдвиг показателей в сторону снижения возрастных показателей. Так, показатель заболеваемости раком шейки матки за 20 лет статистически значимо увеличился в возрастной группе 25–29 лет на 90%, в возрастной группе 30–34 лет — на 148,7%, а в возрастной группе 35–39 лет — на 168,1%. В возрастной группе старше 65 лет показатель характеризовался тенденцией к снижению.

В таблице 5 представлены показатели распределения выявленных в 2015 г. в РФ ЗНО прямой кишки, глотки, гортани, шейки матки по стадиям опухолевого процесса [17].

Один из самых высоких показателей выявления в запущенной стадии опухолевого процесса (IV ст.) был зарегистрирован для ЗНО глотки (43,2%), при этом показатель выявления в III стадии также был высоким и составил 37,4%; показатель одногодичной летальности (смерть от ЗНО в течение первого календарного года после установления диагноза) также был наиболее высоким среди всех ЗНО, ассоциированных с ВПЧ (40,7%). ЗНО прямой кишки в III–IV стадии выявлялись у 46,8% пациентов, показатель одногодичной летальности составил 23,8%.

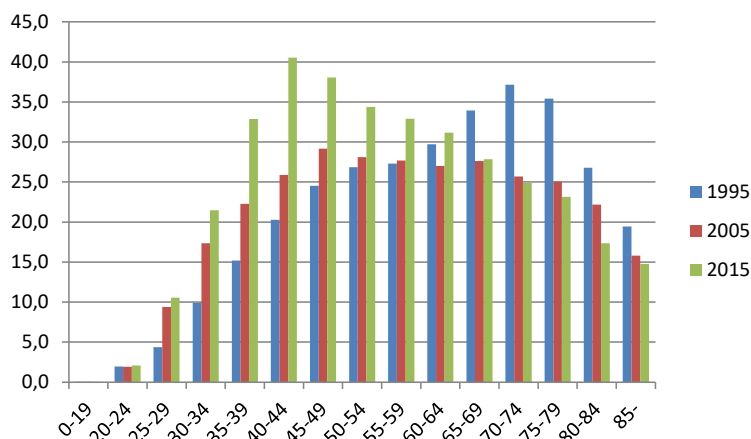


Рис. 2. Динамика повозрастных показателей заболеваемости ЗНО шейки матки.

Fig. 2. Dynamics of age-specific indicators of the incidence of cervical cancer.

В таблице 6 представлена динамика заболеваемости раком шейки матки (в абсолютных значениях) в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса. Как видно из представленных в таблице данных, в основном выявлялись пациентки с I–II стадией заболевания — 63,9%, однако необходимо отметить стабильно неизменный на протяжении последних 10 лет уровень выявления рака шейки матки в РФ в запущенных формах (III–IV стадии) — около 35%, а также неизменно низкую долю выявления заболевания в преинвазивной стадии (18–22%) [18–25]. Показатель одногодичной летальности составил 15,2%.

В настоящее время информацию о распределении по стадиям опухолевого процесса ЗНО по-

лового члена, вульвы, влагалища можно получить только из базы данных Государственного ракового регистра, функционирующего на сервере Минздрава РФ. В таблице 7 представлены данные о распределении по стадиям ЗНО этих локализаций. Как видно из представленных данных, показатель выявления ЗНО данных локализаций в запущенных стадиях (III–IV стадии) также был достаточно высоким и составил 34,6%, 35,8% и 31,4% соответственно.

СМЕРТНОСТЬ ОТ ЗНО, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВПЧ, В РФ

Данные по смертности от ЗНО глотки, вульвы, влагалища и полового члена носят ориентировоч-

Таблица 9. Смертность от ЗНО прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса, гортани, шейки матки по возрастным группам, РФ, доля и ранговое место, 2015 г.
Table 9. Mortality from the MN of the rectum, rectosigmoid connections, anus, throat, cervix by age groups, Russia, share and rank position, 2015

Возраст, лет	Локализация									
	Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус				Гортань				Шейка матки	
	М	М	Ж	Ж	М	М	Ж	Ж	Ж	Ж
	%	Ранговое место	%	Ранговое место	%	Ранговое место	%	Ранговое место	%	Ранговое место
0–4	0,6	8	0,0	–	0,0	–	0,0	–	0,0	–
5–9	0,0	–	0,0	–	0,0	–	0,0	–	0,0	–
10–14	0,0	–	0,0	–	0,0	–	0,0	–	0,0	–
15–19	0,0	–	0,9	10	0,0	–	0,0	–	0,9	10
20–24	1,7	12	0,4	17	0,3	19	0,0	–	9,1	3
25–29	3,6	9	3,1	10	0,2	23	0,2	23	19,4	2
30–34	3,1	13	3,0	10	0,8	17	0,1	27	25,5	1
35–39	4,6	8	2,9	11	1,5	17	0,2	26	23,6	1
40–44	4,7	8	3,4	11	2,8	11	0,3	24	19,2	2
45–49	4,0	10	4,2	9	2,8	13	0,3	24	13,3	2
50–54	4,2	6	4,9	8	3,2	13	0,4	24	8,2	3
55–59	4,3	6	5,5	8	3,3	12	0,3	27	6,0	6
60–64	4,9	6	5,9	6	3,1	13	0,2	27	4,3	10
65–69	5,4	6	5,8	9	2,6	14	0,2	27	3,3	11
70–74	5,9	5	6,4	6	2,1	14	0,2	27	2,5	12
75–79	6,4	5	7,3	5	1,7	14	0,1	28	2,3	13
80–84	7,4	5	7,4	4	1,3	14	0,1	28	1,8	14
>85	7,3	5	7,0	6	0,7	19	0,1	28	1,8	16

Таблица 10. Динамика «грубого» показателя смертности от ЗНО прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса, гортани, шейки матки
Table 10. The dynamics of the "gross" mortality from the MN of the rectum, rectosigmoid connections, anus, throat, cervix

Годы	Локализация				
	Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус		Гортань		Шейка матки
	М	Ж	М	Ж	Ж
2005	12,3	11,0	7,3	0,3	7,8
2006	12,1	11,1	6,9	0,3	7,9
2007	12,6	10,7	6,7	0,3	8,1
2008	12,5	11,1	6,6	0,3	7,9
2009	12,7	11,2	6,7	0,3	8,1
2010	12,4	11,2	6,5	0,3	8,1
2011	12,3	10,8	6,3	0,3	8,3
2012	12,5	11,2	6,2	0,3	8,2
2013	12,6	10,9	6,1	0,3	8,5
2014	12,1	10,6	5,8	0,3	8,3
2015	12,5	10,8	5,7	0,3	8,4

Таблица 11. Динамика стандартизованного по мировому стандарту возрастного распределения населения показателя смертности от ЗНО прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса, гортани, шейки матки
Table 11. Dynamics of standardized on the world standard age distribution of population mortality from the MN of the rectum, rectosigmoid connections, anus, throat, cervix

Годы	Локализация				
	Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус		Гортань		Шейка матки
	М	Ж	М	Ж	Ж
2005	9,6	5,4	5,9	0,2	4,9
2006	9,4	5,4	5,5	0,2	5,0
2007	9,6	5,1	5,3	0,1	5,1
2008	9,5	5,3	5,1	0,1	5,0
2009	9,6	5,3	5,2	0,2	5,1
2010	9,4	5,3	5,0	0,2	5,1
2011	9,0	5,0	4,6	0,2	5,3
2012	9,0	5,0	4,5	0,2	5,2
2013	9,0	4,9	4,4	0,2	5,4
2014	8,5	4,7	4,2	0,2	5,2
2015	8,7	4,8	4,0	0,2	5,4

ный характер, так как отдельно по каждой из этих локализаций ЗНО данные в формах государственной отчетности по смертности населения (форма № 5 Росстата о распределении умерших от злокачественных новообразований по полу и возрасту) отсутствуют: случаи смерти от ЗНО гортани объединены в строке «ЗНО губы, полости рта, глотки» со всеми случаями смерти от ЗНО, входящих в группы C00–C14 кодов МКБ-10, случаи смерти от ЗНО вульвы и влагалища учитываются совместно в строке «Другие женские половые органы» с ЗНО плаценты (C58) и ЗНО других неуточненных женских половых органов (C57 ЗНО фаллопиевой трубы, других неуточненных придатков матки и т. п.), а ЗНО полового члена в строке «Другие мужские половые органы» совместно с ЗНО яичка (C62) и ЗНО других неуточненных мужских половых органов (C63).

Динамика абсолютного числа умерших от ЗНО этих локализаций представлена в таблице 8. За 5-летний период был отмечен статистически достоверный рост абсолютного числа умерших от «ЗНО губы, полости рта, глотки» на 8,4% у муж-

чин и 8,2% у женщин, убыль абсолютного числа умерших от «ЗНО других мужских половых органов» — на 9,5%. Статистически значимого изменения абсолютного числа умерших от «ЗНО других женских половых органов» за тот же период не наблюдалось [26].

Всего в 2015 г. было зарегистрировано 296 476 летальных исходов по причине ЗНО (158 029 мужчин и 138 447 женщин). Доля ВПЧ-ассоциированных ЗНО в структуре общей смертности населения от ЗНО составила около 12%, у мужчин — 13,3%, у женщин — 12,4%.

В связи с особенностями методологии сбора данных наиболее полный и достоверный анализ смертности от ВПЧ-ассоциированных ЗНО был возможен только для таких локализаций, как ЗНО прямой кишки, анального канала, ректосигмоидного соединения, гортани и шейки матки.

В структуре смертности от ЗНО женского населения РФ ЗНО прямой кишки, анального канала занимали 6-е ранговое место (6,1%), рак шейки матки — 10-е ранговое место (4,8%), ЗНО гортани — 27-е ранговое место (0,2%), при этом в группе женщин



Рис. 3. Повозрастные показатели смертности мужского населения РФ от ЗНО прямой кишки и ЗНО гортани, 2015 г.

Fig. 3. Age-specific mortality rates of the male population of the Russian Federation from the disease of the rectum and the MN of the larynx, 2015.



Рис. 4. Повозрастные показатели смертности женского населения РФ от ЗНО прямой кишки, ЗНО гортани и ЗНО шейки матки, 2015 г.

Fig. 4. Age-specific mortality rates of the female population of the Russian Federation from the MN of the rectum, larynx and cervical cancer, 2015.

до 45 лет смертность от рака шейки матки занимала первую позицию.

В структуре смертности мужчин ЗНО прямой кишки, анального канала занимали 6-е ранговое место (5,4%) и ЗНО гортани — 15-е ранговое место (2,5%).

В таблице 9 представлены доли и ранговые места ЗНО прямой кишки, анального канала, рака шейки матки и гортани в различных возрастных группах. Обращает на себя внимание устойчивое 5–6-е ранговое место ЗНО прямой кишки и анального канала в структуре мужской смертности начиная с возраста старше 50 лет, в структуре смертности у женщин эта патология занимала аналогичные ранговые места только с 70 лет. В структуре женской смертности в возрастном промежутке 20–60 лет лидирующую позицию занимал рак шейки матки.

В России «грубый» (интенсивный) показатель смертности от ЗНО на 100 тыс. населения в 2015 г. составил 202,5, за 10-летний период показатель достоверно не изменился.

Смертность от ЗНО прямой кишки в 2015 г. составила у мужчин 12,5, у женщин — 10,8, от ЗНО гортани — 5,7 и 0,3 соответственно и 8,4 от ЗНО шейки матки на 100 тыс. населения.

За десятилетие показатели смертности от ЗНО прямой кишки и у мужчин, и у женщин достоверно не изменились (табл. 10), у мужчин отмечалось статистически значимое снижение показателя смертности от ЗНО гортани на 20,1%, у женщин — рост показателя смертности от ЗНО шейки матки на 7,4%.

Повозрастные (на 100 тыс. населения соответствующего пола и возраста) показатели смертности от ЗНО прямой кишки и гортани мужчин представлены на рисунке 3, показатели смертности женского населения — на рисунке 4. Был зарегистрирован рост показателей у мужчин в возрасте 50 лет и старше с максимальным приростом в возрастной группе 80–84 лет при ЗНО прямой кишки, для ЗНО гортани отмечалось более плавное повышение (максимум 65–75 лет — 27,1) и снижение показателя к 85 годам и старше (10,3).

У женщин показатель смертности от ЗНО прямой кишки начинал резко возрастать с 50-летнего возраста, достигая максимума (57,8) в возрастной группе 80 лет и старше.

Показатели смертности от ЗНО гортани у женщин были ниже, чем у мужчин (за счет значительно более низкой заболеваемости ЗНО гортани женщин), подъем показателя был отмечен с 60-летнего возраста, достигая в группе 85 лет и старше значения 1,1.

Показатель смертности от рака шейки матки

возрастал в возрастной группе 25–29 лет, с уровня 1,8 достигая в возрастной группе 40–44 лет уровня 12,8, в более старших возрастных группах показатель существенно не снижается, колеблясь от 12,7 (50–54 года) до 15,8 (75–79 лет).

Средний возраст умерших от ЗНО прямой кишки мужчин несколько увеличился в 2015 г. и составил 68,0 лет (в 2005 г. — 67,7) и практически не изменился при ЗНО гортани (63,6 года в 2015 г. и 63,0 в 2005 г.).

У женщин отмечалось увеличение среднего возраста умерших от ЗНО прямой кишки с 69,7 в 2005 г. до 70,6 лет в 2015 г. и уменьшение среднего возраста от ЗНО гортани с 66,0 в 2005 г. до 64,3 лет в 2015 г. и рака шейки матки с 59,2 до 57,1 лет соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный нами анализ еще раз продемонстрировал, что заболеваемость и смертность от ЗНО, ассоциированных с ВПЧ, тенденции к омоложению данных патологий, высокий и неизменный процент запущенных случаев и, как следствие этого, рост инвалидности среди женщин и мужчин трудоспособного возраста являются не только общемировой проблемой, но и захватывают наиболее активную, социально значимую часть женского и мужского населения РФ.

По данным ВОЗ, более 30% случаев смерти от рака можно предотвратить, а связь некоторых видов ЗНО с ВПЧ делает их потенциально предотвратимыми благодаря использованию таких же стратегий первичной профилактики, как и для рака шейки матки.

Экспертами доказано, что самая эффективная скрининговая программа не может повлиять на распространение ВПЧ-инфекции, которая остается ведущей причиной развития онкологической патологии у женщин. Кроме того, в настоящее время, за исключением скрининга рака шейки матки, не существует других организованных скрининговых программ для ВПЧ и вызываемых им онкологических заболеваний для женщин или мужчин [27–32].

Поэтому только профилактическая вакцинация против ВПЧ высокого онкогенного риска, которая до сих пор не включена в Национальный календарь профилактических прививок РФ, дает обоснованную надежду на успехи в борьбе с раком шейки матки и другими ВПЧ-ассоциированными злокачественными и доброкачественными новообразованиями.

Таблица 4. Показатели заболеваемости ЗНО прямой кишки, глотки, гортани, полового члена, шейки матки, вульвы и влагалища в РФ в 2015 г. (абсолютное число, «грубый» показатель на 100 тыс. соответствующего населения, стандартизованный по мировому стандарту возрастного населения показатель на 100 тыс. населения) Table 4. The incidence of malignant tumors of the rectum, malignant tumors of the pharynx, larynx MN, MN of the penis, MN of the cervix, vulva MN and of MN of the vagina in Russia in 2015 (the absolute number of "gross" indicator per 100 thousand of relevant population, standardized for age to the world standard population the indicator on 100 thousand population)																										
Регион	ЗНО прямой кишки				ЗНО глотки				ЗНО гортани				ЗНО полового члена				ЗНО шейки матки				ЗНО вульвы				ЗНО влагалища	
	Абс. число	«Грубый»	Стандарт.	Абс. число	«Грубый»	Стандарт.	Абс. число	«Грубый»	Стандарт.	Абс. число	«Грубый»	Стандарт.	Абс. число	«Грубый»	Стандарт.	Абс. число	«Грубый»	Стандарт.	Абс. число	«Грубый»	Стандарт.	Абс. число	«Грубый»	Стандарт.		
Россия	28 979	19,8	11,3	5407	3,7	2,4	6913	4,7	2,9	606	0,9	0,6	16 710	21,3	15,0	1860	2,4	1,1	491	0,6	0,3					
Алтайский край	554	23,3	13,0	54	2,3	1,3	149	6,3	3,7	13	1,2	0,8	311	24,3	16,4	34	2,7	1,2	11	0,9	0,4					
Краснодарский край	1200	21,9	11,9	256	4,7	3,0	301	5,5	3,3	29	1,1	0,7	621	21,1	14,2	69	2,4	1,0	15	0,5	0,3					
Красноярский край	540	18,9	12,2	146	5,1	3,4	157	5,5	3,5	12	0,9	0,7	435	28,5	20,6	40	2,6	1,3	13	0,9	0,6					
Приморский край	327	16,9	9,9	51	2,6	1,8	113	5,9	3,7	9	1,0	0,7	278	27,6	19,0	26	2,6	1,2	13	1,3	0,6					
Ставропольский край	498	17,8	10,9	77	2,8	1,9	167	6,0	4,0	10	0,8	0,6	338	22,6	16,3	32	2,1	0,9	17	1,1	0,7					
Хабаровский край	232	17,4	10,8	45	3,4	2,2	51	3,8	2,5	4	0,6	0,5	121	17,3	12,3	12	1,7	0,8	6	0,9	0,6					
Амурская обл.	141	17,5	11,3	10	1,2	0,8	48	5,9	3,9	4	1,1	0,8	109	25,7	19,7	8	1,9	0,8	4	0,9	1,0					
Архангельская обл.	277	23,5	13,3	52	4,4	2,8	55	4,7	2,8	5	0,9	0,8	152	24,3	17,8	18	2,9	1,0	1	0,2	0,1					
Астраханская обл.	202	19,8	11,7	66	6,5	4,2	38	3,7	2,5	2	0,4	0,3	138	25,6	19,2	8	1,5	0,7	3	0,6	0,3					
Белгородская обл.	289	18,7	10,1	118	7,6	4,6	84	5,4	3,1	10	1,4	0,8	174	20,8	14,8	19	2,3	0,9	7	0,8	0,5					
Брянская обл.	285	23,2	12,1	104	8,5	5,1	79	6,4	3,8	6	1,1	0,7	113	16,9	12,1	18	2,7	1,2	7	1,1	0,5					
Владимирская обл.	271	19,3	9,9	106	7,6	4,5	87	6,2	3,5	5	0,8	0,5	174	22,7	16,8	31	4,0	1,9	3	0,4	0,2					
Волгоградская обл.	556	21,8	11,3	95	3,7	2,3	143	5,6	3,2	11	0,9	0,6	325	23,7	16,3	34	2,5	0,9	4	0,3	0,1					
Вологодская обл.	241	20,3	11,6	47	4,0	2,3	43	3,6	2,4	9	1,6	1,0	140	21,8	17,6	9	1,4	0,5	0	0,0	0,0					
Воронежская обл.	410	17,6	9,5	143	6,1	3,8	123	5,3	3,0	9	0,8	0,5	253	20,0	14,3	32	2,5	1,2	10	0,8	0,4					
Нижегородская обл.	786	24,1	12,8	186	5,7	3,5	179	5,5	3,3	12	0,8	0,6	408	22,9	16,0	58	3,3	1,2	14	0,8	0,4					
Ивановская обл.	231	22,4	10,9	44	4,3	2,7	43	4,2	2,5	7	1,5	1,0	200	35,2	24,1	21	3,7	1,7	2	0,4	0,2					
Иркутская обл.	540	22,4	14,2	132	5,5	3,9	84	3,5	2,4	11	1,0	0,7	383	29,5	22,5	22	1,7	0,8	8	0,6	0,4					
Р. Ингушетия	41	8,8	11,0	13	2,8	3,2	14	3,0	3,4	8	3,8	5,1	36	14,0	14,5	1	0,4	0,3	3	1,2	1,5					
Калининградская обл.	203	20,9	11,8	44	4,5	2,8	51	5,2	3,2	5	1,1	0,9	115	22,3	14,8	10	1,9	0,7	3	0,6	0,6					

Таблица 4. Показатели заболеваемости ЗНО прямой кишки, глотки, гортани, полового члена, шейки матки, вульвы и влагалища в РФ в 2015 г. (абсолютное число, «грубый» показатель на 100 тыс. соответствующего населения, стандартизованный по мировому стандарту населения по возрасту MN of the penis, MN of the cervix, vulva MN and of MN of the vagina in Russia in 2015 (the absolute number of "gross" indicator per 100 thousand of relevant population, standardized for age to the world standard population the indicator on 100 thousand population)

Регион	ЗНО прямой кишки				ЗНО глотки				ЗНО гортани				ЗНО полового члена				ЗНО шейки матки				ЗНО вульвы				ЗНО влагалища			
	Абс. число	«Грубый»	Стандарт	Абс. число	«Грубый»	Стандарт	Абс. число	«Грубый»	Стандарт	Абс. число	«Грубый»	Стандарт	Абс. число	«Грубый»	Стандарт	Абс. число	«Грубый»	Стандарт	Абс. число	«Грубый»	Стандарт	Абс. число	«Грубый»	Стандарт	Абс. число	«Грубый»	Стандарт	
Тверская обл.	338	25,8	12,8	53	4,1	2,5	67	5,1	3,1	2	0,3	0,3	182	25,5	17,1	31	4,3	1,9	3	0,4	0,1							
Калужская обл.	222	22,0	10,9	91	9,0	5,3	47	4,7	2,8	3	0,6	0,4	105	19,3	13,7	12	2,2	0,7	1	0,2	0,1							
Камчатский край	60	19,0	12,8	9	2,8	1,9	12	3,8	2,7	1	0,6	0,5	61	38,5	27,2	1	0,6	0,2	3	1,9	1,1							
Кемеровская обл.	524	19,3	11,2	90	3,3	2,0	163	6,0	3,7	12	1,0	0,7	341	23,2	16,5	31	2,1	0,9	8	0,5	0,4							
Кировская обл.	338	26,0	13,2	57	4,4	2,4	67	5,2	2,7	13	2,2	1,6	103	14,7	9,5	17	2,4	1,0	5	0,7	0,3							
Костромская обл.	149	22,8	12,1	27	4,1	2,7	39	6,0	3,1	3	1,0	0,6	76	21,5	16,1	10	2,8	1,1	0	0,0	0,0							
Самарская обл.	775	24,2	13,1	127	4,0	2,3	136	4,2	2,4	14	1,0	0,7	300	17,2	11,4	44	2,5	1,2	13	0,8	0,3							
Курганская обл.	239	27,6	14,1	9	1,0	0,6	59	6,8	3,7	6	1,5	0,9	139	29,7	21,9	7	1,5	0,6	2	0,4	0,2							
Курская обл.	248	22,2	11,7	78	7,0	4,0	100	8,9	4,9	6	1,2	0,8	159	26,0	18,0	10	1,6	0,7	3	0,5	0,3							
Санкт-Петербург	1337	25,7	13,2	208	4,0	2,5	268	5,2	3,0	21	0,9	0,6	583	20,5	13,3	70	2,5	1,0	19	0,7	0,3							
Ленинградская обл.	323	18,2	9,3	69	3,9	2,3	75	4,2	2,4	8	1,0	0,7	174	18,4	12,7	21	2,2	1,0	1	0,1	0,1							
Липецкая обл.	255	22,0	11,6	64	5,5	3,5	74	6,4	3,6	9	1,7	1,3	110	17,5	12,7	15	2,4	0,9	4	0,6	0,3							
Магаданская обл.	16	10,9	7,7	2	1,4	0,8	11	7,5	5,7	1	1,4	0,7	26	34,3	23,8	1	1,3	0,9	3	4,0	2,9							
г. Москва	2040	16,6	8,8	376	3,1	1,8	314	2,6	1,5	40	0,7	0,5	873	13,2	8,2	164	2,5	1,0	53	0,8	0,4							
Московская обл.	1336	18,4	10,2	219	3,0	2,0	315	4,3	2,7	18	0,5	0,4	785	20,1	13,2	100	2,6	1,1	19	0,5	0,2							
Мурманская обл.	196	25,7	16,8	40	5,2	3,3	33	4,3	2,9	4	1,1	0,9	112	28,1	19,8	13	3,3	1,6	4	1,0	0,7							
Новгородская обл.	141	22,9	11,7	27	4,4	2,4	37	6,0	3,2	2	0,7	0,5	99	29,2	21,2	14	4,1	1,3	2	0,6	0,2							
Новосибирская обл.	572	20,8	12,4	110	4,0	2,6	158	5,7	3,5	11	0,9	0,6	316	21,5	15,2	34	2,3	1,1	11	0,8	0,4							
Омская обл.	434	21,9	13,3	33	1,7	1,1	92	4,7	3,1	9	1,0	0,7	250	23,5	16,4	30	2,8	1,2	5	0,5	0,2							
Оренбургская обл.	363	18,2	10,7	58	2,9	1,8	127	6,4	3,9	4	0,4	0,3	209	19,6	14,1	34	3,2	1,5	12	1,1	0,6							
Орловская обл.	206	27,0	13,2	70	9,2	5,6	63	8,3	4,7	6	1,7	0,9	88	21,0	14,4	13	3,1	1,0	4	1,0	0,3							
Пензенская обл.	322	23,8	12,4	21	1,6	1,0	95	7,0	3,8	6	1,0	0,6	107	14,6	10,1	12	1,6	0,8	5	0,7	0,4							

Таблица 4. Показатели заболеваемости ЗНО прямой кишки, глотки, гортани, полового члена, шейки матки, вульвы и влагалища в РФ в 2015 г. (абсолютное число, «грубый» показатель на 100 тыс. соответствующего населения, стандартизованный по мировому стандарту возрастного населения показатель на 100 тыс. населения) Table 4. The incidence of malignant tumors of the rectum, malignant tumors of the pharynx, larynx MN, MN of the penis, vulva MN and of MN of the vagina in Russia in 2015 (the absolute number of "gross" indicator per 100 thousand of relevant population, standardized for age to the world standard population the indicator on 100 thousand population)																					
Регион	ЗНО прямой кишки			ЗНО глотки			ЗНО гортани			ЗНО полового члена			ЗНО шейки матки			ЗНО вульвы			ЗНО влагалища		
	Абс. число	«Грубый»	Стандарт.	Абс. число	«Грубый»	Стандарт.	Абс. число	«Грубый»	Стандарт.	Абс. число	«Грубый»	Стандарт.	Абс. число	«Грубый»	Стандарт.	Абс. число	«Грубый»	Стандарт.	Абс. число	«Грубый»	Стандарт.
Пермский край	563	21,4	12,3	71	2,7	1,8	93	3,5	2,2	9	0,7	0,6	274	19,2	13,9	29	2,0	0,9	6	0,4	0,2
Псковская обл.	163	25,1	12,6	19	2,9	1,8	70	10,8	6,2	3	1,0	0,8	92	26,3	19,9	20	5,7	2,7	4	1,1	0,5
Ростовская обл.	733	17,3	9,3	118	2,8	1,8	181	4,3	2,5	17	0,9	0,6	619	27,2	19,3	42	1,9	0,9	11	0,5	0,3
Рязанская обл.	259	22,9	10,7	58	5,1	3,0	53	4,7	2,3	5	1,0	0,6	157	25,5	17,1	23	3,7	1,4	5	0,8	0,4
Саратовская обл.	526	21,1	11,3	73	2,9	1,8	142	5,7	3,2	13	1,1	0,7	315	23,3	16,5	26	1,9	0,8	13	1,0	0,5
Сахалинская обл.	85	17,4	11,3	18	3,7	2,2	29	5,9	3,8	2	0,9	0,8	77	30,4	21,3	0	0,0	0,0	2	0,8	0,5
Свердловская обл.	948	21,9	12,2	178	4,1	2,7	173	4,0	2,5	19	1,0	0,7	515	22,0	15,4	61	2,6	1,2	14	0,6	0,4
Смоленская обл.	193	20,1	10,9	29	3,0	1,6	69	7,2	3,9	5	1,1	0,8	129	24,9	16,8	20	3,9	2,1	4	0,8	0,5
Тамбовская обл.	215	20,4	10,1	61	5,8	3,4	89	8,4	4,6	5	1,0	0,5	119	21,0	14,9	14	2,5	0,8	4	0,7	0,4
Томская обл.	215	20,0	12,9	34	3,2	2,2	53	4,9	3,3	5	1,0	0,8	198	34,7	25,7	14	2,5	1,4	3	0,5	0,3
Тульская обл.	361	23,9	11,1	89	5,9	3,5	101	6,7	3,4	10	1,5	1,0	196	23,7	15,8	25	3,0	1,0	5	0,6	0,3
Тюменская обл.	271	18,8	12,4	39	2,7	1,9	58	4,0	2,7	13	1,9	1,5	170	22,3	15,9	19	2,5	1,5	3	0,4	0,2
Ульяновская обл.	288	22,9	11,7	39	3,1	1,8	63	5,0	2,8	4	0,7	0,5	156	22,9	16,3	17	2,5	1,1	3	0,4	0,2
Челябинская обл.	861	24,6	14,0	86	2,5	1,6	176	5,0	3,1	10	0,6	0,5	442	23,3	16,9	55	2,9	1,3	14	0,7	0,4
Забайкальский край	107	9,9	7,3	18	1,7	1,2	55	5,1	3,8	5	1,0	0,8	241	42,6	35,6	20	3,5	2,5	6	1,1	0,8
Чукотский а.о.	9	17,9	17,6	1	2,0	1,3	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	8	32,4	22,9	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
Ярославская обл.	380	29,9	15,2	102	8,0	4,7	61	4,8	2,6	10	1,8	1,2	140	19,9	14,4	25	3,6	1,2	4	0,6	0,2
Р. Адыгея	95	21,1	11,8	19	4,2	3,0	33	7,3	5,0	2	1,0	0,6	57	23,7	16,5	4	1,7	0,3	0	0,0	0,0
Р. Башкортостан	781	19,2	11,8	127	3,1	2,0	156	3,8	2,5	14	0,7	0,6	317	14,7	10,9	41	1,9	1,0	6	0,3	0,2
Р. Бурятия	129	13,2	9,7	17	1,7	1,5	65	6,6	5,1	4	0,9	1,0	198	38,6	29,9	4	0,8	0,6	0	0,0	0,0
Дагестан	163	5,4	5,3	78	2,6	2,6	54	1,8	1,8	0	0,0	0,0	137	8,8	8,1	6	0,4	0,3	5	0,3	0,3

Таблица 4. Показатели заболеваемости ЗНО прямой кишки, глотки, гортани, полового члена, шейки матки, вульвы и влагалища в РФ в 2015 г. (абсолютное число, «грубый» показатель на 100 тыс. соответствующего населения, стандартизованный по мировому стандарту населения по возрасту, MN of the penis, MN of the cervix, vulva MN and of MN of the vagina in Russia in 2015 (the absolute number of "gross" indicator per 100 thousand of relevant population, standardized for age to the world standard population the indicator on 100 thousand population)

Регион	ЗНО прямой кишки			ЗНО глотки			ЗНО гортани			ЗНО полового члена			ЗНО шейки матки			ЗНО вульвы			ЗНО влагалища		
	Абс. число	«Грубый» Стандарт.	Абс. число	«Грубый» Стандарт.	Абс. число	«Грубый» Стандарт.	Абс. число	«Грубый» Стандарт.	Абс. число	«Грубый» Стандарт.	Абс. число	«Грубый» Стандарт.	Абс. число	«Грубый» Стандарт.	Абс. число	«Грубый» Стандарт.	Абс. число	«Грубый» Стандарт.	Абс. число	«Грубый» Стандарт.	Абс. число
Р. Кабардино-Балкария	90	10,5	7,3	13	1,5	1,2	34	4,0	3,0	4	1,0	1,0	86	18,8	13,9	11	2,4	1,2	1	0,2	0,1
Р. Алтай	26	12,1	9,7	3	1,4	1,1	7	3,3	3,1	0	0,0	0,0	31	27,5	21,9	3	2,7	1,3	0	0,0	0,0
Р. Калмыкия	32	11,4	7,7	8	2,9	2,0	14	5,0	3,8	4	3,0	2,3	34	23,4	17,2	0	0,0	0,0	1	0,7	0,7
Р. Карелия	149	23,6	13,3	25	4,0	2,4	31	4,9	3,0	3	1,0	0,9	103	30,0	22,9	15	4,4	1,9	4	1,2	0,6
Р. Коми	162	18,8	12,6	36	4,2	2,7	42	4,9	3,4	5	1,2	1,0	106	23,3	16,5	6	1,3	0,7	4	0,9	0,4
Р. Марий Эл	137	20,0	11,6	7	1,0	0,7	43	6,3	3,8	4	1,3	1,0	60	16,4	12,6	9	2,5	1,3	1	0,3	0,2
Р. Мордовия	172	21,3	11,9	41	5,1	3,0	54	6,7	3,9	3	0,8	0,5	85	19,6	12,7	10	2,3	1,0	1	0,2	0,1
Р. Северная Осетия	87	12,4	7,5	18	2,6	1,7	33	4,7	3,2	2	0,6	0,2	48	12,7	8,9	8	2,1	0,6	2	0,5	0,3
Р. Карачаево-Черкесия	40	8,5	5,3	4	0,9	0,5	34	7,3	4,8	3	1,4	1,0	34	13,5	10,4	3	1,2	0,9	2	0,8	0,4
Р. Татарстан	774	20,0	11,7	102	2,6	1,7	137	3,6	2,2	11	0,6	0,5	432	20,8	15,9	45	2,2	0,9	15	0,7	0,4
Р. Тыва	19	6,0	6,8	2	0,6	0,7	5	1,6	2,2	1	0,7	1,0	64	39,0	35,4	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
Р. Удмуртия	342	22,5	13,6	45	3,0	1,9	61	4,0	2,4	10	1,4	1,1	171	20,9	14,9	26	3,2	1,5	3	0,4	0,2
Р. Хакасия	119	22,2	14,4	17	3,2	2,2	35	6,5	4,2	2	0,8	0,6	72	25,1	17,2	14	4,9	3,2	2	0,7	0,4
Р. Чечня	80	5,8	7,8	20	1,5	1,7	19	1,4	2,1	1	0,2	0,2	71	10,1	11,3	3	0,4	0,6	2	0,3	0,3
Р. Чувашия	247	20,0	11,2	43	3,5	2,3	46	3,7	2,3	4	0,7	0,6	73	11,1	8,1	10	1,5	0,6	5	0,8	0,7
Р. Саха	111	11,6	10,3	23	2,4	2,1	23	2,4	1,9	1	0,2	0,2	119	24,1	19,2	5	1,0	0,6	1	0,2	0,2
Еврейская а. о.	20	12,0	7,7	1	0,6	0,4	10	6,0	3,9	0	0,0	0,0	23	26,2	17,4	3	3,4	1,8	2	2,3	1,8
Р. Крым	384	20,2	10,4	69	3,6	2,2	84	4,4	2,6	6	0,7	0,4	192	18,7	13,4	23	2,2	1,0	3	0,3	0,1
Севастополь	78	19,1	10,5	7	1,7	1,0	3	0,7	0,5	1	0,5	0,4	72	33,0	20,2	3	1,4	1,1	1	0,5	0,1
Ханты-Мансийский а.о.	271	16,7	16,6	17	1,1	0,9	49	3,0	2,8	5	0,6	0,6	180	21,7	16,4	10	1,2	1,1	3	0,4	0,3
Ямало-Ненецкий а.о.	36	6,7	8,2	5	0,9	0,6	14	2,6	2,2	1	0,4	1,7	75	27,9	22,9	2	0,7	0,8	2	0,7	1,0

Список литературы

- Костин А. А., Старинский В. В., Самсонов Ю. В., Асратов А. Т. Анализ статистических данных о злокачественных новообразованиях, ассоциированных с вирусом папилломы человека Исследования и практика в медицине. 2016; 3 (1): 66–78. DOI: 10.17709/2409–2231–2016–3–1–9
- Global Cancer Facts & Figures 2nd Edition is a publication of the American Cancer Society, Atlanta, Georgia.
- Всемирная организация здравоохранения. Мировая статистика 2013, с. 170. Доступно по: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/81965/7/9789244564585_rus.pdf?ua=1
- Всемирная организация здравоохранения. Вирус папилломы человека (ВПЧ) и рак шейки матки. Доступно по: [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/ru/\(данные на 10.04.2017\)](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/ru/(данные на 10.04.2017))
- Bosch FX, Broker Th, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. Vaccine. 2013 Dec 29;31 Suppl 5: F1–31. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.10.001
- Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. Gearhart Human Papillomavirus. Lancet Glob Health. 2016 Sep;4 (9): e609–16. DOI: 10.1016/S2214–109X (16)30143–7
- Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения по итогам деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации за 2013 год [Электронный ресурс]. Доступно по: http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/doklad_2013
- Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2017, 250 с.
- Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2011, 260 с.
- Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2012, 260 с.
- Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2013, 289 с.
- Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2014, 250 с.
- Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2015, 250 с.
- Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2016.
- Петрова Г. В., Каприн А. Д., Старинский В. В., Грецова О. П. Заболеваемость онкологическими заболеваниями населения России. Онкология. Журнал имени П. А. Герцена. 2014; 5: 5–10.
- Злокачественные новообразования в России [Электронный ресурс]. Доступно по: <http://www.oncology.ru/service/statistics>
- Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2016.
- Петрова Г. В., Старинский В. В., Грецова О. П. Ретроспективный анализ состояния онкологической помощи больным раком шейки матки в России. Новости клинической цитологии России. 2014; 18 (1–2): 22–25.
- Российский статистический ежегодник 2013. М.: Росстат, 2013, 717 с.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Росмедтехнологий, 2010, 196 с.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011, 188 с.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012, 240 с.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2013, 231 с.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2014. 235 с.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2015.
- Злокачественные новообразования в России. Обзор статистической информации за 1993–2013 гг. Под общей ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского. М., 2015, 510 с.
- Lowy DR. HPV vaccination to prevent cervical cancer and other HPV-associated disease: from basic science to effective interventions. J Clin Invest. 2016 Jan;126 (1):5–11. DOI: 10.1172/JCI85446
- Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013;61:1038–1042.
- European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. 2nd ed. International Agency for Research on Cancer. Доступно по: <http://bookshop.europa.eu/en/european-guidelines-for-quality-assurance-in-cervical-cancer-screening-pbND7007117/>.
- Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine:

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2007;56 (RR-2):1–24. 4. 31. Screening for vaginal cancer. Cancer Research UK website. [http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/vaginal-](http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/vaginal-cancer/about/screening-for-vaginal-cancer)

[cancer/about/screening-for-vaginal-cancer](http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/vaginal-cancer/about/screening-for-vaginal-cancer).

32. Screening for anal cancer. Cancer Research UK website. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/anal-cancer/about/screening-for-anal-cancer>.

References

- Kostin AA, Starinskiy VV, Samsonov YV, Asratov AT. The analysis of statistical data on malignant neoplasms associated with human papillomavirus. Research'n Practical Medicine Journal. 2016; 3 (1): 66–78. DOI: 10.17709/2409–2231–2016–3-1–9 (In Russian).
- Global Cancer Facts & Figures 2nd Edition is a publication of the American Cancer Society, Atlanta, Georgia.
- WHO. World statistics 2013, p. 170. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/81965/7/9789244564585_rus.pdf?ua=1 (In Russian).
- WHO. The human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Available at: [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/ru/\(accessed 10.04.2017\)](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/ru/(accessed 10.04.2017)) (In Russian).
- Bosch FX, Broker Th, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. Vaccine. 2013 Dec 29;31 Suppl 5: F1–31. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.10.001
- Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. Gearhart Human Papillomavirus. Lancet Glob Health. 2016 Sep;4 (9): e609–16. DOI: 10.1016/S2214–109X (16)30143–7
- Report on the state of health of the population and the organization of public health services on the basis of the activities of the executive authorities of the constituent entities of the Russian Federation for 2013 [Internet]. Available at: http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/doklad_2013 (In Russian).
- Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu [Malignant neoplasms in Russia in 2015]. Ed by A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow, 2017, 250 p. (In Russian).
- Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2009 godu [Malignant neoplasms in Russia in 2009]. Ed by V. I. Chissov, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow, 2011, 260 p. (In Russian).
- Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2011 godu [Malignant neoplasms in Russia in 2011]. Ed by V. I. Chissov, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow, 2012, 260 p. (In Russian).
- Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2011 godu [Malignant neoplasms in Russia in 2011]. Ed by V. I. Chissov, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow, 2013, 289 p. (In Russian).
- Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 godu [Malignant neoplasms in Russia in 2012]. Ed by A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow, 2014, 250 p. (In Russian).
- Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu [Malignant neoplasms in Russia in 2013]. Ed by A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow, 2015, 250 p. (In Russian).
- Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu [Malignant neoplasms in Russia in 2014]. Ed by A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow, 2016. (In Russian).
- Petrova GV, Kaprin AD, Starinskii VV, Gretsova OP. Incidence of malignant neoplasms in the population of Russia. Onkologiya. Zhurnal imeni P. A. Gerzena (P. A. Herzen Journal of Oncology). 2014; 5: 5–10. (In Russian).
- Malignant neoplasms in Russia [Internet]. Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics> (In Russian).
- Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu [The state of oncological care for the population of Russia in 2015]. Ed by A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 2016. (In Russian).
- Petrova GV, Starinsky VV, Gretsova OP. The retrospective analysis of a condition the oncological help to patients with carcinoma of a colu uteri in Russia. Novosti klinicheskoi tsitologii Rossii. 2014; 18 (1–2): 22–25. (In Russian).
- Российский статистический ежегодник 2013. М.: Росстат, 2013, 717 с. (In Russian).
- Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2009 godu [The state of oncological care for the population of Russia in 2009]. Ed by V. I. Chissov, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 2010, 196 p. (In Russian).
- Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2010 godu [The state of oncological care for the population of Russia in 2010]. Ed by V. I. Chissov, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 2011, 188 p. (In Russian).
- Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2011 godu [The state of oncological care for the population of Russia in 2011]. Ed by V. I. Chissov, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 2012, 240 p. (In Russian).
- Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2012 godu [The state of oncological care for the population of Russia in 2012]. Ed by A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 2013, 231 p. (In Russian).
- Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2013 godu [The state of oncological care for the population of Russia in 2013]. Ed by A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute. 235 p. (In Russian).
- Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 godu [The state of oncological care for the population of Russia in 2014]. Ed by A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova.

Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 2015. (In Russian).

26. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii. Obzor statisticheskoi informatsii za 1993–2013 gg [Malignant neoplasms in Russia. Review of statistical information for 1993–2013]. Ed by A. D. Kaprin, V. V. Starinskii. Moscow, 2015, 510 p. (In Russian).

27. Lowy DR. HPV vaccination to prevent cervical cancer and other HPV-associated disease: from basic science to effective interventions. *J Clin Invest.* 2016 Jan;126 (1):5–11. DOI: 10.1172/JCI85446

28. The centers for control and prevention of diseases (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;61:1038–1042. (In Russian).

29. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer

Screening. 2nd ed. International Agency for Research on Cancer. Доступно по: <http://bookshop.europa.eu/en/european-guidelines-for-quality-assurance-in-cervical-cancer-screening-pb-ND7007117/>.

30. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007;56 (RR-2):1–24. 4.

31. Screening for vaginal cancer. Cancer Research UK website. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/vaginal-cancer/about/screening-for-vaginal-cancer>.

32. Screening for anal cancer. Cancer Research UK website. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/anal-cancer/about/screening-for-anal-cancer>.

Информация об авторах:

Грецова Ольга Петровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Костин Андрей Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, онкологии и радиологии ФПК МР РУДН, первый заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, ORCID: orcid.org/0000-0002-0792-6012
Самсонов Юрий Владимирович, к.м.н., ведущий научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Петрова Галина Вениаминовна, к.б.н., ведущий научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Простов Михаил Юрьевич, генеральный директор ЗАО «Распределенные информационные системы»

Простов Юрий Иванович, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры высшей математики ФГБОУВО «Московский технологический университет» (МИРЭА)

Information about authors:

Olga P. Gretsova, PhD, leading researcher, Russian Center of Informational Technologies and Epidemiological Research in Oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research 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 Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID: orcid.org/0000-0002-0792-6012

Yurii V. Samsonov, PhD, leading researcher of Russian Center of Informational Technologies and Epidemiological Research in Oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, associate professor of department of urology, oncology and radiology, Peoples Friendship University of Russia

Galina V. Petrova, PhD, leading researcher, Russian Center of Informational Technologies and Epidemiological Research in Oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Mikhail Yu. Prostov, director general, CJSC «Distributed Information Systems»

Yuriy I. Prostov, PhD, associate Professor of mathematics, Moscow Technological University (MIREA)

ОБЗОР ПОДХОДОВ К ИММУНОТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ

И.Л.Царев¹, А.В.Мелерзанов²

1. ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
2. ФГАУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», 141701, Россия, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9

Резюме

В статье рассматриваются современные представления об иммунной терапии рака — методике лечения онкологических заболеваний, основанной на иммунологических реакциях организма на появление в нем злокачественных клеток. Данная область активно исследуется в клинической практике в последнее десятилетие, и некоторые терапии уже получили одобрение для применения регуляторными органами после многообещающих результатов клинических исследований 3-й фазы.

Иммунная терапия основана на противоопухолевом иммунном цикле — каскаде процессов, ответственных за реакцию иммунной системы на опухолевые клетки. Задействованные в нем регуляторные механизмы становятся целями для различных терапий, общая цель которых — восстановить полноценное функционирование цикла и достичь элиминации раковых клеток.

В настоящее время наиболее изучены два вида иммунотерапии — чекпойнт-ингибиторы (checkpoint-inhibitors) и адаптивная клеточная терапия. Чекпойнт-ингибиторы увеличивают активность имеющихся в организме иммунокомпетентных клеток, уменьшая ингибирующее влияние опухолевого микроокружения и самих опухолевых клеток, которое позволило им выйти из-под прессинга иммунитета в ходе развития заболевания. Адаптивная клеточная терапия, в свою очередь, позволяет возместить нехватку активных иммунокомпетентных по отношению к опухоли клеток.

Механизмы действия определяют различную эффективность терапий как для разных заболеваний, так и для пациентов «внутри» одного диагноза. Для определения эффективности того или другого лечения до его начала у конкретного пациента необходимо использовать последние достижения прецизионной медицины, основанные на поиске новых биомаркеров и их анализа у каждого пациента в отдельности. Такой подход позволит значительно сократить расходы и сохранить драгоценное время для пациента.

Ключевые слова:

прецизионная онкология, прецизионная медицина, онкоиммунология, иммунотерапия злокачественных новообразований, адаптивная клеточная терапия, чекпойнт-ингибиторы

Оформление ссылки для цитирования статьи

Царев И.Л., Мелерзанов А.В. Обзор подходов к иммунотерапии в онкологии. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(3): 51-65.
DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-5

Для корреспонденции

Царев Иван Леонидович, клинический ординатор кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
Адрес: 115114, Россия, Москва, Шлюзовая набережная, д. 6, стр. 4, E-mail: ivan.tsarev@bostongene.com, ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8381-9019

Информация о финансировании. Источники финансирования для выполнения данной работы не привлекались.

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

- компании BostonGene, а в особенности Р.И.Атауллаханову, А.В.Морозову, Н.В.Андрияновой, М.С.Добычиной за организацию работы, помощь в поиске литературных источников, замечания и правки к тексту работы;
- Ф.И.Атауллаханову за неоценимую помощь в организации данной работы.

Статья поступила 15.07.2017 г., принята к печати 04.09.2017

REVIEW OF APPROACHES TO IMMUNOTHERAPY IN ONCOLOGY

I.L.Tsarev¹, A.V.Melerzanov²

1. I. Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of health of Russia (Sechenov University), 8-2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia
2. Moscow Institute of Physics and Technology (State University), 9, Institutskiy per., Dolgoprudny, Moscow region, 141701, Russia

Abstract

The article discusses modern ideas about the immune therapy of cancer — methods of treatment of oncological diseases based on immunological reactions of the organism to the appearance of malignant cells in it. This area is actively studied in clinical practice in the last decade, and some therapy has already been approved for use by regulators after promising results of clinical trials 3 phase.

Immune therapy is based on antitumor immune cycle — the cascade of processes responsible for the immune system's response to tumor cells. Involved regulatory mechanisms are targets for various therapies, the overall goal is to restore proper functioning of the cycle and to achieve the elimination of cancer cells.

Currently, the most studied two types of immune therapy — checkpoint inhibitors and adaptive cell therapy. Checkpoint inhibitors increase the activity of body immune cells, reducing the inhibitory influence of the tumor microenvironment and the tumor cells themselves, which allowed them to get out from under the pressure of the immune system during the development of the disease. Adaptive cell therapy, in turn, allows to compensate the lack of active immune against tumor cells.

Mechanisms of action determine the effectiveness of various therapies for different diseases, and for patients inside of one diagnosis. To determine the effectiveness of other treatment prior to a particular patient it is necessary to use the latest achievements in precision medicine, based on the search for new biomarkers and analyzing each patient separately. This approach will significantly reduce costs and save precious time for the patient.

Keywords:

precision Oncology, precision medicine, oncoimmunology, immunotherapy of malignant tumors, adaptive cell therapy, checkpoint inhibitors.

For citation

Tsarev I.L., Melerzanov A.V. Review of approaches to immunotherapy in oncology. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(3): 51-65.
DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-5

For correspondence

Ivan L.Tsarev, clinical resident at Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, IPE I. Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of health of Russia (Sechenov University)
Address: 6-4, Shluzovaya nab., Moscow, 115114, Russia
E-mail: ivan.tsarev@bostongene.com, ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8381-9019

Information about funding. Sources of financing for this work were not involved.

Conflict of interest. All authors report about no conflict of interest.

Acknowledgement

The authors are grateful to:

- BostonGene company, and especially to R.I. Ataullakhanov, A.V. Morozov, N.V. Andrianova, M.S. Dobychna for organizing the work, assistance in finding literature sources, comments and corrections to the text of the work.
- F.I. Ataullahanov for invaluable help in organizing this work.

The article was received 15.07.2017, accepted for publication 04.09.2017

Иммунная терапия — подход к лечению онкологических заболеваний с точки зрения иммунных реакций организма на появление в организме опухолевых клеток. Учитывая впечатляющие результаты клинических испытаний 3-й фазы, исследовавших эффект данных методов лечения, иммунотерапия представляется важнейшей темой в онкологии за последнее десятилетие, способной подарить дополнительные годы жизни ранее обреченным пациентам [1–3].

В данном обзоре мы освещаем наиболее современные методы, которые включает иммунотерапия. Большая часть из них показала хорошие результаты в отдельных исследованиях в сравнении со стандартной терапией. Однако и стоимость этих препаратов выше, поэтому оценку экономического эффекта с точки зрения стоимости в расчете на дополнительный год жизни еще только предстоит провести. При этом уже сейчас очевидно, что эффективное применение иммунотерапии в лечении онкологических заболеваний требует новых методик прецизионной медицины и прецизионной онкологии для спасения пациентов и уменьшения затрат времени и средств на эффективную терапию.

Противоопухолевый иммунный цикл, особенности иммунной реакции в канцерогенезе

Понимание механизмов и принципов действия иммунотерапии онкологических заболеваний требует знакомства с современными фундаментальными концепциями, описывающими реакции иммунной системы на появление в орга-

низме злокачественных клеток. Недавно опубликованная модель «противоопухолевого иммунного цикла» (Cancer-Immunity Cycle) обобщает представления о клеточных и молекулярных процессах, возникающих в тканях организма в ответ на существование в них опухолевых клеток (рис. 1) [4].

Инициация противоопухолевого иммунного цикла

Иницирующим шагом является «иммуногенная» (т.е. не апоптоз) смерть опухолевых клеток, приводящая к повышению экспрессии и появлению на их поверхности таких маркеров, как кальретикулин, одновременно с выделением из гибнущих клеток АТФ и ядерного негистонового высокомолекулярного группового белка-1 (HMGB-1). Отметим, что причиной «инициирующей» гибели клеток может быть и внешняя, связанная с лечением причина, например некоторые виды химиотерапии, радиотерапия или даже хирургическое вмешательство [5]. Выделение перечисленных иммуногенных факторов во время гибели опухолевых клеток приводит к развитию местной воспалительной реакции за счет выделения провоспалительных цитокинов моноцитами/макрофагами и, что самое важное, активации незрелых дендритных клеток через активацию соответствующих рецепторов (CD91, TLR4 и P2RX7) на их поверхности [6]. После этого дендритные клетки мигрируют в дренирующий лимфатический узел, где происходит процессинг фагоцитированных опухолевых антигенов и их презентация созревшими дендритными клетками для наивных Т-лимфоцитов [7].

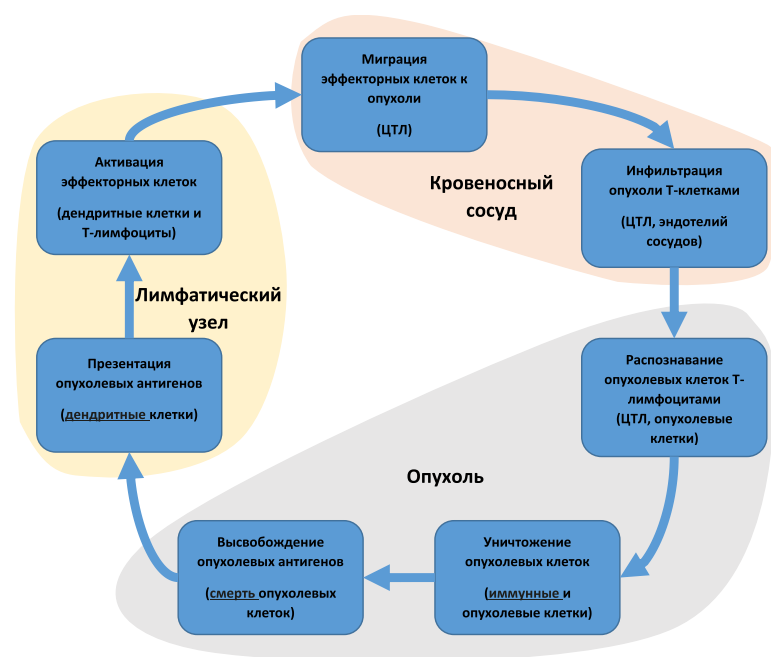


Рис. 1. Противоопухолевый иммунный цикл (адаптировано из D.S.Chen and I. Mellman, 2013) [4]

Fig. 1. Antitumor immune cycle (adapted from D. S. Chen and I. Mellman, 2013) [4]

Противоопухолевый иммунный ответ — циклический процесс с положительной обратной связью, приводящей в норме к усилению иммунной реакции. Цикл может быть разделен на 7 отдельных этапов, начиная с появления опухолевого антигена и заканчивая уничтожением опухолевых клеток. На рисунке схематично показаны 7 этапов с уточнением основных клеток-участников и локализацией процесса. Сокращения: ЦТЛ, цитотоксические Т-лимфоциты.

За счет одновременного взаимодействия главного комплекса гистосовместимости (МНС) в комплексе с презентруемым антигеном и Т-клеточного рецептора (TCR) (сигнал 1), а также ко-стимуляции CD28-рецепторов на поверхности Т-клеток (сигнал 2) происходит активация Т-эффекторных клеток. Важно понимать, что это случается только в случае одновременного получения клеткой двух этих сигналов. При «одиночном» взаимодействии между комплексом «МНС + антиген» и TCR, например напрямую между опухолевой клеткой и незрелым Т-лимфоцитом, активации последнего не происходит [8].

Реализация иммунного ответа Т-лимфоцитами

Следующим этапом должны произойти миграция и инфильтрация активированного эффекторного Т-лимфоцита в опухоль, где будет реализована киллерная функция опухольспецифичной иммунокомпетентной клетки. Процесс миграции происходит под действием нескольких хемокинов, которые

продуцируются опухолевым микроокружением: CCL3, CCL5, CCL20 и CXCL10 [9]. Миграция из сосудистого русла в зону опухолевого роста происходит в результате активации эндотелия сосудов в зоне опухоли и появления на его поверхности белков, необходимых для процессов экстравазации [10].

Попавшие в опухолевое микроокружение активированные Т-эффекторные клетки наконец способны к цитолизу злокачественных клеток, которые презентуют на своей поверхности антигены в комплексе с МНС 1-го класса. При взаимодействии TCR эффекторной клетки с комплексом «МНС + антиген» TCR эффекторная клетка реализует свою киллерную функцию, приводя к разрушению опухолевой клетки, высвобождению еще большего числа опухолевых антигенов и эскалации всего цикла [11].

Очевидно, что, как и любая сложная схема взаимодействий, противоопухолевый иммунный цикл регулируется практически на всех этапах по принципу динамического равновесия, чтобы избежать

Таблица 1. Примеры регуляторов различных этапов противоопухолевого иммунного цикла (адаптировано из D.S. Chen and I.Mellman, 2013) [4]
Table 1. Examples of regulators of different stages of antitumor immune cycle (adapted from Daniel S. Chen and Ira Mellman, 2013) [4]

Этап цикла	Стимуляторы	Ингибиторы	Прочие регуляторы	Источник
Высвобождение опухолевых антигенов	Иммуногенная смерть клеток или некроз	Апоптотическая или толерантогенная смерть клеток	Опухолевые неоантигены	[14]
Презентация опухолевых антигенов	Провоспалительные цитокины. Факторы иммунокомпетентных клеток CD40/CD40L. Кишечная микробиота [15]	IL-10, IL-4, IL-13	Созревание дендритных клеток	[16, 17]
Активация эффекторных клеток	CD28:B7.1, CD137 (4-1BB)/CD137L, OX40:OX40L, CD27:CD70, HVEM, GITR, IL-2, IL-12	CTLA4:B7.1, PD-L1:PD-1, PD-L1:B7.1, простагландины	Центральная иммунологическая толерантность, Т-регуляторные клетки	[9, 16, 18, 19]
Миграция эффекторных клеток к опухоли	CX3CL1, CXCL9, CXCL10, CCL5			[9, 20]
Инфильтрация опухоли Т-клетками	LFA1:ICAM1, селектины	VEGF, рецептор эндотелина В		[10]
Распознавание опухолевых клеток Т-лимфоцитами	Т-клеточные рецепторы	Недостаточная экспрессия комплекса МНС опухолевыми клетками		[17]
Уничтожение опухолевых клеток	IFN-γ, содержащее Т-клеточных гранул	PD-L1:PD-1, PD-L1:B7.1, TIM-3:фосфолипиды, BTLA, VISTA, LAG-3, IDO, аргиназа, MICA:MICB, B7-H4, TGFβ	Т-регуляторные клетки, супрессорные клетки миелоидного происхождения, M2 макрофаги, гипоксия.	[17, 21–23]

избыточной активации цикла и появления аутореактивных клонов Т-клеток (табл. 1). К сожалению, те же механизмы, которые используются для «сдерживания» этих процессов, могут быть использованы и опухолевыми клетками для избегания иммунного ответа, направленного на них [12, 13].

Целью же современной иммунотерапии является восстановление нормального функционирования противоопухолевого иммунного цикла. С этой целью разработано множество методов, воздействующих на те или иные его этапы. В рамках настоящего обзора мы рассмотрим некоторые, наиболее изученные из них в свете механизма действия и конкретной точки приложения в рамках иммунного ответа.

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, или просто чекпойнт-ингибиторы, — одна из наиболее актуальных групп онкоиммунологических препаратов. В рамках иммунного ответа чекпойнты отвечают за уменьшение иммунного ответа и сокращение числа активированных Т-лимфоцитов и их киллерной способности, например для предотвращения избыточной стимуляции иммунитета и аутоиммунных реакций. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) уже зарегистрировано несколько препаратов из данной группы, относящихся к двум разным подгруппам с разными точками действия: цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4 (CTLA-4) и рецептор за-

программированной клеточной смерти 1 и его лиганд (PD-1 и PD-1L).

Антитела — антагонисты к CTLA-4

Ипилимумаб (Yervoy®, BristolMyers Squibb Company), зарегистрированный в 2011 г., стал первым одобренным к применению препаратом из этой группы. Являющийся моноклональным антителом, препарат связывается с CTLA-4 на поверхности незрелых Т-лимфоцитов. В норме CTLA-4 связывает комплексы В7-1 и В7-2 на поверхности дендритных клеток, не позволяя реализоваться «второму» активирующему сигналу от CD28 и подавляя каскад реакций от TCR при презентации антигена Т-лимфоциту [24, 25]. Кроме того, CTLA-4 экспрессируется и в Т-регуляторных клетках, которые с его помощью уменьшают способность дендритных клеток к эффективной презентации антигена [26].

Таким образом, блокада активности CTLA-4 на клетках иммунной системы снижает влияние отрицательной регуляции и позволяет в большей степени реализоваться уже существующему иммунному ответу на опухоль [27].

Первоначально продемонстрировав противоопухолевую активность на многочисленных мышиных моделях, ипилимумаб подтвердил свою эффективность в клиническом исследовании 3-й фазы среди пациентов с метастатической меланомой. В группе пациентов, получавших его, отмечалось увеличение общей выживаемости без влияния на частоту общего ответа или выживаемости без прогрессирования [3, 28]. Этот результат оказался весьма воодушевляю-

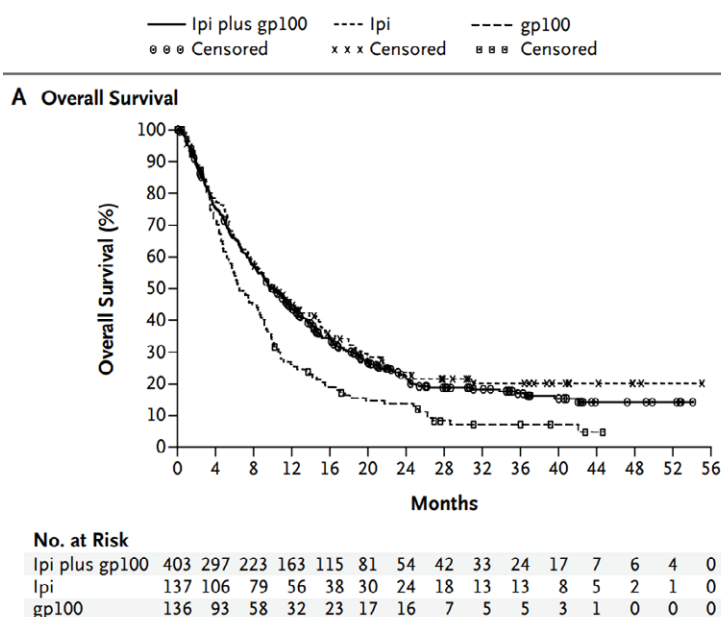


Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера общей выживаемости в клиническом исследовании 3-й фазы ипилимумаба в комбинации с gp100 и без него (F.S. Hodi et al., 2010) [3]

Fig. 2. The curves of Kaplan-Meier overall survival in a clinical phase 3 study of ipilimumab in combination with and without gp100 (F. S. Hodi et al., 2010) [3]

Медианная продолжительность наблюдения для группы ипилимумаб + gp100 составила 21 мес, медианная продолжительность жизни — 10 мес (95% доверительный интервал (ДИ) 8,5–11,5); в группе монотерапии ипилимумабом медианная продолжительность наблюдения составила 27,8 мес, медианная продолжительность жизни — 10,1 мес (95% ДИ 8,0–13,8); в группе монотерапии gp100 медианная продолжительность наблюдения — 17,2 мес, медианная продолжительность жизни — 6,4 мес (95% ДИ 5,5–8,7). Сокращения: Ipi, ипилимумаб.

щим по нескольким причинам. Во-первых, ни одно лечение до ипилимумаба не демонстрировало достоверного увеличения общей выживаемости у пациентов с меланомой в поздней стадии в условиях клинического испытания 3-й фазы. Во-вторых, график выживаемости пациентов, получавших ипилимумаб, демонстрировал плато в районе 20% пациентов, у которых клинический эффект сохранился до конца исследования, что в целом не характерно для обычного лечения в терминальных стадиях злокачественных заболеваний, и в некоторой степени позволяет говорить о превращении терминальных форм меланомы из смертельного заболевания в хроническое для данных избранных пациентов [25, 29].

К сожалению, новый класс терапии принес и новые побочные эффекты, связанные непосредственно с механизмом действия ипилимумаба. Ослабление негативной регуляции активации эффекторных клеток иммунитета при презентации антигена потенциально может приводить к «аутоиммунным» реакциям в практически любом органе или системе. Такие побочные эффекты получили название иммуноопосредованных нежелательных явлений (irAE). Они развивались у 72,3% пациентов, получавших препарат [30]. Большая часть из них, даже достаточно тяжелые, может контролироваться лекарственно с помощью стероидов без отмены иммунотерапии. Кроме того, развитие нежелательных явлений зачастую прямо связано с хорошим ответом на терапию со стороны основного заболевания [31].

Антитела — антагонисты к PD-1

Следующим этапом развития иммунотерапии рака стала регистрация в 2014 г. моноклональных антител, блокирующих PD-1, — ниволумаба (Opdivo®, Bristol-Myers Squibb) и пембролизумаба (Keytruda®, Merck & Co.); и в 2016–2017 гг. — блокирующих PD-1L, — атезолизумаба (Tecentriq®, F. Hoffmann-La Roche), авелумаба (Bavencio, EMD Serono, Inc.), дурвалумаба (Imfinzi, AstraZeneca UK Limited). PD-1 — рецептор, расположенный на поверхности активированных Т-лимфоцитов и предотвращающий активацию сигнального каскада PI3 киназы [32]. В итоге это приводит к уменьшению пролиферации, цитотоксичности и высвобождения цитокинов из активированных Т-лимфоцитов [33]. В модельных исследованиях взаимодействие между PD-1 на поверхности лимфоцитов и PD-1L на поверхности опухолевых клеток блокировало иммунный ответ на эту опухоль, а блокирование этого взаимодействия позволяло усилить реакцию Т-клеток и увеличить их противоопухолевую активность [17, 34]. В последних клинических испытаниях anti-PD-1 антитела пембролизумаб и ниволумаб показали свою эффек-

тивность и были зарегистрированы для применения среди пациентов с меланомой и немелкоклеточным раком легких, а ниволумаб еще и дополнительно для карциномы почек [35–37].

В сравнении с CTLA-4-блокадой данные препараты дают еще более благоприятные результаты. При их применении частота объективного ответа достигает 43% для ниволумаба как терапии первой линии и 33% для пембролизумаба — второй [2, 38].

Также надо отметить и более благоприятный профиль безопасности anti-PD-1-антител в сравнении с anti-CTLA-4. Эта разница первоначально наблюдалась между популяциями мышей, нокаутных по генам *CTLA-4* и *PD-1*. Среди первых отмечалась значительная неконтролируемая пролиферация Т-клеток, быстрая приводившая к гибели животных, а у вторых хоть и развивались воспалительные волчанкоподобные аутоиммунные заболевания, эффект все же был менее фатальным [39, 40]. В клинических испытаниях разница проявилась в заметно более низкой частоте иммуноопосредованных нежелательных явлений [41]. Вероятно, за этим различием стоит принципиальное отличие в биологической функции двух мишеней: CTLA-4 оказывает более системный эффект, предотвращая неспецифичную активацию иммунитета, тогда как PD-1 блокирует только специфичные Т-лимфоциты, атакующие ткани, в которых экспрессируется этот белок [4].

После появления относительно большого опыта применения чекпойнт-ингибиторов в клинических исследованиях возникла еще одна проблема, связанная с их принципиально новым механизмом действия. В отличие от стандартной терапии, вызывающей быстрое уменьшение размеров опухоли из-за немедленной гибели клеток, стимуляция противоопухолевого иммунитета до развития измеримого эффекта может занимать несколько месяцев. Кроме того, в это время опухоль может увеличиваться в размерах в результате миграции в нее иммунных клеток и развития активного воспалительного ответа. Подобная «парадоксальная» ситуация с «формальным» прогрессированием заболевания по критериям ВОЗ наблюдалась у 10% пациентов, получавших ипилимумаб и достигнувших стабилизации заболевания и увеличения ожидаемой продолжительности жизни [42]. Подобные наблюдения «псевдопрогрессии» были сделаны и при лечении ниволумабом и пембролизумабом [1, 43].

Моноклональные антитела «нового поколения» к регуляторным звеньям, проходящие клинические испытания

Наряду с CTLA-4 и PD-1 многие из белков-регуляторов противоопухолевого иммунного цикла изуча-

ются в качестве потенциальных точек воздействия при лечении онкологических заболеваний. Для части из них уже идут клинические исследования соответствующих препаратов, и, возможно, довольно скоро они станут доступны в рутинной клинической практике и обеспечат дополнительные годы жизни пациентам.

Антитела-антагонисты к LAG-3

Ген активации лимфоцитов 3 (LAG-3) экспрессируется во многих иммунокомпетентных клетках, в том числе и в активированных Т-лимфоцитах и Т-регуляторных клетках. При взаимодействии TCR и комплекса «МНС II + антитела» антигенпрезентирующей клетки LAG-3 блокирует взаимодействие CD4 с МНС класса II, что приводит к подавлению активирующего сигнала лимфоциту [44]. На Т-регуляторных лимфоцитах же взаимодействие LAG-3 и антигенпрезентирующего комплекса, наоборот, повышает супрессорную активность Тreg-клеток [45]. Сейчас моноклональное антитело, блокирующее LAG-3, исследуется в клиническом испытании 1-й фазы [46].

Удивительно, что, кроме этого, LAG-3 в составе гибридного белка с иммуноглобулином продемонстрировал активирующее действие на дендритные клетки *in vitro* и дозозависимую эффективность в замедлении опухолевого роста в исследовании 1-й фазы среди пациентов с почечной карциномой [47, 48].

Антитела — антагонисты к TIM-3

Следующий ингибирующий рецептор — Т-клеточный мембранный белок 3 (TIM-3). Известно, что повышенный уровень его экспрессии связан с угнетением функции и индукцией апоптоза Т-эффекторных клеток [49]. Блокада TIM-3 в комбинации с anti-PD-L1 антителами и радиотерапией в *in vivo* исследованиях продемонстрировала улучшение выживаемости мышей с пересаженными клетками глиобластомы [49]. В настоящий момент проводятся клинические исследования 1-й фазы [50].

Антитела антагонисты к VISTA

Еще один чекпойнт — V-доменный супрессор активации Т-клеток (VISTA). VISTA обнаруживается на поверхности различных гематопозитических клеток и в значительном количестве — в опухолевом микроокружении [49]. Показан ингибирующий эффект VISTA на Т-клеточную пролиферацию и продукцию цитокинов. *In vivo* эксперименты демонстрируют связанное с anti-VISTA-антителами снижение угнетения иммунного ответа и лучший контроль опухолевого роста. Пилотное исследование первой фазы блокатора VISTA также идет в настоящее время [51].

Антитела — агонисты регуляторных звеньев противоопухолевого иммунного цикла

Логично предположить, что наряду с многочисленными ингибиторами противоопухолевого иммунного цикла существуют и его активаторы. В настоящий момент выделено отдельное семейство (рецепторов фактора некроза опухоли — TNFR) неферментативных мембранных рецепторов, стимулирующих пролиферацию, дифференциацию и активацию Т-клеток [25].

Антитела — агонисты к 4-1BB

Одна из наиболее изученных молекул данного семейства — 4-1BB (CD137, tumor necrosis factor receptor superfamily, member 9), экспрессируемая на поверхности Т-лимфоцитов, NK-клеток и моноцитов [49]. Стимуляция Т-клеток с помощью специфического лиганда, 4-1BBL, синтезируемого антигенпрезентирующими клетками, через каскад реакций и регуляторов приводит к уменьшению частоты апоптоза лимфоцитов [52, 53]. Доклинические исследования показали противоопухолевый эффект антител — агонистов 4-1BB как в условиях монотерапии, так и в комбинации с различными видами иммунотерапии [54, 55].

При проведении клинического исследования урелумаба применение человеческого антитела — агониста к 4-1 BB продемонстрировало хороший клинический эффект у пациентов с меланомой, сочетавшийся, однако, с жизнеугрожающими нежелательными явлениями, что привело к отмене последующего клинического исследования 2-й фазы [56]. В настоящий момент изучается возможность применения урелумаба в комбинациях с другими терапиями, чтобы минимизировать дозозависимые побочные эффекты [53].

Антитела — агонисты к OX40

Еще один белок из семейства TNFR, OX40 (tumor necrosis factor receptor superfamily, member 4), активирует пролиферацию и секрецию цитокинов Т-клетками, на поверхности которых он и расположен, а также предотвращает их индуцированный апоптоз. Его специфический лиганд OX40L, в свою очередь, экспрессируется на поверхности антигенпрезентирующих клеток [57]. Также их взаимодействие уменьшает супрессивную функцию Т-регуляторов и индуцирует их гибель [58]. В доклинических модельных экспериментах активация OX40 имела противоопухолевое действие, опосредованное CD4 и CD8 клетками [59]. Результаты исследования 1-й фазы подтвердили активность агониста OX40 в отношении меланомы и почечной карциномы в поздних стадиях заболевания [60]. В ско-

ром времени ожидаются результаты последующих исследований, в которых использовались антитела к OX40 в комбинации с различными терапиями [61].

Антитела — агонисты к CD27

Следующий представитель семейства TNFR — CD27 (tumor necrosis factor receptor superfamily, member 7) также является костимулирующим рецептором, расположенным на поверхности Т-клеток. Взаимодействие CD27 с его лигандом, CD70, приводит к активации сигнального пути NF- κ B и увеличению пролиферации и выживаемости лимфоцитов. В модельных исследованиях моноклональные антитела демонстрировали иммуностимулирующую и противоопухолевую активность [62]. Антитело-агонист сейчас также изучается у пациентов с различными опухолями в рамках 1-й фазы клинических испытаний под названием варлимумаб [63].

Антитела — агонисты к ICOS

Кроме семейства рецепторов фактора некроза опухоли, в иммунном противоопухолевом цикле, конечно, существуют и другие положительные регуляторы. Индуцируемый Т-клеточный стимулятор (ICOS) экспрессируется на поверхности активных Т-клеток. В исследованиях anti-CTLA-4 выявлялись большое количество ICOS+ клеток и положительная корреляция их количества с благоприятным прогнозом для пациента [64]. На настоящий момент предположение о противоопухолевом эффекте антител-агонистов ICOS проверяется в нескольких клинических исследованиях [65].

Сейчас проводится несколько сотен различных клинических исследований зарегистрированных чекпойнт-ингибиторов (anti-CTLA-4, anti-PD1) и более ста исследований, посвященных «новому поколению» ингибиторов и стимуляторов противоопухолевого иммунного цикла. Но необходимо понимать, что в большинстве своем они могут только увеличить эффективность уже имеющегося иммунного ответа. В некоторых случаях такой подход все равно недостаточно эффективен, о чем говорят и уже состоявшиеся клинические исследования. К счастью, существует и принципиально другой метод лечения — клеточная терапия.

Адаптивная клеточная терапия

Адаптивная клеточная терапия построена на идее применения активированных различными способами иммунных клеток. Основные методики получения компетентных противоопухолевых клеток в настоящее время — это отбор и размножение ex vivo лимфоцитов, инфильтрировавших опухоль (TIL), и дополнительная модификация лимфоцитов с по-

мощью генных технологий привнесения субъединиц TCR или химерного антигенного рецептора (CAR) в Т-клетки (CAR-T). Вероятно, самой перспективной на данный момент является именно последняя методика. В июле 2017 г. FDA одобрило применение CAR-T терапии для лечения острого лимфобластного лейкоза у пациентов с 3 до 25 лет [66].

Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TIL)

Для получения TIL используется смесь CD8-и CD4-лимфоцитов, полученная при резецировании одного из очагов метастазировавшей опухоли. В дальнейшем они культивируются в присутствии различных цитокинов. Идея метода заключается в снятии с популяции эффекторных клеток супрессорного иммунологического действия опухолевого микроокружения, которое не позволяет развиваться полноценному ответу на злокачественные клетки [67].

Гипотеза была подтверждена при использовании методики на пациентах с метастатической меланомой, для которых частота объективного ответа составила 50–70% [68]. Кроме того, добавление к терапии перед инфузией лимфоцитов кондиционирования лимфоидного ростка, вероятно, дополнительно увеличивает эффективность терапии. Достигается этот эффект за счет устранения Treg-клеток из опухолевого окружения и уменьшения «конкуренции» за активирующие цитокины со стороны эффекторных лимфоцитов с недостаточной эффективностью, исходно находившихся в опухоли [69].

Основной проблемой TIL является ее доказанная эффективность только в отношении меланомы. Кроме этого, режим кондиционирования — сложно переносимая процедура, показания для которой при комбинировании с TIL на данный момент не установлены. Все это, плюс огромная стоимость процедуры для каждого пациента, снижает привлекательность данного метода [70].

Т-лимфоциты, экспрессирующие химерные антигены

Попытки получить популяцию эффекторных клеток, имеющих выраженный противоопухолевый эффект не только против меланомы, привели к созданию двух основных техник. В первом случае с помощью техник генной инженерии в лимфоцит добавляют экспрессию α - и β -субъединиц Т-клеточного рецептора, которые смогут распознать заранее заданный антиген, презентируемый на поверхности таргетной клетки в комплексе с МНС. Очевидно, такая методика ограничивает область применения только теми опухолями, клетки которых в достаточной степени сохранили способность к презентации своих антигенов [71].

Во втором методе в лимфоцит добавляют ген нового мембранного рецептора — химерного антигенного рецептора (CAR). Рецептор представляет из себя рекомбинантный белок, состоящий, в самом простом случае, из 4 доменов: антигенспецифичный, шарнирный, трансмембранный и внутриклеточный сигнальный [72].

Антигенспецифичный домен является однопечной комбинацией переменных фрагментов легкой и тяжелой цепей (scFv) моноклонального антитела. Последовательное их соединение в одном белке позволяет использовать всего лишь один вектор для внедрения экспрессирующегося гена, что упрощает модификацию клеток при сохранении функциональности CAR [73]. Первоначально для получения scFv использовались клетки мышиной гибридомы, продуцировавшие тела к опухолевым антигенам. Однако к таким CAR отмечалась выработка антимышиных антител, негативно сказывавшихся на эффективности и безопасности терапии [74, 75]. На настоящий момент существуют методики получения гуманизированных и полностью человеческих scFv для различных антигенов, позволяющие избежать подобной реакции [76–78].

Шарнирный и трансмембранный участки выполняют в основном структурную функцию, связывая между собой сигнальный и антигенспецифичные домены. Однако их выбор также может повлиять на эффективность модифицированных лимфоцитов. Например, в зависимости от антигена, его расположения на мембране или размера, наличие шарнирного участка может увеличивать или уменьшать цитотоксичность эффекторной клетки и ее способность к продукции цитокинов [79, 80]. Трансмембранный домен также может оказывать влияние на функцию CAR-T, поскольку в «натуральном» белке он участвует в димеризации и взаимодействии частей комплекса TCR/CD3 [81].

Последний, внутриклеточный, домен служит непосредственно для передачи сигнала от связавшего антиген scFv в клетку для ее активации. От него зависит эффект, который окажет на клетку наличие опухолевого антигена, и именно его чаще всего дополняют различными модификациями, определяющими «поколения» CAR-T, которые мы обсудим далее [72].

Используя все эти компоненты, создается вектор, несущий в себе «собранный по частям» ген химерного рецептора [82]. В дальнейшем этот ретровирусный вектор или система транспозона/транспозазы переносит ген CAR в собственные Т-лимфоциты пациента, отобранные из периферической крови [83, 84]. Модифицированные таким образом лимфоциты получают способность к экспрессии CAR,

затем некоторое время культивируются и возвращаются в организм пациента, где они могут находить клетки опухоли, просто несущие на своей поверхности «запрограммированный» в CAR антиген. Таким образом, с помощью внедренного химерного рецептора преодолевается требование к сохранности механизма презентации антигена в опухолевых клетках, и, теоретически, целью может стать любой поверхностный антиген [85].

Однако «теоретически любой» антиген все же сильно ограничен в реальности и должен сочетать в себе два немаловажных свойства. Во-первых, он должен экспрессироваться на подавляющем большинстве клеток опухоли, чтобы уменьшить вероятность их ускользания от модифицированных лимфоцитов. И, во-вторых, он не должен обнаруживаться на здоровых клетках организма, или по крайней мере обнаруживаться в незначительном количестве или на условно «некритичных» местах, потому что все клетки с целевым антигеном попадают под удар CAR-T лимфоцитов [25]. Под эти требования прекрасно подходит CD19, экспрессирующийся на клетках В-линии, но не на стволовых гематopoэтических клетках, поэтому основной целью для большинства исследований CAR-T стали именно В-клеточные заболевания крови [86]. Учитывая их плохой прогноз, полученная в исследования частота ответа, порядка 70–90%, стала значительным прорывом и подтверждением правомочности данной терапии [87].

Различные поколения CAR-T

С момента первой попытки получить CAR-T в 1989 г. прогресс шагнул вперед, и сейчас существуют уже три поколения данной технологии, активно изучаются так называемые «защищенные» (armoured) CAR-T. Разница между поколениями заключается в строении химерного рецептора, а именно его внутриклеточной части. Так, в первом поколении этот домен состоит только из дзета-цепи комплекса TCR-CD3, продуцирующей достаточный по своей силе для активации лимфоцита «сигнал 1» [88].

Второе поколение в дополнение содержит в этой же структуре костимулирующий агент, например, CD28, который дополнительно увеличивает реакцию клетки на стимуляцию химерного рецептора [89]. Третье поколение содержит уже два костимулирующих элемента, к примеру 4-1BB и CD28 [90].

Защищенные CAR-T содержат дополнительные гены, которые положительно регулируют иммунный ответ на опухолевые клетки и позволяют терапии работать даже в иммуносупрессивном опухолевом микроокружении. Несколько вариантов таких клеток сейчас проходят преклинические исследования

[25]. В одном случае производилось добавление в клетку второго химерного рецептора, состоящего из рецепторного домена PD-1 и внутриклеточной сигнальной части CD28. Из-за этого ингибирующий сигнал PD-1L опухолевых клеток должен восприниматься лимфоцитом в качестве активирующего [91]. Другой вариант — добавление модифицированным клеткам способности к секреции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-2, интерлейкин-15, интерлейкин-12. Таким образом осуществляется прицельная доставка цитокинов в опухоль вместе с Т-лимфоцитами, позволяющая избежать их системных побочных эффектов [92].

Кроме защищенных CAR-T, на настоящий момент разработан и способ, позволяющий в некоторой степени обойти ограничения на характеристики целевого антигена. Для этого модифицированные лимфоциты получили способность к экспрессии второго химерного рецептора, нацеленного на другой антиген, начинающейся при активации первого CAR. В таком случае полная активация киллерной функции произойдет лишь при встрече с опухолевой клеткой, несущей два заранее определенных антигена, что серьезно облегчает задачу выбора этих самых антигенов [93].

Биомаркеры в использовании иммунной терапии

Хоть иммунотерапия и стала заметным прорывом в лечении онкологических заболеваний, но все же она не является панацеей. Ни одна из методик на настоящий момент не продемонстрировала стопроцентной эффективности и не гарантирует пациенту однозначно дополнительные годы жизни. Поэтому важнейшей задачей видится поиск маркеров, позволяющих предсказать эффективность того или другого лекарства и тем самым сберечь время и деньги на заведомо не работающую терапию. На настоящий момент накоплен значительный объем информации о предикторах эффективности наиболее исследованных групп терапий: анти-PD-1 и anti-CTLA4.

Среди потенциальных биомаркеров можно выделить несколько групп. Во-первых, «работающие» на вероятность обнаружения в опухолевых клетках чужеродных антигенов, которые могут распознать Т-клетки. Появление таких антигенов может быть связано с высокой мутационной активностью в опухолевых клетках [94]. Так, для anti-CTLA4-терапии в 2014 г. получила подтверждение гипотеза о связи между мутационной нагрузкой в опухолевых клетках и эффективностью препарата. Таким образом, пациенты с более мутагенными опухолями с большей вероятностью могли эффективно лечиться с помощью ипилиумаба [95].

Связанные с этой группой биомаркеров мутации — нарушения в репаративных системах опухолевых клеток (например, в генах *POLE*, *POLD1* и *MSH2*). Подобные нарушения, конечно, напрямую связаны с мутационной нагрузкой, которая увеличивается в опухолях, несущих мутантные варианты этих генов, в особенности у пациентов, отвечающих на терапию чекпойнт-ингибиторами [96]. Схожую роль, связанную с мутационной нагрузкой и эффективностью анти-PD-1 терапии биомаркера, играют и мутации в *BRCA2*. Не синонимичные однонуклеотидные мутации в данном гене могут в шесть (!) раз увеличивать вероятность ответа на пембролизумаб или ниволумаб [97].

Во-вторых, экспрессия в микроокружении опухоли ингибиторов иммунного ответа, ранее защищавших злокачественные клетки от действия Т-лимфоцитов, может служить и точкой приложения терапии, и, конечно, биомаркером ее эффективности. Хороший пример в данном случае — экспрессия PD-1L, лиганда PD-1, взаимодействие которых приводит к ингибированию функции Т-лимфоцита. В таком случае использование anti-PD-1 антител, блокирующих это взаимодействие, с большей вероятностью принесет пользу пациенту [98].

В-третьих, характеристики Т-клеточной инфильтрации опухоли, такие как плотность и расположение лимфоцитов в опухоли, также могут предсказывать эффективность anti-PD1-терапии. Кроме того, может оказаться важной и клональность этих Т-лимфоцитов, например большое количество клонов с TCR к одному из опухолевых антигенов [99].

С учетом данной информации можно предполагать, что клетки таких опухолей, как меланома и немелкоклеточный рак легких, для которых характерна высокая частота соматических мутаций, презентуют на себе большое число неоантигенов и постоянно подвержены значительному прессингу со стороны иммунной системы [100]. В таком случае вместе со своим микроокружением такие опухоли должны были выработать механизм подавления эффекторных клеток иммунитета, такой как экспрессия PD-1L. И более того, такой механизм будет эффективен против CAR-T и не позволит модифицированным клеткам полноценно функционировать [101].

В обратной ситуации, например острых лимфолейкозов, мутационная нагрузка мала, и для полноценной активации противоопухолевого иммунного цикла может быть недостаточно неоантигенов. В отсутствие достаточного количества эффекторных Т-клеток их опосредованная стимуляция с помощью чекпойнт-ингибиторов будет эффективна. В такой ситуации рациональным выбором будет как раз

CAR-T, которая решает проблему нехватки собственных активных лимфоцитов [25].

Хотя зависимость и была проверена в клинических испытаниях, до сих пор нет однозначного понимания — существует ли какое-либо пороговое значение мутационной нагрузки, позволяющее отделить «респондеров» (т.е. пациентов, которые ответят на терапию) от «нереспондеров», для которых, соответственно, терапия неэффективна. Из-за этого важной остается проблема поиска «драйверных» мутаций для формирования иммунного ответа к продуктам их экспрессии [102].

Многообещающий подход — использование биоинформатических подходов для анализа данных, полученных при секвенировании опухолевого материала. Таким образом, сегодня могут быть определены порядка 10–25 миссенс-мутаций и единичные мутации со сдвигом рамки считывания и мутации сайта сплайсинга для каждого пациента. Продукты этих генов потенциально могут связываться с МНС и презентироваться в качестве неоантигенов, индуцируя иммунную реакцию, что было подтверждено *in vitro* даже для гематологических заболеваний [103]. Полноэкзомное секвенирование позволяет выявить и негативные предикторы лечения, в том числе и целые сигнатуры резистентности, включающие несколько различных генов и механизмов их действия [97]. В дополнение к этому обнаружено и достаточное количество одиночных генов и нарушений в сигнальных каскадах, которые приводят к появлению резистентности к иммунотерапии [104, 105]. Персонализация терапий по выявленным у пациента негативным предикторам позволит избежать назначения неэффективной терапии и сохранить драгоценное время на ту терапию, которая поможет спасти пациента.

Остается открытым и самый интересный вопрос — лечение опухолей, находящихся в промежуточном положении по наличию у них «положительных» и «отрицательных» биомаркеров, будь то мутационная нагрузка или состав опухолевого

микроокружения. Один из возможных подходов — комбинация терапий, находящихся на «полюсах» выраженности маркера. Доклинические исследования подтверждают повышение эффективности при комбинировании CAR-T и чекпойнт-блокады [106]. Впрочем, скорее всего, в этом случае придется иметь дело и с комбинированными побочными эффектами, что может негативно повлиять на применимость такой терапии [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунотерапия онкологических заболеваний за последнее десятилетие доказала свою эффективность во множестве клинических исследований. В данном обзоре мы остановились на наиболее исследуемых сейчас подклассах — CAR-T и чекпойнт-ингибиторы. Но на настоящий момент в различных стадиях клинических испытаний и изучения находятся и другие потенциально прорывные терапии: терапевтические вакцины, онколитические вирусы, иммуномодуляторные малые молекулы [70, 107].

К сожалению, ни одно из этих лекарств, скорее всего, не станет «серебряной пулей» для всего спектра онкологических заболеваний. Для грамотного выбора тактики лечения, способного подарить пациенту дополнительные годы жизни и уберечь от ненужных трат времени и средств на заведомо неработающую терапию, требуются способы предсказания их эффективности, применяемые индивидуально для каждого пациента. Таким образом, ключевой парадигмой развития онкоиммунологии должна стать прецизионная, предсказательная медицина, построенная на сочетании новейших методов молекулярно-генетической диагностики, биоинформатики и клинической медицины. По нашему мнению, только такая комбинация позволит подбирать оптимальное лечение для пациента на основе уникальных свойств его организма, злокачественной опухоли и ее микроокружения.

Литература/References

1. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372 (4):320–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1412082
2. Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Sep 24;373 (13):1270–1. DOI: 10.1056/NEJMc1509660
3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363 (8):711–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466
4. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013 Jul 25;39 (1):1–10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012
5. Kakimi K, Karasaki T, Matsushita H, Sugie T. Advances in personalized cancer immunotherapy. *Breast Cancer*. 2017 Jan;24 (1):16–24. DOI: 10.1007/s12282-016-0688-1
6. Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, Zitvogel L. Immunogenic Cell Death in Cancer Therapy. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:51–72. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-100008
7. Cerundolo V, Hermans IF, Salio M. Dendritic cells: a journey from laboratory to clinic. *Nat Immunol*. 2004 Jan;5 (1):7–10. DOI:

10.1038/ni0104-7

8. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science*. 2015 Apr 3;348 (6230):56–61. DOI: 10.1126/science.aaa8172

9. Franciszkiwicz K, Boissonnas A, Boutet M, Combadière C, Mami-Chouaib F. Role of chemokines and chemokine receptors in shaping the effector phase of the antitumor immune response. *Cancer Res*. 2012 Dec 15;72 (24):6325–32. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2027

10. Franciszkiwicz K, Le Floc'h A, Boutet M, Vergnon I, Schmitt A, Mami-Chouaib F. CD103 or LFA-1 engagement at the immune synapse between cytotoxic T cells and tumor cells promotes maturation and regulates T-cell effector functions. *Cancer Res*. 2013 Jan 15;73 (2):617–28. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2569

11. Corbière V, Chapiro J, Stroobant V, Ma W, Lurquin C, Lethé B, et al., Antigen spreading contributes to MAGE vaccination-induced regression of melanoma metastases. *Cancer Res*. 2011 Feb 15;71 (4):1253–62. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2693

12. Predina J, Eruslanov E, Judy B, Kapoor V, Cheng G, Wang LC, et al. Changes in the local tumor microenvironment in recurrent cancers may explain the failure of vaccines after surgery. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jan 29;110 (5): E415–24. DOI: 10.1073/pnas.1211850110

13. Wang L, Qian J, Lu Y, Li H, Bao H, He D, et al. Immune evasion of mantle cell lymphoma: expression of B7-H1 leads to inhibited T-cell response to and killing of tumor cells. *Haematologica*. 2013 Sep;98 (9):1458–66. DOI: 10.3324/haematol.2012.071340

14. Ferguson TA, Choi J, Green DR. Armed response: how dying cells influence T-cell functions. *Immunol Rev*. 2011 May;241 (1):77–88. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01006.x.

15. Viaud S, Daillère R, Boneca IG, Lepage P, Langella P, Chamailard M, et al. Gut microbiome and anticancer immune response: really hot Sh*t! *Cell Death Differ*. 2015 Feb;22 (2):199–214. DOI: 10.1038/cdd.2014.56

16. Lippitz BE. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2013 May;14 (6): e218–28. DOI: 10.1016/S1470-2045 (12)70582-X

17. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011 Dec 21;480 (7378):480–9. DOI: 10.1038/nature10673

18. So T, Lee SW, Croft M. Tumor Necrosis Factor/Tumor Necrosis Factor Receptor Family Members That Positively Regulate Immunity. *Int J Hematol*. 2006 Jan;83 (1):1–11. DOI: 10.1532/IJH97.05120

19. Riella LV, Paterson AM, Sharpe AH, Chandraker A. Role of the PD-1 Pathway in the Immune Response. *Am J Transplant*. 2012 Oct;12 (10):2575–87. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04224.x

20. Peng W, Liu C, Xu C, Lou Y, Chen J, Yang Y, et al. PD-1 Blockade Enhances T-cell Migration to Tumors by Elevating IFN- Inducible Chemokines. *Cancer Res*. 2012 Oct 15;72 (20):5209–18. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1187

21. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1

(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. 2012 Apr;24 (2):207–12. DOI: 10.1016/j.coi.2011.12.009

22. Greaves P, Gribben JG. The role of B7 family molecules in hematologic malignancy. *Blood*. 2013 Jan 31;121 (5):734–44. DOI: 10.1182/blood-2012-10-385591

23. Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular Pathways: Next-Generation Immunotherapy — Inhibiting Programmed Death-Ligand 1 and Programmed Death-1. *Clin Cancer Res*. 2012 Dec 15;18 (24):6580–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1362

24. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996 Mar 22;271 (5256):1734–6

25. Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, Wolchok JD. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 May;13 (5):273–90. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.25

26. Matheu MP, Othy S, Greenberg ML, Dong TX, Schuijs M, Deswarte K, Hammad H, et al. Imaging regulatory T cell dynamics and CTLA4-mediated suppression of T cell priming. *Nat Commun*. 2015 Feb 5;6:6219. DOI: 10.1038/ncomms7219

27. Ribas A. Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373 (16):1490–2. DOI: 10.1056/NEJM1510079

28. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364 (26):2517–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621

29. Emens LA, Ascierto PA, Darcy PK, Demaria S, Eggermont AMM, Redmond WL, et al., "Cancer immunotherapy: Opportunities and challenges in the rapidly evolving clinical landscape. *Eur J Cancer*. 2017 Aug;81:116–129. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.035.

30. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response With Ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30 (21):2691–7. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.6750

31. Phan GQ, Yang JC, Sherry RM, Hwu P, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jul 8;100 (14):8372–7. DOI: 10.1073/pnas.1533209100

32. Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, Lanfranco AR, Braunstein I, Kobayashi SV, et al. CTLA-4 and PD-1 Receptors Inhibit T-Cell Activation by Distinct Mechanisms. *Mol Cell Biol*. 2005 Nov;25 (21):9543–53. DOI: 10.1128/MCB.25.21.9543-9553.2005

33. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677–704. DOI: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331

34. Hatanishi J, Mandai M, Konishi I. Immune checkpoint inhibition in ovarian cancer. *Int Immunol*. 2016;28(7):339-348. DOI:10.1093/intimm/dxw020

35. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Re-

- nal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015 Nov 5;373 (19):1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665.
36. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Jun 20;33 (18):2004–12. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3708.
37. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Apr 9;387 (10027):1540–50. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15)01281-7
38. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25;372 (26):2521–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1503093
39. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity.* 1995 Nov;3 (5):541–7
40. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity.* 1999 Aug;11 (2):141–51.
41. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jun 28;366 (26):2455–65. DOI: 10.1056/NEJMoa1200694
42. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res.* 2009 Dec 1;15 (23):7412–20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1624
43. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Weber JS, Daud A, Hamid O, et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol.* 2016 May 1;34 (13):1510–7. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.0391.
44. Lohmueller J, Finn OJ. Current modalities in cancer immunotherapy: Immunomodulatory antibodies, CARs and vaccines. Elsevier Inc., 2017.
45. Goldberg MV, Drake CG. LAG-3 in Cancer Immunotherapy. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2011;344:269–78. DOI: 10.1007/82_2010_114
46. US Natl. Libr. Sci. Clin. [online]. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01968109>
47. Andrae S, Piras F, Burdin N, Triebel F. Maturation and activation of dendritic cells induced by lymphocyte activation gene-3 (CD223). *J Immunol.* 2002 Apr 15;168 (8):3874–80
48. Brignone C, Escudier B, Grygar C, Marcu M, Triebel F. A Phase I Pharmacokinetic and Biological Correlative Study of IMP321, a Novel MHC Class II Agonist, in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2009 Oct 1;15 (19):6225–31. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0068
49. Jin H-T, Anderson AC, Tan WG, West EE, Ha SJ, Araki K, et al. Cooperation of Tim-3 and PD-1 in CD8 T-cell exhaustion during chronic viral infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Aug 17;107 (33):14733–8. DOI: 10.1073/pnas.1009731107
50. US Natl. Libr. Sci. Clin. [online]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02817633>
51. US Natl. Libr. Sci. Clin. [online]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02671955>
52. Vinay DS, Kwon BS. 4-1BB (CD137), an inducible costimulatory receptor, as a specific target for cancer therapy. *BMB Rep.* 2014 Mar;47 (3):122–9
53. Weigelin B, Bolaños E, Rodríguez-ruiz ME, Martínez-forero I, Friedl P, Melero I. Anti-CD137 monoclonal antibodies and adoptive T cell therapy: a perfect marriage? *Cancer Immunol Immunother.* 2016 May;65 (5):493–7. DOI: 10.1007/s00262-016-1818-5
54. Uno T, Takeda K, Kojima Y, Yoshizawa H, Akiba H, Mittler RS, et al. Eradication of established tumors in mice by a combination antibody-based therapy. *Nat Med.* 2006 Jun;12 (6):693–8. Epub 2006 May 7. DOI: 10.1038/nm1405
55. Curran MA, Kim M, Montalvo W, Al-Shamkhani A, Allison JP. Combination CTLA-4 Blockade and 4-1BB Activation Enhances Tumor Rejection by Increasing T-Cell Infiltration, Proliferation, and Cytokine Production. *PLoS One.* 2011 Apr 29;6 (4): e19499. DOI: 10.1371/journal.pone.0019499
56. Molckovsky A, Siu LL. First-in-class, first-in-human phase I results of targeted agents: highlights of the 2008 American society of clinical oncology meeting. *J Hematol Oncol.* 2008 Oct 29;1:20. DOI: 10.1186/1756-8722-1-20
57. Baumann R, Yousefi S, Simon D, Russmann S, Mueller C, Simon H-U. Functional expression of CD134 by neutrophils. *Eur J Immunol.* 2004 Aug;34 (8):2268–75. DOI: 10.1002/eji.200424863
58. Hirschhorn-Cymerman D, Rizzuto GA, Merghoub T, Cohen AD, Avogadri F, Lesokhin AM, et al. OX40 engagement and chemotherapy combination provides potent antitumor immunity with concomitant regulatory T cell apoptosis. *J Exp Med.* 2009 May 11;206 (5):1103–16. DOI: 10.1084/jem.20082205
59. Pan P-Y, Zang Y, Weber K, Meseck ML, Chen SH. OX40 ligation enhances primary and memory cytotoxic T lymphocyte responses in an immunotherapy for hepatic colon metastases. *Mol Ther.* 2002 Oct;6 (4):528–36
60. Curti BD, Kovacs-Bankowski M, Morris N, Walker E, Chisholm L, Floyd K, et al. OX40 is a potent immune-stimulating target in late-stage cancer patients. *Cancer Res.* 2013 Dec 15;73 (24):7189–7198. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4174
61. US Natl. Libr. Sci. Clin. [online]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01303705>
62. Thomas LJ, He L-Z, Marsh H, Keler T. Targeting human CD27 with an agonist antibody stimulates T-cell activation and antitumor immunity. *Oncoimmunology.* 2014 Jan 1;3 (1): e27255.
63. US Natl. Libr. Sci. Clin. [online]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01460134>
64. Carthon BC, Wolchok JD, Yuan J, Kamat A, Ng Tang DS, Sun

- J, et al. Preoperative CTLA-4 Blockade: Tolerability and Immune Monitoring in the Setting of a Presurgical Clinical Trial. *Clin Cancer Res.* 2010 May 15;16 (10):2861–71. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0569.
65. US Natl. Libr. Sci. Clin. [online]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02520791>
66. Novartis CAR-T cell therapy CTL019 unanimously (10–0) recommended for approval by FDA advisory committee to treat pediatric, young adult r/r B-cell ALL. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-car-t-cell-therapy-ctl019-unanimously-10-0-recommended-approval-fda> [online].
67. Gilham DE, Anderson J, Bridgeman JS, Hawkins RE, Exley MA, Stauss H, et al. Adoptive T-cell therapy for cancer in the United Kingdom: a review of activity for the British Society of Gene and Cell Therapy annual meeting 2015. *Hum Gene Ther.* 2015 May;26 (5):276–85. DOI: 10.1089/hum.2015.024
68. Besser MJ, Shapira-Frommer R, Itzhaki O, Treves AJ, Zippel DB, Levy D, et al. Adoptive Transfer of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Patients with Metastatic Melanoma: Intent-to-Treat Analysis and Efficacy after Failure to Prior Immunotherapies. *Clin Cancer Res.* 2013 Sep 1;19 (17):4792–800. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0380
69. Gattinoni L, Finkelstein SE, Klebanoff CA, Antony PA, Palmer DC, Spiess PJ, et al. Removal of homeostatic cytokine sinks by lymphodepletion enhances the efficacy of adoptively transferred tumor-specific CD8 + T cells. *J Exp Med.* 2005 Oct 3;202 (7):907–12. DOI: 10.1084/jem.20050732
70. Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC Med.* 2016 May 5;14:73. DOI: 10.1186/s12916-016-0623-5
71. Morgan RA, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive Cell Therapy. *Cancer J.* 2010 Jul-Aug;16 (4):336–41. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181eb3879
72. Whilding LM, Maher J. CAR T-cell immunotherapy: The path from the by-road to the freeway? *Mol Oncol.* 2015 Dec;9 (10):1994–2018. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.10.012
73. Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler DG. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 Jan 15;90 (2):720–4.
74. Kershaw MH, Westwood JA, Parker LL, Wang G, Eshhar Z, Mavroukakis SA, et al. A phase I study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2006 Oct 15;12 (20 Pt 1):6106–15. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1183
75. Maus MV, Haas AR, Beatty GL, Albelda SM, Levine BL, Liu X, et al. T Cells Expressing Chimeric Antigen Receptors Can Cause Anaphylaxis in Humans. *Cancer Immunol Res.* 2013 Jul;1 (1):26–31. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0006
76. Adusumilli PS, Cherkassky L, Villena-Vargas J, Colovos C, Servais E, Plotkin J, et al. Regional delivery of mesothelin-targeted CAR T cell therapy generates potent and long-lasting CD4-dependent tumor immunity. *Sci Transl Med.* 2014 Nov 5;6 (261):261ra151. DOI: 10.1126/scitranslmed.3010162
77. Johnson LA, Scholler J, Ohkuri T, Kosaka A, Patel PR, McGettigan SE, et al. Rational development and characterization of humanized anti-EGFR variant III chimeric antigen receptor T cells for glioblastoma. *Sci Transl Med.* 2015 Feb 18;7 (275):275ra22. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa4963
78. Sun M, Shi H, Liu C, Liu J, Liu X, Sun Y. Construction and evaluation of a novel humanized HER2-specific chimeric receptor. *Breast Cancer Res.* 2014 Jun 11;16 (3): R61. DOI: 10.1186/bcr3674.
79. Wilkie S, Picco G, Foster J, Davies DM, Julien S, Cooper L, et al. Retargeting of human T cells to tumor-associated MUC1: the evolution of a chimeric antigen receptor. *J Immunol.* 2008 Apr 1;180 (7):4901–9.
80. Guest RD, Hawkins RE, Kirillova N, Cheadle EJ, Arnold J, O'Neill A, et al. The role of extracellular spacer regions in the optimal design of chimeric immune receptors: evaluation of four different scFvs and antigens. *J Immunother.* 2005 May-Jun;28 (3):203–11
81. Bridgeman JS, Hawkins RE, Bagley S, Blaylock M, Holland M, Gilham DE. The Optimal Antigen Response of Chimeric Antigen Receptors Harboring the CD3 Transmembrane Domain Is Dependent upon Incorporation of the Receptor into the Endogenous TCR/CD3 Complex. *J Immunol.* 2010 Jun 15;184 (12):6938–49. DOI: 10.4049/jimmunol.0901766
82. Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity (chimeric genes/antibody variable region). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989 Dec;86 (24):10024–8.
83. Singh H, Huls H, Kebriaei P, Cooper LJ. A new approach to gene therapy using Sleeping Beauty to genetically modify clinical-grade T cells to target CD19. *Immunol Rev.* 2014 Jan;257 (1):181–90. DOI: 10.1111/imr.12137.
84. Tumaini B, Lee DW, Lin T, Castiello L, Stroncek DF, Mackall C, et al. Simplified process for the production of anti-CD19-CAR-engineered T cells. *Cytotherapy.* 2013 Nov;15 (11):1406–15. DOI: 10.1016/j.jcyt.2013.06.003
85. Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989 Dec;86 (24):10024–8.
86. Stambrook PJ, Maher J, Farzaneh F. Cancer Immunotherapy: Whence and Whither. *Mol Cancer Res.* 2017 Jun;15 (6):635–650. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0427
87. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, et al. Efficacy and Toxicity Management of 19–28z CAR T Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Sci Transl Med.* 2014 Feb 19;6 (224):224ra25. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008226
88. Irving BA, Weiss A. The cytoplasmic domain of the T cell receptor zeta chain is sufficient to couple to receptor-associated signal transduction pathways. *Cell.* 1991 Mar 8;64 (5):891–901.
89. Maher J, Brentjens RJ, Gunset G, Riviere I, Sadelain M. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCR/CD28 receptor. *Nat Biotechnol.* 2002 Jan;20 (1):70–5. DOI: 10.1038/nbt0102-70

90. Zhong X.-S, Matsushita M, Plotkin J, Riviere I, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptors Combining 4–1BB and CD28 Signaling Domains Augment PI3kinase/AKT/Bcl-XL Activation and CD8+ T Cell-mediated Tumor Eradication. *Mol Ther.* 2010 Feb;18 (2):413–20. DOI: 10.1038/mt.2009.210
91. Kobold S, Grassmann S, Chaloupka M, Lampert C, Wenk S, Kraus F, et al. Impact of a New Fusion Receptor on PD-1–Mediated Immunosuppression in Adoptive T Cell Therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Jun 23;107 (8). pii: djv146. DOI: 10.1093/jnci/djv146
92. Pegram HJ, Purdon TJ, van Leeuwen DG, Curran KJ, Giralt SA, Barker JN, et al. IL-12-secreting CD19-targeted cord blood-derived T cells for the immunotherapy of B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2015 Feb;29 (2):415–22. DOI: 10.1038/leu.2014.215
93. Roybal KT, Rupp LJ, Morsut L, Walker WJ, McNally KA, Park JS, Lim WA. Precision Tumor Recognition by T Cells With Combinatorial Antigen-Sensing Circuits. *Cell.* 2016 Feb 11;164 (4):770–9. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.011
94. Schumacher TN, Kesmir C, van Buuren MM. Biomarkers in Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell.* 2015 Jan 12;27 (1):12–4. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.12.004
95. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, et al. Genetic Basis for Clinical Response to CTLA-4 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med.* 2014 Dec 4;371 (23):2189–2199. DOI: 10.1056/NEJMoa1406498.
96. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015 Apr 3;348 (6230):124–8. DOI: 10.1126/science.aaa1348
97. Hugo W, Zaretsky JM, Sun L, Song C, Moreno BH, Hu-Lieskovan S, et al. Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma. *Cell.* 2017 Jan 26;168 (3):542. DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.010
98. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 2014 Nov 27;515 (7528):563–7. DOI: 10.1038/nature14011
99. Tumei PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014 Nov 27;515 (7528):568–71. DOI: 10.1038/nature13954
100. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 2013;500(7463):415–421. DOI:10.1038/nature12477..
101. Moon EK, Wang LC, Dolfi DV, Wilson CB, Ranganathan R, Sun J, et al. Multifactorial T-cell Hypofunction That Is Reversible Can Limit the Efficacy of Chimeric Antigen Receptor-Transduced Human T cells in Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2014 Aug 15;20 (16):4262–73. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR-13–2627
102. Mouw KW, Goldberg MS, Konstantinopoulos PA, D’Andrea AD. DNA Damage and Repair Biomarkers of Immunotherapy Response. *Cancer Discov.* 2017 Jul;7 (7):675–693. DOI: 10.1158/2159–8290
103. Rajasagi M, Shukla SA, Fritsch EF, Keskin DB, DeLuca D, Carmona E, et al. Systematic identification of personal tumor-specific neoantigens in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2014 Jul 17;124 (3):453–62. DOI: 10.1182/blood-2014-04–567933
104. Peng W, Chen JQ, Liu C, Malu S, Creasy C, Tetzlaff MT, et al. Loss of PTEN Promotes Resistance to T Cell-Mediated Immunotherapy. *Cancer Discov.* 2016 Feb;6 (2):202–16. DOI: 10.1158/2159–8290.CD-15–0283
105. Spranger S, Bao R, Gajewski TF. Melanoma-intrinsic β -catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature.* 2015 Jul 9;523 (7559):231–5. DOI: 10.1038/nature14404
106. John LB, Devaud C, Duong CP, Yong CS, Beavis PA, Haynes NM, et al. Anti-PD-1 Antibody Therapy Potently Enhances the Eradication of Established Tumors By Gene-Modified T Cells. *Clin Cancer Res.* 2013 Oct 15;19 (20):5636–46. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR-13–0458
107. Stafford JH, Hirai T, Deng L, Chernikova SB, Urata K, West BL, Brown JM. Colony stimulating factor 1 receptor inhibition delays recurrence of glioblastoma after radiation by altering myeloid cell recruitment and polarization. *Neuro Oncol.* 2016 Jun;18 (6):797–806. DOI: 10.1093/neuonc/nov272

Информация об авторах:

Царев Иван Леонидович, клинический ординатор кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Мелерзанов Александр Викторович, к.м.н, декан факультета биологической и медицинской физики ФГАУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)»

Information about authors:

Ivan L. Tsarev, clinical resident at Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, IPE I. Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of health of Russia (Sechenov University)

Aleksandr V. Melerzanov, PhD, Dean of the faculty of biological and medical physics, Moscow Institute of Physics and Technology (State University)



УСКОРЕННЫЕ РЕЖИМЫ АДЪЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.В.Афонин, Ю.А.Рагулин, И.А.Гулидов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 249031, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10

Резюме

Лечение рака молочной железы (РМЖ) является сложной мультидисциплинарной проблемой. Зачастую обязательным компонентом лечения больных РМЖ является лучевая терапия. Многочисленными крупными рандомизированными исследованиями доказана эффективность адъювантной лучевой терапии как в стандартном режиме фракционирования в разовой очаговой дозе 2 Гр до суммарной очаговой дозы 50 Гр за 25 фракций, так и в режимах гипофракционирования, использующих лучевое воздействие в большей суточной дозе с уменьшением общего времени лечения. В представленном обзоре обобщены данные наиболее крупных исследований по изучению режимов гипофракционирования послеоперационной лучевой терапии РМЖ. Большинство работ, сравнивающих стандартный режим фракционирования послеоперационной лучевой терапии с режимами гипофракционирования, продемонстрировали сопоставимые результаты по основным онкологическим показателям при сходной переносимости, частоте осложнений и хороших косметических результатах. Также показана экономическая целесообразность применения ускоренных режимов в повседневной практике. Несмотря на то что лучевая терапия в режиме гипофракционирования стала уже стандартом лечения и рекомендуется к применению крупнейшими европейскими и американскими онкологическими ассоциациями, показания к ее проведению, критерии отбора в исследования и диапазон рекомендуемых разовых очаговых доз отличаются. Полученные результаты не дают возможности уверенно судить о преимуществе того или иного режима. Необходимо определить факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза, уточнить показания к использованию различных методик лучевой терапии. Поэтому вопросы об оптимальном режиме гипофракционирования адъювантной лучевой терапии, сроках ее начала и критериях отбора больных для данного вида терапии в составе комплексного лечения РМЖ пока до конца не решены. Также открытым является выбор оптимальных разовых и суммарных доз облучения, его сочетание с лекарственной терапией.

Ключевые слова:

рак молочной железы, гипофракционирование, лучевая терапия, общая выживаемость, локальные рецидивы, косметические результаты, лучевые повреждения

Оформление ссылки для цитирования статьи

Афонин Г.В., Рагулин Ю.А., Гулидов И.А. Ускоренные режимы адъювантной лучевой терапии в лечении рака молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(3): 66-74. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-6

Для корреспонденции

Рагулин Юрий Александрович, к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Адрес: 249031, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10, E-mail: yuri.ragulin@mail.ru, ORCID <http://orcid.org/0000-0001-5352-9248>

Информация о финансировании. Работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России за 2015–2016 гг. и первую половину 2017 г., промежуточные итоги выполнения которых отражены в обобщающей публикации [23].

Конфликт интересов. Г.В.Афонин, Ю.А.Рагулин, И.А.Гулидов декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила 21.07.2017 г., принята к печати 04.09.2017 г.



ACCELERATED REGIMENS OF ADJUVANT RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER

G.V.Afonin, Yu.A.Ragulin, I.A.Gulidov

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 10 Marshala Zhukova str., Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russia

Abstract

Treatment of breast cancer (BC) is a complex multidisciplinary problem. Often, radiation therapy is an obligatory component of treatment of breast cancer patients. Numerous large randomized trials have proved the efficacy of adjuvant radiotherapy in both the standard fractionation regimen in a single focal dose of 2 Gy to a total focal dose of 50 Gy for 25 fractions and in modes of hypofractionation using radiation exposure at a larger daily dose with a reduction in the total treatment time. The presented review summarizes the data of the largest studies on the modes of hypofractionation of postoperative radiotherapy for breast cancer. Most of the studies comparing the standard mode of fractionation of postoperative radiotherapy with the modes of hypofractionation showed comparable results for the main oncological parameters with similar tolerability, frequency of complications and good cosmetic results. It also shows the economic feasibility of applying accelerated regimes in everyday practice. Despite the fact that radiotherapy in the mode of hypofractionation has already become the standard of treatment and is recommended for use by the largest European and American cancer associations, indications for its conduct, the criteria for selection in the studies and the range of recommended single focal doses differ. The obtained results do not give an opportunity to confidently judge the advantage of one or another regime. It is necessary to determine the factors of a favorable and unfavorable prognosis, to clarify the indications for the use of various radiotherapy techniques. Therefore, questions about the optimal mode of hypo-fractionation of adjuvant radiotherapy, the timing of its initiation and the criteria for selecting patients for this type of therapy as part of the comprehensive treatment of breast cancer have not yet been fully resolved. Also open is the choice of optimal single and total doses of radiation, its combination with drug therapy.

Keywords:

breast cancer, hypofractionation, radiation therapy, overall survival, local recurrence, cosmetic results, radiation damage

For citation

Afonin G.V., Ragulin Yu.A., Gulidov I.A. Accelerated regimens of adjuvant radiotherapy in the treatment of breast cancer. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(3): 66–74. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-6

For correspondence

Yuri A. Ragulin, PhD, Head of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Thoracic Diseases, A Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 10 Marshala Zhukova str., Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russia, E-mail: yuri.ragulin@mail.ru, ORCID <http://orcid.org/0000-0001-5352-9248>

Information about funding. The work was carried out in the framework of fulfilling the state task of the A Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation for 2015–2016 and the first half of 2017, the interim results of which are reflected in the summarizing publication [23].

Conflict of interest. G.V.Afonin, Yu.A.Ragulin, I.A.Gulidov declare absence of obvious and potential conflicts of interests connected with the publication of this article.

The article was received 21.07.2017, accepted for publication 04.09.2017

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции в структуре онкопатологии у женщин как в мире, так и в России. За 2015 г. в РФ было зарегистрировано 66 366 новых случаев заболевания. Более 18% пациентов, состоящих на учете в онкологических учреждениях страны, страдают данной патологией. 67,8% больных с впервые выявленным РМЖ получили радикальное лечение [1]. У многих пациенток неотъемлемым компонентом лечения РМЖ является послеоперационная лучевая терапия, применяемая как после органосохраняющих операций, так и после радикальных мастэктомий. Постоянно проводятся крупные рандомизированные исследования, разрабатываются стандарты комбинированного и комплексного лечения РМЖ с включением в схемы лечения адъювантной лучевой терапии. При этом актуальной остается проблема выбора режима фракционирования лучевой терапии, поскольку в настоящее время активно используются режимы гипофракционирования. Также принципиальными моментами являются выбор зон облучения, определение оптимальных сроков начала послеоперационной лучевой терапии, ее возможное сочетание с системной терапией, эффективность и безопасность.

Стандартной методикой у больных РМЖ является конвенциональное облучение в разовой очаговой дозе (РОД) — 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) — 50 Гр за 25 фракций, эффективность и безопасность которого после хирургического лечения доказана результатами крупных рандомизированных исследований. Так, данные метаанализа EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) свидетельствуют о том, что проведенная лучевая терапия после радикальной мастэктомии в группе пациенток с пораженными лимфатическими узлами (от одного до трех) снижает вероятность рецидива и смертность даже у пациенток, которым проводилась системная терапия. Результаты других метаанализов показывают, что при проведении адъювантной лучевой терапии после радикальных мастэктомий и органосохраняющих операций достоверно уменьшается риск развития местного рецидива и снижается смертность [2–3]. Но, несмотря на доказанную эффективность лучевой терапии в данном режиме фракционирования, непрерывно ведется поиск новых, альтернативных режимов облучения, более удобных, эффективных и в то же время безопасных.

В отечественной и зарубежной литературе описаны различные режимы послеоперационной лучевой терапии. Многие исследователи отдают предпочтение методикам гипофракционирования, которые подразумевают под собой лучевое воз-

действие в большей суточной дозе и уменьшение общего времени лучевого лечения по сравнению с конвенциональным облучением. К преимуществам гипофракционирования в повседневной практике относятся: удобство для пациента, сокращение сроков проводимого лечения, уменьшение затрат клиники, снижение нагрузки на персонал и аппаратуру, увеличение пропускной способности и оборота койки [4]. Сокращение длительности проводимого лечения при применении методики гипофракционирования ассоциируется с лучшим соблюдением пациентом предписанного графика лучевой терапии по сравнению со стандартным режимом [5]. В свою очередь, несоблюдение режима послеоперационного облучения ухудшает результаты проводимого лечения. Перерыв в лечении больше чем на одну неделю ухудшает показатели локального контроля и общей выживаемости [6]. Безусловно, в реалиях современной жизни немаловажна экономическая сторона вопроса. При этом новая методика как минимум должна демонстрировать эквивалентные показатели общей, безрецидивной выживаемости, быть сопоставима по локорегиональному контролю (таблица 1).

В первую очередь, необходимо оценить различные режимы по основным онкологическим параметрам эффективности лечения. В зарубежных публикациях показано, что гипофракционирование не уступает по показателям локального контроля и общей выживаемости конвенциональному облучению при низком уровне осложнений и хороших косметических результатах. Проанализировав крупные рандомизированные исследования, направленные на изучение методик гипофракционирования послеоперационной лучевой терапии, эксперты ASTRO решили поддержать использование методики 42,5 Гр за 16 фракций для пациенток с ранними стадиями РМЖ, которые отвечают определенным критериям (возраст пациентов старше 50 лет, стадия заболевания pT1–2N0, не получавшие химиотерапию, колебание дозы в пределах молочной железы $\pm 7\%$; исключение сердца из зоны облучения) [7].

Одним из основных исследований по изучению режима гипофракционирования послеоперационной лучевой терапии является работа канадских авторов. Всего включены 1234 больных инвазивным РМЖ pT1–2N0M0, получивших органосохраняющее хирургическое лечение с обязательной подмышечной лимфодиссекцией. Пациентки были стратифицированы по возрасту (<50 лет и ≥ 50 лет), размеру опухоли (≤ 2 см или > 2 см), проведенной систематической адъювантной терапии. Стандартную лучевую терапию в СОД 50 Гр за 25 фракций в течение 5 нед получили 612 больных. Лучевую терапию

в режиме гипофракционирования дозы облучения до СОД 42,5 Гр за 16 фракций в течение 3 нед — 622 больных. Облучение проводилось с двух противоположных тангенциальных полей. Не облучались региональные лимфоколлекторы, не применялось дополнительное облучение ложа опухоли, 75,3% составили женщины старше 50 лет, 73,9% опухолей оказались эстрогенположительными. Результаты долгосрочного наблюдения (10 лет) показали, что частота местных рецидивов составила 6,7% в контрольной группе по сравнению с 6,2% в исследуемой группе. Показатели выживаемости были сходны в обеих группах ($p = 0,79$). За период десятилетнего наблюдения кожных осложнений не отмечено у 70,5% женщин в контрольной группе по сравнению с 66,8% женщин в исследуемой группе. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что режим гипофракционирования может быть методом выбора в адьювантном лечении ранних стадий РМЖ после органосохраняющих операций. Данная методика позволяет добиться показателей общей и безрецидивной выживаемости, не уступающих стандартному фракционированию при сопоставимых побочных эффектах и косметических результатах [8].

В исследование британских авторов, являющееся пилотным и предшествующим исследованию START, вошли 1410 больных РМЖ pT1–3N0–1M0,

перенесших органосохраняющие операции. В отличие от канадского исследования в данной работе пациентки были рандомизированы на три группы. Проводилось сравнение послеоперационного облучения в режимах: 1) гипофракционирования 42,9 Гр за 13 фракций по 3,3 Гр; 2) 39 Гр за 13 фракций по 3 Гр; 3) стандартного режима облучения. Обращает на себя внимание то, что в 75% случаев применялось дополнительное облучение ложа опухоли 14 Гр за 7 фракций. В результате проведенного статистического анализа достоверных различий в локальном контроле между конвенциональным режимом фракционирования и режимами гипофракционирования выявлено не было. Однако при дальнейшем сравнении ускоренных режимов между собой показано преимущество режима с укрупненной РОД в 3,3 Гр до СОД 42,9 Гр. Все режимы оказались сопоставимы по косметическим результатам [9].

Программа START, проведенная в Великобритании, реализована в двух рандомизированных контролируемых исследованиях. UK-TART Trial A (включены 2236 больных, сравнивались режимы: 41,6 Гр за 13 фракций по 3,2 Гр и 39,0 Гр за 13 фракций по 3 Гр со стандартным режимом фракционирования) и UK-TART Trial B (2215 больных, сравнение гипофракционного режима 40 Гр за 15 фракций в течение 3 нед с традиционным режимом 50 Гр

Таблица 1. Отдаленные результаты послеоперационной лучевой терапии в режиме гипофракционирования
Table 1. Long-term results of postoperative radiation therapy in the mode of hypofractionation

Автор, год	Режимы фракционирования	Стадия заболевания	n	Локальный рецидив, %		Общая выживаемость	
				5 лет	10 лет	5-летняя	10-летняя
Owen J.R. et al., 2006 [9]	50 Гр, 25 фракций по 2 Гр	I–IIA	470	7,9	12,1	–	–
	42,9 Гр, 13 фракций по 3,3 Гр		466	7,1	9,6	–	–
	39 Гр, 13 фракций по 3 Гр		474	9,1	14,8	–	–
Whelan T.J. et al., 2010 [8]	50 Гр, 25 фракций по 2 Гр	I–IIA	612	3,2	6,7	91,7	84,4%
	42,5 Гр, 16 фракций		622	2,8	6,2	92,3	84,6%
Haviland J.S. et al., 2013 START A [10]	50 Гр, 25 фракций по 2 Гр	I–IIIA	749	3,2	6,7	88,8	80,2
	41,6 Гр, 13 фракций по 3,2 Гр		737	3,2	5,6	88,1	81,6
	39 Гр, 13 фракций по 3 Гр		750	4,6	8,1	88,7	79,7
Haviland J.S. et al., 2013 START B [10]	50 Гр, 25 фракций по 2 Гр	I–IIIA	1105	3,3	5,2	87,5	80,8
	40 Гр, 15 фракций по 2,67 Гр		1110	1,9	3,8	90,4	84,1
Гладилина И.А. и соавт., 2016 [17]	50 Гр, 25 фракций по 2 Гр	I–IIA	91	3,3	–	97,8	–
	39 Гр, 13 фракций по 3 Гр		112	0	–	99,09	–
Shelley W. et al., 2000 [22]	40 Гр, 16 фракций по 2,5 Гр		294	–	–	87,8	–

за 5 нед). Полученные результаты в исследовании START A продемонстрировали отсутствие различий в показателях частоты регионального рецидива за 10 лет в подгруппах при менее выраженных лучевых реакциях у пациентов, получивших СОД 39 Гр. В исследовании В отмечено отсутствие статистически значимых различий в частоте местных рецидивов при меньших лучевых осложнениях в подгруппе пациентов, получивших СОД 40 Гр [10].

Во всех вышеописанных исследованиях авторы показывают сопоставимые результаты по показателям локального контроля и поздних лучевых повреждений. Однако в большинстве из них применялось дополнительное облучение ложа опухоли, и его влияние на основные показатели никак не интерпретировано. Также обращает на себя внимание средний возраст больных, включенных в исследование. В большинстве случаев это женщины старше 50 лет, хотя РМЖ у пациенток молодого возраста свойственно более агрессивное течение. Из пилотного исследования START были исключены больные, которым планировалась одномоментная реконструкция молочной железы, что, при современных тенденциях к органосохраняющему лечению, требует учета фактора возраста. В исследование канадских коллег не вошли пациентки с большим объемом молочной железы. Остались открытыми вопросы о месте системного лечения, сроках его проведения, оптимальных схемах и влиянии его на усиление токсичности от проводимого комбинированного лечения.

Относительно недавно вышла очередная статья авторов исследования START. Если раньше все статистические данные указывали на сопоставимость основных онкологических показателей в сравниваемых группах, то теперь результаты анализа и математического моделирования показали, что удлинение общего времени лечения негативно влияет на местный контроль над раком после проведенной адъювантной лучевой терапии. Комбинированный анализ исследований START выявил, что 0,6 Гр в день «теряется» за счет пролиферации опухолевых клеток [11]. Но в погоне за улучшением онкологических показателей нельзя забывать о нарастающей токсичности при интенсификации курса лучевой терапии и об ухудшении качества жизни пациенток.

Сотрудники M. D. Anderson Cancer Center представили результаты своих исследований режима гипофракционирования. Токсичность оценивалась по NCI CTC v4.0 еженедельно в процессе лечения и после его завершения через 6 мес. Рандомизированы 287 пациентов, из которых 138 получили лучевую терапию в режиме гипофракционирования

(42,56 Гр за 16 фракций + дополнительное облучение ложа опухоли 10–12,5 Гр за 4–5 фракций). В контрольной группе было 149 пациентов, пролеченных по схеме 50 Гр за 25 фракций + дополнительное облучение ложа опухоли 10–14 Гр за 5–7 фракций. После статистической обработки данных исследования были получены следующие результаты: применение лучевой терапии в режиме гипофракционирования привело к значительно меньшему числу лучевых реакций по сравнению со стандартным режимом облучения. Общие показатели острой токсичности степени ≥ 2 и ≥ 3 были ниже при применении режима гипофракционирования по сравнению с конвенциональным режимом (47% против 78%, $p < 0,001$ и 0% против 5%, $p = 0,007$ соответственно). У 271 из 287 пациенток (94%) через 6 мес была оценена токсичность. У пациенток, рандомизированных в группу гипофракционирования, реже наблюдалась токсичность степени ≥ 2 по сравнению с конвенциональным режимом (0% против 6%). Все остальные степени токсичности были сопоставимы между двумя группами лечения. Важным аспектом данного исследования явилась оценка качества жизни пациенток. До начала облучения 99,7% пациенток заполнили опросники FACT-B. При последующей оценке через 6 мес не было различий в общем балле ($p = 0,20$), функциональном благополучии ($p = 0,10$) или проблемах, обусловленных РМЖ ($p = 0,82$). Наблюдалась тенденция к улучшению физического благополучия у пациенток, включенных в группу гипофракционирования (средний балл 25,5 против 24,7, $p = 0,06$), хотя не было выявлено значимых отличий от исходных показателей до включения в исследование ($p = 0,46$) [12].

M. I. Koukourakis с соавт. опубликовали 2,5-летний опыт успешного использования курса облучения РОД 3,5 Гр за 10 фракций с применением подкожных инъекций амифостина при удовлетворительных показателях безопасности. Полученные результаты были таковы: 92 пациентам (13%) прекратили введение амифостина из-за развившейся лихорадки и сыпи, острая токсичность 2-й степени развилась у 6,5% пациентов, получавших 1000 мг амифостина по сравнению с 46,6% у остальных ($p < 0,0001$). Частота поздних осложнений 2-й степени была менее выражена в группе высоких доз амифостина (3,2% против 6,6%, $p = \text{NS}$). Легочный фиброз 1-й степени был нечастым (3,3%). Данная работа указывает на возможность улучшения качества проводимой адъювантной лучевой терапии при применении радиомодификаторов у больных РМЖ [13].

В исследовании K. Karasawa с соавт. оценивались эффективность и безопасность режима 43,2 Гр за 16 фракций в течение 3,2 нед, а также boost

на ложе опухоли 8,1 Гр в 3 фракциях в течение 3 дней при положительном хирургическом крае резекции или <5 мм от чистого края резекции по сравнению со стандартной методикой фракционирования 50 Гр за 25 фракций в течение 5 нед с дополнительным облучением 6 Гр в 3 фракциях в течение 3 дней для случаев с отрицательным краем резекции, 10 Гр за 5 фракций в течение 5 дней для случаев с положительным краем резекции или 5 мм от чистого края резекции, или 16 Гр за 8 фракций в течение 1,4 нед в случае положительного края резекции. В данное рандомизированное исследование включены 734 больных раком РМЖ стадий 0–II. За период наблюдения 27 мес острые побочные эффекты, такие как кожные реакции 2-й степени по (СТСАЕв 3.0) в группе лучевой терапии по методике гиподифракционирования составили 3,3% по сравнению с 13,5% в контрольной группе. По 2 местных рецидива наблюдалось в каждой группе, а регионарные рецидивы в лимфоколлекторы наблюдались в исследуемой группе — в 1 случае и в контрольной — в 2 случаях. Проанализирована и экономическая составляющая и выявлено, что продолжительность лечения и затраты на него были почти на одну треть ниже в исследуемой группе. По результатам данного исследования авторы сделали выводы о том, что методика гиподифракционирования превосходит стандартную с точки зрения острых кожных реакций и удобства проведения при сопоставимых количествах рецидивов [14].

Isabel Linares с соавт. приводят данные по изучению послеоперационной лучевой терапии в режиме гиподифракционирования до СОД 42,4 Гр за 16 фракций с дополнительным облучением ложа опухоли, которые свидетельствуют о безопасности и эффективности метода с хорошими косметическими результатами и более низкой токсичностью по сравнению со стандартным режимом фракционирования [15].

Еще одним крупным проспективным исследованием, доказывающим безопасность режима гиподифракционирования дозы, а именно низких показателей ранней токсичности, является работа американских ученых. В ней R. Jagsi с соавт. достоверно доказали, что данная методика уменьшает риск развития лучевых дерматитов ≥ 2 степени и боли в облучаемой молочной железе [16]. Это исследование подтвердило устойчивое мнение о безопасности ускоренных режимов.

Отечественные авторы также изучали адъювантную лучевую терапию в режиме гиподифракционирования. Сотрудники РОНЦ им. Н.Н. Блохина включили в свое исследование 203 больных РМЖ I–IIA стадии. Лучевую терапию в гиподифракционирован-

ном ускоренном режиме (РОД 3 Гр 5 раз в неделю, 13 фракций, СОД 39 Гр) получили 112 больных. Контрольная группа — стандартную лучевую терапию в СОД 50 Гр за 25 фракций. При периоде наблюдения 5 лет различия в общей и безрецидивной выживаемости статистически не значимы. Но при сроке наблюдения в 6 лет различия в показателях общей и безрецидивной выживаемости становятся более выраженными: 99,09% и 97,90% при гиподифракционировании по сравнению с 70,4% и 71,3% при стандартном режиме. Также отмечено достоверное снижение частоты поздних лучевых повреждений нормальных тканей при применении методики гиподифракционирования дозы. Статистически значимых различий в частоте возникновения лучевых пневмонитов 1-й степени выявить не удалось [17].

Еще одним вопросом, интересующим специалистов, является возможность облучения регионарных лимфоколлекторов. Так, например, в крупном проспективном рандомизированном исследовании EORTC было выявлено, что у пациентов с I–III стадиями заболевания облучение регионарных лимфоколлекторов и грудной стенки в конвенциональном режиме после проведенного хирургического лечения (органосохраняющее и мастэктомии) имеет незначительное влияние на общую выживаемость при медиане наблюдения 10,9 лет. При этом безрецидивная выживаемость была улучшена, а смертность снижена до 12,5% против 14,4% [18]. Послеоперационная лучевая терапия с включением в поля облучения регионарных лимфоколлекторов была оценена в похожем исследовании. Показатели общей выживаемости не улучшались при включении зон регионарного метастазирования к облучению ткани молочной железы после органосохраняющего лечения, несмотря на уменьшение частоты локальных рецидивов заболевания. Закономерно, что при расширении полей облучения возросла частота осложнений в виде лимфедемы и пневмонита 2-й степени и выше [19]. Поэтому вопрос о выборе зон облучения в программах лечения данной категории больных остается открытым.

Крупнейшие исследования по изучению различных режимов гиподифракционирования послеоперационной лучевой терапии продемонстрировали преимущества данной методики с логистической и экономической сторон при сопоставимых показателях эффективности и безопасности, что привело к их включению как в рекомендации NCCN, так и в европейские руководства. Рекомендации NCCN основаны на десятилетних результатах исследований START и канадского исследования, допуская возможность применения режимов гиподифракционирования. Дополнительное облучение ложа

опухоли в дозе от 10 до 16 Гр за 4–8 фракций рекомендуется в группах высокого риска. Облучение грудной стенки реализуется в конвенциональном режиме [20].

В свою очередь, ESMO рекомендует использование традиционного режима (РОД 1,8–2 Гр) с дополнительным облучением ложа опухоли, при этом указывая, что более короткие режимы облучения с РОД 2,5–2,67 Гр демонстрируют сопоставимую безопасность, ставя под сомнение использование данных режимов у молодых пациенток и больных, перенесших мастэктомию, когда необходимо облучение регионарных лимфоколлекторов [21].

Таким образом, оптимизация лучевого компонента в составе комбинированного лечения остается

актуальной проблемой. Существующие в настоящее время исследования по изучению режимов гипофракционирования многочисленны, но полученные результаты не дают возможности уверенно судить о преимуществе того или иного режима. Необходимо определить факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза и сформулировать показания к использованию конкретной методики. Поэтому пока вопросы об оптимальном режиме гипофракционирования адъювантной лучевой терапии, сроках ее начала и критериях отбора пациенток для данного вида терапии в составе комплексного лечения РМЖ до конца не решены. Также открытым является выбор оптимальных разовых и суммарных доз облучения.

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2016, с. 5, 31, 198.
2. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014 Jun 21; 383 (9935): 2127–35. DOI: 10.1016/S0140-6736 (14)60488-8. Epub 2014 Mar 19.
3. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12; 378 (9804): 1707–16. DOI: 10.1016/S0140-6736 (11)61629-2
4. Mortimer JW, McLachlan CS, Hansen CJ, Assareh H, Last A, McKay MJ, et al. Use of hypofractionated post-mastectomy radiotherapy reduces health costs by over \$2000 per patient: An Australian perspective. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2016 Feb; 60 (1): 146–53. DOI: 10.1111/1754-9485.12405
5. Rudat V, Nour A, Hammoud M, et al. Better compliance with hypofractionation vs. conventional fractionation in adjuvant breast cancer radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2017; 193 (5): 375–384. DOI: 10.1007/s00066-017-1115-z
6. Bese NS, Sut PA, Ober A. The effect of treatment interruptions in the postoperative irradiation of breast cancer. *Oncology*. 2005; 69 (3): 214–23. DOI: 10.1159/000087909
7. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, Hahn CA, Hardenbergh PH, Ibbott GS, et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society For Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Sep 1; 81 (1): 59–68. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.042
8. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Feb 11; 362 (6): 513–20. DOI: 10.1056/NEJMoa0906260.
9. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2006 Jun; 7 (6): 467–71. DOI: 10.1016/S1470-2045 (06)70699-4
10. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013 Oct; 14 (11): 1086–94. DOI: 10.1016/S1470-2045 (13)70386-3
11. Haviland JS, Bentzen SM, Bliss JM, Yarnold JR, START Trial Management Group. Prolongation of overall treatment time as a cause of treatment failure in early breast cancer: An analysis of the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials of radiotherapy fractionation. *Radiother Oncol*. 2016 Dec; 121 (3): 420–423. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.08.027
12. Shaitelman SF, Schlembach PJ, Arzu I, Ballo M, Bloom ES, Buchholz D, et al. Acute and Short-term Toxic Effects of Conventionally Fractionated vs Hypofractionated Whole-Breast Irradiation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2015 Oct; 1 (7): 931–41. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2666
13. Koukourakis MI, Tsoutsou PG, Abatzoglou IM, Sismanidou K, Giatromanolaki A, Sivridis E. Hypofractionated and accelerated radiotherapy with subcutaneous amifostine cytoprotection as short adjuvant regimen after breast-conserving surgery: interim report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jul 15; 74 (4): 1173–80. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.09.016
14. Karasawa K, Kunogi H, Hirai T, Hojo H, Hirowatari H, Izawa H, et al. Comparison of hypofractionated and conventionally fractionated whole-breast irradiation for early breast cancer patients: a single-institute study of 1,098 patients. *Breast Cancer*. 2014 Jul; 21 (4): 402–8. DOI: 10.1007/s12282-012-0406-6

15. Linares I, Tovar MI, Zurita M, Guerrero R, Expósito M, Del Moral R. Hypofractionated Breast Radiation: Shorter Scheme, Lower Toxicity. *Clin Breast Cancer*. 2016 Aug; 16 (4): 262–8. DOI: 10.1016/j.clbc.2015.09.012

16. Jagsi R, Griffith KA, Boike TP, Walker E, Nurushev T, Grills IS, et al. Differences in the acute toxic effects of breast radiotherapy by fractionation schedule. Comparative analysis of physician-assessed and patient-reported outcomes in a large multicenter cohort. *JAMA Oncol*. 2015 Oct;1 (7):918–30. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2590

17. Гладилина И.А., Клеппер Л.Я., Ефимкина Ю.В., Высоцкая И.В., Петровский А.В., Козлов О.В., и др. Гипофракционированный ускоренный режим лучевой терапии у больных после органосохраняющих операций по поводу I–IIA стадий рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2016; 12 (3): 17–22. DOI: 10.17650/1994–4098–2016–12–3–17–22

18. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul

23;373 (4):317–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1415369

19. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 23; 373 (4): 307–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1415340

20. NCCN Guidelines Version 1.2017 03/10/17, 96–99.

21. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5: v8–30. DOI: 10.1093/annonc/mdv298

22. Shelley W, Brundage M, Hayter C, Paszat L, Zhou S, Mackillop W. A shorter fractionation schedule for postlumpectomy breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jul 15;47 (5): 1219–28. DOI: 10.1016/S0360–3016 (00)00567–8

23. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований — основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск. 2017; 26 (2): 26–40.

References

1. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu [The state of oncological care for the population of Russia in 2015]. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 2016, pp. 5, 31, 198. (In Russian).

2. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014 Jun 21; 383 (9935): 2127–35. DOI: 10.1016/S0140–6736 (14)60488–8. Epub 2014 Mar 19.

3. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12; 378 (9804): 1707–16. DOI: 10.1016/S0140–6736 (11)61629–2

4. Mortimer JW, McLachlan CS, Hansen CJ, Assareh H, Last A, McKay MJ, et al. Use of hypofractionated post-mastectomy radiotherapy reduces health costs by over \$2000 per patient: An Australian perspective. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2016 Feb; 60 (1): 146–53. DOI: 10.1111/1754–9485.12405

5. Rudat V, Nour A, Hammoud M, et al. Better compliance with hypofractionation vs. conventional fractionation in adjuvant breast cancer radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2017; 193 (5): 375–384. DOI: 10.1007/s00066–017–1115-z

6. Bese NS, Sut PA, Ober A. The effect of treatment interruptions in the postoperative irradiation of breast cancer. *Oncology*. 2005; 69 (3): 214–23. DOI: 10.1159/000087909

7. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, Hahn CA, Hardenbergh PH, Ibbott GS, et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society For Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Sep 1;81 (1):59–68. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.042

8. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Feb 11; 362 (6): 513–20. DOI: 10.1056/NEJMoa0906260.

9. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2006 Jun; 7 (6): 467–71. DOI: 10.1016/S1470–2045 (06)70699–4

10. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013 Oct; 14 (11): 1086–94. DOI: 10.1016/S1470–2045 (13)70386–3

11. Haviland JS, Bentzen SM, Bliss JM, Yarnold JR, START Trial Management Group. Prolongation of overall treatment time as a cause of treatment failure in early breast cancer: An analysis of the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials of radiotherapy fractionation. *Radiother Oncol*. 2016 Dec; 121 (3): 420–423. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.08.027

12. Shaitelman SF, Schlembach PJ, Arzu I, Ballo M, Bloom ES, Buchholz D, et al. Acute and Short-term Toxic Effects of Conventionally Fractionated vs Hypofractionated Whole-Breast Irradiation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2015 Oct; 1 (7): 931–41. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2666

13. Koukourakis MI, Tsoutsou PG, Abatzoglou IM, Sismanidou K, Giatromanolaki A, Sivridis E. Hypofractionated and accelerated

radiotherapy with subcutaneous amifostine cytoprotection as short adjuvant regimen after breast-conserving surgery: interim report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Jul 15; 74 (4): 1173–80. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.09.016

14. Karasawa K, Kunogi H, Hirai T, Hojo H, Hirowatari H, Izawa H, et al. Comparison of hypofractionated and conventionally fractionated whole-breast irradiation for early breast cancer patients: a single-institute study of 1,098 patients. *Breast Cancer.* 2014 Jul; 21 (4): 402–8. DOI: 10.1007/s12282-012-0406-6

15. Linares I, Tovar MI, Zurita M, Guerrero R, Expósito M, Del Moral R. Hypofractionated Breast Radiation: Shorter Scheme, Lower Toxicity. *Clin Breast Cancer.* 2016 Aug; 16 (4): 262–8. DOI: 10.1016/j.clbc.2015.09.012

16. Jagsi R, Griffith KA, Boike TP, Walker E, Nurushev T, Grills IS, et al. Differences in the acute toxic effects of breast radiotherapy by fractionation schedule. Comparative analysis of physician-assessed and patient-reported outcomes in a large multicenter cohort. *JAMA Oncol.* 2015 Oct; 1 (7): 918–30. DOI: 10.1001/jama-oncol.2015.2590

17. Gladilina IA, Klepper LYa, Efimkina YuV, Vysotskaya IV, Petrovskiy AV, Kozlov OV, et al. An accelerated hypofractionated radiotherapy regimen in patients after organ-sparing surgery for stages I–IIA breast cancer. *Women Reproductive System Tumors.*

2016; 12 (3): 17–22. DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-3-17-22 (In Russian).

18. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 23; 373 (4): 317–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1415369

19. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 23; 373 (4): 307–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1415340

20. NCCN Guidelines Version 1.2017 03/10/17, 96–99.

21. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep; 26 Suppl 5: v8–30. DOI: 10.1093/annonc/mdv298

22. Shelley W, Brundage M, Hayter C, Paszat L, Zhou S, Mackillop W. A shorter fractionation schedule for postlumpectomy breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jul 15; 47 (5): 1219–28. DOI: 10.1016/S0360-3016 (00)00567-8

23. Kaprin AD, Galkin VN, Zhavoronkov LP, Ivanov VK, Ivanov SA, Romanko YuS. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. *Radiation and Risk.* 2017; 26 (2): 26–40. (In Russian).

Информация об авторах:

Афонин Григорий Владиславович, аспирант, врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, ORCID ID <http://orcid.org/0000-0002-7128-2397>

Рагулин Юрий Александрович, к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, E-mail: yuri.ragulin@mail.ru, ORCID <http://orcid.org/0000-0001-5352-9248>

Гулидов Игорь Александрович, д.м.н., профессор, заведующий отделом лучевой терапии, Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
ORCID ID <http://orcid.org/0000-0002-2759-297X>

Information about authors:

Grigory V. Afonin, post-graduate student, oncologist of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Thoracic Diseases, A Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID ID <http://orcid.org/0000-0002-7128-2397>

Yuri A. Ragulin, PhD, Head of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Thoracic Diseases, A Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, E-mail: yuri.ragulin@mail.ru, ORCID <http://orcid.org/0000-0001-5352-9248>

Igor A. Gulidov, MD, Professor, Head of the Department of Radiation Therapy, A Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID ID <http://orcid.org/0000-0002-2759-297X>



САХАРНЫЙ ДИАБЕТ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Л.Ю.Моргунов

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20

Резюме

В экономически развитых странах цирроз печени (ЦП) входит в число шести основных причин смерти в возрасте 35–60 лет и составляет от 14 до 30 случаев на 100 тыс. населения. В мире от ЦП ежегодно умирают 40 млн. человек. У 6% населения РФ встречается сахарный диабет (СД). Сочетание СД у пациентов с ЦП — часто встречающаяся коморбидная патология. СД является фактором риска развития ЦП, а распространенность сочетания обоих заболеваний достаточно велика, хотя данные о частоте встречаемости разнятся. Около 80% пациентов с ЦП могут иметь нарушения обмена глюкозы, а у 30% выявляется СД. Перспективные исследования показали, что СД ассоциируется с повышенным риском развития печеночных осложнений и смерти у больных с ЦП. СД увеличивает риск осложнений ЦП любой этиологии (варикозно расширенных вен пищевода, печеночной энцефалопатии, печеночно-клеточной недостаточности) и последующего выживания. Заболеваемость, частота госпитализаций и смертность при данной сочетанной патологии весьма велики. Существуют единые механизмы, провоцирующие метаболические и аутоиммунные нарушения при развитии хронического гепатита и ЦП, приводящие к стеатозу, резистентности к инсулину, нарушению толерантности к глюкозе и развитию СД. Имеются определенные особенности оценки компенсации углеводного обмена у пациентов с ЦП, анемией и нарушениями белкового обмена. Эффективный контроль гликемии может оказать благоприятное влияние на лечение этих пациентов. Тем не менее, лишь в немногих исследованиях оценены эффективность и безопасность противодиабетических препаратов и влияние лечения СД на уровень заболеваемости и смертности у пациентов с ЦП. Ранее считалось, что при наличии ЦП единственным средством лечения остается инсулин. В настоящее время, в связи с появлением современных групп сахароснижающих препаратов, а также новых подходов к терапии СД 2 типа, эта концепция стала радикально меняться. К сожалению, вопросы коррекции углеводного обмена у пациентов с ЦП практически не освещены в мировой литературе. В данной работе рассматриваются вопросы коррекции углеводного обмена у пациентов с ЦП и печеночно-клеточной недостаточностью аналогами инсулина, бигуанидами, препаратами с инкретиновым эффектом — ингибиторами дипептидилпептидазы-4, агонистами глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторами натрийглюкозного котранспортера 2 типа. Особое внимание уделено развитию печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии у пациентов с ЦП и СД 2 типа, а также способам их профилактики и коррекции альтернативными инсулинотерапии методами.

Ключевые слова:

сахарный диабет, цирроз печени, печеночно-клеточная недостаточность, лечение, безопасность

Оформление ссылки для цитирования статьи

Моргунов Л.Ю. Сахарный диабет у пациентов с циррозом печени: новые возможности лечения. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(3): 75-85. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-7

Для корреспонденции

Моргунов Леонид Юльевич, д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России
Адрес: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, E-mail: morgunov.l.y@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6608-2825>

Информация о финансировании. Источника финансирования нет.

Конфликт интересов. Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 11.07.2017 г., принята к печати 04.09.2017 г.



DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS: NEW TREATMENT OPTIONS

L.Yu.Morgunov

A. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia

Abstract

In economically developed countries, cirrhosis is one of the six leading causes of death at the age of 35–60 years and ranges from 14 to 30 cases per 100 000 population. In the world 40 million people die of cirrhosis each year. At 6% of the population of the Russian Federation there is a diabetes mellitus. The combination of diabetes mellitus in patients with cirrhosis of the liver is a common comorbid pathology. Diabetes mellitus is a risk factor for the development of liver cirrhosis, and the incidence of combination of both diseases is quite high, although the frequency of occurrence varies. About 80% of patients with LC may have impaired glucose metabolism, and 30% have diabetes mellitus. Prospective studies have shown that diabetes is associated with an increased risk of developing hepatic complications and death in patients with cirrhosis of the liver. Diabetes mellitus increases the risk of complications of liver cirrhosis of any etiology (varicose veins of the esophagus, hepatic encephalopathy, hepatic-cell insufficiency) and subsequent survival. The incidence, frequency of hospitalizations and mortality from this combined pathology are very high. There are common mechanisms that provoke metabolic and autoimmune disorders in the development of chronic hepatitis and cirrhosis, leading to steatosis, insulin resistance, impaired glucose tolerance and the development of diabetes mellitus. There are certain features of the evaluation of the compensation of carbohydrate metabolism in patients with cirrhosis of the liver, anemia and impaired protein metabolism. Effective control of glycemia can have a beneficial effect on the treatment of these patients. However, few studies have evaluated the efficacy and safety of antidiabetic drugs and the effect of diabetes treatment on morbidity and mortality in patients with cirrhosis. Previously it was believed that in the presence of cirrhosis the only treatment remains insulin. At present, in connection with the emergence of modern groups of hypoglycemic drugs, as well as new approaches to the treatment of type 2 diabetes, this concept has radically changed. Unfortunately, the issues of correction of carbohydrate metabolism in patients with cirrhosis of the liver are practically not covered in the world literature. This article deals with the correction of carbohydrate metabolism in patients with cirrhosis and hepatocellular insufficiency of insulin analogs, biguanides, drugs with incretin effect — dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, agonists of glucagon-like peptide-1, inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2 diabetes. Particular attention is paid to the development of hepatocellular insufficiency and portal hypertension in patients with cirrhosis and type 2 diabetes, as well as processes for their prevention and insulin alternative correction methods.

Keywords:

diabetes mellitus, liver cirrhosis, hepatic-cell insufficiency, treatment, safety

For citation

Morgunov L.Yu. Diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis: new treatment options. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(3): 75–85. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-7

For correspondence

Leonid Yu. Morgunov, MD, Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medical Care, A. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Address: 20 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia, E-mail: morgunov.l.y@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6608-2825>

Information about funding. There is no source of financing.

Conflict of interest. The authors report that there is no conflict of interest.

The article was received 11.07.2017, accepted for publication 04.09.2017

Плейотропные функции печени играют фундаментальную роль в регуляции обмена веществ. Многочисленные механизмы обратной связи между печенью и эндокринными органами постоянно демонстрируют, что изменение деятельности одного зачастую приводит к дисфункции другого. В частности, метаболический синдром — пандемия настоящих и будущих веков, включающий в себя резистентность к инсулину, сахарный диабет (СД), ожирение и гиперлипидемию, прочно ассоциируется со всем спектром заболеваний печени от стеатоза до цирроза печени (ЦП). Следовательно, клиническая практика должна интегрально оценить влияние сложной и тесной связи между заболеваниями печени и эндокринной системы и предотвратить развитие обусловленных ими осложнений [1].

Распространенность сахарного диабета при патологии печени

СД является широко распространенным коморбидным заболеванием у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Е. J. Raff и соавт. (2015) провели исследование с целью изучить влияние СД на прогрессирование алкогольной и неалкогольной болезни печени; ретроспективно были изучены медицинские карты 480 пациентов за период с 2004 по 2011 гг. Диагноз НАЖБП был установлен при исключении других болезней печени и употреблении алкоголя <10 г/сут, алкогольное поражение диагностировалось на основании употребления абсолютного алкоголя >40 г/сут у женщин или >60 г/сут у мужчин в течение более 5 лет. Из 480 пациентов (307 НАЖБП) у 200 больных СД выявлены различия по таким показателям, как возраст (52 ± 11 против 49 ± 11 лет; $p = 0,004$), мужской пол (48% против 57%; $p = 0,03$); наличие метаболического синдрома (49% против 30%; $p = 0,0002$), НАЖБП (80% против 56%; $p < 0,0001$), ЦП (70% против 59%; $p = 0,005$), гепатоцеллюлярной карциномы (8% против 3%; $p = 0,009$). В течение последующего 3-летнего периода наблюдения диабетиков по сравнению с лицами, не страдающими СД, имели более высокую вероятность развития ЦП (60% против 41%; $p = 0,022$). Отмечалась устойчивая тенденция к частоте развития печеночной энцефалопатии у больных СД по сравнению с недиабетиками (55% против 39%; $p = 0,053$), разницы между двумя группами в выживаемости или развитии других осложнений со стороны печени не отмечалось. Авторы считают, что наличие СД обуславливает повышенный риск развития ЦП у пациентов с алкогольной и неалкогольной болезнями печени [2]. СД 2 типа является не только фактором риска развития ЦП, но и гепатита С, он может усугубить течение инфекционного

поражения печени и способен индуцировать более низкий устойчивый ответ на противовирусное лечение. Существуют доказательства, что вирусы гепатита могут вызывать метаболические и аутоиммунные нарушения, приводящие к стеатозу, резистентности к инсулину, нарушению толерантности к глюкозе [3]. Лечение СД при ЦП также значительно повышает риск развития гипогликемии, и в то же время варианты лечения СД заметно ограничены в связи с тем, что многочисленные противодиабетические препараты либо метаболизируются печенью, либо выделяются с желчью [4].

М. J. Saeed и соавт. (2017) провели ретроспективное когортное исследование с использованием баз данных ведущего провайдера медицинской аналитики Truven Health Analytics за период 2006–2013 гг., объединяющее результаты стационарного и амбулаторного лечения. Исследовали пациентов с хроническим гепатитом с целью выявления у них декомпенсированного ЦП, проанализированы данные 75 805 пациентов, медиана наблюдения составила 1,9 года. В общей сложности у 10 317 человек (13,6% исследуемых) с хроническим гепатитом был выявлен СД. Частота декомпенсированного ЦП на 1000 человеко-лет составила 185,5 для лиц с исходным (компенсированным) ЦП и диабетом, 119,8 — для лиц с ЦП без диабета, 35,3 — для лиц без ЦП и СД и 17,1 — для лиц без ЦП и диабета. Таким образом, СД достоверно ассоциировался с повышенным риском развития как декомпенсированного ЦП (скорректированный относительный риск (ОР) 1,4; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,3–1,6), так и его дебюта (ОР 1,9; 95% ДИ 1,7–2,1) [5].

Чтобы оценить уровень смертности от заболеваний печени у пациентов с СД, проживающих в регионе Венето, Северная Италия, ретроспективно изучили данные 167 621 пациента с СД в возрасте 30–89 лет (54,6% мужчин) за период с 2007 г., оценку проводили с помощью стандартизованных коэффициентов смертности за 2008–2010 гг. Оценивались основная причина смерти в зависимости от основной этиологии: вирусной, алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени. Анализ основывался на 473 374 человеко-годах наблюдения и 17 134 летальных исходах. Стандартизованный коэффициент смертности от хронических заболеваний печени у пациентов с диабетом составил 2,47 (95% ДИ 2,19–2,78) у мужчин и 2,70 (95% ДИ 2,24–3,23) у женщин. Данные коэффициенты составили 2,17 (95% ДИ 1,90–2,47), 2,25 (95% ДИ 1,98–2,54) и 2,86 (95% ДИ 2,65–3,08) для болезней печени вирусной этиологии, алкогольной и неалкогольной жировой болезни соответственно. Оказалось, что больные СД имеют в 2–3 раза более высокий риск

смерти от ЦП, а ранняя диагностика и лечение могут оказывать благоприятное клиническое воздействие на выживаемость пациентов с СД [6].

СД, ассоциированный с ЦП, увеличивает риск смертности в европейских странах, но мало что известно об этой взаимосвязи в азиатских популяциях. G. B. Goh и соавт. (2016) изучили влияние СД на риск развития ЦП и смертности от него среди китайского населения Сингапура. Было проведено проспективное когортное исследование 63 275 лиц в возрасте 45–74 лет в период с 1993 по 1998 гг. Смертность от ЦП определялась в соответствии с реестром общенациональной смертности с поправкой на факторы риска. В течение дальнейшего периода наблюдения (16,9 лет) отмечено 133 случая смерти от ЦП. СД оказался ассоциированным с повышенным риском смертности от ЦП (отношение рисков [ОР] 2,80; 95% ДИ 2,04–3,83) как вирусного (ОР 2,20; 95% ДИ 1,18–4,11), так и невирусного происхождения (ОР 3,06; 95% ДИ 2,13–4,41). Связанная с СД и ЦП смертность оказалась выше у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) менее 23 кг/м² (ОР 7,11; 95% ДИ 3,42–14,79) по сравнению с более высоким ИМТ (ОР 2,28; 95% ДИ 1,20–4,35) ($p = 0,02$). Таким образом, СД оказался фактором риска смертности от ЦП, особенно как исхода невирусного гепатита в популяции с ИМТ, считающимся низким или нормальным для азиатских пациентов [7].

K. K. Byrd и соавт. (2015) провели анализ госпитализаций взрослых американцев с хроническими заболеваниями печени, ассоциированными с СД, за период с 2001 по 2012 гг. Использовалась репрезентативная выборка базы данных госпитализаций, рассчитывался средний годовой скорректированный по возрасту показатель госпитализации и 95% ДИ. Общий коэффициент с поправкой на возраст ассоциированной с заболеваниями печени, госпитализации среди взрослых с диабетом (1680,9 на 100 тыс. населения; 95% ДИ 1577,2–1784,6) был примерно в четыре раза выше, чем у лиц без диабета (424,2 на 100 тыс. населения; 95% ДИ 413,4–435,1). Скорректированные по возрасту показатели госпитализации взрослых с ЦП с и без диабета возросли на 59% и 48% соответственно за период с 2001–2002 по 2011–2012 гг. ($p < 0,001$). Госпитализации, обусловленные гепатитом С, хроническим гепатитом и ЦП, составили самую большую долю в общем объеме госпитализаций с печеночной патологией среди взрослых с диабетом [8].

L. Porepa и соавт. (2010), используя базы данных органов здравоохранения провинции Онтарио (1994–2006), провели ретроспективное когортное исследование с целью оценить подверженность риску развития заболеваний печени у взрослых

с СД. В изучаемую группу вошли 438 069 пациентов с впервые диагностированным СД. Группу сравнения составили 2 059 708 взрослых без диабета, соответствующие основной группе по году рождения, полу и региону проживания. Исключались лица с ранее диагностированным заболеванием печени или любой болезнью, ассоциированной с приемом алкоголя. Как результат оценивалось последующее развитие ЦП печени, ПН и ее осложнений, а также произведенная пересадка печени. Показатель заболеваемости ЦП составил 8,19 на 10 000 человеко-лет среди пациентов с впервые выявленным диабетом и 4,17 на 10 000 человеко-лет у пациентов без диабета. Скорректированное значение ОР оставило 1,92 (95% ДИ 1,83–2,01). После поправки на возраст, доход, показатели доступности медико-санитарной помощи, артериальную гипертензию, дислипидемию, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания, ОР составил 1,77 (95% ДИ 1,68–1,86). Таким образом, взрослые с впервые диагностированным диабетом оказались подвержены более высокому риску развития ЦП [9].

Особенности СД при циррозе печени

Около 80% пациентов с ЦП могут иметь нарушения обмена глюкозы, а у 30% выявляется СД. Перспективные исследования показали, что СД ассоциируется с повышенным риском развития печеночных осложнений и смерти у больных с ЦП. СД может способствовать развитию ПН путем активации воспаления и фиброза вследствие увеличения митохондриальной окислительного стресса, опосредованного адипокинами. Эффективный контроль гликемии может оказать благоприятное влияние на лечение этих пациентов. Тем не менее лишь немногие исследования оценили эффективность и безопасность противодиабетических препаратов и влияние лечения СД на уровень заболеваемости и смертности у пациентов с ЦП. Кроме того, пероральные сахароснижающие препараты и инсулин могут вызывать гипогликемию и лактацидоз, так как большинство из этих агентов метаболизируется в печени. Перспективными оказались недавние сообщения, касающиеся использования ингибиторов SGLT2, а также новых препаратов с инкретиновым эффектом, таких как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и дипептидилпептидазы-4 [10].

У больных с ЦП может встречаться как СД 2 типа, так и гепатогенный диабет, развившийся как следствие ПН и портальной гипертензии. L. B. Elkrif и соавт. (2016) представили обзор, в котором описали возможные патофизиологические механизмы, объясняющие происхождение такого диабета. ЦП ассоциирован с системой портокавальных шунтов,

а также уменьшением массы гепатоцитов, что негативно отражается на клиренсе инсулина в печени и способствует повышению резистентности к нему. Кроме того, ЦП связан с повышением уровня гликирования конечных продуктов и индуцированных гипоксией факторов, которые могут играть определенную роль в развитии СД. Диабет оказался независимым фактором неблагоприятного прогноза у больных с ЦП, в частности, был ассоциирован с возникновением таких его осложнений, как асцит, печеночная энцефалопатия и бактериальные инфекции [11].

Нарушения метаболизма глюкозы могут быть ассоциированы с увеличением резистентности к инсулину. Ключевую роль в развитии СД 2 типа играет транспортер глюкозы GLUT4, один из важнейших переносчиков глюкозы. Для изучения механизма резистентности к инсулину у пациентов с ЦП проводили измерения индекса чувствительности к инсулину, содержания белка GLUT4 (с помощью Вестерн-блоттинга), а также мРНК скелетных мышц методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией у здоровых людей и пациентов с ЦП. Результаты показали, что уровни глюкозы, инсулина и С-пептида в группе ЦП были выше, а индекс чувствительности к инсулину ниже, чем в контрольной группе; чувствительность к инсулину прогрессивно уменьшалась при снижении функции печени [12].

Изучая уровни иммунореактивного инсулина и С-пептида у 40 человек с ЦП различных классов по Чайлд–Пью в течение 5 лет, D. Sâmpolean и соавт. (2005) пришли к выводу, что смертность и развитие ПН оказались значительно выше у больных СД, а также у пациентов с более низкой секрецией инсулина. Гипосекреция инсулина (низкие уровни ИРИ, С-пептида) постоянно выявлялась у пациентов с ЦП. Авторы подтвердили, что возникновение СД при ЦП является предиктором плохого прогноза [13].

Определение уровня HbA_{1c} и гликированного альбумина у пациентов с ЦП имеет свои особенности. С целью оценки диагностического значения гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и гликированного альбумина (ГА) при гипергликемии у больных ЦП проводилось исследование, в котором приняли участие 100 пациентов. Они были разделены на 2 группы: с анемией и без нее, границей раздела служил уровень Hb 110 г/л. Группа без анемии была дополнительно разделена на две: с низким уровнем сывороточного альбумина (<30 г/л) и нормальным (от 30 до <40 г/л). Сто пациентов с СД 2 типа без ЦП были включены в качестве контрольной группы. Для статистического анализа исследовались уровни HbA_{1c} , ГА, глюкозы в плазме натощак (ГПН), постпрандиальной гликемии. Уровень HbA_{1c} у пациентов

с ЦП и анемией, как правило, оказывался ниже, чем у пациентов с СД 2 типа без ЦП [(6,76 ± 2,20)% против (7,34 ± 1,23)%, $p = 0,06$]; хотя уровень ГА [(19,10 ± 7,47)% против (16,68 ± 2,90)%, $p < 0,01$] и постпрандиальной гликемии [(12,09 ± 3,39) ммоль/л против (10,84 ± 2,95) ммоль/л, $p < 0,05$] были значительно выше, чем в группе «чистого» СД. У пациентов без анемии в группе ЦП с уровнем альбумина <30 г/л отмечались достоверно более высокие уровни HbA_{1c} , чем у пациентов с нормальным его уровнем (то же касалось ГА) и страдающих СД 2 типа (альбумин ≥40 г/л) [(18,79 ± 2,28)% против (16,71 ± 2,42)% и (16,73 ± 2,96)%, $p < 0,01$] [3]. Уровни HbA_{1c} у пациентов с ЦП без анемии и в группе СД существенно не различались ($p > 0,05$); то же самое отмечалось в отношении уровня ГА у пациентов с ЦП без анемии с нормальным уровнем альбумина и группы с СД ($p > 0,05$). HbA_{1c} имел положительную корреляцию с глюкозой плазмы натощак и постпрандиальной гликемией у пациентов с ЦП (ГПН: $r = 0,45$, $p < 0,001$; постпрандиальная: $r = 0,33$, $p = 0,001$) и СД (ГПН: $r = 0,76$, $p < 0,001$; постпрандиальная: $r = 0,81$, $p < 0,001$). ГА также положительно коррелировал с ГПН и постпрандиальной гликемией при ЦП (ГПН: $r = 0,48$, $p < 0,001$; постпрандиальная: $r = 0,39$, $p < 0,001$) и СД (ГПН: $r = 0,74$, $p < 0,001$; постпрандиальная: $r = 0,76$, $p < 0,001$). Авторы исследования пришли к выводу, что нерационально использовать показатель HbA_{1c} для оценки компенсации углеводного обмена у пациентов с ЦП с анемией и показатель ГА у пациентов с уровнем сывороточного альбумина <30 г/л [14].

Печеночная энцефалопатия, портальная гипертензия и сахарный диабет

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) является основной когнитивной дисфункцией у пациентов с ЦП, резко ухудшающей прогноз. В ее развитии решающую роль играют гипераммониемия и воспаление. Тем не менее, у некоторых пациентов ПЭ проявляется без гипераммониемии. Это привело к необходимости исследовать другие факторы, которые могут действовать синергически, вызывая данное осложнение. Оказалось, СД и резистентность к инсулину, высвобождая и усиливая действие провоспалительных цитокинов, также обеспечивали развитие ПЭ у пациентов с ЦП. СД 2 типа может ухудшить течение ПЭ различными механизмами, которые включают повышение активности глутаминаз, нарушение моторики кишечника и бактериальную транслокацию [15].

Чтобы определить, повышает ли СД риск развития ПЭ у пациентов с ЦП, было проведено исследование с участием 1198 пациентов; исключались имеющие исходную ПЭ или диагностированную на момент рандомизации; наблюдение проводи-

лось в течение последующего года. Для оценки состояния использовался метод регрессии Кокса с поправкой на пол, возраст, степень тяжести асцита, этиологию ЦП, класс тяжести ЦП по Чайлд–Пью, уровни креатинина, билирубина, МНО, натрия, калия, альбумина, тромбоцитов, лечение лактулозой, бензодиазепинами, барбитуратами, спиронолактоном и другими калийсберегающими диуретиками, фуросемидом. Из оставшихся 862 пациентов у 193 (22%) имел место СД. В общей сложности у них было отмечено 115 эпизодов печеночной энцефалопатии. Хотя количество пациентов с СД и ЦП класса С по Чайлд–Пью было меньшим, чем пациентов с ЦП без СД (13% против 23%), у них имел место более высокий совокупный кумулятивный риск развития ПЭ (26,0% против 15,8%), степень энцефалопатии оказалась выше, чем у недиабетиков с ЦП (64% против 42% эпизодов 3-й или 4-й степени, $p = 0,01$; ДИ 1,20–2,87). Таким образом, СД повышал риск развития ПЭ у пациентов с ЦП и асцитом [16].

Эти данные подтверждаются результатами исследования Z. Butt и соавт. (2013), изучавшими ассоциацию СД с распространенностью и тяжестью ПЭ у пациентов с декомпенсированным ЦП. Для оценки тяжести ПЭ применялась шкала Уэст–Хейвена, участие в исследовании приняли 352 пациента. Выполнялось подробное клинико-биохимическое исследование, оценка проводилась с использованием критерия Стьюдента и U-критерия Манна–Уитни. Печеночная энцефалопатия была отмечена у 50,3% больных; у 118 пациентов имел место СД (33,5%). У пациентов с СД выявлялась значительно более высокая тяжесть ПЭ ($p = 0,01$), чем у пациентов без СД. При этом не отмечалось никаких существенных различий между двумя группами по классам Чайлд–Пью, степени тяжести ЦП по шкале MELD, наличию асцита и варикозно расширенных вен пищевода. В возрастном и гендерном анализе подгрупп у пациентов пожилого возраста и у мужчин с СД выявлено значительно больше случаев развития ПН ($p = 0,02$ и $0,03$ соответственно). Многофакторный анализ показал, что СД ($p = 0,03$) и пожилой возраст ($p = 0,006$) оказались независимо ассоциированы с ПЭ, в то время как ассоциация с полом была незначимой [17].

СД увеличивает риск осложнений ЦП любой этиологии и последующего выживания. Тем не менее влияние СД на развитие кровотечений из варикозно расширенных гастроэзофагеальных вен остается неясным. Целью исследования С. Н. Yang и соавт. (2014) было выяснить, является ли СД независимым фактором риска кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода. В проспективном исследовании приняли участие в общей сложности 146 пациентов с ЦП (75 с классом А по Чайлд–Пью, 40 — с классом

В и 31 — с классом С). Ретроспективно оценивались данные клинических и биохимических характеристик, наличие асцита, варикозно расширенных вен пищевода, ПЭ и спонтанного бактериального перитонита. Из 146 пациентов у 37 (25%) имел место СД. У пациентов с СД отмечались значительно более высокая степень ЦП по классификации Чайлд–Пью (классы В/С ($p = 0,043$)), ПН ($p = 0,002$), наличие варикозно расширенных вен пищевода ($p = 0,006$) по сравнению с пациентами без СД. На основе пошагового множественного логистического регрессионного анализа было показано, что классы ЦП В и С по Чайлд–Пью [отношение шансов (OR) = 4,90, $p = 0,003$] и СД (OR = 2,99, $p = 0,022$) были идентифицированы как независимые предикторы варикозно расширенных вен пищевода. При анализе подгрупп СД оказался независимо ассоциирован с варикозно расширенными венами пищевода у пациентов с ЦП [18].

Лечение сахарного диабета у пациентов с циррозом печени

Анализ литературы, посвященный влиянию ПН на фармакокинетику сахароснижающих средств, а также соотношению эффективность/безопасность в клинической практике при их использовании у больных СД и ЦП, показал, что почти нет опубликованных исследований, посвященных лечению метформином, сульфонилмочевинной, тиазолидиндионами и ингибиторами α -глюкозидаз у больных с ПН. Имеются единичные специальные исследования, посвященные фармакокинетике глинидов, иДПП-4 и ингибиторов SGLT2 у больных с различной степенью ПН. В них было показано, что использование сульфонилмочевины может представлять опасность при ПН; а также следует проявлять осторожность при применении метформина у таких пациентов [19]. Глиниды из-за печеночного метаболизма и элиминации с желчью не могут применяться у больных с ПН [20]. Применение троглитазона четко ассоциировалось с развитием тяжелой ПН, что привело к его уходу с рынка в 2000 г. Точный механизм его токсичности оставался неясным, предполагалось, что образование реактивных метаболитов может играть важную роль в гепатотоксичности, что подтвердило исследование S. Saha с соавт. (2010) и таким образом закрыло путь к его использованию у пациентов с ПН [21].

Назначение исключительно инсулина при ПН у больных с ЦП представляется настолько естественным, что вопрос в медицинской периодике априори не рассматривается. Тем не менее свою нишу в коррекции углеводного обмена у пациентов с ЦП поспешили занять его аналоги.

Инсулин деглудек является базальным аналогом

человеческого инсулина сверхдлительного действия; после подкожной инъекции в подкожном депо формируются растворимые мультигексамеры, откуда происходит непрерывное и пролонгированное всасывание препарата в кровяное русло, обеспечивающее стабильный гипогликемический эффект. Целью исследования V. Kyršová и соавт. (2014) было изучение влияния ПН на фармакокинетику деглудека. Двадцати четырем пациентам, разделенным на 4 группы по 6 человек в зависимости от уровня ПН (с нормальной функцией печени и классами ПН по Чайлд–Пью А, В и С), однократно вводили инсулин деглудек подкожно в дозе 0,4 ЕД/кг. У исследуемых брали образцы крови и мочи в течение 120 ч после введения препарата для измерения параметров фармакокинетики инсулина. У пациентов с ПН не наблюдалось никаких различий в фармакокинетике (площади под кривой «концентрация–время» в течение 120 ч, максимальной концентрации инсулина, объема распределения и общего клиренса) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени [22].

Для сравнения метаболического контроля при использовании инсулина лизпро и рекомбинантного простого человеческого инсулина у пациентов с СД 2 типа и компенсированным неалкогольным ЦП S. Gentile и соавт. (2015) провели исследование, охватывающее период 24 нед. Больным проводили непрерывный мониторинг уровня глюкозы в конце каждого периода лечения с последующим стандартным пищевым тестом на введение 12 ЕД инсулина лизпро или простого человеческого инсулина. Мониторинг показал более высокие гликемические экскурсии при введении простого человеческого инсулина, чем лизпро ($p < 0,01$) с более низким уровнем гликемии в поздней фазе ($p < 0,05$) и еще большим в ночное время ($p < 0,01$). У получающих инсулин лизпро отмечались более низкие уровни глюкозы после приема пищи и в ранний и поздний постпрандиальный период, что позволило считать его препаратом выбора среди инсулинов для пациентов с СД 2 типа и компенсацией ЦП [23].

Остается неясным, безопасно ли использовать у больных с ПН препараты, в основе действия которых лежит инкретиновый эффект. С. В. Giorda и соавт. (2014) представили данные литературного обзора, посвященного препаратам с инкретиновым эффектом, применяемым у пациентов с СД и нарушением функции печени. Резюмируя обобщенные данные, авторы указали на недостаточный объем доказательств для применения данных препаратов при ПН у пациентов с СД. Было показано, что, несмотря на анализ специальных клинических исследований, большинство мер предосторожности

лишь отражают недостаток знаний об эффективности и безопасности инкретинов при ЦП [24].

В представленном A. J. Scheen (2014) обзоре обобщены имеющиеся данные относительно использования инкретинов у пациентов с различной степенью ПН, причем безопасность лечения была тщательно проанализирована в крупных клинических исследованиях. Наблюдались лишь умеренные изменения фармакокинетических характеристик ИДПП-4, предположительно не представляющих серьезной клинической значимости. Агонисты рецепторов ГПП-1 экскретируются почками, а не метаболизируются в печени, но конкретные параметры фармакокинетики у пациентов с ПН были описаны только у лираглутида. Никаких существенных изменений уровня ферментов печени ни при лечении ИДПП-4, ни агонистами рецептора ГПП-1, применяемыми по отдельности или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, в клинических исследованиях длительностью до 2 лет не отмечалось. Предварительные данные свидетельствуют о том, что лечение инкретинами может быть эффективным у пациентов с хроническими заболеваниями печени, но следует проявлять осторожность, особенно у пациентов с тяжелым ЦП, из-за отсутствия клинического опыта инкретиновой терапии у таких пациентов [25].

Вилдаглиптин — эффективный ИДПП-4, обладающий хорошей переносимостью. Препарат метаболизируется путем гидролиза и выводится с почками, имеет низкий потенциал лекарственных взаимодействий и хорошо переносится пациентами пожилого возраста. Индекс массы тела и пол не оказывают существенного влияния на его фармакокинетику. Отмена препарата рекомендуется лишь при увеличении активности трансаминаз более чем в 2,5 раза у пациентов с нарушением функции печени. Таким образом, применение вилдаглиптина у пациентов с ЦП целесообразно, хотя терапия должна быть индивидуализирована. Недостаток данных в популяционных исследованиях пациентов, страдающих ПН и СД, пока ограничивает его применение [26].

Клинические исследования линаглиптина продемонстрировали значимое снижение уровня HbA_{1c} при СД 2 типа у пациентов с ЦП. Несмотря на то, что линаглиптин имеет печеночный путь элиминации, никакой коррекции дозы у больных с ПН, а также у пожилых или пациентов с ожирением не требуется [27].

Фармакокинетику и переносимость саксаглиптина и его фармакологически активного метаболита, 5-гидроксисаксаглиптина, у диабетиков с легкой, умеренной или тяжелой ПН сравнивали с его метаболизмом у здоровых взрослых испытуемых. Было проведено два открытых исследования введения

одноразовых доз препарата в параллельных группах. Пациенты получали разовую дозу саксаглиптина 10 мг. По сравнению со здоровыми людьми, подобранными по возрасту, массе тела, полу, значения AUC_{∞} для саксаглиптина были на 10%, 38% и 77% выше у пациентов с легкой, умеренной или тяжелой ПН соответственно. Эти величины были на 22%, 7% и 33% ниже в отношении 5-гидроксисаксаглиптина по сравнению со здоровыми субъектами. Никакой корректировки дозы для людей с любой степенью ПН не потребовалось [28].

Ситаглиптин выделяется почками в неизмененном виде, лишь небольшое количество (около 16%) подвергается печеночному метаболизму. Основная цель открытого исследования Е. М. Migoуа и соавт. (2009), состояла в оценке влияния умеренной ПН на фармакокинетику ситаглиптина. Десяти пациентам с умеренной ПН (баллы Чайлд–Пью варьировались от 7 до 9) и 10 здоровым лицам из контрольной группы, сопоставимых для каждого пациента по расе, полу, возрасту (± 5 лет) и индексу массы тела ($IMT \text{ кг/м}^2 \pm 5\%$) однократно давали 100 мг ситаглиптина. После получения каждой дозы собирали образцы крови и мочи для оценки фармакокинетики препарата. Средние значения AUC (0–бесконечность) и $Stax$ для ситаглиптина оказались незначительно ($p > 0,050$) выше у пациентов с умеренной ПН по сравнению со здоровыми субъектами на 21% и 13% соответственно, которые не расценивались как клинически значимые. Ситаглиптин, как правило, хорошо переносился; все побочные явления были временными и оценены как легкой интенсивности; умеренная ПН не оказала клинически значимого эффекта на фармакокинетику ситаглиптина [29].

Целью проведенной нами в 2011 г. работы являлась оценка эффективности применения иДПП-4 ситаглиптина в сравнении с инсулинотерапией у пациентов с тяжелой ПН. В исследовании приняли участие 38 пациентов с ЦП, тяжелой ПН и СД 2 типа, разделенных на 2 группы. Средний возраст пациентов группы 1 (18 человек) составил $49,3 \pm 4,1$ года, группы 2 (20 человек) — $51,8 \pm 3,3$ года, средняя длительность СД 2 типа в группе 1 — $7,8 \pm 2,8$ года, в группе 2 — $6,8 \pm 3,4$ года. Функциональное состояние печени оценивалось по шкале Чайлд–Пью; в группе 1 сумма баллов составила $10,25 \pm 1,25$, в группе 2 — $11,5 \pm 1,5$. У всех пациентов отмечался асцит (от легкого до напряженного). Средний уровень билирубина в группе 1 составил $58 \pm 11,4$ мкмоль/л, протромбиновый индекс (ПТИ) — $55,8 \pm 5,7\%$, уровень альбумина — $34,2 \pm 5,5$ г/л; в группе 2 — средний уровень билирубина — $61,7 \pm 8,6$ мкмоль/л, ПТИ $58,1 \pm 4,8\%$, уровень альбумина — $29,5 \pm 3,2$ г/л. Уровень HbA_{1c} в группе 1 составил $8,9 \pm 1,1\%$, в группе 2 — $7,8 \pm 2,8\%$.

Пациентам группы 1 был назначен ситаглиптин в дозе 100 мг однократно утром, пациентам группы 2 — инсулин короткого действия в режиме многократных инъекций. Все пациенты получали необходимую диету, сорбенты и гепатопротекторы. Через 2 мес от начала лечения функциональное состояние печени по шкале Чайлд–Пью существенно не изменилось. Уровень HbA_{1c} в группе 1 снизился до $7,3 \pm 2,1\%$, в группе 2 — до $6,6 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$). Количество гипогликемических состояний в группе 1 составило 3 за 2 месяца, в группе 2 — 28 (из них 22 — легкой степени, 6 — тяжелой) ($p < 0,001$). Мы полагаем, что у пациентов с ЦП, тяжелой ПН и СД 2 типа в качестве препарата выбора может использоваться ситаглиптин [30]. Аналогичные результаты мы получили в отношении саксаглиптина, который был назначен 10 пациентам с СД и декомпенсированным ЦП [31]. S. Ali и соавт. (2013), изучив свойства саксаглиптина, пришли к выводу о его безопасном и длительном применении у больных с ПН и СД. Снижение суточной дозы было рекомендовано лишь при совместном использовании с ингибитором CYP3A4/A5 [32].

В 2014 г. Scheen A. J. представил результаты широкого анализа фармакокинетических и токсикологических характеристик ингибиторов SGLT2, применяемых в том числе при ПН. Основное внимание уделялось трем препаратам (дапаглифлозину, канаглифлозину, эмпаглифлозину), которые получали здоровые добровольцы, пациенты с СД 2 типа (однократная доза и регулярное применение) и лица с ПН. Все три препарата обладали отличной биодоступностью при пероральном приеме, низкой кумуляцией и почечным клиренсом, отсутствием активных метаболитов и ограниченной склонностью к лекарственным взаимодействиям; длительный период полувыведения позволяет применять их 1 р/сут. Клинически значимых изменений фармакокинетических параметров у пациентов с СД 2 типа и легкой и умеренной ПН не наблюдалось [33].

S. Macha и соавт. (2014) опубликовали результаты открытого, проводимого в параллельных группах исследования, посвященного влиянию ПН на фармакокинетику, безопасность и переносимость ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина. 36 пациентов (по 8 пациентов с легкой, средней или тяжелой ПН по классу Чайлд–Пью) и 12 из контрольной группы с нормальной функцией печени получали 50 мг препарата однократно. После достижения пиковых уровней его концентрация в плазме двухфазно снижалась. По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени средние соотношения (90% ДИ) площади под кривой (0– ∞) и $Stax$ составили 123,15% (98,89–153,36) и 103,81% (82,29–130,95) соответственно у пациентов с умеренной ПН, 146,97%

(118,02–183,02) и 123,31% (97,74–155,55) у пациентов с ПН средней степени тяжести и 174,70% (140,29–217,55) и 148,41% (117,65–187,23) у пациентов с тяжелой ПН. Нежелательные явления, все — легкой или умеренной интенсивности, были отмечены у 3 пациентов с легкой ПН, 2 — с тяжелой и 6 пациентов — с нормальной функцией печени. Эмпаглифлозин хорошо переносился пациентами с ЦП, увеличение дозы не оказало влияния на функцию печени, поэтому никакой корректировки дозы у больных с ПН не потребовалось [34].

Ипраглифлозин — мощный селективный SGLT2, успешно применяемый в Японии. Ипраглифлозин метаболизируется в печени в виде пяти фармакологически неактивных веществ (M1, M2, M3, M4 и M6). В открытом исследовании в параллельных группах 16 пациентов (8 с умеренной ПН (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и 8 здоровых лиц из контрольной группы) получали однократную дозу 100 мг ипраглифлозина перорально. Определялись концентрации препарата и его метаболитов в плазме, регистрировались нежелательные явления. Средние геометрические соотношения (90% ДИ) — достижение C_{max} и AUC_{∞} для ипраглифлозина составили 127% (93–173%) и 125% (94–166%) соответственно у пациентов с умеренной ПН по сравнению с контролем. Летальных исходов, серьезных нежелательных явлений, приведших к прекращению лечения, не отмечалось. Умеренная ПН не оказала влияния на фармакокинетику препарата и его основной метаболит M2 [35].

Два открытых исследования (2014) оценивали фармакокинетику, фармакодинамику и безопасность лечения канаглифлозином у пациентов с ПН. Участники исследования (по 8 в каждой группе) были разделены на имеющих нормальную функцию печени, легкую ПН (5 или 6 баллов по шкале Чайлд-Пью), а также ПН средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью), которые получали однократную дозу канаглифлозина 300 мг перорально. C_{max} и площади под кривой (ППК) $0-\infty$ различались <11% у групп с нормальной печеночной функцией и легкой и умеренной ПН; при легкой или умеренной ПН фармакокинетика канаглифлозина не менялась [36]. Аналогичные данные получены и в отношении дапаглифлозина [37].

В последнее время метформин продемонстрировал высокий потенциал в качестве профилактического и терапевтического средства для лечения широкого спектра заболеваний, включая болезни печени. В систематическом обзоре баз данных MEDLINE PubMed и Ovid MEDLINE за период с 2000 по март 2015 гг. метформин продемонстрировал ряд биохимических эффектов, которые

предполагали возможность его применения при лечении хронических заболеваний печени, в частности в контексте воздействия на резистентность к инсулину и воспаление. Применение метформина оказалось безопасным у пациентов с ЦП и обеспечивало увеличение выживаемости. Хотя нет достаточных доказательств возможностей использования метформина в адъювантной терапии хронических заболеваний печени, существуют веские подтверждения его клинико-лабораторной эффективности у пациентов с СД и ЦП при длительном лечении [38].

Риски и преимущества применения метформина у больных с ЦП и диабетом остаются предметом дискуссий. Лечение бигуанидами, как правило, прекращается, как только диагностируется ЦП из-за опасения повышенного риска развития их побочных эффектов у больных с ПН. Исследование X. Zhang с соавт. (2014) имело целью установить, улучшает ли метформин выживаемость пациентов с диабетом после установления диагноза ЦП. В период с 2000 по 2010 гг. обследованы 250 пациентов, получавших метформин на момент установления этого диагноза; данные брали ретроспективно из медицинской документации. Оценку выживаемости больных, продолжавших или прекративших лечение метформином, проводили с помощью логарифмического рангового теста. ОР и 95% ДИ рассчитывались с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. 172 пациента продолжали лечение метформином, а 78 — прекратили. Пациенты, продолжившие терапию метформином, имели значительно большую медиану выживаемости, чем прекратившие лечение (11,8 против 5,6 года в целом, $p < 0,0001$; 11,8 против 6,0 лет для пациентов с классом А тяжести ЦП по Чайлд-Пью, $p = 0,006$ и 7,7 по сравнению с 3,5 годами для страдающих ЦП с классами В и С, $p = 0,04$ соответственно). После корректировки других переменных продолжение лечения метформином осталось независимым предиктором лучшей выживаемости, ОР составило 0,43 (95% ДИ 0,24–0,78; $p = 0,005$). Ни у одного из пациентов не развился метформин-ассоциированный лактацидоз в течение всего периода наблюдения. Таким образом, продолжение лечения метформином после установления диагноза ЦП снизило риск смерти на 57%. Авторы полагают, что терапию метформином следует продолжать у больных СД и ЦП, если нет специфических противопоказаний [39]. Метформин также оказал позитивное влияние на прогноз у пациентов с ЦП как исхода вирусного гепатита С, продемонстрировал снижение заболеваемости ЦП и ассоциированной с ним летальности (уровень доказательности II) [40].

Таким образом, проблема лечения СД при ЦП и ПН пока в достаточной мере не освещена в литературе. Тем не менее существует множество альтернативных инсулинотерапии методов коррекции углеводного обмена у таких пациентов. Тщательно взвешенные риски позволяют корректировать СД

у пациентов с ПН иДПП-4, агонистами ДПП-1, метформином, ингибиторами SGLT-2. Безусловно, необходимо проведение дальнейших исследований, посвященных данной проблеме, с целью улучшения выживаемости и качества жизни таких больных.

Список литературы/References

1. Burra P. Liver abnormalities and endocrine diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013 Aug; 27 (4): 553–63. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.06.014
2. Raff EJ, Kakati D, Bloomer JR, Shoreibah M, Rasheed K, Singal AK. Diabetes Mellitus Predicts Occurrence of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in Alcoholic Liver and Non-alcoholic Fatty Liver Diseases. *J Clin Transl Hepatol.* 2015 Mar; 3 (1): 9–16. DOI: 10.14218/JCTH.2015.00001
3. García-Compeán D, González-González JA, Lavallo-González FJ, González-Moreno EI, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. Current Concepts in Diabetes Mellitus and Chronic Liver Disease: Clinical Outcomes, Hepatitis C Virus Association, and Therapy. *Dig Dis Sci.* 2016 Feb; 61 (2): 371–80. DOI: 10.1007/s10620-015-3907-2
4. Haluzík M. The treatment of diabetes in patients with liver and renal impairment. *Vnitr Lek.* 2015 Apr; 61 (4): 304–11.
5. Saeed MJ, Olsen MA, Powderly WG, Presti RM. Diabetes Mellitus is Associated With Higher Risk of Developing Decompensated Cirrhosis in Chronic Hepatitis C Patients. *J Clin Gastroenterol.* 2017 Jan; 51 (1): 70–76. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000566
6. Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N, Saugo M, Targher G, Bonora E. Mortality from chronic liver diseases in diabetes. *Am J Gastroenterol.* 2014 Jul; 109 (7): 1020–5. DOI: 10.1038/ajg.2014.132
7. Goh GB, Pan A, Chow WC, Yuan JM, Koh WP. Association between diabetes mellitus and cirrhosis mortality: the Singapore Chinese Health Study. *Liver Int.* 2016 Aug 27. DOI: 10.1111/liv.13241
8. Byrd KK, Mehal JM, Schillie SF, Holman RC, Haberling D, Murphy T. Chronic Liver Disease-Associated Hospitalizations Among Adults with Diabetes, National Inpatient Sample, 2001–2012. *Public Health Rep.* 2015 Nov-Dec; 130 (6): 693–703. DOI: 10.1177/003335491513000619
9. Porepa L, Ray JG, Sanchez-Romeu P, Booth GL. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. *CMAJ.* 2010 Aug 10; 182 (11): E526–31. DOI: 10.1503/cmaj.092144
10. García-Compeán D, González-González JA, Lavallo-González FJ, González-Moreno EI, Maldonado-Garza HJ, Villarreal-Pérez JZ. The treatment of diabetes mellitus of patients with chronic liver disease. *Ann Hepatol.* 2015 Nov-Dec; 14 (6): 780–8. DOI: 10.5604/16652681.1171746
11. Elkrif L, Rautou PE, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver Int.* 2016 Jul; 36 (7): 936–48. DOI: 10.1111/liv.13115
12. Shan WF, Chen BQ, Zhu SJ, Jiang L, Zhou YF. Effects of GLUT4 expression on insulin resistance in patients with advanced liver cirrhosis. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2011 Aug; 12 (8): 677–82. DOI: 10.1631/jzus.B1100001
13. Sâmpolean D, Leach N, Suciu I. The prognosis significance of insulin secretion in liver cirrhosis. *Rom J Intern Med.* 2005; 43 (1–2): 153–6.
14. Shao F, Li Q, Jia W. The clinical application of glycosylated hemoglobin A1c and glycated albumin values in cirrhosis patients with hyperglycemia. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2015 Jun; 54 (6): 506–10.
15. Ampuero J, Ranchal I, del Mar Díaz-Herrero M, del Campo JA, Bautista JD, Romero-Gómez M. Role of diabetes mellitus on hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2013 Jun; 28 (2): 277–9. DOI: 10.1007/s11011-012-9354-2
16. Jepsen P, Watson H, Andersen PK, Vilstrup H. Diabetes as a risk factor for hepatic encephalopathy in cirrhosis patients. *J Hepatol.* 2015 Nov; 63 (5): 1133–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.007
17. Butt Z, Jadoon NA, Salaria ON, Mushtaq K, Riaz IB, Shahzad A, et al. Diabetes mellitus and decompensated cirrhosis: risk of hepatic encephalopathy in different age groups. *J Diabetes.* 2013 Dec; 5 (4): 449–55. DOI: 10.1111/1753-0407.12067
18. Yang CH, Chiu YC, Chen CH, Chen CH, Tsai MC, Chuah SK, et al. Diabetes mellitus is associated with gastroesophageal variceal bleeding in cirrhotic patients. *Kaohsiung J Med Sci.* 2014 Oct; 30 (10): 515–20. DOI: 10.1016/j.kjms.2014.06.002
19. Scheen AJ. Pharmacokinetic and toxicological considerations for the treatment of diabetes in patients with liver disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014 Jun; 10 (6): 839–57. DOI: 10.1517/17425255.2014.902444
20. Blicklé JF. Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials. *Diabetes Metab.* 2006 Apr; 32 (2): 113–20.
21. Saha S, New LS, Ho HK, Chui WK, Chan EC. Investigation of the role of the thiazolidinedione ring of troglitazone in inducing hepatotoxicity. *Toxicol Lett.* 2010 Feb 1; 192 (2): 141–9. DOI: 10.1016/j.toxlet.2009.10.014
22. Kupčová V, Arold G, Roepstorff C, Højbjørre M, Klim S, Haahr H. Insulin degludec: pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment. *Clin Drug Investig.* 2014 Feb; 34 (2): 127–33. DOI: 10.1007/s40261-013-0154-1
23. Gentile S, Guarino G, Strollo F, Romano M, Genovese S, Masarone M, Ceriello A. Lispro insulin in people with non-alcoholic liver cirrhosis and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016 Mar; 113: 179–86. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.12.006
24. Giorda CB, Nada E, Tartaglino B. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and renal or hepatic impairment. A systematic review of the literature. *Endocrine.* 2014 Aug; 46 (3): 406–19. DOI: 10.1007/s12020-014-0179-0

25. Scheen AJ. Pharmacokinetics in patients with chronic liver disease and hepatic safety of incretin-based therapies for the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet.* 2014 Sep; 53 (9): 773–85. DOI: 10.1007/s40262-014-0157-y
26. Stein SA, Lamos EM, Davis SN. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014 Apr; 10 (4): 599–608. DOI: 10.1517/17425255.2014.889683
27. Guedes EP, Hohl A, de Melo TG, Lauand F. Linagliptin: pharmacology, efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Diabetol Metab Syndr.* 2013 May 22;5 (1):25. DOI: 10.1186/1758-5996-5-25
28. Boulton DW, Li L, Frevert EU, Tang A, Castaneda L, Vachharajani NN, et al. Influence of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of saxagliptin. *Clin Pharmacokinet.* 2011 Apr; 50 (4): 253–65. DOI: 10.2165/11584350-000000000-00000
29. Migoya EM, Stevens CH, Bergman AJ, Luo WL, Lasseter KC, Dilzer SC, et al. Effect of moderate hepatic insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin. *Can J Clin Pharmacol.* 2009; 16 (1): e165–70
30. Моргунов Л. Ю. Новые возможности коррекции углеводного обмена у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью и сахарным диабетом типа 2. Вестник Российской Военно-медицинской академии. Приложение. 2011; 1 (33): 229./Morgunov LYu. Novye vozmozhnosti korrektsii uglevodnogo obmena u patsientov s tyazhelei pechenochnoi nedostatochnost'yu i sakharnym diabetom tipa 2. Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii. Prilozhenie. 2011; 1 (33): 229 (In Russian).
31. Моргунов Л. Ю. Коррекция углеводного обмена у пациентов с печеночной недостаточностью и сахарным диабетом типа 2. Материалы V Национального конгресса терапевтов. Москва, 24–26 ноября 2010, стр. 71–72./Morgunov L.Yu. Korrektsiya uglevodnogo obmena u patsientov s pechenochnoi nedostatochnost'yu i sakharnym diabetom tipa 2 [Correction of carbohydrate metabolism in patients with hepatic insufficiency and type 2 diabetes]. Materials of the V National Congress of Physicians. Moscow, 24–26 Nov 2010, pp. 71–72. (In Russian).
32. Ali S, Fonseca V. Saxagliptin overview: special focus on safety and adverse effects. *Expert Opin Drug Saf.* 2013 Jan; 12 (1): 103–9. DOI: 10.1517/14740338.2013.741584
33. Scheen AJ. Evaluating SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes: pharmacokinetic and toxicological considerations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014 May; 10 (5): 647–63. DOI: 10.1517/17425255.2014.873788
34. Macha S, Rose P, Mattheus M, Cinca R, Pinnetti S, Broedl UC, Woerle HJ. Pharmacokinetics, safety and tolerability of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with hepatic impairment. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Feb; 16 (2): 118–23. DOI: 10.1111/dom.12183
35. Zhang W, Krauwinkel WJ, Keirns J, Townsend RW, Lasseter KC, Plumb L, et al. The effect of moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics of ipragliflozin, a novel sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor. *Clin Drug Investig.* 2013 Jul; 33 (7): 489–96. DOI: 10.1007/s40261-013-0089-6
36. Devineni D, Curtin CR, Marbury TC3, Smith W, Vaccaro N, Wexler D, et al. Effect of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clin Ther.* 2015 Mar 1; 37 (3): 610–628.e4. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.12.013
37. van der Walt JS, Hong Y, Zhang L, Pfister M, Boulton DW, Karlsson MO. A Nonlinear Mixed Effects Pharmacokinetic Model for Dapagliflozin and Dapagliflozin 3-O-glucuronide in Renal or Hepatic Impairment. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2013 May 8; 2: e42. DOI: 10.1038/psp.2013.20
38. Bhat A, Sebastiani G, Bhat M. Systematic review: Preventive and therapeutic applications of metformin in liver disease. *World J Hepatol.* 2015 Jun 28; 7 (12): 1652–1659. DOI: 10.4254/wjh.v7.i12.1652
39. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, Kim WR, Roberts RO, Therneau TM, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology.* 2014 Dec; 60 (6): 2008–16. DOI: 10.1002/hep.27199
40. Nkontchou G, Cosson E, Aout M, Mahmoudi A, Bourcier V, Charif I, et al. Impact of metformin on the prognosis of cirrhosis induced by viral hepatitis C in diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Aug;96 (8):2601–8. DOI: 10.1210/jc.2010-2415

Информация об авторе:

Моргунов Леонид Юльевич, д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России

Information about author:

Leonid Yu. Morgunov, MD, Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medical Care, A. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry



ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФАЛЛОПЛАСТИКИ

П.С.Кызласов, М.М.Соколыщик, А.А.Кажера, М.В.Забелин

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

Резюме

Реконструкция полового члена при трансгендерных операциях, ампутации, врожденных деформациях и аномалиях полового члена была и остается на сегодняшний день актуальной проблемой в пластической хирургии урогенитальной области. Единственным методом восстановления полового члена является фаллопластика. За последние десятилетия поколениями клиницистов предложены различные способы и лоскуты для тотальной фаллоуретральной реконструкции. При этом были сформулированы характеристики идеального лоскута для формирования неофаллоса, который должен быть безопасным, чувствительным, без волосяного покрова, иметь длинную ножку. Однако, несмотря на то что установлены характеристики идеального лоскута, в наше время нет «золотого стандарта» в формировании неофаллоса, так как фаллопластика — это достаточно сложная хирургическая операция, и выбор метода зависит от многих факторов. Выбор методики пластики определяется хирургом и для каждого больного является индивидуальным, зависит от этиологии заболевания и от возможности выбора формы донорского трансплантата. В данной статье представлен литературный обзор, посвященный историческим аспектам фаллопластики. В статье в хронологическом порядке отражена эволюция разных методов формирования неофаллоса, фаллоуретропластики, описаны их преимущества и недостатки.

Ключевые слова:

фаллопластика, неофаллос, трансгендерные операции, неофаллос из торакодорсального лоскута, лучевой лоскут, фаллоуретропластика

Оформление ссылки для цитирования статьи

Кызласов П.С., Соколыщик М.М., Кажера А.А., Забелин М.В. Исторические аспекты фаллопластики. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(3): 86-92. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-8

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.

Статья поступила 12.05.2017 г., принята к печати 04.09.2017 г.



HISTORICAL ASPECTS OF PHALLOPLASTY

P.S.Kyzlasov, M.M.Sokol'shchik, A.A.Kazhera, M.V.Zabelin

Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, 23, Marshala Novikova St., Moscow, 123098 Russia

Abstract

Reconstruction of the penis in transgender operations, amputation of the penis, congenital deformities and anomalies of the penis was and remains today an important issue in plastic surgery of the urogenital region. The only method to restore the penis is phalloplasty. In general, over the past decades, generations of clinicians have different ways and flaps for total fallourethral reconstruction. Thus was formulated the characteristics of an ideal flap for the formation of neophallos, which should be safe, sensitive, without hair, and with long leg. However, despite the fact that the characteristics of a perfect flap, nowadays there is no "gold standard" in the formation of neophallos, as phalloplasty is a fairly complicated surgery, and the choice of method depends on many factors. The choice of methodology is determined by the plastics surgeon and to each patient is individual, depends on the etiology of the disease and the possibility of choosing the form of the donor's transplant. This article presents a literature review devoted to the historical aspects of phalloplasty. In the article, in chronological order reflected the evolution of the different forming methods neofallos, phallourethroplasty, describes their advantages and disadvantages.

Keywords:

phalloplasty, neophallos, transgender operations, neofallos of thoracodorsal flap, radial flap, phallourethroplasty

For citation

Kyzlasov P.S., Sokol'shchik M.M., Kazhera A.A., Zabelin M.V. Historical aspects of phalloplasty. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(3): 86-92. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-8

For correspondence

Pavel S. Kyzlasov, PhD., associate Professor of the Department of Urology and Andrology IPPE, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency
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.

The article was received 12.05.2017, accepted for publication 04.09.2017

Утрата полового члена создает серьезные проблемы для социальной и сексуальной адаптации мужчины. Фаллопластика дает возможность полного воссоздания неофаллоса, максимально приближенного к естественному сохранению всех физиологических функций [1]. Это достаточно сложная хирургическая операция как для больного, так и для хирурга. Основными показаниями для фаллопластики являются: травмы, опухолевые поражения, приводящие к ампутации полового члена, врожденные деформации и аномалии полового члена (афаллия, микропенис), смена сексуального статуса у FtM транссексуалов как один из этапов лечения.

На сегодняшний день опыт формирования неофаллоса насчитывает более ста лет. Первую классическую фаллопластику в начале XX в. выполнил немецкий хирург F.K. Bessel-Hagen, в своей работе по формированию неофаллоса он использовал ткани лобка пациентов, но восстановления функций органа достичь не удалось. Помимо создания мягкотканной основы неофаллоса, важнейшей задачей является обеспечение возможности пенетрации и восстановление мочеиспускательного канала.

Основоположником создания ригидного неофаллоса в 1936 г. стал русский хирург Н. А. Богораз. Он использовал участок реберного хряща в трубчатой кожно-жировой конструкции из тканей живота [2–6]. Основными этапами фаллопластики были выкраивание и формирование филатовского стебля из кожи передней брюшной стенки, через 3 месяца после 1-го этапа производилось отсечение проксимального конца кожного стебля и перемещение его на область лобка, далее через аналогичный промежуток времени выполнялись отсечение дистального конца кожного стебля и формирование головки искусственного полового члена, последним этапом являлась имплантация в искусственный половой член реберного хряща. Таким образом, вся пластическая операция растягивалась на 9 мес. Еще одним важным недостатком данной методики являлась резорбция костной структуры впоследствии и отсутствие мочеиспускательного канала.

В дальнейшем M. Maltz, H. D. Gillies и R. J. Harrison модифицировали технику Богораз, используя методику «трубка внутри трубки», формируя одномоментно неоуретру. Основными недостатками данного метода также являлись многостадийность операции, большой раневой дефект и отсутствие у неофаллоса иннервации [7, 8].

Следующий прогресс в формировании неофаллоса был связан с использованием кожи подпупочной области и паховых лоскутов. Преимуществом данных методик было сокращение этапов операции и уменьшение раневого дефекта. Главным

недостатком этих техник было формирование деиннервируемого, клиновидного неофаллоса [6–8].

В годы Второй Мировой войны русский хирург-уролог И. А. Иванов пациентам после травматической ампутации пениса предложил использовать для фаллопластики кожно-мышечный лоскут с бедра из *m. gracilis* [9–11] (рис. 1).

По методике И. А. Иванова, на 1-м этапе *m. gracilis*, которая обладает сильной сократительной способностью, выделяли вместе с окружающими ее структурами: нервами, сосудами, фасцией и окутывали со всех сторон кожей. На бедре формировали кожно-мышечный стебель. Второй этап заключался в переносе дистального конца кожно-мышечного лоскута на сохранившуюся культю (корень) полового члена. На 3-м этапе отсекали проксимальный конец кожно-мышечного лоскута от верхней трети бедра и создавали головку полового члена. Завершением фаллопластики являлось формирование неоуретры. Уретру формировали из филатовского стебля кожи мошонки с предварительной ее депиляцией и адаптацией кожи путем орошения ее мочой больного. Метод пластики уретры по И. А. Иванову из стебля кожи мошонки состоял также из трех этапов: создание филатовского стебля из кожи мошонки, подготовка кожного стебля, эпицистостомия, перенесение депилированного кожного стебля на висячую часть полового члена и фор-

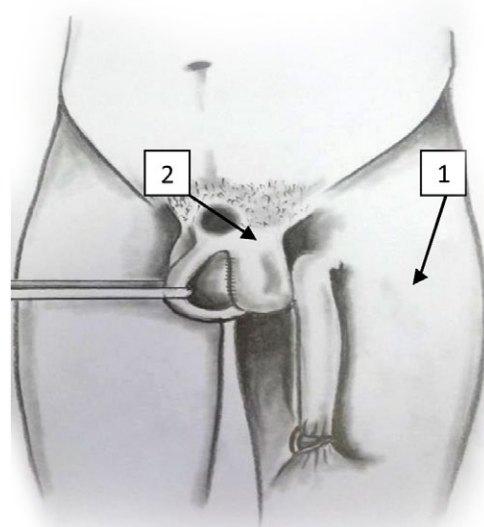


Рис. 1. Методика фаллопластики по И.А. Иванову: 1 – сформированный филатовский стебель для неофаллоса из *m. gracilis*; 2 – сформированный филатовский стебель для формирования неоуретры из кожи мошонки.

Fig. 1. Technique of phalloplasty by Ivanov. 1 – The formed Filatov stem for neo-phallos of *m. gracilis*, 2 – formed Filatov stem to form a neo-urethra from the skin of the scrotum.

мирование неоуретры. При этом депилированная кожа оказывалась внутри сформированной уретральной трубки. В дальнейшем, для уменьшения сроков пластики, стали совмещать этапы фалло- и уретропластики. Преимуществами методики являлись возможность сокращения мышцы за счет сохранения иннервации и набухание неофаллоса за счет притока крови к *m. gracilis* во время сексуального возбуждения, что позволяло осуществлять пениляцию. Недостатками данной методики являлись многоэтапность оперативного лечения и возможность пластики только у пациентов с остатками достаточных размеров кавернозных тел после травмы.

В 1946 г. E. Shaw и K. Рапе была описана методика формирования большого кожно-жирового лоскута в паховой области для закрытия мягкотканного дефекта промежности [12]. Паховый лоскут выделяли вместе с питающей его ножкой, на которой в дальнейшем производили ротацию с последующим укрытием раневого дефекта. С течением времени происходила модернизация использования подобных способов пластики с усовершенствованием методики и улучшением приживления лоскутов. Однако лишь в 1977 г. С. E. Horton, а в 1978 г. и T. R. Hester с целью формирования неофаллоса предложили ротацию кожно-мышечных лоскутов на основе прямой мышцы живота и прямой мышцы бедра, что стало первым этапом на пути к выполнению ауто-трансплантации кожно-мышечных лоскутов [13]. Параллельно с ними D. R. Laub в 1972 г. и в 1979 г. описал свой опыт фаллопластики у 48 транссексуалов [14]. Он создавал неофаллос за три этапа с применением абдоминального трубчатого лоскута, который поднимал как «крикетную бит», а затем внедрял в него тefлоновый стержень.

Развитие микрососудистой хирургии в 70-хх гг. прошлого столетия позволило перейти к более удачным с точки зрения анатомического моделирования и функциональных преимуществ методикам фаллопластики. Так, Pucskiet в 1983 г. выполнил первую фаллопластику с использованием свободного пахового лоскута [15, 16]. Использование свободного лучевого лоскута впервые было опубликовано в 1984 г. T. S. Chang и W. Y. Hwang, которые успешно использовали эту методику у семи пациентов после полной ампутации полового члена. Данный метод создания неофаллоса включал в себя формирование лоскута, получающего кровоснабжение из радиальной артерии, с созданием трубки внутри трубки, используя поверхность предплечья, не покрытую волосами. При этом внутренняя трубка сворачивалась из «локтевой» части лоскута, формируя уретру, а наружная трубка, из «лучевой» части, обворачивала внутреннюю [17]. А в 1988 г. E. Biemer

модифицировал данную технику, он формировал неоуретру из центральной части лоскута предплечья непосредственно над лучевой артерией, так как именно в этой области кожа имеет более скудный волосяной покров. Данная методика позволяла сформировать неоуретру на одном этапе с фаллопластикой, таким образом осуществлять фаллоуретропластику [18] (рис. 2).

Впоследствии использовались разные вариации фаллопластики с использованием свободного кожно-мышечного лоскута с одномоментной уретропластикой. Однако несмотря на постоянное совершенствование этих методик, все они сохраняли за собой специфические недостатки — недостаточность и непостоянство сосудистой анатомии, ограничение в размерах, невозможность совершать половой акт, не используя наружные эректоры. В дальнейшем развитие формирования неофаллоса было направлено на поиски методов, у которых не было бы данных недостатков.

С целью придания ригидности неофаллосу в 1985 г. G. Sun и J. Hung использовали васкуляризованный паховый ауто-трансплантат с фрагментом гребня подвздошной кости. Параллельно с ними I. Koshima et al. в 1986 г. и R. Meyer с P. J. Daverio в 1987 г. описали модификацию фаллопластики с использованием лоскута предплечья с фрагментом лучевой кости. Однако уже через год после операции все авторы отметили частичную резорбцию костного фрагмента [19].

В 1993 г. R. Sadove применил кожно-костный лоскут малоберцовой области для формирования неофаллоса [20]. При использовании данной методики основ-



Рис. 2. Разметка кожи при заборе лучевого ауто-трансплантата.

Fig. 2. Marking of the skin during taking a radiation autograft.

ными достоинствами были хорошая ригидность неофаллоса, восстановление чувствительности за счет n. cutaneus surae, близкий к естественному диаметру и жесткость. Недостатками данной методики были невозможность одномоментной уретропластики, большая сложность в выделении трансплантата.

В 1995 г. Н. О. Миланов, Р. Т. Адамян предложили способ формирования полового члена с помощью торакодорсального аутоотрансплантата [21–23] (рис. 3).

Для трансплантации и создания неофаллоса использовали кожу из боковой части спинной области, где располагается торакодорсальный моторный нерв, для последующего восстановления сократительной способности тканей неофаллоса. Размеченный кожный лоскут отсекали и сворачивали в трубку, таким образом формируя неофаллос. Раневой дефект восстанавливали по методу ротационной кожной пластики, перемещали нижнебоковой кожный лоскут. Следующим этапом производилась фиксация неофаллоса в районе лобка. При хирургической коррекции пола при FtM-транссексуализме в область основания неофаллоса выводили клитор для зоны эротической чувствительности. Третьим этапом операции восстанавливали сосудисто-нервную систему неофаллоса путем микроанастомозов между эпигастральной веной и артерией неофаллоса, торакодорсальным нервом с моторной ветвью запирающего нерва. Данная методика была принята многими хирургами, так как обеспечивала достаточную ригидность неофаллоса за счет сокращения мышцы после наступившей реиннервации [24].

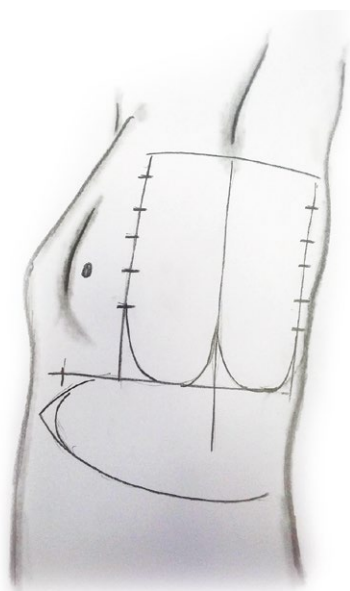


Рис. 3. Разметка кожи при заборе торакодорсального лоскута.

Fig. 3. Marking of the skin during the removal of the thoracodorsal flap.

Однако сохранялась необходимость во 2-м этапе операции для формирования неоуретры.

Следующим этапом развития фаллопластики стала имплантация эндопротезов в неофаллос. В начале 1990-х гг. начали использовать жесткие протезы, но многие авторы отмечали частые осложнения данного метода. Неудачные случаи имплантации были связаны с эрозией и некрозом кожи над протезом, высокой частотой инфекционных осложнений в послеоперационном периоде или миграцией протеза. В 1997 г. J.J. Nage предложил методику имплантации эндопротезов в неофаллос с предварительным погружением их в сосудистый протез из дакрона для имитации кавернозных тел и фиксации протеза к лонному сочленению [25]. Такой способ позволил избежать гипермобильности цилиндров протеза в тканях неофаллоса, снизить риск развития некроза кожи. А в 2000 г. Hui-Meng Tan доложил об удачном случае протезирования неофаллоса гидравлическим трехкомпонентным протезом [26]. Неофаллос был сформирован из кожно-мышечного лоскута передней брюшной стенки в 1991 г. Впоследствии в него был имплантирован надувной протез AMS CX с использованием сосудистого протеза из дакрона.

С 2005 г. с целью формирования неоуретры у транссексуалов многие авторы стали применять метод с использованием префабрикованной уретры, сформированной из лоскута с нижней части живота. Префабрикацию уретры осуществляли за 6 мес до фаллопластики, чаще всего одновременно с мастэктомией [27]. На сегодняшний день для формирования уретры в основном используют свободный васкуляризированный лучевой аутоотрансплантат. Однако данная методика наиболее часто связана с проблемой роста волос на коже трансплантата и без должной подготовки кожи приводит к затруднению мочеиспускания.

ВЫВОДЫ

По результатам анализа можно сделать вывод, что для современной фаллопластики наиболее оптимальным является использовать свободные васкуляризированные торакодорсальный и лучевой аутоотрансплантаты [28]. Однако в наше время активно продолжаются дискуссии о донорской форме трансплантата, о методе фаллопластики. Сохраняются актуальными многие проблемы — недостаточность и непостоянство сосудистой анатомии, невозможность совершать половой акт без эндопротезирования, вопросы формирования неоуретры, шинирование неофаллоса, эстетическая составляющая неофаллоса — формирование адекватных размеров, имитация головки и венечной борозды.

Список литературы

1. Gurjala AN, Nazerali RS, Salim A, Lee GK. World's First Baby Born Through Natural Insemination by Father with Total Phalloplasty Reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2016; 76 (3): 179–183. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000769
2. Bogoras N. U ber die volleplastische Wiederherstellung ungenügsam Koitus fähigen penis (Penioplasticatotalis). *ZentralblChir.* 1936; 22: 1271–1276.
3. Богораз Н.А. О полном пластическом восстановлении мужского полового члена, способного к совокуплению. *Советская хирургия.* 1936; 8: 32–34.
4. Bogoras N. 16 cases of total reconstruction of the penis. *Reconstructive plastic surgery.* Philadelphia: WBG Sanders, 1977, p. 3909.
5. Salgado CJ, Monstrey S, Hoebeke P, Lumen N, Dwyer M, Mardini S. Reconstruction of the penis after surgery. *UrolClin North Am.* 2010; 37 (3): 379–401. DOI: 10.1016/j.ucl.2010.04.015
6. Миланов Н.О., Адамян Р.Т., Истратов А.Л., Васильева Е.Е. Пластическая хирургия урогенитальной области у мужчин — история, современное состояние и тенденции развития. Часть 1. Хирургия. *Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2012; 10: 65–69.
7. Gillies HD, Harrison RJ. Congenital absence of the penis with embryological consideration. *Br J Plast Surg.* 1948; 1 (8): 28.
8. Maltz M. Reparative technique for the penis. In: Maltz M., editor. *Evolution of Plastic Surgery.* New York, NY: Froben Press, 1946, p. 278–279.
9. Иванов И.А. Восстановительные операции при комбинированных повреждениях полового члена и мочеиспускательного канала. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1955.
10. Иванов И.А. Новая модификация восстановления мочеиспускательного канала. *Труды Пермского медицинского института.* 1958; 28 (5): 11.
11. Комалов А.А., Лопаткин Н.А., Дзеранов Н.К. История отечественной урологии. М.: Дипак, 2007, с. 222–228.
12. Неробеев А.И. Восстановление тканей головы и шеи сложными артериализированными лоскутами. М.: Медицина, 1988, 272 с.
13. Horton CE, McCraw JB, Devine CJ, Devine PC. Secondary reconstruction of the genital area. *Urol Clin North Am.* 1977; 4 (1): 133–139.
14. Laub DR, Fisk N. A rehabilitation program for gender dyspho-

- ria syndrome by surgical sex change. *Plast Reconstr Surg.* 1974; 53 (4): 388–403.
15. Puckett CL, Montle JE. Construction of male genitalia in the transsexual using a tubed groin flap for the penis and a hydraulic inflation device. *Plastic Reconstr Surg.* 1978; 61 (4): 523–529.
16. Puckett CL, Reinsch JF, Montle JE. Free flap phalloplasty. *J Urol.* 1982; 128 (2): 294–297.
17. Chang TS, Huang WY. Forearm flap In one-stage reconstruction of the penis. *Plastic Reconstr Surg.* 1984; 74 (2): 251–258.
18. Biemer E. Penile construction by the radial arm flap. *Clin Plast Surg.* 1988; 15 (3): 425–430.
19. Meyer R, Daverio P. One-stage sensible phalloplasty in the transsexual female. *Helv Chir Acta.* 1987; 5 (1, 2): 175–176.
20. Sadove RC, Sengezer M, McRoberts JW, Wells MD. One-stage total penile reconstruction with a free sensate osteocutaneous fibula flap. *Plast Reconstr Surg.* 1993; 92 (7): 1314–1323.
21. Milanov NO, Adamyan R.T. Microsurgical phalloplasty in treatment of transsexuals. *VIIth Congr Europ Inter Const. & Estet. Surg.* Berlin, 1993, 68 p.
22. Миланов Н.О., Адамян Р.Т., Козлов Г.И. Коррекция пола при транссексуализме. М., 1999, с. 68–69.
23. Адамян Р.Т. Пластическая и реконструктивная микрохирургия в лечении транссексуализма. Дисс. д-ра ... мед. наук. М., 1996.
24. Rohrich RJ, Allen T, Lester F, Young JP, Katz SL. Simultaneous penis and perineum reconstruction using a combined latissimus dorsi-scapular free flap with intraoperative penile skin expansion. *Plast Reconstr Surg.* 1997; 99 (4): 1138–1141.
25. Hage JJ. Dynaflex prosthesis in totalphalloplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1997; 99 (2): 479–485.
26. Tan HM. Penile prosthesis implantation in a transsexual neophallus. *Asian J Androl.* 2000; 2 (4): 304–306.
27. Küntscher MV, Hartmann B. The radial forearm phalloplasty with prelaminate urethra: a report of our learning curve during the last 6 years. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2011 Aug;43 (4):222–6. DOI: 10.1055/s-0030-1267936
28. Babaei A, Safarinejad MR, Farrokhi F, Iran-Pour E. Penile reconstruction: evaluation of the most accepted techniques. *Urol J.* 2010; 7 (2): 71–78.

References

1. Gurjala AN, Nazerali RS, Salim A, Lee GK. World's First Baby Born Through Natural Insemination by Father with Total Phalloplasty Reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2016; 76 (3): 179–183. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000769
2. Bogoras N. U ber die volleplastische Wiederherstellung ungenügsam Koitus fähigen penis (Penioplasticatotalis). *ZentralblChir.* 1936; 22: 1271–1276.
3. Bogoraz NA. O polnom plasticheskom vosstanovlenii muzhskogo polovogo chlena, sposobnogo k sovokupleniyu. *Sovetskaya khirurgiya.* 1936; 8: 32–34. (In Russian).

4. Bogoras N. 16 cases of total reconstruction of the penis. *Reconstructive plastic surgery.* Philadelphia: WBG Sanders, 1977, p. 3909.
5. Salgado CJ, Monstrey S, Hoebeke P, Lumen N, Dwyer M, Mardini S. Reconstruction of the penis after surgery. *UrolClin North Am.* 2010; 37 (3): 379–401. DOI: 10.1016/j.ucl.2010.04.015
6. Milanov NO, Adamian RT, Istranov AL, Vasil'eva EE. The plastic surgery of the male urogenital tract. Part 1: falloplasty; fallo-uretheroplasty. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova (Journal Surgery named after N. I. Pirogov).* 2012; 10: 65–69. (In Russian).

7. Gillies HD, Harrison RJ. Congenital absence of the penis with embryological consideration. *Br J Plast Surg.* 1948; 1 (8): 28.
8. Maltz M. Reparative technique for the penis. In: Maltz M., editor. *Evolution of Plastic Surgery.* New York, NY: Froben Press., 1946, p. 278–279.
9. Ivanov IA. Restorative operations for combined injuries of the penis and urethra. *Diss. Moscow, 1955.* (In Russian).
10. Ivanov I.A. Novaya modifikatsiya vosstanovleniya mocheispuskatel'nogo kanala. *Trudy Permskogo meditsinskogo instituta.* 1958; 28 (5): 11. (In Russian).
11. Komalov AA, Lopatkin NA, Dzeranov NK. *Istoriya otechestvennoi urologii [History of Russian urology].* Moscow: "Dipak" Publ., 2007, pp. 222–228. (In Russian).
12. Nerobeev AI. Vosstanovlenie tkanei golovy i shei slozhnymi arterializirovannymi loskutami [Restoration of the tissues of the head and neck with complex arterialized grafts]. *Moscow: "Meditsina" Publ., 1988, 272 p.* (In Russian).
13. Horton CE, McCraw JB, Devine CJ, Devine PC. Secondary reconstruction of the genital area. *Urol Clin North Am.* 1977; 4 (1): 133–139.
14. Laub DR, Fisk N. A rehabilitation program for gender dysphoria syndrome by surgical sex change. *Plast Reconstr Surg.* 1974; 53 (4): 388–403.
15. Puckett CL, Montle JE. Construction of male genitalia in the transsexual using a tubed groin flap for the penis and a hydraulic inflation device. *Plastic Reconstr Surg.* 1978; 61 (4): 523–529.
16. Puckett CL, Reinsch JF, Montle JE. Free flap phalloplasty. *J Urol.* 1982; 128 (2): 294–297.
17. Chang TS, Huang WY. Forearm flap In one-stage reconstruction of the penis. *Plastic Reconstr Surg.* 1984; 74 (2): 251–258.
18. Biemer E. Penile construction by the radial arm flap. *Clin Plast Surg.* 1988; 15 (3): 425–430.
19. Meyer R, Daverio P. One-stage sensible phalloplasty in the transsexual female. *Helv Chir Acta.* 1987; 5 (1, 2): 175–176.
20. Sadove RC, Sengezer M, McRoberts JW, Wells MD. One-stage total penile reconstruction with a free sensate osteocutaneous fibula flap. *Plast Reconstr Surg.* 1993; 92 (7): 1314–1323.
21. Milanov NO, Adamyan R. T. Microsurgical phalloplasty in treatment of transsexuals. *VIIth Congr Europ Inter Const. & Estet. Surg. Berlin, 1993, 68 p.*
22. Milanov NO, Adamyan RT, Kozlov GI. *Korreksiya pola pri transseksualizme [Correction of sex in transsexualism].* Moscow, 1999, pp. 68–69. (In Russian).
23. Adamyan RT. *Plastic and Reconstructive Microsurgery in the Treatment of Transsexualism. Diss. Moscow, 1996.* (In Russian).
24. Rohrich RJ, Allen T, Lester F, Young JP, Katz SL. Simultaneous penis and perineum reconstruction using a combined latissimus dorsi-scapular free flap with intraoperative penile skin expansion. *Plast Reconstr Surg.* 1997; 99 (4): 1138–1141.
25. Hage JJ. Dynaflex prosthesis in totalphalloplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1997; 99 (2): 479–485.
26. Tan HM. Penile prosthesis implantation in a transsexual neophallus. *Asian J Androl.* 2000; 2 (4): 304–306.
27. Küntscher MV, Hartmann B. The radial forearm phalloplasty with prelaminate urethra: a report of our learning curve during the last 6 years. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2011 Aug;43 (4):222–6. DOI: 10.1055/s-0030-1267936
28. Babaei A, Safarinejad MR, Farrokhi F, Iran-Pour E. Penile reconstruction: evaluation of the most accepted techniques. *Urol J.* 2010; 7 (2): 71–78.

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. Адрес: 123098, Россия, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23; 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>

Кажера Анастасия Андреевна, ординатор кафедры урологии и андрологии ИППО ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4108-4066>

Забелин Максим Васильевич, д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсами онкологии ИППО ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА, 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, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, 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, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3944-1300>

Anastasia A. Kazhera, resident of Department of Urology and Andrology IPPE, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4108-4066>

Maksim V. Zabelin, MD, Professor of the Department of Surgery with Oncology courses IPPE, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9816-3614>

АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ БИСФОСФОНАТАМИ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Д.Каприн¹, А.П.Поляков¹, П.О.Румянцев², К.С.Нижегородова², М.В.Дегтярев²,
П.А.Никифорович¹, М.В.Ратушный¹, О.В.Маторин¹, М.М.Филишин¹, И.В.Ребрикова¹,
А.Л.Сугаипов¹, А.В.Мордовский¹

1. Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
2. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Отдаленные метастазы рака щитовидной железы выявляются в 10% случаев, и в четверти из них метастазами поражаются кости. Осложнения, связанные с метастатическим поражением скелета, часто приводят к ухудшению общего состояния и снижению качества жизни пациентов. Хирургическое лечение и химиотерапия не обладают большой эффективностью, довольно травматичны и токсичны соответственно, а также увеличивают стоимость лечения. Бисфосфонаты представляют собой класс лекарственных препаратов, подавляющих резорбцию костной ткани, что позволяет увеличить время до развития костных осложнений, таких как переломы костей, переломы позвонков с компрессией спинного мозга, которые существенно ухудшают качество жизни больных. Применение бисфосфонатов также позволяет уменьшить выраженность болевого синдрома. В онкологической практике бисфосфонаты используются с 1960 гг. Первым препаратом этой группы стал Алендронат. В дальнейшем был синтезирован ряд более эффективных и удобных в применении бисфосфонатов, одним из последних стала золедроновая кислота. В 2006 г. отечественной компанией «Фарм-Синтез» синтезирован препарат золедроновой кислоты — Резорба, который обладает сопоставимой эффективностью с другими препаратами данной группы, что было продемонстрировано в ряде исследований на примере рака молочной железы и рака предстательной железы. Клинических исследований, посвященных оценке эффективности данной группы препаратов при раке щитовидной железы, в России не проводилось. В статье представлен клинический случай пациента 67 лет с диагнозом: Рак щитовидной железы IV с стадия рT1bN1bM1, с метастазами в лимфатические узлы шеи справа, паратрахеальные лимфоузлы, кости, легкие. Пациенту было проведено комбинированное лечение (хирургическое лечение + радиойодтерапия) с адъювантным назначением 5 курсов препарата Резорба. В процессе лечения препаратом Резорба больной отметил снижение интенсивности болевого синдрома с 3 до 1,5 баллов уже после 3 сеансов (до начала проведения радиойодтерапии и применения НПВС и других обезболивающих препаратов). При оценке качества жизни отмечена положительная динамика на фоне лечения по ESOQ с 2 до 1 балла. Таким образом, включение золедроновой кислоты в комплексное лечение больных с костными метастазами рака щитовидной железы на предоперационном этапе и до начала проведения терапии радиоактивным йодом-131 может способствовать снижению интенсивности болевого синдрома и репарации костной ткани.

Ключевые слова:

болевого синдром, золедроновая кислота, рак щитовидной железы, костная резорбция, костные метастазы, качество жизни

Оформление ссылки для цитирования статьи

Каприн А.Д., Поляков А.П., Румянцев П.О., Нижегородова К.С., Дегтярев М.В., Никифорович П.А., Ратушный М.В., Маторин О.В., Филишин М.М., Ребрикова И.В., Сугаипов А.Л., Мордовский А.В. Адъювантная терапия бисфосфонатами в комбинированной терапии костных метастазов папиллярного рака щитовидной железы. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(3): 93-99. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-9

Для корреспонденции

Никифорович Петр Алексеевич, младший научный сотрудник отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, E-mail: nikiforovichdoc@gmail.com

Информация о финансировании. Исследование проведено при поддержке компании АО «Фарм-Синтез», Россия, Москва.

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 12.07.2017 г., принята к печати 04.09.2017 г.

ADJUVANT TREATMENT WITH BIPHOSPHONATES IN COMPLEX THERAPY OF PAPILLARY THYROID CANCER BONE METASTASES

A.D.Kaprin¹, A.P.Polyakov¹, P.O.Rumiantsev², K.S.Nizegorodova², M.V.Degtiarev²,
P.A.Nikiforovich¹, M.V.Ratushnyy¹, O.V.Matorin¹, M.M.Filushin¹, I.V.Rebrikova¹,
A.L.Sugaipov¹, A.V.Mordovskiy¹

1. P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia
2. Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 11 ul. Dmitriya Ulianova, Moscow, 117036, Russia

Abstract

Distant metastasis of thyroid cancer are founded in 10% of all metastases. Bone metastases are founded in 23% of distant metastasis. Complications associated with metastatic skeletal involvement often lead to a deterioration in the overall condition and a decrease in the quality of life of patients. Surgical treatment, chemotherapy are less effective, provide a higher injury rate and toxicity. This is a reason of increasing of cost of treatment. Bisphosphonates are a class of drugs that prevent the loss of bone mass, which can prolong the time to releasing bone complications: bone fracture, spine column fracture with spinal medulla compression, which decrease the QoL. Surgical treatment and chemotherapy have worse outcomes, higher injury rate, toxicity and increase cost of treatment. Bisphosphonates decrease the level of pain syndrome. Bisphosphonates are used in treatment of oncological patients since 1990. First medication was Fosamax (Aledronat). Later more medications with better efficacy and more useful were synthesised. The last one was Zoledronic acid. Rezorba (zoledronic acid) was synthesised in 2006 in Russia. Rezorba has a same efficacy with other bisphosphonates, it was shown in clinical studies with groups of breast cancer and prostatic cancer. Clinical case of 67 y.o. male patient with diagnosis: Thyroid cancer IV c st pT1bN1bM1, right neck, paratracheal, bone and lung metastasis. Complex treatment (surgery + radioiodine therapy + 5 courses of Rezorba) was presented. After 3 courses the level of pain was decreased from 3 to 1,5. After 5 courses the ECOQ score was decreased from 2 to 1 point. Inclusion of Resorba in complex treatment of patients with bone metastasis after thyroid cancer at all stages of treatment decreases the score of pain syndrome and bone tissue reparation.

Keywords:

pain syndrome, zoledronic acid, papillary thyroid cancer, bone resorption, bone metastases, quality of life

For citation

Kaprin A.D., Polyakov A.P., Rumiantsev P.O., Nizegorodova K.S., Degtiarev M.V., Nikiforovich P.A., Ratushnyy M.V., Matorin O.V., Filushin M.M., Rebrikova I.V., Sugaipov A.L., Mordovskiy A.V. Adjuvant treatment with biphosphonates in complex therapy of papillary thyroid cancer bone metastases. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(3): 93-99. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-9

For correspondence

Petr A. Nikiforovich, Junior Researcher of Department of Microsurgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia, E-mail: nikiforovichdoc@gmail.com

Information about funding. The study was conducted with the support of JSC "Pharm-Sintez", Moscow, Russia.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 12.07.2017, accepted for publication 04.09.2017

Высокодифференцированный рак щитовидной железы характеризуется относительно благоприятным течением — высокой безрецидивной и общей выживаемостью [1–3]. Отдаленные метастазы при данной патологии регистрируются в 10% случаев [4]. При этом на долю метастатического поражения костей скелета приходится порядка 23% всех отдаленных метастазов, а на поздних стадиях заболевания (III, IV стадия) — до 60%, которые реализуются в течение первых 3–5 лет с момента установления диагноза, что соответствует 3-му месту после рака молочной и предстательной железы — 75% [5]. Несмотря на невысокий процент, именно они являются основной причиной смертельных исходов [6]. К осложнениям, связанным с метастатическим поражением скелета, относят: остеодеструктивный процесс, боли в костях, спонтанные переломы, компрессию спинного мозга, гиперкальциемию. В основе этих процессов лежит увеличение резорбции костной ткани, обусловленное повышением активности остеокластов, в сочетании с нарушением ремоделирования кости и остеопенией [7]. Повышенная активность остеокластов индуцируется целым рядом цитокинов, продуцируемых как плазматическими, так и стромальными клетками костного мозга [8]. Осложнения, связанные с метастатическим поражением скелета, зачастую требуют проведения дополнительного паллиативного хирургического вмешательства и лучевой терапии, что приводит к ухудшению общего состояния, качества жизни пациента и значительно увеличивает стоимость лечения [9]. С учетом того, что для высокодифференцированных форм рака щитовидной железы фактически отсутствуют активные варианты цитостатической терапии, применение бисфосфонатов

при метастатическом поражении костей скелета может быть рассмотрено как единственно возможная опция лекарственного лечения. Помимо этого, лечение костных метастазов требует применения дополнительной симптоматической терапии, такой как обезболивающая терапия.

Бисфосфонаты представляют собой класс лекарственных препаратов, подавляющих резорбцию костной ткани. Они удлиняют время до развития костных осложнений, таких как переломы костей, переломы позвонков с компрессией спинного мозга, влекущих за собой необходимость хирургического и лучевого лечения. Также отмечено снижение частоты развития гиперкальциемии, уменьшение болей в костях.

Золедроновая кислота подавляет активность остеокластов и не оказывает нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства костной ткани. Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани, но точный молекулярный механизм, обеспечивающий ингибирование активности остеокластов, до сих пор остается не выясненным. Золедроновая кислота обладает также прямым противоопухолевым эффектом, обеспечивающим эффективность при костных метастазах. In vitro установлено, что золедроновая кислота, подавляя пролиферацию и индуцируя апоптоз клеток, оказывает непосредственное противоопухолевое воздействие, что было продемонстрировано на моделях клеток рака молочной и предстательной железы, уменьшая риск их метастазирования. Ингибирование остеокластной резорбции костной ткани, изменяющее, в свою очередь, микроокружение костного мозга, тормозит рост опухолевых клеток [10]. А при

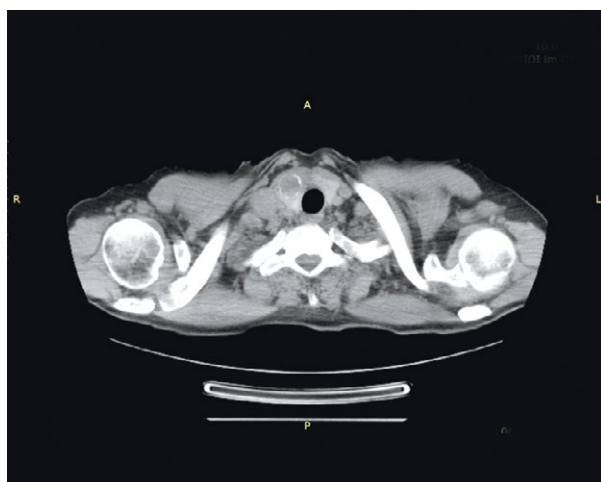


Рис. 1. Метастазы в паратрахеальную клетчатку.

Fig. 1. Metastases in paratracheal fiber.

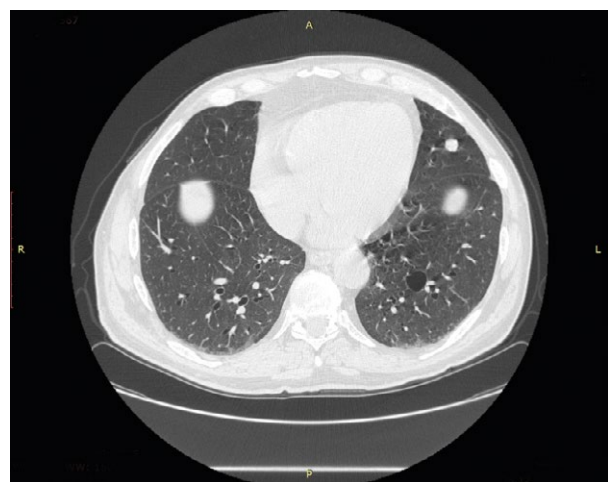


Рис. 2. Метастазы в легкие.

Fig. 2. Metastases to the lungs.

гиперкальциемии, вызванной опухолью и являющейся угрозой для жизни симптомом, золедроновая кислота снижает концентрацию кальция в сыворотке крови [11]. Данная группа препаратов хорошо зарекомендовала себя при купировании болевого синдрома при костных метастазах рака

молочной и предстательной железы. В 2006 г. компанией «Фарм-Синтез» синтезирован отечественный препарат золедроновой кислоты — Резорба, аналог зарубежного препарата Зомета.

До настоящего момента не было описано клинического наблюдения длительного применения

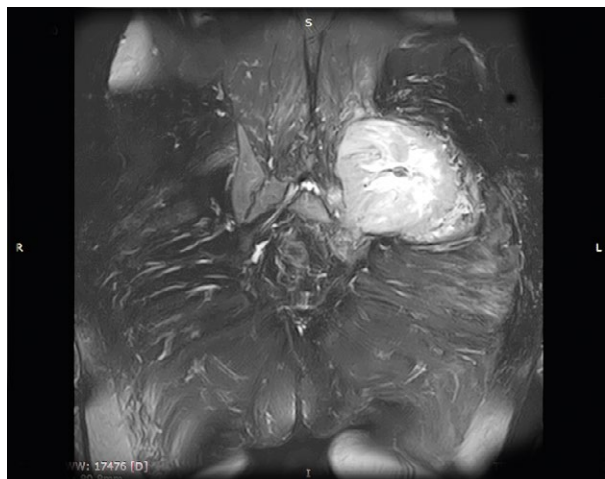


Рис. 3. Метастазы в подвздошную кость.

Fig.3. Metastases to the iliac crest.

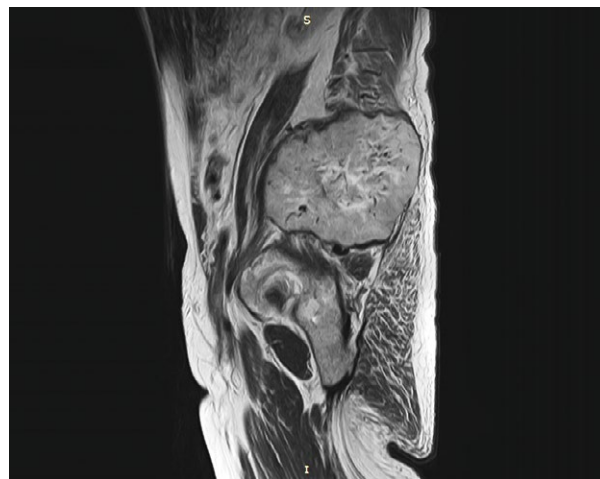


Рис. 3. Метастазы в подвздошную кость.

Fig.3. Metastases to the iliac crest.

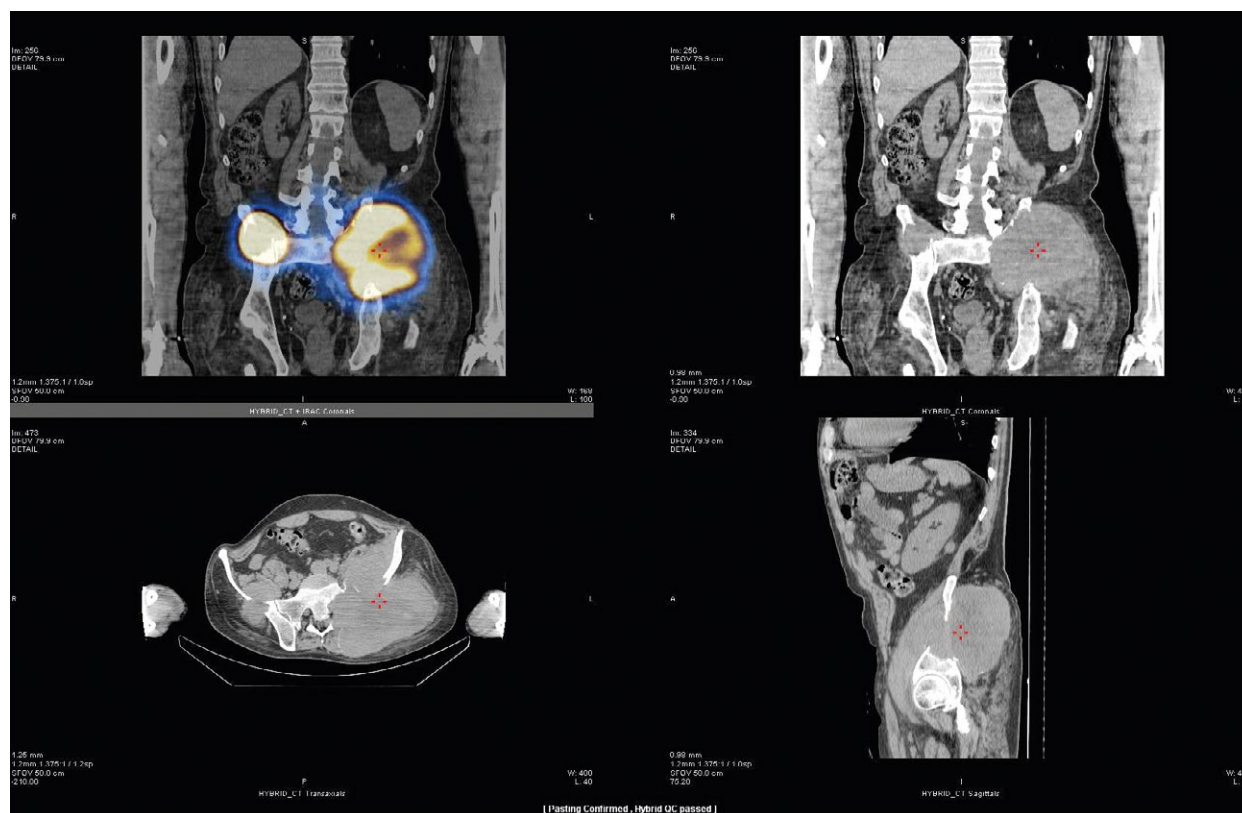


Рис. 5. ОФЭКТ-КТ от 02.2017.

Fig. 5. SPECT-CT from 02.2017.

данного препарата при костных метастазах рака щитовидной железы. В МНИОИ имени П.А. Герцена предложен комбинированный подход в лечении пациентов с костными метастазами рака щитовидной железы, включающий в себя хирургическое лечение, терапию радиоактивным йодом-131, поддерживающую терапию препаратами золедроновой кислоты (Резорба), гормонотерапию.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент И., 67 лет, обратился в марте 2016 г. в МНИОИ им П.А. Герцена с жалобами на боли в области крестца с иррадиацией по задней поверхности левой нижней конечности. При УЗИ шеи 01.12.2016: Эхографическая картина вторичных л/у на шее и в паратрахеальной области справа, подозрительные на опухоль зоны по задней медиальной поверхности правой доли щитовидной железы.

КТ органов грудной клетки от 6.12.2016: очаговые образования в паренхиме легких, более вероятно, вторичного характера. Остеолитический очаг в теле позвонка С7, более вероятно вторичного характера. МРТ органов малого таза от 06.12.2016. Заключение: МР-картина объемных образований в проекции подвздошных костей с обеих сторон с распространением в ягодичные области (112 × 119 × 105 мм — слева, 53 × 42 × 51 мм — справа) (рис. 1-5).

Установлен клинический диагноз: Папиллярный рак щитовидной железы IV с стадия сT1bN1bM1, метастазы в лимфоузлы шеи справа, паратрахеальные лимфоузлы, кости, легкие. Предоперационно введен препарат Резорба 4 мг в/в под контролем уровня кальция и креатинина крови. 19.01.2017 выполнена тиреоидэктомия с микрохирургическим невролизом возвратных гортанных нервов с обеих сторон. Селективная заднебоковая лимфаденэктомия на шее справа (ND II–V), удаление л/у VI группы

справа, л/у и клетчатки передневерхнего средостения. Послеоперационный период без осложнений.

Гистологическое заключение операционного материала: папиллярный рак щитовидной железы (папиллярного и фолликулярного строения), опухоль выходит за пределы щитовидной железы и инфильтрирует прилежащую жировую ткань с формированием опухолевого конгломерата в претрахеальной клетчатке. Метастазы в III, IV, V группах л/у шеи справа, а также в клетчатку передневерхнего средостения. В ходе проведенного консилиума было рекомендовано продолжение курса симптоматической терапии препаратами группы бисфосфонатов Резорба и проведение терапии радиоактивным йодом-131. Учитывая выраженный болевой синдром, обусловленный массивным метастатическим поражением костей скелета и окружающих структур, пациенту в постоянном режиме назначен Трамал ретард 0,2 мг утром и вечером, Лирика 75 мг утром и 150 мг вечером, Ибупрофен 400 мг 1–2 р/сут. 03.02.2017 г. в ФБГУ ЭНЦ проведена радиойодтерапия активностью I-131 4,5 Гбк. Пациенту был назначен следующий курс радиойодтерапии на июнь 2017 г. Далее было проведено 4 курса симптоматической терапии препаратом Резорба 4 мг в/в под контролем уровня кальция крови и креатинина (март, апрель, май, июнь). На фоне данной терапии пациент отметил значительное снижение интенсивности болевого синдрома.

В ходе проводимых консультаций специалистов противоболевой терапии были оставлены следующие препараты: Лирика 75 мг утром и 150 мг вечером, Ибупрофен 400 мг. 06.06.2017 в ФБГУ ЭНЦ проведена повторная радиойодтерапия активностью I-131 5,5 Гбк.

Динамическое наблюдение после плановых сеансов радиойодтерапии (05.02.2017, 08.06.2017) проводилось также с помощью сцин-

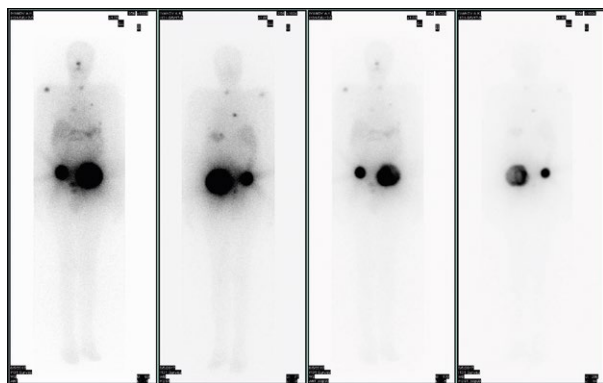


Рис. 6. Сцинтиграфия 02.2017.

Fig. 6. Scintigraphy. 02.2017

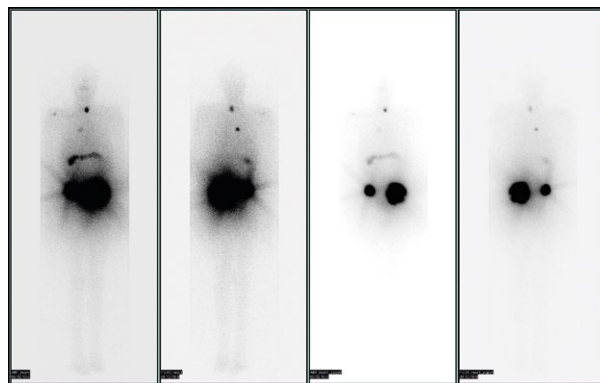


Рис. 7. Сцинтиграфия 06.2017.

Fig. 7. Scintigraphy. 06.2017

тиграфии костей скелета: по сравнению с данными от 05.02.2017 определяются два новых очага накопления радиофармпрепарата проекции грудной клетки слева (рис. 5, 6). В проекции таза по-прежнему отмечаются два очага с интенсивным накоплением радиоиндикатора диаметром 13 см и 5 см, а также очаги в проекции плечевого сустава, шейного и грудного отделов позвоночника, что свидетельствует о стабилизации опухоли в сравнении с ранее описанными очагами.

Интенсивность болевого синдрома оценивалась по 5-балльной вербальной шкале оценки боли (Frank A. J.M., Moll J. M. H., Hort J. F., 1982).

Качество жизни оценивалось по системе ECOQ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Уже после 3 сеансов симптоматической терапии препаратами золедроновой кислоты субъективно пациент отмечает снижение интенсивности болевого синдрома с 3 до 1,5 баллов, после 5 сеансов пациент отмечает значительное улучшение качества жизни на фоне лечения по ECOQ с 2 до 1 балла — полностью социализирован, самостоятельно использует транспортное средство, также передвигается пешком и в общественном транспорте. Основным проявлением токсичности на фоне введения золедроновой кислоты стал гриппоподобный синдром (температура, озноб), который зарегистрирован после первых 2 введений золедроновой

кислоты в течение первых суток с последующим самостоятельным разрешением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании описанного клинического случая включение золедроновой кислоты в план комплексного лечения пациентов с костными метастазами папиллярного рака щитовидной железы на предоперационном этапе и перед началом проведения терапии радиоактивным йодом-131 способствует снижению интенсивности болевого синдрома, улучшению качества жизни и репарации костной ткани, а также в перспективе может быть рассмотрено как компонент комбинированного подхода при лечении костных метастазов рака щитовидной железы. Данная тактика оправдана тем, что успех лечения основного заболевания на поздних стадиях во многом зависит не только от выбора системной противоопухолевой терапии, но и от эффективности профилактики и лечения возможных осложнений метастатического поражения костной ткани. Лечение препаратом золедроновой кислоты Резорба удобно для пациентов, поскольку препарат вводится в виде кратковременной инфузии 1 раз в 3–4 нед и может проводиться в амбулаторных условиях. Таким образом, препарат Резорба может занять важное место в комбинированной терапии больных раком щитовидной железы с костными метастазами.

Список литературы

- DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Aug; 71 (2): 414–24. DOI: 10.1210/jcem-71-2-414
- Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994 Nov; 97 (5): 418–28. DOI: 10.1016/0002-9343(94)90321-2
- Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2000 Dec; 14 (4): 601–13. DOI: 10.1053/beem.2000.0105
- Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Apr; 86 (4): 1447–63. DOI: 10.1210/jcem.86.4.7407
- Guisse TA, Mundy GR. Cancer and bone. *Endocr Rev.* 1998 Feb; 19 (1): 18–54. DOI: 10.1210/edrv.19.1.0323
- Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O, Mimura T, et al. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal case. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Nov; 84 (11): 4043–9. DOI: 10.1210/jcem.84.11.6115
- Кулиев И. Э., Бессонова Н. С. Эффективная фармакотерапия. М., 2012.
- Каприн А. Д., Сивков А. В., Ощепков В. Н., Гафанов Р. А., Кешишев Н. Г. Резорба в лечении костных осложнений при метастатическом раке предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2010; 2: 34–36.
- Harvey HA, Cream LV. Biology of bone metastases: causes and consequences. *Clin Breast Cancer.* 2007 Jul; 7 Suppl 1: S7–S13.
- Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, Coxon FP, Benford HL, et al. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res.* 1999 Oct; 14 Suppl 2: 53–65.
- Senaratne SG, Pirianov G, Mansi JL, Arnett TR, Colston KW. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. *Br J Cancer.* 2000 Apr; 82 (8): 1459–68. DOI: 10.1054/bjoc.1999.1131

References

1. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Aug; 71 (2): 414–24. DOI: 10.1210/jcem-71-2-414
2. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994 Nov; 97 (5): 418–28. DOI: 10.1016/0002-9343(94)90321-2
3. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2000 Dec; 14 (4): 601–13. DOI: 10.1053/beem.2000.0105
4. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Apr; 86 (4): 1447–63. DOI: 10.1210/jcem.86.4.7407
5. Guise TA, Mundy GR. Cancer and bone. *Endocr Rev.* 1998 Feb; 19 (1): 18–54. DOI: 10.1210/edrv.19.1.0323
6. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O, Mimura T, et al. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal case. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Nov; 84 (11): 4043–9. DOI: 10.1210/jcem.84.11.6115
7. Kuliev IE, Bessonova NS. *Effektivnaya farmakoterapiya [Effective pharmacotherapy]*. Moscow, 2012. (In Russian).
8. Kaprin AD, Sivkov AV, Oshepkov BN, Gafanov RA, Keshishev NG. Rezorba in treatment of metastatic prostate cancer bone lesions. *Experimental and Clinical Urology.* 2010; 2: 34–36. (In Russian).
9. Harvey HA, Cream LV. Biology of bone metastases: causes and consequences. *Clin Breast Cancer.* 2007 Jul; 7 Suppl 1: S7–S13.
10. Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, Coxon FP, Benford HL, et al. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res.* 1999 Oct; 14 Suppl 2: 53–65.
11. Senaratne SG, Pirianov G, Mansi JL, Arnett TR, Colston KW. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. *Br J Cancer.* 2000 Apr; 82 (8): 1459–68. DOI: 10.1054/bjoc.1999.1131

Информация об авторах:

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России
 Поляков Андрей Павлович, к.м.н., руководитель отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России
 Румянцев Павел Олегович, д.м.н., заведующий отделом радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
 Нижегородова Ксения Сергеевна, научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
 Дегтярев Михаил Владимирович, заведующий отделением радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
 Никифорович Петр Алексеевич, младший научный сотрудник отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России
 Ратушный Михаил Владимирович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России
 Маторин Олег Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения микрохирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России
 Филюшин Михаил Михайлович, к.м.н., врач отделения микрохирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России
 Ребрикова Ирина Валерьевна, к.м.н., научный сотрудник отделения микрохирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России
 Сугаипов Адам Лемаевич, врач-хирург отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России
 Мордовский Александр Валентинович, ординатор отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России

Information about authors:

Andrey D. Kaprin, academician of RAS, PhD, MD, Prof.; Corr. member of the Russian Academy of Education; Honored Physician of the Russian Federation; General Director of National Medical Radiology Research Centre, Head of Department of Urology with Course of Urological Oncology, Faculty for Postgraduate Training, Peoples' Friendship University of Russia
 Andrey P. Polyakov, PhD, Head of Department of Microsurgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
 Pavel O. Rumyantsev, MD, Head of the Radionuclide Diagnostics and Therapy Department, Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation
 Ksenia S. Nizhegorodova, Researcher, Department of Radionuclide Diagnosis and Therapy, Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation
 Mikhail V. Degtyarev, Head of the Department of Radionuclide Diagnosis and Therapy, Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation
 Petr A. Nikiforovich, Junior Researcher of Department of Microsurgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
 Mikhail V. Ratushnyy, PhD, Leading Researcher of Department of Microsurgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
 Oleg V. Matorin, PhD, Senior Researcher of Department of Microsurgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
 Irina V. Rebrikova, PhD, Researcher of Department of Microsurgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
 Mikhail M. Filyushin, PhD, Doctor of Department of Microsurgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
 Adam L. Sugaipov, Surgeon of Department of Microsurgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
 Alexander V. Mordovsky, Resident of Department of Microsurgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation



ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕГРИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРМОАБЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПЕЧЕНИ

Д.В.Сидоров, С.О.Степанов, М.В.Ложкин, Л.О.Петров, О.В.Гуц, А.А.Костин, А.Г.Исаева

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

Резюме

Обширные резекции печени — основной метод лечения больных первичным и метастатическим раком печени, позволяющий добиться заметного продления жизни. У пациентов со сниженным функциональным резервом печени или недостающим объемом остающейся паренхимы печени выполнение данных вмешательств становится невозможным по причине повышенного риска пострезекционной острой печеночной недостаточности.

Одним из наиболее современных и перспективных путей преодоления данного препятствия является применение малоинвазивных методов деструкции опухоли. В данной статье представлены два наблюдения клинического применения лазерного аблятора Echolaser X4: открытая лазерная абляция метастатического очага с последующей атипичной резекцией печени и чрескожная лазерная абляция метастаза нейроэндокринной опухоли в печень.

Представленный опыт свидетельствует об оправданности применения лазерной деструкции метастатических злокачественных опухолей печени и демонстрирует возможности методики лазерной термоабляционной терапии у больных, которым невыполнимо радикальное хирургическое лечение

Ключевые слова:

Echolaser, лазерная абляция, малоинвазивная терапия, онкогепатология, лазерная терапия, термоабляция

Оформление ссылки для цитирования статьи

Сидоров Д.В., Степанов С.О., Ложкин М.В., Петров Л.О., Гуц О.В., Костин А.А., Исаева А.Г. Первый российский опыт применения интегрированной системы лазерной термоабляционной терапии при лечении метастатического рака печени. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(3): 100-107. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-10

Для корреспонденции

Исаева Аиша Гасановна, клинический ординатор отделения абдоминальной онкологии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, E-mail: sheer.brida@gmail.com

Информация о финансировании. Не сообщалось.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют, что исследование было проведено в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Статья поступила 19.07.2017 г., принята к печати 04.09.2017 г.



FIRST RUSSIAN EXPERIENCE OF USING THE INTEGRATED SYSTEM OF LASER THERMOABLATION THERAPY IN THE TREATMENT OF METASTATIC LIVER CANCER

D.V.Sidorov, S.O.Stepanov, M.V.Lozhkin, L.O.Petrov, O.V.Gutz, A.A.Kostin, A.G.Isaeva

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

Abstract

Extensive liver resections are the main method of treatment of patients with primary and metastatic liver cancer, which allows the noticeable prolongation of life. In patients with a reduced functional reserve of the liver or a missing volume of the remaining liver parenchyma, these interventions become impossible because of the increased risk of post-resectional acute hepatic insufficiency.

One of the most modern and promising ways to overcome this obstacle is the use of minimally invasive methods of tumor destruction. This article presents two observations of the clinical application of the laser ablator “Echolaser X4”: open laser ablation of the metastatic focus with subsequent atypical liver resection and percutaneous laser ablation of the metastasis of the neuroendocrine tumor into the liver.

The presented experience testifies to the justification of using laser destruction of metastatic malignant liver tumors and demonstrates the possibilities of laser thermoablation therapy in patients who can not perform radical surgical treatment.

Keywords:

Echolaser, laser ablation, minimally invasive therapy, oncohepatology, laser therapy, thermoablation

For citation

Sidorov D.V., Stepanov S.O., Lozhkin M.V., Petrov L.O., Gutz O.V., Kostin A.A., Isaeva A.G. First Russian experience of using the integrated system of laser thermoablation therapy in the treatment of metastatic liver cancer. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(3): 100–107. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-10

For correspondence

Aisha G. Isaeva, clinical resident of the Department of Abdominal Oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia, E-mail: sheer.brida@gmail.com

Information about funding. Not reported.

Conflict of interest. The authors of this article state that the study was conducted in the absence of any commercial or financial relationship that could be interpreted as a potential conflict of interest.

The article was received 10.06.2016, accepted for publication 15.08.2016

Выполнение анатомических (реже — атипичных) резекций печени признано золотым стандартом лечения пациентов с первичным и метастатическим раком печени абсолютным большинством отечественных и зарубежных авторов [1]. При этом у пациентов со сниженными показателями функционального резерва печени, недостаточным объемом остающейся паренхимы данные операции связаны с высоким риском развития пострезекционной острой печеночной недостаточности [1, 2]. Основным помощником в лечении больных, которым невыполнимо радикальное хирургическое лечение, остается использование различных видов абляции. Успехи метода достигнуты в лечении одиночных (3–5) очагов в печени. Не менее привлекательна возможность этапного лечения больных. Абляция может применяться интраоперационно при открытом доступе, чрескожно и/или лапароскопически [3, 4]. Несмотря на то что среди минимально инвазивных видов терапии радиочастотная абляция остается одной из наиболее клинически приемлемых и широко используемых методик, последние исследования демонстрируют, что лазерная абляция может быть так же эффективна и безопасна, как и радиочастотная абляция (РЧА) [4–6].

Радиочастотные генераторы, появившись в 1950-х гг., лишь в начале 90-х гг. XX в. начали си-

стематически применяться в медицине для РЧА опухолей, медленно внедряясь в клиническую практику на фоне уже имевшихся методов. В настоящее время история повторяется с новым методом воздействия на опухоли — лазерной абляцией. Для клиницистов эти методы (радиочастотная и лазерная абляция) внешне сходны, однако «физика» процесса существенно различается [4].

Нам удалось впервые в России применить систему для лазерной терапии Echolaser X4 производства компании Elesta (Италия), наши впечатления о возможностях лазерной абляции мы строим на данном инициальном опыте.

Echolaser X4 — совмещенная система, включающая в себя ультразвуковой аппарат и четырехканальный лазер, предназначенная для выполнения лазерной абляции под ультразвуковым контролем. Направляющая система была разработана для введения и расположения иглы, состоит из соединителей с разными углами введения и направляющими для стерильной иглы (рис. 1 а и 1 б).

Система Echolaser X4 включает четыре независимых по активации и мощности излучения светодиода, передающих лазерное излучение на четыре отдельных оптических волокна (световода). Лазерное излучение передается от источника к ткани через кварцевые световоды диаметром 300 мкм, которые с помощью тонких игл (21G) подведены к предполагаемой области воздействия. Максимальная мощность одного светодиода составляет 7 Вт, с шагом установки 0,5 Вт. Длина волны 1064 нм. Подбор параметров (время и мощность) занимает минимум времени, но возможен лишь после подключения световода.

В сравнении с РЧА ЧЛА (чрескожная лазерная абляция) имеет ряд преимуществ.

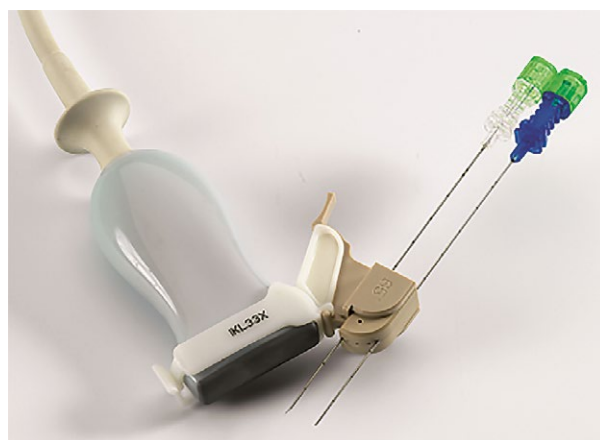


Рис. 1. А — общий вид прибора. Б — ультразвуковой датчик с иглами.

Fig. 1. А — General view of the device. Б — Ultrasonic sensor with needles.

1. Электромагнитная совместимость. Процедура возможна для пациентов с кардиостимуляторами и другими имплантированными устройствами. В связи с отсутствием электрического тока нет необходимости в использовании заземления, как при РЧА.

2. Время воздействия. В отличие от РЧА, длительность процедуры лазерной абляции значительно меньше, за счет возможного количества вводимых световодов. В зависимости от размеров образования возможно использовать до 4 световодов. Время процедуры может варьироваться от 6 до 24 мин (против 15–40 мин при РЧА).

3. Стоимость расходных материалов ЧЛА ниже, чем стоимость электродов, используемых при РЧА.

4. Простота метода. Физически процесс лазерной абляции менее требователен, чем РЧА. Не требуется пассивный электрод, нет необходимости следить за заземлением, по мере процедуры абляции не меняется импеданс, нет зависимости от длины рабочей поверхности электрода.

Для лечения первичного и метастатического рака печени рекомендовано применение фиксированного протокола с мощностью каждого светодиода 5 Вт, длиной волны 1064 нм. Необходимая продолжительность каждого сеанса и количество световодов зависят от размеров, формы, расположения опухоли. Общее количество сеансов лазерной абляции не ограничено. По завершении процедуры рекомендовано извлекать волокна в активном режиме, с целью обработки постинъекционной трассы для профилактики возникновения имплантационных метастазов.

Потенциально новый метод имеет ряд преимуществ.

1. От одного до четырех световодов могут использоваться одновременно независимо друг друга (активация и настройка мощности). На каждый канал можно выставить свою мощность (0,5–7 Вт) без влияния на остальные. Возможность использования 4 каналов одновременно позволяет значительно увеличить объем абляции и адаптировать область абляции к форме очага.

2. Интеграция с ультразвуковой системой, системой планирования лазерной абляции. Ультразвуковой контроль позволяет в режиме реального времени наблюдать за позиционированием иглы, что облегчает процедуру ее введения и позволяет повысить точность попадания в область воздействия. Точное введение и позиционирование игл также обеспечивает специальная система направляющих, трассы которых видны на экране УЗ-аппарата.

3. Специально разработанное программное обеспечение планирования лазерной абляции показывает предполагаемую область абляции в зависимо-

сти от позиционирования игл и энергии. Это делает процедуру лазерной абляции более предсказуемой, что позволяет действовать уверенно вблизи критических зон (например, рядом с сосудами).

4. Тонкие атравматичные иглы калибра 21G (0,8 мм) позволяют проникать в необходимую область без риска повредить жизненно-важные структуры. Это делает процедуру легко переносимой пациентами.

В данной работе мы приводим описание и непосредственные результаты первого в России клинического применения лазерного аблятора Echolaser X4. В условиях отделения абдоминальной онкологии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России нами выполнены два хирургических вмешательства с применением данного аппарата: открытая лазерная абляция метастатического очага с последующей атипичной резекцией печени и чрескожная лазерная абляция метастаза нейроэндокринной опухоли в печень.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Пациентка Ю., 47 лет, наблюдается в МНИОИ им. П.А. Герцена с 2014 г. Из анамнеза: в начале 2012 г. при самоосмотре обнаружила узел в правой молочной железе, в городском онкологическом стационаре диагностирован протоковый рак молочной железы, по поводу чего выполнена радикальная мастэктомия справа с последующей адъювантной химиотерапией 4 курса по схеме АС. При контрольном обследовании в 2012 г. выявлен серозный папиллярный рак яичников IA стадии, проведено комбинированное лечение (экстирпация матки с придатками и 4 курса ПХТ). В феврале 2014 г. больная самостоятельно обратилась в МНИОИ, где был диагностирован рецидив рака яичников в области малого таза, ограниченная перитонеальная диссеминация. Принято решение о проведении 2 курсов предоперационной ПХТ, 06.05.2014 реализовано оперативное вмешательство в объеме: удаление опухоли яичников, передняя резекция прямой кишки, экстирпация культи большого сальника, тотальная париетальная перитонэктомия, аппендэктомия. В дальнейшем проводилась адъювантная ПХТ. При генетическом исследовании — пациентка носитель мутации *BRCA1*. В начале 2015 г. выполнена профилактическая мастэктомия слева. В 2016 г. при плановом обследовании в МНИОИ зафиксировано прогрессирование заболевания — метастаз в правой доле печени. Проведено 8 курсов ПХТ, на фоне чего достигнута стабилизация процесса.

По данным обследования в марте 2017 г.: в правой доле печени, в проекции 6-го сегмента визуа-

лизируется солитарное очаговое образование (вторичного генеза) с признаками инфильтративного характера роста, размером до 35 мм (рис. 2). Данных за продолженный рост в малом тазу, другую очаговую патологию не получено.

Таким образом, клинический диагноз пациентки: ПМСР 1. Рак правой молочной железы IA ст. pT1aN0M0. Люминальный тип B, состояние после комбинированного лечения (операция + 4 курса ПХТ в 2012 г.). Без прогрессирования. Носитель мутации *BRCA1*. Профилактическая мастэктомия слева в 2015 г. 2. Рак яичников IA ст. pT1aN0M0, состояние после комбинированного лечения в 2012 г. (опера-

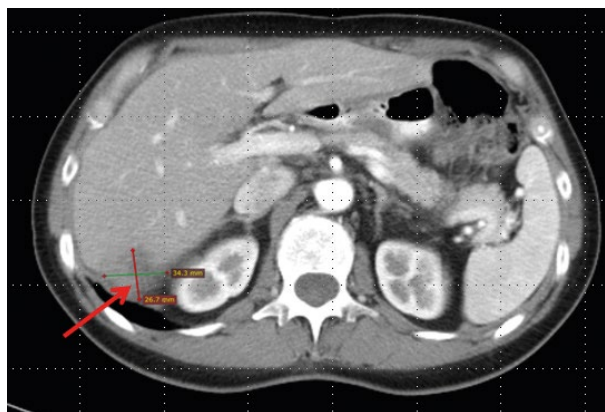
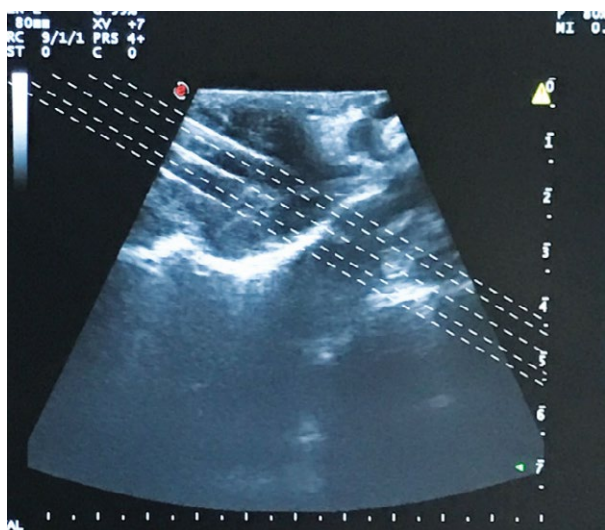


Рис. 2. Спиральная компьютерная томография брюшной полости. Маркирован очаг в правой доле печени.

Fig. 2. SCT of abdominal cavity. The focus in the right lobe of the liver is marked.



ция + 4 курса ПХТ). Прогрессирование в 2014 г. (рецидив в малом тазу, перитонеальная диссеминация). Состояние после комбинированного лечения в 2014 г. (2 курса ПХТ + операция + 6 курсов ПХТ). Прогрессирование в 2016 г. (mts в правой доле печени). Состояние после 8 курсов ПХТ. Стабилизация.

Тактика лечения больной обсуждена на междисциплинарном консилиуме, принимая во внимание анамнез, характер проведенного ранее лечения, данные настоящего обследования (солитарный метастатический очаг в печени), отсутствие данных за другую очаговую патологию, решено выполнить атипичную резекцию печени.

14.03.2017 пациентка оперирована. При ревизии: в брюшной полости умеренно выраженный спаечный процесс. Выпота, диссеминации не выявлено. Состояние после экстирпации матки с придатками, передней резекции прямой кишки, оментэктомии, тотальной париетальной перитонэктомии, аппендэктомии. Печень по диафрагмальной поверхности totally спаяна с диафрагмой. По данным ИОУЗИ печени — подкапсульный очаг в SVI, размерами до 3,5 см с подрастанием (фиброзные сращения?) к диафрагме. Других очагов в печени не выявлено. Другой очаговой патологии в доступных ревизии отделах брюшной полости, малом тазу не обнаружено.

Произведена мобилизация правой доли печени. При мобилизации SVI произведена резекция участка диафрагмы 3 × 3 см. Дефект ушит после эвакуации воздуха из плевральной полости.

Первым этапом при помощи аппарата Echolaser X4 произведена открытая лазерная абляция метастатического очага. Под контролем УЗИ



Рис. 3. Интраоперационные фото. А — навигация и позиционирование световодов под контролем УЗИ. Б — процедура лазерной абляции.

Fig. 3. Intraoperative photo. A — Navigation and positioning of light guides under the control of ultrasound. B — Laser ablation procedure.

в пределах опухоли в первой целевой области установлены три иглы (21G) на расстоянии 8 мм друг от друга, с помощью которых к метастатическому очагу проведены оптические волокна (D 0,3 мм) и установлены с сохранением свободного конца световода 10 мм. Зафиксированная мощность каждого светодиода составила 5 Вт. Процесс лазерного воздействия произведен под непрерывным ультразвуковым контролем. После доставки требуемой энергии и перемещения световодов в необработанную часть опухоли проведен второй сеанс лазерной абляции. Суммарная энергия, доставленная к очагу, — 9000 Дж (3 световода × 2 сеанса × 1800 Дж на каждый световод за сеанс = 10800 Дж). Общее время сеанса — 12 минут. Лазерные световоды медленно извлечены в активном режиме для обработки раневого канала (рис. 3 а и 3 б).

После разметки границ резекции в условиях маневра Прингла (10 мин) произведена атипичная резекция SVI с применением монополярного коагулятора с клиренсом не менее 7 мм. Гемостаз коагуляцией, прошиванием, аппликацией материала Surgicell. Гемостаз — сухо. Установлен 1 капиллярный дренаж в поддиафрагмальное пространство. Брюшная полость послойно ушита. Продолжительность операции — 120 мин. Объем кровопотери — 100 мл.

Пациентка переведена из ОРИТ на 1-е сутки после операции, активизирована.

Послеоперационный период протекал без явлений печеночной недостаточности. На 5-е сутки после операции уровень общего билирубина — 9,9 мкм/л, протромбиновый индекс — 82,7%. Лейкоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка,

значимая гипертермия не отмечены. По данным контрольного УЗИ печени, плевральных полостей, выполненного на 6-е сутки после операции: зона резекции печени — без видимой патологии, соответствует объему перенесенного вмешательства, выпота в правой плевральной полости не отмечается. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. Больная в удовлетворительном состоянии выписана на 7-е сутки.

При морфологическом исследовании удаленного препарата — фрагмент ткани печени с метастазом серозного рака высокой степени злокачественности, размерами до 2,5 см. Микроскопически: в центре опухолевого узла коагуляционный некроз, далее — зона коагуляционного повреждения опухолевой ткани. В крае резекции без опухолевого роста (рис. 4).

Пациентка находится под динамическим наблюдением.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Пациентка М., 62 года, госпитализирована в МНИОИ им. П.А. Герцена с диагнозом: Нейроэндокринная опухоль тонкой кишки рТ2NoM1 (НЕР). Состояние после хирургического лечения от 01.08.13. Состояние в процессе терапии сандостатином. Стабилизация. Состояние после атипичной резекции S6, S7 печени, РЧТА мтс очага в S8 печени в 2014 г. Состояние в процессе терапии сандостатином LAR. Прогрессирование — мтс в SVI печени.

Из анамнеза: в мае 2012 г. по поводу жалоб на боли в левой поясничной области пациентка обратилась за медицинской помощью по месту жительства, где при УЗИ брюшной полости были выявлены образования в SIII, SVI, SVII печени размерами до 30 мм, карциноид подвздошной кишки. В июле 2013 г. пациентка обратилась в отделение абдоминальной онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена, 01.08.2013 выполнена операция: резекция правых отделов ободочной кишки и терминального отдела подвздошной кишки, атипичная резекция III сегмента печени. В связи со снижением функциональных резервов печени по результатам предоперационных тестов, санацию правой доли печени решено перенести на 2-й этап хирургического лечения. В послеоперационном периоде получала терапию сандостатином LAR в течение 6 мес. 05.02.14 выполнена атипичная резекция S6, S7 печени, РЧТА мтс очага в S8 печени, холецистэктомия. Безрецидивный период 12 мес в процессе терапии пролонгированными формами сандостатина.

По данным настоящего обследования, в марте 2017 г. в SVI правой доли печени визуализирован метастатический очаг размерами до 9 × 9 × 8 мм.



Рис 4. Макропрепарат.

Fig. 4. Macro-preparation.

При цитологическом исследовании биоптата: метастаз нейроэндокринной опухоли. При комплексном обследовании данных о наличии другой очаговой патологии, в том числе — локального рецидива опухоли, не получено. Принимая во внимание анамнез, небольшую продолжительность периода до прогрессирования, солитарный характер поражения, размеры метастатического очага, пациентке на настоящем этапе лечения решено выполнить ЧЛА метастатического очага.

Вмешательство выполнено в условиях операционной под внутривенным наркозом. В положении пациентки на спине под УЗИ-навигацией в описанный очаг последовательно с помощью хирургических игл (21G) подведены 3 световода для лазерной абляции общей мощностью 15 В на расстоянии 10 мм друг от друга. Наконечник световода установлен свободно на протяжении 10 мм. Под непрерывным УЗ-контролем проведен сеанс лазерной абляции аппаратом Echolaser X4 в течение 6 мин, общий объем доставленной в очаг энергии — 5400 Дж. По окончании воздействия размеры обработанной зоны составили 24 × 20 × 15 мм. Световоды поочередно извлечены в режиме коагуляции.

Послеоперационный период гладкий. Отмечалась умеренная элевация уровней аминотрансфераз (до 2N). При контрольном УЗИ на 3-и сутки после вмешательства в паренхиме SVI визуализируется зона гиперэхогенности прежних размеров. Признаков наличия жидкостных скоплений в зоне воздействия не определяется. Больная в удовлетворительном состоянии выписана на 3-и сутки. Пациентке рекомендовано продолжение терапии пролонгированными формами сандостатина, контрольное обследование через 6 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученный инициальный опыт наряду с данными мировой литературы свидетельствует об эффективности и безопасности использования лазерного аблятора Echolaser X4 для открытой и чрескожной абляции метастатических очагов в печени. Обработка адекватных объемов паренхимы печени подтверждена как данными контрольной спиральной компьютерной томографии, так и результатами патоморфологического исследования удаленного сегмента печени после открытой абляции.

Список литературы

- Каприн А.Д., Сидоров Д.В., Рубцова Н.А., Леонтьев А.В., Ложкин М.В., Петров Л.О., и др. Прогнозирование и профилактика острой печеночной недостаточности после обширных резекций печени по поводу первичных и метастатических опухолей. Исследования и практика в медицине. 2016; 3 (2): 13–21. DOI: 10.17709/2409–2231–2016–3–2–2
- Сидоров Д.В., Рубцова Н.А., Леонтьев А.В., Ложкин М.В., Петров Л.О., Лазутина Т.Н., и др. Методы оценки функционального статуса печени при планировании анатомических резекций по поводу первичных и метастатических опухолей: современное состояние проблемы, собственный опыт и перспективы. Исследования и практика в медицине. 2015; 2 (1): 13–20. DOI: 10.17709/2409–2231–2015–2–1–13–20
- Gallagher DJ, Kemeny N. Metastatic colorectal cancer: from improved survival to potential cure. *Oncology*. 2010;78 (3–4):237–48. DOI: 10.1159/000315730

References

- Kaprin AD, Sidorov DV, Rubtsova NA, Leontyev AV, Lozhkin MV, Petrov LO, et al. Prediction and prevention of liver failure after major liver primary and metastatic tumors resection. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2016; 3 (2): 13–21. (In Russian). DOI: 10.17709/2409–2231–2016–3–2–2
- Sidorov DV, Rubtsova NA, Leontyev AV, Lozhkin MV, Petrov LO,

- Di Costanzo GG, D'Adamo G, Tortora R, Zanfardino F, Mattera S, Francica G, Pacella CM. A novel needle guide system to perform percutaneous laser ablation of liver tumors using the multifiber technique. *Acta Radiol*. 2013 Oct;54 (8):876–81. DOI: 10.1177/0284185113489825
- Francica G, Petrolati A, Di Stasio E, Pacella S, Stasi R, Pacella CM. Effectiveness, Safety, and Local Progression After Percutaneous Laser Ablation for Hepatocellular Carcinoma Nodules up to 4 cm Are Not Affected by Tumor Location. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Dec;199 (6):1393–401. DOI: 10.2214/AJR.11.7850
- Pacella CM, Bizzarri G, Francica G, Forlini G, Petrolati A, Valle D, et al. Analysis of factors predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with percutaneous laser ablation. *J Hepatol*. 2006 May; 44 (5): 902–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.01.031

- Lazutina TN, et al. Methods of evaluation of the functional status of the liver in the planning of anatomical resections about primary and metastatic tumors: current state of the problem, their own experience and perspectives. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2015; 2 (1): 13–20. (In Russian). DOI: 10.17709/2409–2231–2015–2–1–13–20

3. Gallagher DJ, Kemeny N. Metastatic colorectal cancer: from improved survival to potential cure. *Oncology*. 2010;78 (3–4):237–48. DOI: 10.1159/000315730
4. Di Costanzo GG, D'Adamo G, Tortora R, Zanfardino F, Matera S, Francica G, Pacella CM. A novel needle guide system to perform percutaneous laser ablation of liver tumors using the multifiber technique. *Acta Radiol*. 2013 Oct;54 (8):876–81. DOI: 10.1177/0284185113489825
5. Francica G, Petrolati A, Di Stasio E, Pacella S, Stasi R, Pacella CM. Effectiveness, Safety, and Local Progression After Percutaneous Laser Ablation for Hepatocellular Carcinoma Nodules up to 4 cm Are Not Affected by Tumor Location. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Dec;199 (6):1393–401. DOI: 10.2214/AJR.11.7850
6. Pacella CM, Bizzarri G, Francica G, Forlini G, Petrolati A, Valle D, et al. Analysis of factors predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with percutaneous laser ablation. *J Hepatol*. 2006 May; 44 (5): 902–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.01.031

Информация об авторах:

Сидоров Дмитрий Владимирович, д.м.н., руководитель отделения абдоминальной онкологии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Степанов Станислав Олегович, д.м.н., руководитель отделения ультразвуковой диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Ложкин Михаил Владимирович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Петров Леонид Олегович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Гуц Ольга Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Костин Андрей Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, онкологии и радиологии ФПК МР РУДН, первый заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

ORCID: orcid.org/0000-0002-0792-6012

Исаева Аиша Гасановна, клинический ординатор отделения абдоминальной онкологии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Information about authors:

Dmitry V. Sidorov, MD, head of the Department of Abdominal Oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Stanislav O. Stepanov, MD, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Mikhail V. Lozhkin, PhD, Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Leonid O. Petrov, PhD, Senior Researcher, Department of Abdominal Oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Olga V. Gutz, PhD, Senior Researcher, Department of Ultrasound Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research 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 Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

ORCID: orcid.org/0000-0002-0792-6012

Aisha G. Isaeva, clinical resident of the Department of Abdominal Oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation



СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВЫМИ ПРОЦЕССАМИ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

И.А.Каприна^{1,2}

1. Общероссийский союз общественных объединений «Российская ассоциация терапевтических радиационных онкологов», 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
2. Институт государственной службы и управления РАНХиГС при Президенте Российской Федерации, 119606, Россия, Москва, Проспект Вернадского, д. 84

Резюме

В статье приведены результаты социологического исследования проблемных вопросов регулирования кадровых процессов в медицинских организациях. Охарактеризована проблемная специфика реформирования медицинских организаций. Сформулированы предложения по решению актуальных проблем кадрового регулирования в медицинских организациях.

Цель исследования — на основе социологического анализа кадровых процессов и отношений в медицинских организациях обосновать направления совершенствования управления кадровыми процессами в современных медицинских организациях.

Материалы и методы. В работе приведены результаты социологического исследования состояния и проблем регулирования кадровых процессов в медицинских организациях. В исследовании приняли участие 240 респондентов из числа работников медицинских организаций и 97 квалифицированных экспертов медицинского профиля.

Результаты. Доказано, что успешное функционирование медицинских организаций возможно при научном подходе к управлению кадровыми процессами и отношениями, включающем анализ проблем кадровой политики, социологическое обеспечение регулирования кадровых процессов, освоение кадровых технологий в современных медицинских организациях.

Выводы. Успешное функционирование медицинских организаций возможно при научном подходе к управлению кадровыми процессами и отношениями, включающем анализ проблем кадровой политики, социологического обеспечения регулирования кадровых процессов, освоение современных кадровых технологий в медицинских организациях. Достижение эффективного управления кадровыми процессами в медицинских организациях требует разработки и реализации научно обоснованной кадровой политики в системе здравоохранения, совершенствования нормативно-правового и организационного обеспечения регулирования кадровых процессов, повышения роли саморегулируемых организаций в управлении кадровыми процессами в медицинских организациях.

Ключевые слова:

здравоохранение, кадры, кадровая политика, медицинские организации, кадровые процессы, проблемы регулирования

Оформление ссылки для цитирования статьи

Каприна И.А. Совершенствование управления кадровыми процессами в медицинских организациях. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(3): 108-114. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-11

Для корреспонденции

Каприна Ирина Андреевна, исполнительный директор Общероссийского союза общественных объединений «Российская ассоциация терапевтических радиационных онкологов», аспирант кафедры управления персоналом Института государственной службы и управления РАНХиГС при Президенте Российской Федерации

Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, E-mail: kaprinairina@gmail.com, ORCID <http://orcid.org/0000-0002-9471-7285>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 14.08.2017 г., принята к печати 04.09.2017 г.

PERSONNEL PROCESSES IN MEDICAL ORGANIZATIONS: THE STATE AND DIRECTIONS OF REGULATION

I.A.Kaprina^{1,2}

1. All-Russian Union of Public Associations "Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists", 3, 2nd Botkinsky Proezd, Moscow, 125284 Russia
2. Institute of Public Administration and Civil Service The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, 84 Prospekt Vernadskogo, Moscow, 119606 Russia

Abstract

Results of sociological research of problem questions of regulation of personnel processes in the medical organizations are presented in this article. The problem of reforming medical organizations is characterized. Proposals on the solution of currently important problems of personnel regulation in medical organizations are formulated.

The purpose of the research is to substantiate the directions of improving the management of personnel processes in modern medical organizations based on the sociological analysis of personnel processes and relations in medical organizations.

Materials and methods. The paper presents the results of a sociological study of the condition and problems of regulation of personnel processes in medical organizations. The survey involved 240 respondents from among the employees of medical organizations and 97 qualified medical experts.

Results. It is proved that the successful functioning of medical organizations is possible with a scientific approach to the management of personnel processes and relations, including analysis of personnel policy issues, sociological support of personnel processes regulation, development of human resources technologies in modern medical organizations.

Conclusions. Successful functioning of medical organizations is possible with a scientific approach to the management of personnel processes and relations, including analysis of personnel policy issues, sociological support of personnel processes regulation, development of modern personnel technologies in medical organizations. Achievement of effective management of personnel processes in medical organizations requires the development and implementation of scientifically sound human resources policy in the health care system, improving the regulatory and organizational support for the regulation of personnel processes, enhancing the role of self-regulatory organizations in the management of personnel processes in medical organizations.

Keywords:

healthcare, personnel, personnel policy, medical organizations, personnel processes, regulatory problems.

For citation

Kaprina I.A. Personnel processes in medical organizations: the state and directions of regulation. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(3): 108-114. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-11

For correspondence

Irina A. Kaprina, Executive Director of All-Russian Union of Public Associations "Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists", postgraduate student of the Department of Personnel Management, Institute of Public Administration and Civil Service the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration

Address: 3, 2nd Botkinsky Proezd, Moscow, 125284 Russia, E-mail: kaprinairina@gmail.com ,ORCID <http://orcid.org/0000-0002-9471-7285>

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Author report no conflict of interest..

The article was received 14.08.2017, accepted for publication 04.09.2017

С начала XXI в. централизованная система российского здравоохранения претерпела значительные изменения, нацеленные на повышение качества медицинских услуг, обеспечение доступности медицинской помощи для людей. В ходе реформирования этой социальной сферы осуществлен переход от единства управленческих действий к автономному управлению в регионах, муниципальных образованиях, медицинских организациях. Основным вектор изменений нацелен на осуществление стратегии коренной децентрализации, в основе которой — перераспределение ответственности за управленческие и экономические функции, регулирование кадровых процессов и отношений на местный уровень власти и непосредственно в лечебно-профилактические учреждения. Во многом это обусловлено рыночными отношениями, которые привели к снижению качества управления медицинскими организациями и качества предоставляемых населению услуг. В русле совершенствования кадровой политики пересмотрена система управления системой национального здравоохранения, ее структурными подразделениями и, соответственно, кадровыми процессами в медицинских организациях в ракурсе следования стандартам и качеству управления.

Органы государственной власти федерального и регионального уровней как субъекты кадровой политики в национальной системе здравоохранения определяют стратегические ориентиры, приоритеты и направления развития кадрового потенциала медицинских организаций. Одно из востребованных в сфере здравоохранения направлений — это инновационный характер управления персоналом медицинских организаций, регулирование кадровых процессов в интересах совершенствования оказания медицинской помощи населению на основе государственной программы «Развитие здравоохранения»

Главное, что определено в Указе Президента РФ (май 2012 г.), — это необходимость реализации «комплекса мер по обеспечению системы здравоохранения Российской Федерации медицинскими кадрами, предусмотрев принятие в субъектах Российской Федерации программ, направленных на повышение квалификации медицинских кадров, проведение оценки уровня их квалификации, поэтапное устранение дефицита медицинских кадров, а также дифференцированные меры социальной поддержки медицинских работников, в первую очередь наиболее дефицитных специальностей» [1].

Исходя из этого, приоритетными направлениями современной кадровой политики Минздрава России инновационного плана являются налаживание эффективного управления кадровыми процессами,

совершенствование подготовки не только врачей, среднего и младшего медперсонала, но и управленческих кадров медицинских организаций, внедрение мер по улучшению мотивации медработников [2]. Совершенствование системы управления кадрами медицинских организаций предполагает усиление субъектно-объектных отношений, освоение современных технологий кадровой деятельности и работы. Все это направлено на обеспечение качественного подбора медицинских кадров, их профессиональную ориентацию, адаптацию и мотивацию, освоение эффективных форм их профессионального развития и комплексной оценки деятельности врачебного персонала, решение проблемы доступности и качества медицинской помощи населению.

Развитие здравоохранения как социального института и его реформирование обусловили необходимость социологического обоснования управленческих и кадровых нововведений в отрасли на федеральном, региональном и местном организационном уровне. Оптимальность управленческих решений по отношению к кадрам, принимаемых в каждой конкретной медицинской организации, определяет, насколько ожидаемыми и эффективными будут результаты отраслевых преобразований в целом.

Масштабы модернизации национальной системы здравоохранения требуют от руководителей медицинских организаций умения сочетать опыт и традиции с вызовами нашей динамичной эпохи в отношении инноваций в управлении человеческими ресурсами не только экономической, но и социальной сферы, без снижения качества оказания гражданам страны, прежде всего, высокотехнологичной медицинской помощи.

Вместе с тем результаты проведенного исследования, вторичный анализ социологических данных, общение с медицинским персоналом, пациентами свидетельствуют о:

- наличии объемного административного аппарата при низкой эффективности его работы и многократно увеличенной перегрузке медицинских работников, особенно в первичном звене¹;
- отсутствии развитых меритократических механизмов продвижения по карьерной лестнице;

¹ Данные Росстата на конец 2016 г. свидетельствуют, что из 5,7 тыс. штатных должностей врачей-онкологов в первичном звене было занято только 4,8 тыс., на которых работали 3,4 тыс. врачей, совмеща в среднем по 1,4 ставки. Аналогичная картина сложилась с хирургами (на 9,2 из 10,5 тыс. штатных ставок работают 7 тыс. врачей), офтальмологами (на 11,5 из 13,2 тыс. штатных ставок работают 9,6 тыс. врачей).

- снижении эффективности экономических стимулов и мотивации;
- недостаточной развитости системы профессиональной подготовки врачебных кадров;
- неразвитости саморегулируемых медицинских организаций, ассоциаций, неформальных профессиональных структур.
- Согласно социологическим данным, полученным автором, состояние кадровых процессов в медицинских организациях характеризуется наличием следующих проблем регулирования.

1. Структурные диспропорции в кадровом обеспечении различных уровней оказания медицинской помощи. По данным докладов Министерства здравоохранения Российской Федерации [3, 4], за последние два года общая численность врачей сократилась в стране на 28,5 тыс. человек, а среднего медицинского персонала — на 108 тыс. человек. В 2016 г. численность среднего медицинского персонала в сельских медицинских учреждениях сократилась на 1660 человек (0,8%). В ходе реструктуризации медицинских организаций и сокращения штатного состава начиная с 2015 года было уволено около 53 тыс. медицинских работников. Таким образом, показатель обеспеченности врачами на селе оказался в три раза ниже, чем в среднем по стране (13,4 против 37,2 на 10 тыс. населения). По данным Минздрава России, дефицит участковых врачей и педиатров в первичном звене составляет 10,7 тыс. человек и около 24 тыс. врачей-специалистов по 94 медицинским направлениям. В результате возросла нагрузка на работающих в кли-

никах специалистов. В этой ситуации сокращаются мотивационные ресурсы для участия в мероприятиях по повышению уровня профессионализма и квалификации врачей. Ситуация кадрового дефицита усугубляется и тем, что в государственных и муниципальных медицинских организациях 27% врачей старше пенсионного возраста. Негативный эффект подобных диспропорций может быть отчасти снижен через использование информационно-телекоммуникационных технологий, перераспределение нагрузки между врачами и средним медперсоналом, создание современных технологичных поликлиник.

2. Дисбаланс в кадровом обеспечении медицинских организаций. В качестве приоритета в кадровой политике российского здравоохранения определено кадровое обеспечение его первичного звена — медицинских организаций [5]. Сейчас соотношение между численностью среднего медицинского персонала и врачей значительно ниже, чем в большинстве развитых стран мира. На одного врача приходится лишь две медсестры, тогда как мировой опыт показывает, что оптимальным соотношением является 3–5 медсестер на одного врача. Сохраняется кадровая диспропорция между врачами отдельных специальностей. Так, в значительной мере в кадровом составе здравоохранения высока доля урологов и гинекологов, а также ряда других специалистов при дефиците врачебных кадров в таких социально востребованных специальностях, как терапевты, психиатры, фтизиатры, специалисты по инфекционным болезням. Помимо этого, технологический прогресс и усложнение медицинской

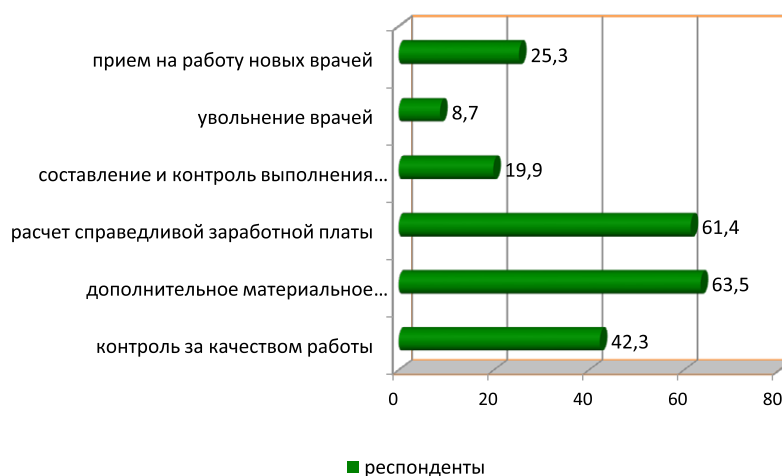


Рис. 1. Мнения респондентов о направлениях работы с персоналом, которые необходимо совершенствовать, %

Fig. 1. Opinions of respondents on the areas of work with personnel that are needed to be improved, %.

техники диктуют необходимость в появлении новых специальностей (например, радиационный технолог), а следовательно, образовательных программ, профессиональных стандартов.

3. Низкий уровень оплаты труда и неразработанность механизмов экономического стимулирования труда медицинского персонала отрицательно сказываются на престиже врачебной профессии [6]. В ходе социологического опроса, выполненного автором, более 60% респондентов выделили расчет справедливой заработной платы и дополнительное материальное стимулирование в качестве наиболее актуальных проблем (рис. 1). Мотивация повышения квалификации медицинских работников должна строиться на паритетном соблюдении интересов медицинских организаций (требований к медработникам, входящих в структуру кадровой политики и в задачи управления персоналом) и личностных интересов профессионального развития самих медицинских работников.

Таким образом, не забывая и не упуская из вида традиционно сильные аспекты управления человеческими ресурсами в медицине, такие как воспитательно-этические (клятва Гиппократ), структурные (внутриотраслевое миграционное перераспределение, распределение выпускников), необходимо уделить особое внимание инновационным подходам, которые позволят решить выделенные выше проблемы кадрового регулирования в медицинских организациях.

В результате социологических исследований автором сформулирован ряд рекомендаций, направ-

ленных на совершенствование управления кадровыми процессами в медицинских организациях. Один из выводов состоит в том, что наиболее перспективной может стать модель кадровой политики, основанная на принципах стратегического управления человеческими ресурсами. Такого рода концепция предполагает потребность в долгосрочном планировании кадрового обеспечения, необходимость рассматривать кадровое обеспечение как органическую составляющую общей стратегии развития здравоохранения, а также акцентирует внимание на преимуществах активного инвестирования в профессиональное развитие медицинского персонала.

Большое значение имеет перспективное кадровое планирование, которое возможно при наличии достоверной и полной информации о кадровом составе. С этой целью формируется регистр медицинских работников, который подвергается постоянной актуализации и верификации. Ведение регистра позволяет определить кадровый профиль каждого отдельного субъекта Российской Федерации, т.е. получить возможность достоверно прогнозировать состав и структуру потребности территории в кадровых ресурсах, симметрию и пропорциональность их размещения, изучать эффективность использования кадров в целях планирования подготовки и систематического обучения. С этой же целью, например, Российская ассоциация терапевтических радиационных онкологов (РАТРО) совместно с МАГАТЭ формирует регистр радиологических центров в РФ с указанием оснащенности и кадровой обеспеченности.

Совершенствование механизма непрерывного профессионального развития медицинских и управленческих кадров здравоохранения. Ос-

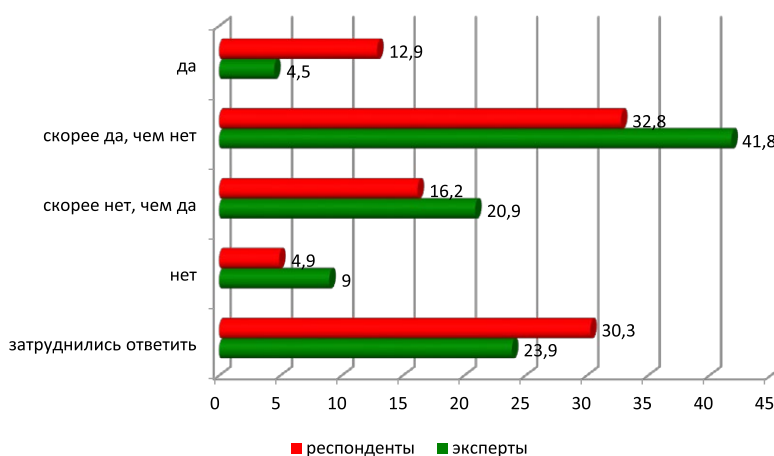


Рис. 2. Мнения о положительности тенденции развития практики саморегулируемых организаций в здравоохранении, %.

Fig. 2. Opinions on the positive trend in the development of self-regulatory organizations in health care, %.

новную задачу по обеспечению качества медицинской помощи решает система профессиональной подготовки и непрерывного повышения квалификации медицинских кадров. В сферу профессионального развития медицинских кадров введен ряд заметных инновационных новшеств: внедрение профессиональных стандартов, замена процедуры сертификации специалистов на процедуру аккредитации, совершенствование системы непрерывного медицинского образования врачей.

Реализация модели непрерывного медицинского образования становится неотъемлемым элементом повышения профессионализации кадров при нормативном правовом закреплении. За рубежом ответственность за качество реализации последилового образования в значительной степени возложена на профессиональные саморегулируемые медицинские организации. Они участвуют в разработке образовательных программ и квалификационных требований, профессиональных стандартов и сертификации специалистов, в организации и непосредственной включенности в мероприятия медицинских образовательных организаций.

Смещение субъектности в области управления профессионализацией от государственных органов к профессиональным организациям, как и развитие саморегулирования в сфере здравоохранения, нацелено на адаптацию образовательных программ, их актуализацию с учетом достижений медицинской практики, поддержание высокого профессионального уровня, улучшение результатов оказания медицинской помощи, освоение современных методов лечения. Более 45% респондентов (46,3% экспертов) положительно оценивают тенденцию развития саморегулируемых организаций в здравоохранении (рис. 2). Высокий процент затруднившихся ответить объясняем недостаточной информированностью и слабой активностью самих профессиональных организаций. Все более рельефно проявляется необходимость полноценного методологического, организационного, технологического, информационного обеспечения взаимодействия органов управления медицинскими организациями, институтов гражданского общества и профессиональных медицинских ассоциаций в реализации научно-образовательных, управленческих и лечебных мероприятий в системе национального здравоохранения и ее структурах.

Кроме обеспечения высокого уровня профессионализма медицинских работников и их развития, к основным функциональным задачам саморегулируемых организаций относим: а) возможность

расширения диапазона сотрудничества и взаимодействия с субъектами управления в сфере здравоохранения; б) контроль обеспечения доступности медицинской помощи, качества медицинской деятельности, защиту интересов медицинских работников и медицинских организаций в целом.

Значительный объем участия врачебного персонала медицинских организаций в решении профессиональных задач является положительной тенденцией как для врачебной профессии, так и для общества в целом. Вместе с тем в среде исследователей, экспертов, представителей медицинских профессий и ассоциаций еще не сформировано социологически обоснованное представление о конкретном перечне функций, которые надлежало бы делегировать от государственных органов управления здравоохранения саморегулируемым организациям, особенно в части регулирования кадровых процессов в медицинских организациях [7].

В инновационном развитии здравоохранения важным представляется выделение стратегических приоритетов, к числу которых относим: совершенствование кадрового обеспечения медицинских организаций, новые технологии диагностики, профилактики, лечения и реабилитации пациентов, технологии поддержания здоровья и здорового образа жизни. В современной практике медицинских организаций следование выделенным приоритетам возможно через реализацию научно-обоснованной кадровой политики, межведомственные целевые научные программы, современные механизмы управления кадровыми процессами.

Успешное функционирование медицинских организаций, обеспечение доступности и качества медицинской помощи для людей, внедрение новейших технологий в систему здравоохранения возможно при научном подходе к управлению кадровыми процессами и отношениями, включающем анализ проблем кадровой политики, социологического обеспечения регулирования кадровых процессов, освоении современных кадровых технологий в медицинских организациях. Достижение эффективного управления кадровыми процессами в медицинских организациях требует разработки и реализации научно обоснованной кадровой политики в системе здравоохранения, совершенствования нормативно-правового и организационного обеспечения регулирования кадровых процессов, повышения роли саморегулируемых организаций в управлении кадровыми процессами в медицинских организациях.

Список литературы

1. Указ Президента РФ от 07.05.2012 № 598 «О совершенствовании государственной политики в здравоохранении».
2. Государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения». Доступно по: <http://www.rosminzdrav.ru/news/2014/01/30/1686-gosudarstvennaya-programma-razvitiya-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii>. Дата обращения 1.08.2017.
3. Доклад Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2016 году и задачах на 2017 год». Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/open/kollegiya-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii/materialy-kollegii-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii/kollegiya-2017>. Дата обращения 01.08.2017.
4. Доклад Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2015 году и задачах на 2016 год». Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/open/kollegiya-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii/kollegiya-2017>. Дата обращения 01.08.2017.
5. Каприн А. Д., Костин А. А., Пономаренко Б. Т., Гриднев О. В., Самсонов Ю. В. Совершенствование кадровых процессов как условие модернизации кадровой политики в системе здравоохранения. Исследования и практика в медицине. 2015; 2 (2): 92–96. DOI: 10.17709/2409–2231–2015–2–2–92–96.
6. Семина Т. В. Социология труда врача в эпоху глобализации: монография. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева, 2015.
7. Чирикова А. Е., Тарасенко Е. А. Государство и профессиональные медицинские организации: кто реально способен обеспечить профессиональный рост врачей в России? Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». 2014; 4 (38). Доступно по: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/591/30/lang, ru/>. Дата обращения 1.08.2017.

References

1. Decree of the President of the Russian Federation of 07/05/2012 № 598 «On the improvement of public health policy». (In Russian).
2. The State Program of the Russian Federation «Health Development». Available at: <http://www.rosminzdrav.ru/news/2014/01/30/1686-gosudarstvennaya-programma-razvitiya-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii>. Accessed 01.08.2017. (In Russian).
3. Report of the Ministry of Health of the Russian Federation «On the results of the work of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2016 and tasks for 2017». Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/open/kollegiya-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii/materialy-kollegii-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii/kollegiya-2017>. Accessed 01.08.2017. (In Russian).
4. Report of the Ministry of Health of the Russian Federation «On the results of the work of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2015 and tasks for 2016». Available at: [https://www.rosminzdrav.ru/open/kollegiya-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii/kollegiya-2017](https://www.rosminzdrav.ru/open/kollegiya-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii/materialy-kollegii-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii/kollegiya-2017). Accessed 01.08.2017. (In Russian).
5. Kaprin AD, Kostin AA, Ponomarenko BT, Gridnev OV, Samsonov YV. Improvement of HR processes as a condition of modernization of personnel policy in the health system. Research'n Practical Medicine Journal. 2015; 2 (2): 92–96. DOI: 10.17709/2409–2231–2015–2–2–92–96 (In Russian).
6. Semina TV. Sotsiologiya truda vracha v epokhu globalizatsii [Sociology of the doctor's work in the era of globalization]. Monograph. Moscow, 2015. (In Russian).
7. Chirikova AE, Tarasenko EA. State and professional medical organizations: who can really ensure professional development of doctors in Russia? Elektronnyi nauchnyi zhurnal «Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya» [Electronic Scientific Journal «Social aspects of public health»]. 2014; 4 (38). Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/591/30/lang, ru/>. Accessed 01.08.2017. (In Russian).

Информация об авторе:

Каприна Ирина Андреевна, исполнительный директор Общероссийского союза общественных объединений «Российская ассоциация терапевтических радиационных онкологов», аспирант кафедры управления персоналом Института государственной службы и управления РАНХиГС при Президенте Российской Федерации
ORCID <http://orcid.org/0000-0002-9471-7285>

Information about author:

Irina A. Kaprina, Executive Director of All-Russian Union of Public Associations «Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists», postgraduate student of the Department of Personnel Management, Institute of Public Administration and Civil Service the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration
ORCID <http://orcid.org/0000-0002-9471-7285>



МУНИЦИПАЛЬНО-ЧАСТНОЕ ПАРТНЕРСТВО – МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ МУНИЦИПАЛЬНОЙ АМБУЛАТОРНОЙ УРОЛОГИИ

А.Р.Геворкян

ГБУЗ «Городская поликлиника №195» Департамента здравоохранения г. Москвы, 121614, Россия, Москва, ул. Крылатские холмы, д. 51

Резюме

Актуальность исследования обусловлена необходимостью привлечения частных инвестиций в сферу муниципального здравоохранения с целью совершенствования системы амбулаторной урологической помощи.

Цель исследования. Определить основные векторы развития амбулаторных учреждений в системе муниципально-частной амбулаторной урологической помощи.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели в работе применялись общенаучные методы анализа, синтеза, обобщения, интерпретации научных данных, а также системный и структурно-функциональный подходы.

Результаты. В статье приведено научное обоснование роли муниципально-частного партнерства (МЧП) в развитии муниципальной амбулаторной урологии. Изложены методические подходы к формированию амбулаторного центра урологии с механизмами смешанной экономики, развивающие бизнес-процессы, вовлекающие ресурсы частного инвестора в процессы воспроизводства и повышающие эффективность работы муниципальной системы амбулаторной урологической помощи.

Выводы. В статье определены векторы развития, планирования, основные условия реализации МЧП в системе муниципальной амбулаторной урологической помощи с целью привлечения частных инвестиций и развития системы амбулаторной урологии.

Ключевые слова:

муниципальная амбулаторная урологическая служба, роль муниципально-частного партнерства

Оформление ссылки для цитирования статьи

Геворкян А.Р. Муниципально-частное партнерство – механизм развития муниципальной амбулаторной урологии. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(3): 115-121. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-12

Для корреспонденции

Геворкян Ашот Рафаэлович, к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «Городская поликлиника №195» Департамента здравоохранения г. Москвы

Адрес: 121355, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 31, к. 1, E-mail: Ashot_Gevorkyan@mail.ru

Информация о финансировании. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 05.07.2017 г., принята к печати 04.09.2017 г.



MUNICIPAL-PRIVATE PARTNERSHIP – A MECHANISM FOR THE DEVELOPMENT OF MUNICIPAL OUTPATIENT UROLOGY

A.R.Gevorkyan

City Polyclinic No. 195, 51 Krylatskie Kholmy Str., Moscow, 121614 Russia

Abstract

The relevance of the study is determined by the need to attract private investment in the field of municipal health care with the aim of improving the system of outpatient urological care.

Purpose. To determine the vectors of development, planning, the basic conditions for the implementation of municipal-private partnership (IMPP) in the system of municipal outpatient urological care.

Materials and methods. To achieve this goal, general scientific methods of analysis, synthesis, generalization, interpretation of scientific data, as well as systemic and structural-functional approaches were applied in the work.

Results. The article provides the scientific substantiation of the role of municipal-private partnership in the development of municipal outpatient urology. Methodical approaches to the formation of the outpatient center of urology with the mechanisms of the mixed economy, developing business processes involving private investor resources in the reproduction processes and increasing the efficiency of the municipal system of outpatient urological care are outlined.

Conclusions. The article defines the vectors of development, planning, the main conditions for the implementation of municipal-private partnerships in the system of municipal outpatient urological care in order to attract private investments and develop an outpatient urology system.

Keywords:

municipal outpatient urological service, role of municipal-private partnership

For citation

Gevorkyan A.R. Municipal-private partnership – a mechanism for the development of municipal outpatient urology. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(3): 115-121. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-12

For correspondence

Ashot R. Gevorkyan, PhD, Head of the urology Department of the City Polyclinic No. 195
Address: 31/1 Molodogvardeyskaya Str., Moscow, 121355 Russia
E-mail: Ashot_Gevorkyan@mail.ru

Information about funding. The study did not have sponsorship support.

Conflict of interest. The author claims no conflict of interest.

The article was received 05.07.2017, accepted for publication 04.09.2017

В России болезни органов мочеполовой системы составляют 10–12% в структуре общей заболеваемости населения, являются одной из ведущих причин снижения качества жизни, инвалидизации и смертности, создают целый ряд проблем социального и экономического характера [1, 2].

Амбулаторно-поликлиническая помощь урологическим больным является одним из самых массовых видов медицинского обслуживания населения. В условиях последствий экономического кризиса, сокращения финансовых возможностей государственного сектора, значительного сокращения расходов на амбулаторную медицинскую помощь требуются поиски более эффективных систем оказания медицинской помощи.

В сложившихся экономических условиях страны актуальным становится привлечение в здравоохранение частных инвестиций, механизмов государственно-частного партнерства (ГЧП) с изменением структуры муниципальной амбулаторно-поликлинической помощи и разработкой современных моделей амбулаторных учреждений, что обеспечит экономическую устойчивость амбулаторно-поликлинических учреждений (АПУ), повышение их эффективности, качества медицинской помощи [3–6].

Существует много различных определений ГЧП. Наиболее общее из них дает Всемирный банк: «ГЧП — это соглашения между публичной и частной сторонами по поводу производства и оказания инфраструктурных услуг, заключаемые с целью привлечения дополнительных инвестиций, и, что еще более важно, как средство повышения эффективности бюджетного финансирования» [7].

По мнению министра здравоохранения В.И. Сковрцовой, «эффективную систему здравоохранения можно развивать только на базе государственно-частного партнерства» [8].

И наконец, усиливает позицию ГЧП в здравоохранении принятый Федеральный закон от 13.07.2015 № 224-ФЗ «О государственно-частном партнерстве, муниципально-частном партнерстве в Российской Федерации и внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» [9].

Цель исследования — определить основные векторы развития амбулаторных учреждений в системе муниципально-частной амбулаторной урологической помощи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели в работе применялись общенаучные методы анализа, синтеза, обобщения, интерпретации научных данных, а также системный и структурно-функциональный подходы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для практической реализации развития амбулаторной муниципальной урологии на принципах МЧП и с целью повышения эффективности использования имеющихся ресурсов, формирования рациональной деятельности муниципальных АПУ, обеспечения доступности и качества урологической помощи, нами разработана функционально-организационная модель окружного амбулаторного центра урологии (АЦУ) на принципах МЧП для г. Москвы.

Структура АЦУ состоит из административно-хозяйственного и лечебно-диагностического блока, в состав которого входят следующие отделения: консультативно-диагностическое, профилактики с организационно-методическим кабинетом и два лечебно-профилактических: коммерческое отделение, работающее по договорам с пациентами на основе договорных цен за оказание платных услуг, и социальное отделение, оказывающее услуги по договору с местными органами власти и получающее финансирование по полисам ОМС.

Социальное отделение АЦУ предоставляет урологическую помощь населению округа в соответствии со статьей 41 Конституции РФ и статьей 4 (раздел 1) «Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан», а также Федеральными законами, устанавливающими правовые и организационные основы оказания государственной социальной помощи малоимущим семьям и иным категориям граждан в полном объеме. Отделение финансируется муниципалитетом, ОМС.

Коммерческое отделение АЦУ функционирует на основе хозрасчета и обеспечивает предоставление высококвалифицированных услуг с высоким сервисом обслуживания, современными дорогостоящими технологиями. Финансируется частным инвестором.

Деятельность коммерческого отделения является неотъемлемым компонентом модели, имеет свою нишу и возможности удовлетворения спроса определенной части населения, обеспечивает привлечение дополнительных средств в бюджет АЦУ. Оно выполняет важную функцию новаторства в применении научно-технологических достижений и передового опыта в оказании урологической помощи населению.

Следует отметить, что при внедрении АЦУ в практику территориальные урологические кабинеты в основном сохраняются. Это позволяет организовать рациональную маршрутизацию пациентов, разделенную на 2 части с разной степенью доступности урологической помощи. Первая часть — урологическая медицинская помощь общего типа

в урологических кабинетах. Вторая — специализированный урологический консультативно-диагностический центр, имеющий в своем составе профилактическое отделение. Именно при такой системе появляется возможность организовать рациональную маршрутизацию пациентов и оптимальным образом соизмерять затраты и результаты.

Деятельность АЦУ с переходом на принципы МЧП имеет следующие векторы развития:

- от отраслевой ответственности за охрану здоровья — к муниципально-частной;
- от акцента на лечении болезней — к профилактике социальной (первичной) и медицинской (вторичной);
- от урологической помощи, оказываемой в недостаточно оснащенных территориальных урологических кабинетах, — к сосредоточению в них амбулаторной, первичной медико-санитарной помощи, целевых профосмотров, направленных на предупреждение и возможно раннее обнаружение урологических заболеваний (в настоящее время целевые профилактические осмотры, в том числе направленные на выявление новообразований, отраслевым руководством отменены);
- от оказания консультативно-диагностической, специализированной помощи в бюджетных урологических кабинетах — к организации окружных АЦУ на принципах МЧП, обладающих современными технологиями, медицинским оборудованием, экономической устойчивостью, кадрами, обеспечивающими высококвалифицированную консультативно-диагностическую и лечебную помощь;
- от эмпирической медицинской помощи — к научно обоснованной на базе стратегического планирования и целевого управления;
- от неудовлетворенности пациентов — к их максимальной удовлетворенности;
- от эмпирической деятельности — к разработке ключевых аналитических показателей деятельности, характеризующих каждую из задач, принципы их расчета и мониторинга;
- от должностных инструкций — к разработке матриц ответственности за достижение ключевых аналитических показателей по структурным подразделениям и должностям. Формирование целевых значений для выбранных ключевых аналитических показателей деятельности;
- от статистической управленческой отчетности — к созданию системы анализа управленческой отчетности по стратегическим целям и задачам;
- от оплаты труда по расценкам — к формированию системы мотивации и премирования персона-

ла по результатам достижения ключевых аналитических показателей.

Основные условия реализации МЧП в сфере амбулаторной урологии:

- обеспечение деятельности модели АЦУ схемой взаимодействия партнеров (муниципалитета и частного инвестора) и распределения рисков и выгод проекта между ними;
- направленность деятельности модели на решение преимущественно социальных задач (целью реализации должно стать не получение прибыли участниками, а повышение качества оказываемых услуг);
- интеграцию достигнутых результатов в деятельности модели на основе создания трехстороннего партнерства: муниципалитета, частного инвестора и социального отделения АЦУ;
- приоритетность роли частного инвестора в процессе реализации проекта МЧП и четкое разграничение функций каждого из партнеров;
- повышение эффективности производства услуг на базе материально-технического перевооружения ЛПУ, современных подходов к управлению качеством, реинжиниринга бизнес-процессов, информационных технологий.

Таким образом, развитие муниципальной урологии на принципах МЧП претерпевает глубокие изменения в организационной, производственной, социальной, имущественной и финансовой составляющих и в технологии производства. Также оптимизируется управление хозяйственными процессами и процессом предоставления медицинских услуг с учетом рыночной экономики. Целью проведения таких глубоких изменений являются улучшение финансово-экономических показателей, обеспечение финансовой устойчивости АПУ, качества и доступности урологических услуг для населения.

Систему целевого управления в АЦУ можно представить в виде иерархической системы взаимосвязанных целей, задач и ключевых аналитических показателей оценки их достижения. На рисунке 1 представлен пример иерархической системы целевого управления, направленной на повышение производственной эффективности медицинской деятельности.

Такой подход позволяет провести декомпозицию стратегической цели до уровня оперативных показателей деятельности, детализирующих различные аспекты функционирования ЛПУ.

При этом каждый показатель должен соответствовать основному принципу стратегического управления SMART — быть конкретным (Specific), измеримым (Measurable), достижимым (Achievable), реалистичным (Realistic), определен-

ным во времени (Timed/Timed-bound).

С этой целью для каждого показателя формируются матрица ответственности и информационная карта. Матрица ответственности определяет достижимость, реалистичность показателей и ответственных за их выполнение путем установления владельцев и заказчиков, а информационная карта конкретизирует их измеримость, периодичность, степень детализации и глубину анализа.

В условиях рыночной экономики для АЦУ планирование должно быть процессом непрерывной творческой деятельности, научно обоснованной системой выбора важнейших экономических и социальных целей развития учреждения, основных видов услуг, наилучших технических средств и организационных способов решения перспективных целей организации.

В АЦУ развернуты два лечебно-диагностических отделения с разной экономикой (социальное и коммерческое), а в сумме АЦУ является учреждением со смешанной экономикой. Следовательно, для каждого отделения осуществляется индивидуальное планирование. Система управления АЦУ сможет нормально функционировать, только если все ее основные функциональные связи описаны в терминах процедур и операций.

Стратегическое планирование для социального отделения АЦУ — это одна из важнейших составляющих современных муниципально-частных технологий, которые невозможны без серьезного изменения принципов и приоритетов в организации деятельности муниципальных органов. В связи с чем функции стратегического планирования распределяются между представителями муниципалитета и частным инвестором АЦУ.

Муниципальные власти контролируют деятельность АЦУ, в частности осуществляют контроль исполнения нормативно-правовых актов и нормативных предписаний в АЦУ, контроль качества управления персоналом как условие мотивации муниципальных служащих и развития их компетентности, контроль выполнения договоров — заказов на различные виды услуг для населения, а также определяют социальные нормы услуг, оказываемых за счет муниципального бюджета. Стратегическое планирование работы социального отделения должно выступать как условие согласования действий между подразделениями АЦУ по использованию ресурсов.

Стратегическое планирование очень важно для производственной сферы социального отделения АЦУ, поскольку производственный процесс нельзя построить без описания составляющих его процедур и операций, а также определения норм затрат и стоимости каждой из них.

В основе стратегического планирования в коммерческом отделении лежит прогноз социально-экономических процессов, которые можно разделить на прогноз внешней среды и прогноз внутренней деятельности предприятия.

При разработке стратегического планирования выделяют три этапа:

- нормативный;
- развития и пересмотра;
- утверждения и реализации.

Основные направления стратегического планирования деятельности коммерческого отделения АЦУ это:

- обоснованный и сознательный выбор целей и стратегии развития отделения;

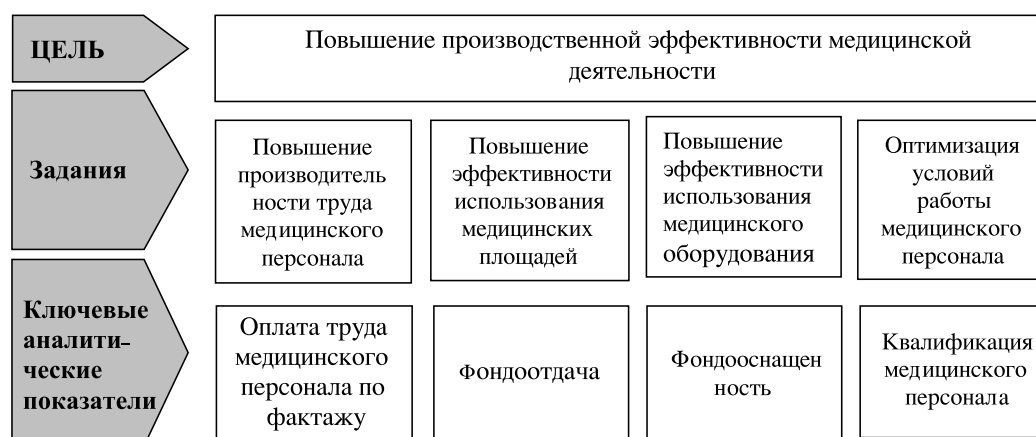


Рисунок. Система целевого управления в АЦУ, направленная на повышение производственной эффективности медицинской деятельности.

Figure. The system of target management in an outpatient urology center, aimed at increasing of production efficiency of medical activity.

— постоянный поиск новых форм и видов деятельности для повышения конкурентоспособности отделения;

— обеспечение соответствия между отделением и внешней средой, управляющей и управляемой подсистемами и элементами отделения;

— индивидуализация стратегии для каждой структурной единицы отделения. Поскольку они имеют свои особенности, обусловленные сложившимся составом кадров, материально-технической базой, культурой и другими чертами, разработка стратегий должна производиться с учетом этих особенностей.

Также в АЦУ необходимо организационно разделять задачи стратегического планирования и задачи оперативного планирования, которые предусматривают составление ежегодной сметы расходов организации, должностные функции врачебного персонала и т. п.

Список литературы

1. Аполихин О. И., Сивков А. В., Москалева Н. Г., Солнцева Т. В., Комарова В. А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002–2012) по данным официальной статистики. Экспериментальная и клиническая урология. 2014; 2: 4–12.
2. Кривонос О. В., Скачкова Е. И., Малхасян В. А., Пушкар Д. Ю. Состояние, проблемы и перспективы развития Российской урологической службы. Урология. 2012; 5: 5–12.
3. Кондратьева О. Е. Роль частно-государственного партнерства в повышении эффективности системы здравоохранения Российской Федерации. Научный вестник Волгоградского филиала РАНХиГС. Серия: экономика. 2014; 2: 95–99.
4. Гучев И. А., Шевченко Е. Д. Вектор развития государственно-частного партнерства в Российской Федерации в контексте международной практики. Государственно-частное партнерство. 2016; 3 (1): 7–18. DOI: 10.18334/ppp.3.1.35034
5. Колосов А. С., Рисин И. Е., Сысоева Е. Ф. Компаративный анализ зарубежной практики организации государственно-частного партнерства. Ч. 2. Известия Юго-западного государственного университета. 2012; 1–2 (40): 117–124.

References

1. Apolikhin OI, Sivkov AV, Moskaleva NG, Solntseva TV, Komarova VA. Analysis of the uronephrological morbidity and mortality in the Russian Federation during the 10-year period (2002–2012) according to the official statistics. Experimental and Clinical Urology. 2014; 2: 4–12. (In Russian).
2. Krivonos OV, Skachkova EI, Malkhasyan VA, Pushkar DYU. Current state, challenges and prospects for the development of the russian urological service. Urology. 2012; 5: 5–12. (In Russian).

ВЫВОДЫ

В статье муниципально-частное партнерство определено как механизм развития системы амбулаторной урологии, показаны основные векторы развития и планирования деятельности амбулаторных учреждений в условиях муниципально-частной амбулаторной урологической помощи, система целевого управления в АЦУ, работающего на принципах МЧП, направления повышения производственной эффективности медицинской деятельности. Развитие муниципальной урологии при переходе на принципы МЧП претерпевает глубокие изменения в организационной, производственной, социальной, имущественной и финансовой составляющих и в технологии производства, направленного на повышение качества медицинской помощи.

6. Кирченко К. Г. Становление государственно-частного партнерства: общемировой опыт. Вестник экономической интеграции. 2013; 5–6: 64–70.
7. Попандопуло М. Ю. Международный опыт взаимодействия государства и частного бизнеса. Научное сообщество студентов XXI столетия. Экономические науки: сборник статей по материалам XLI международной студ. научно-практической конференции. 2016; 4 (41). Доступно по: [http://sibac.info/archive/economy/4\(41\).pdf](http://sibac.info/archive/economy/4(41).pdf)
8. Скворцова В. И. Эффективную систему здравоохранения можно развивать только на базе государственно-частного партнерства». Режим доступа: <http://www.vestnikpfo.ru/articles/2015/#!/10170>
9. Федеральный закон от 13.07.2015 № 224-ФЗ «О государственно-частном партнерстве, муниципально-частном партнерстве в Российской Федерации и внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» (13.07.2015; 01.10.2015; 01.01.2016). Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_182660/

3. Kondrat'eva OE. Rol' chasto-gosudarstvennogo partnerstva v povyshenii effektivnosti sistemy zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Nauchnyi vestnik Volgogradskogo filiala RANKhiGS. Seriya: ekonomika. 2014; 2: 95–99. (In Russian).
4. Guchev IA, Shevchenko ED. Private and public partnership development vector in the Russian Federation in the context of international practice. Public-Private Partnership. 2016; 3 (1): 7–18. (In Russian). DOI: 10.18334/ppp.3.1.35034

5. Kolosov AS, Risin IE, Sysoeva EF. Comparative analysis of foreign practice organization of public-private partnerships. Proceedings of the Southwest State University. 2012; 1–2 (40): 117–124. (In Russian).
6. Kirchenko K. Formation of state-private partnership: universal experience. Vestnik ekonomicheskoi integratsii. 2013; 5–6: 64–70. (In Russian).
7. Popandopulo MYu. International experience of interaction between the state and private business. Scientific community of students of the XXI century. Economics: a collection of articles on the materials of XLI International Stud. Scientific and practical conference. 2016; 4 (41). Available at: [http://sibac.info/archive/economy/4 \(41\)pdf](http://sibac.info/archive/economy/4 (41)pdf) (In Russian).
8. Skvortsova VI. An effective health care system can only be developed on the basis of public-private partnerships. Available at: <http://www.vestnikpfo.ru/articles/2015/#!/10170> (In Russian).
9. Federal Law No. 224-FL of July 13, 2015 «On Public-Private Partnership, Municipal-Private Partnership in the Russian Federation and Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation» (July 13, 2015, 01.10.2015, 01.01.2016). Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_182660/ (In Russian).

Информация об авторе:

Геворкян Ашот Рафаэлович, к. м. н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ «Городская поликлиника № 195» Департамента здравоохранения г. Москвы

Information about author:

Ashot R. Gevorkyan, PhD, Head of the urology Department of the City Polyclinic No. 195



ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ С ВРЕМЕННОЙ УТРАТОЙ ТРУДОСПОСОБНОСТИ РАБОТАЮЩИХ ВОЕННЫХ ПЕНСИОНЕРОВ

А.В. Попов

ФГБУ «52 Консультативно-диагностический центр» Минобороны России, 125167, Россия, Москва, ул. Планетная, д. 3, корп.

Резюме

Цель исследования. Изучение заболеваемости с временной утратой трудоспособности у работающих офицеров Военно-Морского Флота, уволенных в запас и в отставку, а также влияющих на ее уровень отдельных факторов.

Материалы и методы. Проведен социологический опрос 574 офицеров Военно-Морского Флота, уволенных из рядов Вооруженных Сил в запас (в отставку), среди которых 32,7% на момент обследования работали.

Результаты. Оценили свое здоровье на момент обследования как хорошее для своего возраста 48,8% респондентов. Уровень заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) на 100 работающих офицеров запаса (в отставке) составил 94 случая. Число дней временной утраты трудоспособности равнялось 867 дням на 100 работающих военных пенсионеров. Наиболее длительное лечение (до 47 дней) требовалось пациентам при болезнях крови. Анализ структуры заболеваний, приведших офицеров запаса (в отставке) к временной утрате трудоспособности, показал, что основная часть случаев (63,7%) приходилась на болезни органов дыхания, на втором месте находились болезни системы кровообращения (24,5%), на третьем — болезни мочеполовой системы (4,3%). Установлено, что среднее число имеющихся заболеваний у работающих военных пенсионеров меньше, чем у неработающих, — 1,9 против 2,1. При этом среднее число заболеваний у одиноких военнослужащих, уволенных в запас, было достоверно больше, чем у проживающих в семье.

Заключение. Выявленные особенности уровня и структуры, а также факторы риска ЗВУТ следует учитывать при разработке и принятии управленческих решений, направленных на сохранение и укрепление здоровья офицеров запаса (в отставке).

Ключевые слова:

офицеры запаса (в отставке), заболеваемость с временной утратой трудоспособности, факторы риска

Оформление ссылки для цитирования статьи

Попов А.В. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности работающих военных пенсионеров. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(3): 122-127. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-13

Для корреспонденции

Попов Алексей Владимирович, заведующий отделением медицинского страхования ФГБУ «52 Консультативно-диагностический центр» Минобороны России

Адрес: 125167, Россия, Москва, ул. Планетная, д. 3, корп. 3, E-mail: Serpent2007@yandex.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 28.06.2017 г., принята к печати 04.09.2017 г.



THE MORBIDITY WITH TEMPORARY DISABILITY OF WORKING MILITARY RETIREES

A.V.Popov

52 Consultative and Diagnostic Centre, 3/3 Planetnaya str., Moscow, 125167, Russia

Abstract

The purpose of the study. The study of morbidity with temporary disability of working officers of the Navy, retired and resigned, as well as affecting the level of certain factors.

Materials and methods. A sociological survey of 574 officers of the Navy, who were dismissed from the Armed Forces to the reserve (resignation), was held. 32.7% of them at the time of the survey have been working.

Results. 48.8% of respondents rated their health at the time of the survey as a good for their age. The level of morbidity with temporary disability (MWTD) in 100 operating reserve (retired) officers amounted to 94 cases. The number of days of temporary disability was equal to 867 days per 100 employed military pensioners. Most long-term treatment (up to 47 days) were required for patients with blood diseases. Analysis of the structure of diseases of reserve (retired) officers leading to temporary disability, showed that the bulk of the cases (63.7 per cent) were diseases of the respiratory organs, in second place were diseases of the circulatory system (24,5%), the third — diseases of the genitourinary system (4.3%). The average number of existing diseases to working military retirees less than idle: 1.9 vs 2.1. The average number of diseases at the single soldiers discharged was significantly more than that of living in family.

Conclusion. The features of level and structure, as well as risk factors of MWTD should be considered in the development and adoption of administrative decisions directed on preservation and strengthening of health of reserve (retired) officers.

Keywords:

reserve officers (retired), morbidity with temporary disability, risk factors

For citation

Popov A.V. The morbidity with temporary disability of working military retirees. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(3): 122-127. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-13

For correspondence

Aleksey V. Popov, head of Department of medical insurance of the 52 Consultative and Diagnostic Centre Russian Defense Ministry
Address: 3/3 Planetnaya str., Moscow, 125167, Russia
E-mail: Serpent2007@yandex.ru

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. A conflict of interests does not exist.

The article was received 28.06.2017, accepted for publication 04.09.2017

Большинство современных работ российских ученых по проблеме социальной адаптации уволенных в запас военнослужащих посвящено важным направлениям, связанным с трудоустройством и социально-профессиональной адаптацией этой категории граждан, анализом форм и стратегий их интеграции в гражданскую жизнь, а также трудностями, с которыми они при этом сталкиваются [1, 2]. Однако есть не менее важная проблема из числа тех, которые связаны с адаптационным процессом этой категории граждан. Это проблема здоровья уволенных в запас военнослужащих и членов их семей, которая выступает производной от рисков трудовой, профессиональной, психологической адаптации бывших военнослужащих и членов их семей к гражданским условиям. С другой стороны, проблема со здоровьем может выступать фактором риска, поскольку нездоровый человек не сможет эффективно интегрироваться в социально-профессиональное пространство социума и использовать имеющийся у него адаптационный потенциал в полной мере [3, 4].

Увольнение в запас или отставку, являясь мощным стрессогенным и психотравмирующим фактором, может способствовать нарушению различных звеньев регуляции гомеостаза человеческого организма, что ухудшает качество жизни, повышает заболеваемость и сокращает среднюю продолжительность жизни [5, 6].

Среди проблем, с которыми сталкиваются уволенные из Вооруженных Сил и члены их семей, — вопросы занятости и профессиональной переподготовки. Постановлением Правительства РФ № 58 от 30 января 1992 г. был создан Всероссийский центр переподготовки офицеров, увольняемых в запас (ВЦПО). Целью создания центра является социальная защита офицеров, увольняемых в запас, в том числе в связи с сокращением Вооруженных Сил, и членов их семей, а также оказание им государственной поддержки в переподготовке по актуальным гражданским специальностям и трудоустройстве.

В настоящее время в 15 субъектах России функционируют более 20 региональных учебных центров, учредителем которых является ВЦПО. Основные направления деятельности ВЦПО:

- психологическая адаптация военнослужащих и членов их семей;
- профессиональная ориентация;
- переподготовка по гражданским специальностям;
- содействие в трудоустройстве;
- оказание юридической помощи военнослужащим, увольняемым в запас, и членам их семей.

ВЦПО оказывает помощь войсковым частям и военным комиссариатам в организации работы справочно-консультационных пунктов, созданных с целью информирования увольняющихся военнослужащих по вопросам их адаптации к новым условиям жизни, профессиональной переподготовки и трудоустройства. Кроме того, проводится значительная работа по социальной защите военных офицеров [2, 7, 8].

Цель исследования — изучение заболеваемости с временной утратой трудоспособности у работающих офицеров Военно-Морского Флота, уволенных в запас и в отставку, а также влияющих на ее уровень отдельных факторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе поликлиники филиала № 6 ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России. В разработку вошли офицеры запаса (в отставке), служившие на надводных и подводных кораблях Военно-Морского Флота, уволенные из рядов Вооруженных Сил по возрасту. Источником интересующей информации являлись данные учетно-отчетной медицинской документации и социологического опроса. В социологическом исследовании приняли участие 574 офицера запаса (в отставке). Репрезентативность выборки была определена по таблице В. И. Паниотто [9].

Математико-статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием методов вариационной статистики. Доверительный интервал для средних величин вычислялся с заданным уровнем достоверности 0,95. Использовались пакеты стандартных статистических программ STATISTICA 6.0 и Excel 7.0 на IBM-PC.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенный опрос показал, что около одной трети (32,7%) военнослужащих после увольнения в запас работали. Следует отметить, что более половины из них были в возрасте старше 60 лет: в том числе в возрасте 60–64 лет — 37,3% и 20,9% — старше 65 лет.

Значительная часть работающих офицеров запаса были заняты в области строительства и медицины. В строительстве они были начальниками объектов, бригадирами, прорабами и инженерами, в медицине — врачами различных специальностей, работающими как в поликлиниках, так и в стационарах. Одинаково часто бывшие военнослужащие были инженерами-электриками и охранниками. Кроме

того, офицеры запаса (в отставке) работали в школе заместителями по хозяйственной части, назывались также такие профессии, как переводчик и юрист.

Подавляющее большинство (97,1%) военнослужащих, уволенных в запас, принявших участие в социологическом исследовании, оценивали свое здоровье в настоящее время положительно: 48,8% как хорошее для своего возраста и 48,3% как удовлетворительное (рисунок).

В 2015 г. было зарегистрировано 94 случая заболеваний с временной утратой трудоспособности на 100 работающих офицеров запаса (в отставке). Число дней временной утраты трудоспособности составило 867 дней на 100 работающих.

Анализ заболеваемости, приведшей офицеров запаса (в отставке) к временной утрате трудоспособ-

ности, показал, что основная часть случаев (63,7%) приходилась на болезни органов дыхания. На 2-м месте по частоте находились болезни системы кровообращения (24,5%), на третьем – мочеполовой системы (4,3%). К временной утрате трудоспособности у офицеров запаса (в отставке) менее часто приводили болезни органов пищеварения (3,2%), костно-мышечной системы (2,1%), крови и некоторые инфекционные заболевания (по 1,1%).

При более подробном изучении причин заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) офицеров запаса (в отставке) было установлено, что среди болезней системы кровообращения наибольшее значение имели такие нозологические формы, как гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца, а болезни органов дыхания были в основ-

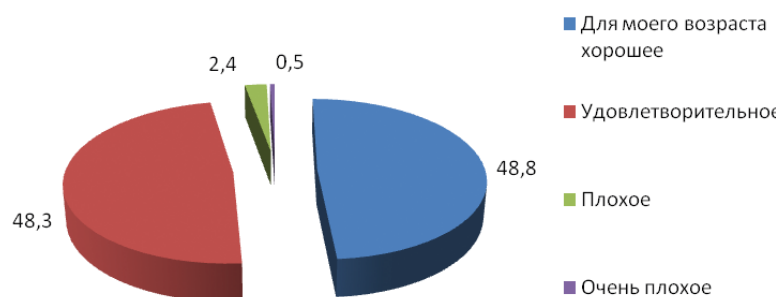


Рисунок. Распределение респондентов по мнению о своем здоровье (в %).

Figure. Distribution of respondents by opinion on their health (in %).

Таблица. Структура заболеваемости с временной утратой трудоспособности (в %) офицеров запаса и средняя длительность одного случая (в днях)

Table. The structure of MWTD (%) of reserve officers and the average duration of one case (days)

Классы по МКБ-10	Структура ЗВУТ, %	Средняя продолжительность одного случая, дни
Всего	–	9,2
Инфекционные болезни	1,1	9,6
Болезни крови	1,1	47
Болезни системы кровообращения, в том числе:	24,5	9,6
– гипертоническая болезнь	9,6	8,3
– ишемическая болезнь сердца	2,3	18,8
Болезни органов дыхания, в том числе:	63,7	8,1
– острые вирусные инфекции верхних дыхательных путей	38,3	7,6
– пневмонии	1,1	17,6
– хронические болезни органов дыхания	2,1	10,1
Болезни органов пищеварения	3,2	18,5
Болезни костно-мышечной системы	2,1	5,5
Болезни мочеполовой системы	4,3	17,9

ном представлены острыми вирусными инфекциями верхних дыхательных путей. Острые пневмонии и хронические болезни органов дыхания как причина нетрудоспособности встречались редко (таблица).

Средняя продолжительность случая нетрудоспособности в днях у офицеров запаса (в отставке) составляла 9,2 дня. Наиболее высокие показатели отмечались при ишемической болезни сердца (18,8 дня), болезнях органов пищеварения (18,5 дня), мочеполовой системы (17,9 дня), острой пневмонии (17,6 дня). Относительно быстрое выздоровление наступало при острых вирусных инфекциях верхних дыхательных путей (7,6 дня) и болезнях костно-мышечной системы. Отмечались единичные случаи, требующие очень длительного лечения, например, до 47 дней при болезнях крови.

Проблема социальной адаптации военнослужащих, уволенных в запас, традиционно исследуется с приставкой «и членов их семей», и это далеко не случайно, так как с увольнением военнослужащего с военной службы меняется не только его жизнь, но и жизнь всей семьи [10].

С учетом сказанного следует отметить, что уволенные в запас офицеры практически одинаково оценивали влияние на их здоровье различных факторов риска [11]. При этом на первое место они ставили образ жизни ($4,07 \pm 0,48$ балла) и качество медицинской помощи ($4,02 \pm 0,56$ балла), далее назывались такие факторы, как отношения в семье ($3,98 \pm 0,74$ балла), материальное благосостояние ($3,68 \pm 0,58$ балла).

Проводилось сопоставление различных показателей заболеваемости и инвалидности у работающих и неработающих военнослужащих, уволенных в запас. Установлено, что среднее количество заболеваний у работающих меньше, чем у неработающих — 1,9 против 2,1. Вместе с этим, частота случаев инвалидности у работающих была достоверно меньше, чем у неработающих — 53,7% против 70,3% ($p < 0,05$).

Среднее количество заболеваний у одиноких военнослужащих, уволенных в запас, было достовер-

но больше, чем у проживающих в семье — $2,65 \pm 0,76$ против $1,90 \pm 0,57$ ($p < 0,05$). При этом показатель был ниже, если респондент проживал с женой ($1,84 \pm 0,33$), чем, например, с детьми ($1,99 \pm 0,58$). Установлено также, что материальная обеспеченность не оказывала влияния на среднее количество заболеваний у респондентов.

ВЫВОДЫ

1. Среди уволенных в запас (в отставке) офицеров, принявших участие в социологическом исследовании, 48,8% оценили состояние свое здоровье на момент обследования как хорошее для своего возраста и 48,3% — как удовлетворительное.

2. Установлено, что было зарегистрировано 94 случая ЗВУТ на 100 работающих офицеров запаса (в отставке), а число дней временной утраты трудоспособности составило 867 дней на 100 работающих.

3. Основная доля (63,7%) случаев ЗВУТ приходилась на болезни органов дыхания, на 2-м месте (24,5%) находились болезни системы кровообращения. При этом болезни органов дыхания были в основном представлены острыми вирусными инфекциями верхних дыхательных путей, а среди болезней системы кровообращения наибольшее значение имели гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца.

4. Среднее количество заболеваний у работающих военных пенсионеров меньше, чем у неработающих, — 1,9 против 2,1. Это относится и к частоте случаев инвалидности, которая у работающих была достоверно меньше, чем у неработающих, — 53,7% против 70,3% ($p < 0,05$).

5. Среднее количество заболеваний у одиноких военнослужащих, уволенных в запас (в отставке), было достоверно больше, чем у проживающих в семье, — $2,65 \pm 0,76$ против $1,90 \pm 0,57$ ($p < 0,05$). При этом показатель был ниже, если респондент проживал с женой ($1,84 \pm 0,3$), чем с детьми ($1,99 \pm 0,6$).

Список литературы

1. Елизарова З. А. О некоторых правовых основах реализации профессиональной переподготовки военнослужащих, увольняемых в запас. Право и образование. 2007; 6: 35–41.
2. Маслов Е. Социальная защита военнослужащих, уволенных в запас. Социальная политика и социальное партнерство. 2011; 11: 52–60.
3. Григоренко Л. А. Комплексное социально-гигиеническое исследование состояния здоровья военных пенсионеров: автореф. ... канд. мед. наук. М., 2010, 24 с.

4. Разов П. В. Риски социальной адаптации бывших российских военнослужащих к условиям гражданской жизни. Социально-гуманитарные знания. 2015; 7: 126–132.
5. Рогаченко М. П., Мануйлов В. М. Медико-социальные аспекты жизнедеятельности офицеров Военно-Морского Флота России, пребывающих в запасе. Экология человека. 2008; 6: 13–15.
6. Черносвитов Е. В. Специальная социальная медицина. М.: Академический проект, 2004, 717 с.

7. Итоги и анализ деятельности Центра социальной адаптации военнослужащих, граждан, уволенных с военной службы, и членов их семей [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.oblvoin.ru/deyatel.html>
8. Чертушкина Т.А. Особенности профессиональной адаптации военнослужащих, уволенных в запас. Симбирский научный вестник. 2011; 4: 85–89.
9. Паниотто В.И., Максименко В.С. Статистический анализ социологических данных. Киев: Издательский Дом «КМ Академия», 2004, 270 с.

References

1. Elizarova Z.A. O nekotorykh pravovykh osnovakh realizatsii professional'noi perepodgotovki voennosluzhashchikh, uvol'nyayemykh v zapas. Pravo i obrazovanie. 2007; 6: 35–41. (In Russian).
2. Maslov E. Social Protection of Military Servants and Retired. Sotsial'naya politika i sotsial'noe partnerstvo. 2011; 11: 52–60. (In Russian).
3. Grigorenko LA. The complex social-hygienic research of health status of military retirees. Diss. Moscow, 2010, 24 p. (In Russian).
4. Razov PV. The risks of social adaptation of the former Russian military to civilian life conditions. Sotsial'no-gumanitarnye znaniya. 2015; 7: 126–132. (In Russian).
5. Rogachenko MP, Manuilov VM. Medical-social aspects of vital activity of Russian navy reserve officers. Human Ecology. 2008; 6: 13–15. (In Russian).
6. Chernosvitov EV. Spetsial'naya sotsial'naya meditsina [Special social medicine]. Moscow: «Akademicheskii proekt» Publ., 2004, 717 p. (In Russian).
7. The results and analysis of the activities of the Center for social adaptation of servicemen, citizens discharged from military

10. Государственное бюджетное учреждение социального обслуживания Московской области «Областной центр социальной адаптации военнослужащих, граждан, уволенных с военной службы, и членов их семей» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.oblvoin.ru/ocentre2.html>
11. Коновалов О.Е., Попов А.В., Бреусов А.В. Состояние здоровья и обращаемость за медицинской помощью офицеров запаса и в отставке. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2016; 4: 152–157.

- service and members of their families [Internet]. Available at: <http://www.oblvoin.ru/deyatel.html> (In Russian).
8. Chertushkina TA. Peculiarities of the professional adaptation of military men, transferred to the reserve. Simbirsk Scientific Journal. 2011; 4: 85–89. (In Russian).
9. Paniotto VI, Maksimenko VS. Statisticheskii analiz sotsiologicheskikh dannykh [Statistical analysis of sociological data]. Kiev: «KM Akademiya» Publ., 2004, 270 p. (In Russian).
10. State budgetary organization of social service of Moscow region «Regional centre of social adaptation, citizens discharged from military service and members of their families» [Internet]. Available at: <http://www.oblvoin.ru/ocentre2.html> (In Russian).
11. Konovalov OE, Popov AV, Breusov AV. Health status and negotiability for medical care reserve officers and retired officers. Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina = Bulletin of Russian Peoples' Friendship University. Series Medical. 2016; 4: 152–157. (In Russian).

Информация об авторе:

Попов Алексей Владимирович, заведующий отделением медицинского страхования ФГБУ «52 Консультативно-диагностический центр» Минобороны России

Information about author:

Aleksey V. Popov, head of Department of medical insurance of the 52 Consultative and Diagnostic Centre Russian Defense Ministry



ХАРАКТЕРИСТИКА СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Ж.М.Бейсенбаева¹, О.Е.Коновалов^{1,2}

1. Российский университет дружбы народов, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10, к. 2
2. ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Цель исследования. Оценка получаемой скорой медицинской помощи (СМП) больными кардиологического профиля в Южно-Казахстанской области.

Материалы и методы. Проведено социологическое исследование среди трех сравниваемых групп: 1-я группа — пациенты областного кардиологического центра (312); 2-я — обратившиеся в сельские амбулатории, поликлиники, больницы (244) и 3-я — обратившиеся в центральную районную больницу (228).

Результаты. В СМП по поводу БСК обращались 65,1% опрошенных, в основном они делали это 1–2 раза в год (44,9%), реже — несколько раз в месяц (15,1%). Вызывали СМП несколько раз в неделю 5,1% больных. Установлено, что в 65,5% случаев имело место быстрое прибытие СМП, т. е. менее чем через 20 мин. Длительное ожидание приезда СМП (45 мин и более) имело место в 10,2% случаев. Длительность ожидания как причина неудовлетворенности СМП чаще называлась респондентами 2-й и 3-й групп — 94,1% и 93,9% против 76,5% в 1-й группе ($p < 0,05$). Невнимательное отношение персонала чаще отмечали пациенты 3-й группы, а на низкую доступность бесплатного обеспечения медикаментами чаще всего указывали в 1-й группе.

Заключение. Полученную характеристику СМП и ее оценку пациентами с БСК следует учитывать при разработке комплекса мероприятий по оптимизации кардиологической помощи в регионе.

Ключевые слова:

болезни системы кровообращения, скорая медицинская помощь

Оформление ссылки для цитирования статьи

Бейсенбаева Ж.М., Коновалов О.Е. Характеристика скорой медицинской помощи больным кардиологического профиля в Южно-Казахстанской области. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(3): 128–133. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-14

Для корреспонденции

Коновалов Олег Евгеньевич, д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Медицинского института Российского университета дружбы народов; профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России
Адрес: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10, к. 2, E-mail: konovalov_oe@mail.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 27.06.2017 г., принята к печати 04.09.2017 г.



CHARACTERISTIC OF EMERGENCY MEDICAL SERVICES TO THE PATIENT WITH CARDIOLOGICAL PROFILE IN THE SOUTH KAZAKHSTAN REGION

Zh.M.Beisenbaeva¹, O.E.Kononov^{1,2}

1. Peoples' Friendship University of Russia, 10/2 Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117198 Russia

2. N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova Str., Moscow, 117997 Russia

Abstract

Purpose. Assessment of the received emergency medical services (EMS) in patients with cardiological profile in the South Kazakhstan region.

Materials and methods. A sociological study was carried out among three compared groups: group 1 — patients of the regional cardiological center (312); 2nd — those who applied to rural outpatient clinics, polyclinics, hospitals (244), and the 3rd — who applied to the central district hospital (228).

Results. The analysis showed that 65.1% of the respondents applied for EMS over the diseases of the circulatory system, mostly they did it 1–2 times a year (44.9%), less often several times a month (15.1%). Several times a week 5.1% of patients were called to EMS. It was found that in 65.5% of cases there was a rapid arrival of the EMS, less than 20 minutes. It should be noted that a long wait for the arrival of the EMS (45 minutes or more) took place in 10.2% of cases. The waiting time, as the reason for the dissatisfaction of the EMS, was more often called the respondents of the 2nd and 3rd groups — 94.1% and 93.9% versus 76.5% in the 1st group ($p < 0.05$). Inattentive attitude of the staff was more often noted by the patients of the 3rd group, and the low availability of free medication was most often indicated in the 1st group.

Conclusion. The received characteristic of the EMS and its assessment by patients with diseases of the circulatory system should be taken into account when developing a package of measures to optimize cardiac care in the region.

Keywords:

diseases of the circulatory system, emergency medical services, assessment by patients

For citation

Beisenbaeva Zh.M., Kononov O.E. Characteristic of emergency medical services to the patient with cardiological profile in the South Kazakhstan region. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(3): 128-133. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-14

For correspondence

Oleg E. Kononov, MD, Professor of Chair of Public Health, Health and Hygiene of the Medical Institute Peoples' Friendship University of Russia; Professor of the Department of Public Health and Health, Health Economics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Address: 10/2, ul. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198 Russia,
E-mail: kononov_oe@mail.ru

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 27.06.2017, accepted for publication 04.09.2017

Болезни системы кровообращения (БСК) продолжают оставаться важнейшей проблемой здравоохранения во всех странах. По данным ВОЗ, в 2030 г. от них погибнут около 23,6 млн. человек. При этом считается, что 80% преждевременных инфарктов и инсультов может быть предотвращено [1]. Поэтому на государственном уровне придается большое значение разработке мероприятий по повышению эффективности оказания медицинской помощи на разных этапах. Необходимо также отметить, что повышение качества медицинской помощи на догоспитальном этапе, которая оказывается амбулаторно-поликлиническими медицинскими организациями и службой скорой медицинской помощи (СМП), приводит к снижению финансовых и трудовых затрат на госпитальном уровне [2].

С учетом сказанного, служба СМП является одной из важных составляющих системы здравоохранения Республики Казахстан. Основные направления ее развития определены в Государственной программе развития здравоохранения республики «Денсаулық» на 2016–2020 гг. [3].

Согласно имеющимся данным [4], более 50% вызовов СМП составляют вызовы к больным кардиологического профиля. При этом в общей структуре вызовов СМП к этим больным 1-е место занимают обращения по поводу гипертонической болезни (38,2%), 2-е место — ишемической болезни сердца (27,2%), 3-е место — нарушений ритма и проводимости (11,0%), затем в порядке убывания идут острый коронарный синдром (8,7%), инфаркт миокарда (4,2%). На прочие формы БСК приходится 10,8% [5].

Следует отметить, что инфаркт миокарда и его осложнения являются основными причинами смерти у больных с ишемической болезнью сердца. От начала ангинозного приступа в течение 3 ч в стационар госпитализируются около 25% больных, а в течение 6 ч — 50%. По литературным данным,

каждая вторая смерть от острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST наступает в первые 1,5–2 ч с момента случившегося. Таким образом, многие больные умирают до прибытия бригады СМП [6, 7].

Среди различных путей контроля качества медицинской помощи определенную роль играют социологические опросы пациентов [8, 9]. Обращение к мнению пациентов позволяет выявить проблемы, которые не доступны при анализе официальной статистики [10].

Цель работы — изучение удовлетворенности пациентов с БСК работой службы СМП Южно-Казахстанской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью оценки получаемой СМП больными кардиологического профиля было проведено социологическое исследование с использованием специально разработанной анкеты среди 784 пациентов с БСК, обратившихся в медицинские организации Южно-Казахстанской области. Опрошенные пациенты были разделены на три группы:

1-я группа — пациенты, обратившиеся в областной кардиологический центр — 312 человек;

2-я группа — пациенты, обратившиеся в сельские медицинские учреждения (амбулатория, поликлиника, сельская больница) — 244 человека;

3-я группа — пациенты, обратившиеся в центральную районную больницу — 228 человек.

Единицы наблюдения отобраны в соответствии с задачами исследования. В социологическом опросе приняли участие 50,7% женщин и 49,3% мужчин. Возраст опрошенных пациентов составлял в среднем $58,4 \pm 13,7$ лет. Подавляющее большинство (77,6%) из них были в возрасте более 50 лет, а 20,2% респондентов относились к группе пожилого и старческого возраста.

Таблица 1. Распределение респондентов по частоте вызова скорой медицинской помощи по поводу болезни системы кровообращения (%)

Table 1. Distribution of respondents by the frequency of calling emergency medical care for the disease of the circulatory system (%)

Частота вызовов СМП	Всего	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Несколько раз в неделю	5,1	7,7	0,0*	7,0
Несколько раз в месяц	15,1	21,8	16,4	4,4*
1–2 раза в год	44,9	42,3	35,2	58,8*
Не обращались	34,9	28,2	48,4*	29,8
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0

*Межгрупповые различия достоверны, $p < 0,05$.

*Intergroup differences are significant, $p < 0.05$.

Для математической обработки данных использованы методы вариационной статистики. Для оценки достоверности различий применялся параметрический критерий Стьюдента (t). Использовались пакеты стандартных статистических программ STATISTICA 6,0 и Excel 7.0 на IBM-PC.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2015 г. служба СМП Южно-Казахстанской области выполнила 1009240 выездов, оказывая круглосуточную экстренную медицинскую помощь населению численностью 2841,1 тыс. человек. Число лиц, обслуженных при выездах, в расчете на 1000 человек населения достигло в 2015 г. 367,2, тогда как в 2004 г. — 213,3. Иными словами, наблюдается рост обращаемости в службу СМП на 42%.

В Южно-Казахстанской области функционируют 2 самостоятельные станции СМП и 15 отделений, входящих в состав других медицинских организаций. Помощь оказывается 78 врачебными, 83 фельдшерскими, 26 специализированными бригадами (из ко-

торых кардиологических — 3, психиатрических — 2, интенсивной терапии — 17, других — 4). Необходимо отметить, что кардиологические бригады начали функционировать только с 2015 г.

Анализ показал, что за СМП по поводу болезни системы кровообращения обращались 65,1% опрошенных, в основном 1–2 раза в год (44,9%), реже — несколько раз в месяц (15,1%). Только 5,1% больных вызывали СМП несколько раз в неделю (табл. 1). Последнее относилось только к пациентам из 1-й и 3-й групп наблюдения.

Что касается вызовов СМП несколько раз в месяц, то самые низкие показатели были в 3-й группе — 4,4% против 21,8% и 16,4% соответственно в 1-й и 2-й группах. Указанные выше групповые особенности имели статистически достоверный характер ($p < 0,05$). В связи с этим именно пациенты 3-й группы обращались за СМП 1–2 раза в месяц чаще, чем в двух других группах — 58,8% против 42,3% в 1-й группе и 35,2% во 2-й группе ($p < 0,05$).

В итоге получилось, что почти половина (48,4%) респондентов из группы, обратившейся в сельские

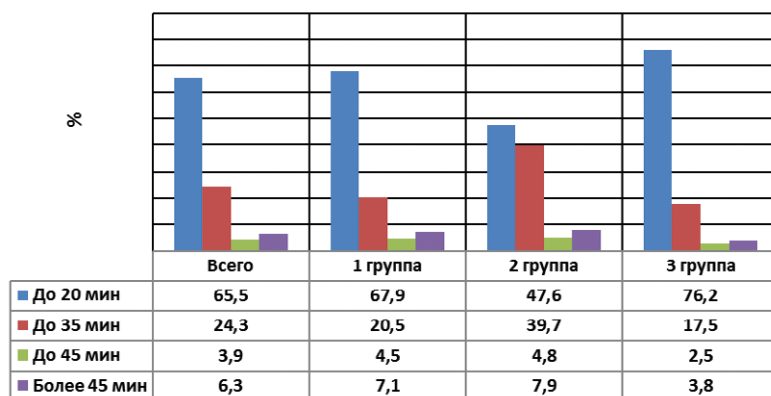


Рисунок. Структура времени приезда бригады СМП с момента обращения (%).

Figure. The structure of the arrival time of the ambulance brigade from the moment of treatment (%).

Таблица 2. Распределение респондентов по причинам неудовлетворенности скорой медицинской помощью при болезнях системы кровообращения (на 100 ответов)

Table 2. Distribution of respondents for reasons of dissatisfaction with emergency medical care in diseases of the circulatory system (per 100 responses)

Причины неудовлетворенности СМП	В целом	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Длительность ожидания	86,4	76,5*	94,1	93,9
Низкая доступность бесплатного обеспечения медикаментами	30,5	56,9*	14,7	6,1
Результативность лечения	22,0	31,4	0,0*	30,3
Невнимательное отношение персонала	33,1	31,4	26,5	42,4*
Требования дополнительной оплаты услуг	4,2	5,9	2,9	3,0
Другое	30,5	31,4	26,5	33,3

*Межгрупповые различия достоверны, $p < 0,05$.

*Intergroup differences are significant, $p < 0.05$.

медицинские организации, не пользовались услугами СМП, что, возможно, связано с ее недоступностью в сельской местности. В двух других группах на долю таких пациентов приходилось 28,2% и 29,8% соответственно ($p < 0,05$).

Среднее время приезда бригады СМП с момента обращения пациента по телефону является одним из критериев качества оказания данного вида помощи. Анкетирование показало, что в большинстве случаев (в 65,5%) имело место быстрое прибытие СМП, т.е. менее 20 мин. Каждый пятый респондент (24,3%) указал среднее время до 35 мин. Следует отметить, что длительное ожидание приезда СМП имело место в 10,2% случаев (в 3,9% — до 45 мин и в 6,3% — более 45 мин).

При сравнительном анализе было установлено, что реже всего на быстрое прибытие СМП указывали пациенты 2-й группы — 47,6% против 67,9% в 1-й группе и 76,2% в 3-й группе ($p < 0,05$). Однако в этой же группе была самая высокая доля респондентов, к которым СМП прибыла до 35 мин — 39,7% против 20,5% и 17,5% соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, в 3-й группе пациентов было отмечено меньше случаев позднего прибытия (через 45 и более мин) бригады СМП — в 6,3% случаев по сравнению с 11,6% в 1-й группе и 12,7% во 2-й группе ($p < 0,05$).

На вопрос об удовлетворенности результатами оказания медицинской помощи бригадами СМП более половины (53,7%) респондентов ответили положительно, одна треть (33,4%) — были частично удовлетворены и 12,9% — не удовлетворены. По частоте удовлетворительных ответов все три группы опрошенных были во многом схожими: 54,5% в 1-й группе, 46% во 2-й группе, 58,7% в 3-й группе. Достоверные межгрупповые отличия имели место при отрицательном ответе — 17% в 1-й группе, 19,1% во 2-й группе и 2,5% в 3-й группе ($p < 0,05$). Таким образом, 46,3% пациентов были в той или иной мере не удовлетворены указанным видом медицинской помощи. Основные причины неудовлетворенности по группам наблюдения представлены в табл. 2.

Установлено, что основной причиной неудовлетворенности СМП при БСК была длительность ожидания (в 86,4 случаев на 100 ответов). На 2-м месте

находилась такая причина, как невнимательное отношение персонала (в 33,1), на 3-м месте — низкая доступность бесплатного обеспечения медикаментами (в 30,5) и только затем результативность лечения (22 на 100 ответов). Следует отметить, что довольно редко назывались требования дополнительной оплаты услуг (в 4,2 случая на 100 ответов).

Были выявлены достоверные различия между группами по ряду ответов. Так, длительность ожидания как причина неудовлетворенности СМП чаще называлась респондентами 2-й и 3-й групп — 94,1%, 93,9% против 76,5% в 1-й группе, $p < 0,05$. Невнимательное отношение персонала чаще отмечали пациенты 3-й группы — 42,4% против 31,4% и 26,5% в 1-й и 2-й группе, а низкую доступность бесплатного обеспечения медикаментами — 56,9% против 14,7% и 6,1% соответственно ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимание тот факт, что никто из 2-й группы наблюдения не отметил такую причину возможной неудовлетворенности, как результативность лечения. В 1-й и 3-й группах доли таких ответов были примерно одинаковыми и составляли соответственно 31,4% и 30,3%.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в связи с высокой распространенностью, большим удельным весом инвалидизации и смертности населения от БСК вопрос о совершенствовании организации и оказания медицинской помощи больным кардиологического профиля остается весьма актуальным.

Особое значение при этом должно придаваться оптимизации работы службы СМП. Бригады СМП первыми контактируют с пациентами, находящимися в остром периоде заболевания, осуществляют первичную диагностику, экстренное лечение и своевременную транспортировку в стационар.

Исследование уровня удовлетворенности пациентов медицинской помощью, соотнесенного с имеющимися потребностями населения, является важной социальной компонентой оценки деятельности медицинских организаций, относящихся к службе СМП.

Список литературы

1. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control 2011. Edited by S. Mendis, P. Puska, B. Norrving World Health Organization, Geneva, 2013, 163 p.
2. Багненко С.Ф., Миннуллин И.П., Теплов В.М., Разумный Н.В. Эволюция скорой медицинской помощи: от поля боя до стационарного звена. Скорая медицинская помощь. 2015; 16 (3): 4–9.

3. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулык» на 2016–2020 годы. Астана, 2016. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://strategy2050.kz/static/files/pr/gprz_ru.pdf
4. Бейсенбаева Ж.М. Эпидемиологическая ситуация по болезням системы кровообращения в Республике Казахстан и зарубежных странах. Материалы VII Международной научной

- конференции SCIENCE 4HEALTH 201. М.: РУДН, 2017, с. 83–85.
5. Мустафин М.С. Заболевания сердечно-сосудистой системы на этапе скорой медицинской помощи. Вестник КазНМУ. 2014; 1: 58–59.
6. Гайнулин Р.М. Организационные и технологические аспекты реанимации больных ишемической болезнью сердца на догоспитальном этапе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2006, 24 с.
7. Ковалева А.А. Сравнительный анализ случаев внезапной смерти на догоспитальном и госпитальном этапах. Скорая помощь: материалы первого Всероссийского съезда врачей скорой медицинской помощи. М.: ЦМТ, 2005, с. 39–42.
8. Виноградова Т.В., Дунаев С.М. Изучение удовлетво-

- ности стационарной помощью населения Удмуртской Республики. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2011; 5: 19–22.
9. Волкова О.В. и соавт. Результаты использования социологического опроса для оценки качества деятельности специализированного стационара. Актуальные проблемы здравоохранения: сборник научных статей. СПб.: Мед. пресса, 2003, с. 103–106.
10. Зайцева Е.В. Совершенствование организационно-методических подходов к улучшению удовлетворенности больного медицинской услугой в системе ОМС: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2005, 24 с.

References

- Global atlas on cardiovascular disease prevention and control 2011. Edited by Mendis S, Puska P, Norrving B. World Health Organization, Geneva, 2013, 163 p.
- Bagnenko S, Minnullin I, Teplov V, Razumny N. Evolution of emergency medicine: from battlefield to emergency department. Emergency Medical Care. 2015; 16 (3): 4–9. (In Russian).
- The State Program of Development of Public Health Services of the Republic of Kazakhstan «Densaulyk» for 2016–2020. Astana, 2016. [Internet]. Available at: https://strategy2050.kz/static/files/pr/gprz_ru.pdf (In Russian).
- Beisenbaeva ZhM. Epidemiological situation of diseases of the circulatory system in the Republic of Kazakhstan and foreign countries. Materials of VII International Scientific Conference SCIENCE4HEALTH 201. Moscow: Peoples' Friendship University of Russia, 2017, pp. 83–85. (In Russian).
- Mustafin MS. Cardiovascular disease in phase of health care. Vestnik KazNМУ. 2014; 1: 58–59. (In Russian).
- Gainulin RM. Organizational and technological aspects of resuscitation of patients with ischemic heart disease at the prehospital stage. Diss. Novosibirsk, 2006, 24 p. (In Russian).
- Kovaleva AA. Comparative analysis of sudden death cases at prehospital and hospital stages. First Aid: Proceedings of the first All-Russian Congress of Emergency Doctors. Moscow, 2005, pp. 39–42. (In Russian).
- Vinogradova TV, Dunayev SM. The study of population satisfaction with hospital care in the Republic of Udmurtia. Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine = Problemy Sotsialnoi Gигiены, Zdravookhraneniya, i Istorii Meditsiny. 2011; 5: 19–22. (In Russian).
- Volkova OV, et al. Results of using a sociological survey to assess the quality of activity of a specialized hospital. Actual problems of public health: a collection of scientific articles. St. Petersburg: «Med. pressa» Publ., 2003, pp. 103–106. (In Russian).
- Zaitseva EV. Improvement of organizational and methodical approaches to improving the patient's satisfaction with medical services in the compulsory of medical insurance system. Diss. Ivanovo, 2005, 24 p. (In Russian).

Информация об авторах:

Бейсенбаева Жанар Маратовна, очный аспирант кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Медицинского института Российского университета дружбы народов, E-mail: zhanar-kz_87@mail.ru

Коновалов Олег Евгеньевич, д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены медицинского института Российского университета дружбы народов; профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России, E-mail: konovalev_oe@mail.ru

Information about authors:

Zhanar M. Beisenbaeva, full-time postgraduate student of the chair of Public Health, Health and Hygiene of the Medical Institute Peoples' Friendship University of Russia, E-mail: zhanar-kz_87@mail.ru

Oleg E. Konovalev, MD, Professor of Chair of Public Health, Health and Hygiene of the Medical Institute Peoples' Friendship University of Russia; Professor of the Department of Public Health and Health, Health Economics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, E-mail: konovalev_oe@mail.ru

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 направлятельное 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 по-даются на русском и английском языках).

- Название статьи. Должно быть кратким и информативным. В заглавии статьи не допускается использование сокращений и аббревиатур.
- Инициалы и фамилии всех авторов. Обязательно указывается, в каком учреждении работает автор.
- Полное название учреждения и его адрес.

3. **Резюме** является кратким и последовательным изложением материала статьи по основным разделам.

Резюме к **оригинальным статьям** должно быть структурированным (содержать разделы Цель, Материалы и методы, Результаты, Заключение). Объем

текста резюме — в пределах 2000 знаков (для оригинальных).

Ключевые слова. Указать не менее 6 ключевых слов или фраз.

4. **Информация об авторах.** Указываются фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место работы всех (!) авторов. Отдельно следует выделить (значком *) автора, ответственного за связь с редакцией и указать контактный e-mail и мобильный телефон.

5. Дополнительная информация.

- Конфликт интересов. Авторы должны раскрыть финансовые или другие существующие конфликты интересов, связанные с рукописью.
- Информация о финансировании. При наличии источника финансирования исследования необходимо его указать.
- Благодарности. Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи, но не являющимся ее авторами.

6. **Оформление списка литературы.** Ссылки в тексте статьи располагаются в квадратных скобках в порядке цитирования (не по алфавиту!).

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях — не более 30, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15.

- При ссылке на статьи из журналов указывают фамилии и инициалы авторов, название статьи, название журнала (название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine), год, том, номер выпуска, страницы.
- При ссылке на книжное издание — фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место издания, название издательства, год издания.
- При ссылке на авторефераты диссертаций — фамилии и инициалы авторов, полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

• При ссылке на электронные источники — название сайта, электронный адрес цитируемого источника, дата обращения.

Второй список литературы (References) является полным аналогом списка литературы, в котором источники на русском языке должны быть представлены в романском алфавите (латинице) в таком качестве, чтобы эти ссылки могли быть учтены при изучении цитирования публикаций авторов и журналов.

Если у статьи есть официальный перевод названия, его нужно вставить вместо транслитерации!

Транслитерацию следует проводить в стандарте BSI (можно воспользоваться сайтом — <http://ru.translit.net/?account=bsi>).

7. Иллюстративный материал. Все таблицы и рисунки должны быть пронумерованы и иметь название. Ссылки на иллюстративный материал приводятся в тексте статьи в круглых скобках. В подписях

под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений на русском языке.

8. Сокращения. Единицы измерений даются в СИ. Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Все статьи принимаются к публикации бесплатно. Редакция оставляет за собой право редактирования, сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

Редакция журнала
«Исследования и практика в медицине»
125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Извещение	Форма №ПД-4 ООО «КВАЗАР» наименование получателя платежа 7720500514 40702810338000098972 ИНН получателя платежа номер счета получателя платежа в ПАО «Сбербанк России» г. Москва БИК 044525225 наименование банка получателя платежа Номер кор./сч. банка получателя платежа 30101810400000000225 Исследования и практика в медицине с №4/2017 (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	Форма №ПД-4 ООО «КВАЗАР» наименование получателя платежа 7720500514 40702810338000098972 ИНН получателя платежа номер счета получателя платежа в ПАО «Сбербанк России» г. Москва БИК 044525225 наименование банка получателя платежа Номер кор./сч. банка получателя платежа 30101810400000000225 Исследования и практика в медицине с №4/2017 (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 _____

Защитите Ваших пациентов от рака и других заболеваний, вызванных ВПЧ*

Рак шейки матки

Рак вульвы

Рак влагалища

Анальный рак

Генитальные

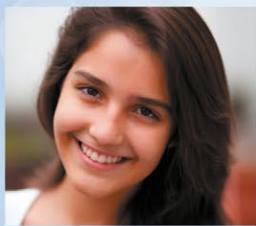
кондиломы

вызванные ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов



ГАРДАСИЛ®

Каждый
на счету



Девочки и женщины 9-45 лет

Мальчики и мужчины 9-26 лет

Ключевая информация по безопасности на основании инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Гардасил®

регистрационный номер ЛП-002293

Название препарата: Гардасил®

Группировочное название: вакцина против вируса папилломы человека квадριвалентная рекомбинантная (типов 6, 11, 16, 18). Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) quadrivalent recombinant vaccine.

Противопоказания: гиперчувствительность к активным компонентам и вспомогательным веществам вакцины; нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являются относительным противопоказанием к внутримышечному введению вакцины; острое тяжелое лихорадочное заболевание.

Особые указания: как и при введении любой вакцины, в лечебно-профилактическом кабинете всегда нужно иметь наготове соответствующие лекарственные средства на случай развития редкой анафилактической реакции на введение вакцины и средства неотложной и протившоковой терапии. Непосредственно после введения вакцины в течение 30 мин за пациентом осуществляется медицинское наблюдение с целью своевременного выявления поствакцинальных реакций и осложнений и оказания экстренной медицинской помощи. При проведении любой вакцинации может наблюдаться обморок, особенно у подростков и молодых женщин; у лиц с нарушенной реактивностью иммунной системы вследствие

применения иммуносупрессантной терапии (системные кортикостероиды, цитотоксические препараты, антиметаболиты, алкилирующие препараты), генетического дефекта, инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и других причин защитный эффект может быть снижен; вакцину следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиться кровоизлияние.

Побочное действие: наиболее частые нежелательные явления: боль в конечностях, пирексия, покраснение, боль и припухлость, зуд, гематома; нежелательные реакции, о которых сообщалось во время пострегистрационного применения вакцины, достоверно оценить частоту которых и связь с прививкой не представляется возможным: флегмона, лимфаденопатия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, головокружение, головная боль, синдром Гийена-Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, обморок, иногда сопровождаемый тоническо-клоническими судорогами, тошнота, рвота, артралгия, миалгия, астения, усталость, озноб, дискомфорт, реакции гиперчувствительности, включая анафилактические/анафилактоидные реакции, бронхоспазм и крапивницу.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению



ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1,
тел.: +7 (495) 916 71 00,
факс: +7 (495) 916 70 94,
www.msd.ru
VACC-1199060-0010 (04.2017)



ГАРДАСИЛ®

[Квадριвалентная Рекомбинантная Вакцина
Против Вируса Папилломы Человека (6,11,16,18 типов)]

* ВПЧ – вирус папилломы человека



ООО "МедТехКонсалт"

Россия, г. Москва, Неманский проезд, д. 1/1, офис 129

Телефон: +7 (495) 757-44-48

E-mail: medkonsult@mail.ru

www.medtks.ru

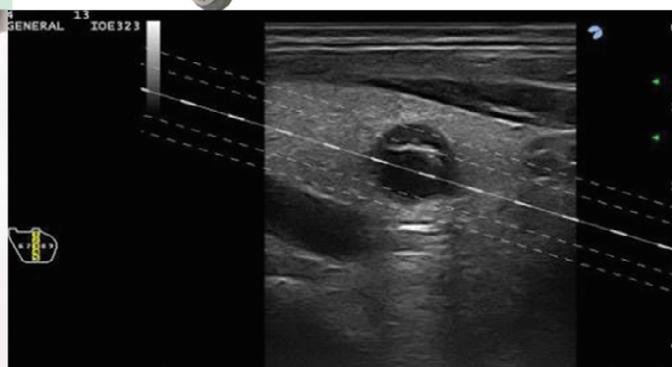
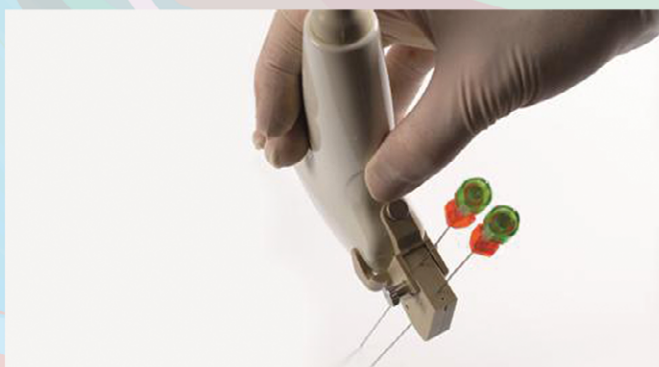
Аппарат лазерной абляции Echolaser x4

Область применения

Echolaser применяется при лечении первичных и вторичных доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы, печени, метастазов шейных лимфоузлов, молочной железы, простаты и поджелудочной железы

Особенности:

- Малоинвазивный метод
- Излучение генерируется диодным лазером с длиной волны 1064 нм
- Количество источников излучения: 4 независимых по активации
- Возможность одновременного использования до 4х световодов
- Максимальная мощность на каждый канал: 7 Вт
- Диаметр световода: 300 мкм
- Панель управления с сенсорным экраном



ПРОВЕРЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ, РАСШИРЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

STERRAD® 100NX - инновационная система низкотемпературной плазменной стерилизации, обеспечивающая максимальную эффективность обработки инструментов. Лидер в технологии низкотемпературной обработки предлагает вашему учреждению все необходимое для надежной стерилизации медицинских изделий.

НЕПРЕВЗОЙДЕННЫЙ КОНТРОЛЬ

- Самый полный контроль параметров системы для низкотемпературной стерилизации.
- Система мониторинга концентрации пероксида водорода полностью соответствует стандарту ANSI/AAMI/ISO 14937:2009 для прямого контроля стерилизующего агента во время обработки.
- Автоматическая система постоянного мониторинга действующего вещества контролирует концентрацию пероксида водорода и обеспечивает ежесекундное измерение данных, мгновенно обнаруживая такие ошибки, как перегрузка камеры или наличие абсорбирующих материалов.

РАСШИРЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОБРАБОТКИ

- В экспресс-цикле можно обрабатывать эндоскопы da Vinci® и другие приборы без каналов всего за 24 минуты.
- Рекомендации к применению от ведущих производителей медицинских изделий для обработки широкого диапазона инструментов.
- Платформа, обеспечивающая возможности для усовершенствования системы в будущем.

ОПТИМАЛЬНАЯ ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТЬ

- Каждый из четырех циклов стерилизации инструментов проводятся менее чем за час, что повышает производительность вашего персонала.
- Расширенные функции, включая возможность подключения к локальной сети, кассеты со встроенными чипами, а также сенсорная ножная педаль помогают упростить процесс стерилизации.
- Плазменная технология обеспечивает надежное удаление пероксида водорода с обработанных медицинских изделий.



ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ ПОСЕТИТЕ WWW.ASPRJ.COM/EMEA
ИЛИ СВЯЖИТЕСЬ С МЕСТНЫМ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВОМ ASP

РОССИЯ:

121614, г. Москва,
ул. Крылатская д. 17, корп. 3
Телефон/факс:
+7 (495) 580-77-77,
+7 (495) 580-78-78

344010, г. Ростов-на-Дону,

пр. Буденновский д. 60, 3
этаж, оф. 303
Телефон/факс:
+7 (863) 204-14-73,
+7 (863) 204-14-74

620014, г. Екатеринбург,

пр. Ленина д. 25, оф. 4.110
Телефон/факс:
+7 (343) 379-55-45,
+7 (343) 379-55-46,
+7 (343) 379-55-47

630132, г. Новосибирск,

ул. Красная д. 35,
оф. 301
Телефон/факс:
+7 (383) 230-31-01,
+7 (383) 230-31-00

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ:

220030, г. Минск, ул.
Мясникова, д. 70, оф. 517
Телефон/факс:
+ (37517) 200-51-70

ГРУЗИЯ:

0186, г. Тбилиси, ул.
Гамрекли д. 19
Телефон/факс:
+9 (9532) 237-77-28

197101, г. Санкт-Петербург,

ул. Петроградская наб.
д. 36 лит. А, оф. 304
Телефон/факс:
+7 (812) 346-75-61,
+7 (812) 346-75-60

603006, г. Нижний Новгород,

ул. Ковалихинская д. 8, 6
этаж, оф. 610, оф. 611
Телефон/факс:
+7 (831) 296-98-38,
+7 (831) 296-98-37

443110, г. Самара,

ул. Лесная д. 23/1, оф. 404
Телефон/факс:
+7 (846) 227-93-71,
+7 (846) 227-93-72

УКРАИНА:

04070, г. Киев, ул.
Григория Сковороды д. 19
Телефон/факс:
+3 (804) 449-064-64,
+3 (804) 449-064-65

АРМЕНИЯ:

0002, г. Ереван, ул.
Сарьяна д. 12, офис 7
Телефон/факс:
+8 10 (3741) 056-07-14,
+8 10 (3741) 054-75-38

КАЗАХСТАН:

050040, г. Алматы, ул.
Тимирязева, д. 42, пав. 23а
Телефон/факс:
+7 (7272) 45-88-11/10/12/13