



ISSN: 2409-2231 (Print)
ISSN: 2410-1893 (Online)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH'N PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 5

№ 1

2018

Москва

Октреотид • депо

(Oktreotid)



Тысячи вдохновляющих историй...
**Тысячи продленных
жизней...**



Депо-форма
в/м 1 раз
в 28 дней

Первый российский аналог
соматостатина пролонгированного
действия, сохраняющий стабильную
терапевтическую концентрацию
в крови в течение 4-х недель.

- Акромегалия*
- Гормонорезистентный рак
предстательной железы*
- Эндокринные опухоли ЖКТ и ПЖ*
- Профилактика острого
послеоперационного панкреатита*

* Инструкция по применению лекарственного препарата
для медицинского применения Октреотид-депо
РУ: ЛС-001945/03.08.2011

Ежегодно Форум собирает до 4000 специалистов из всех субъектов Российской Федерации, а также стран Европы, Азии и Америки.

Приглашаем всех специалистов к участию в главном отечественном событии года в области лучевой и функциональной диагностики!



год **2018**
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА

X ЮБИЛЕЙНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

22–24 МАЯ

В РАМКАХ ФОРУМА

По вопросам участия в научной программе: XII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2018»

ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
Кафедра лучевой диагностики и терапии
119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 6/1
Тел.: +7 (499) 248-77-91, +7 (499) 248-75-07
E-mail: radiolog@inbox.ru

По вопросам участия в научной программе: X Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Функциональная диагностика – 2018»

ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
Заведующий отделом кардиологии
профессор Иванов Геннадий Георгиевич
Тел.: +7 (495) 958-95-78
E-mail: ivgen2004@mail.ru

Регистрация и подробная информация
на сайте www.medexpo.ru
Тел.: +7 (495) 721-88-66

- > ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
- > ФГБУ «Российский научный центр
рентгенодиагностики» Минздрава России
- > ФГБУ «Федеральный медицинский
исследовательский центр имени П.А. Герцена»
Минздрава России
- > ФГБУ «Российский научный центр радиологии
и хирургических технологий» Минздрава России
- > ГБУЗ Московской области «Московский областной
научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского»
- > Общество специалистов по лучевой диагностике
- > Российская ассоциация специалистов
ультразвуковой диагностики в медицине
- > Российское Общество Рентгенологов и Радиологов
- > Общество интервенционных онкорадиологов
- > Российская ассоциация маммологов
- > АНО «Национальный конгресс лучевых
диагностов»
- > Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



XII Всероссийский
национальный конгресс
лучевых диагностов и терапевтов
«Радиология – 2018»



7-й Московский международный курс
под эгидой ISUOG и RASUDM
«Актуальные вопросы
ультразвуковой диагностики
в медицине матери и плода»



Студенческая научно-практическая
конференция по лучевой диагностике
«Первые среди равных»



XI Научно-практическая
конференция интервенционных
онкорадиологов



X Юбилейная
Всероссийская конференция
«Функциональная
диагностика – 2018»



X Юбилейная Международная
специализированная выставка
«МедФармДиагностика – 2018»

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

RESEARCH'n PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

Andrey D. Kaprin,
Academician RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof., Moscow, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Andrey A. Kostin
Dr. Sci. (Medicine), 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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

Aleksey Yu. Abramov, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Guzal R. Abuzarova, Assoc. Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Boris Ya. Alekseev, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Larisa A. Balykova, Prof., Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Medicine), Saransk, Russia
Ivan P. Dudanov, Prof., Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Medicine), Petrozavodsk, Russia
Vsevolod N. Galkin, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Petr V. Glybochko, Prof., Academician RAS, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Nikolay G. Goncharov, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Oleg V. Gridnev, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Jie He, MD, Ph. D., Beijing, China
Oleg E. Konovalov, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Leri Kurashvili, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Leonid Yu. Morgunov, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Jochen Neuhaus, Ph. D., Assoc. Prof., Leipzig, Germany
Rainer Rienmueller, Ph. D., Prof., Graz, Austria
Sergey A. Rodin, Ph. D., Assoc. Prof, Stockholm, Sweden
Yuri S. Romanko, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Victoria V. Romikh, Moscow, Russia
Nadezhda I. Rozhkova, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Lyubov E. Salnikova, Dr. Sci. (Biology), Moscow, Russia
Andrei P. Seltsovskiy, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Veronica I. Skvortsova, Prof., Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Inna A. Tulina, Ph. D., Moscow, Russia
Mikhail Yu. Val'kov, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Arkhangelsk, Russia
Aleksandar M. Vuksanovic, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Belgrade, Serbia
Sergey K. Yarovoi, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Evgeniy A. Yumatov, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia

Designer: Sergei Khodosov

Translator: Elena A. Kirpa-Ivanova

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 05.03.2018

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



РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА

В МЕДИЦИНЕ

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

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., Москва, Россия
Алексеев Б. Я., д. м.н., профессор, Москва, Россия
Балькова Л. А., чл.-корр. РАН, д. м.н., профессор, Саранск, Россия
Вальков М. Ю., д. м.н., профессор, Архангельск, Россия
Виксанович А., д. м.н., профессор, Белград, Сербия
Галкин В. Н., д. м.н., профессор, Москва, Россия
Глыбочко П. В., академик РАН, д. м.н., профессор, Москва, Россия
Гончаров Н. Г., д. м.н., профессор, Москва, Россия
Гриднев О. В., д. м.н., Москва, Россия
Дуданов И. П., чл.-корр. РАН, д. м.н., профессор, Петрозаводск, Россия
Неухаус Йохен, д. м.н., профессор, Лейпциг, Германия
Коновалов О.Е., д.м.н., профессор, Москва, Россия
Курашвили Ю. Б., д. м.н., профессор, Москва, Россия
Моргунов Л. Ю., д. м.н., профессор, Москва, Россия
Райенмюллер Р., д. м.н., профессор, Грац, Австрия
Родин С. А., к. м.н., Стокгольм, Швеция
Рожкова Н. И., д. м.н., профессор, Москва, Россия
Романко Ю. С., д. м.н., профессор, Москва, Россия
Ромих В.В., Москва, Россия
Сальникова Л.Е. д.б.н., Москва, Россия
Сельцовский А. П., д. м.н., профессор, Москва, Россия
Скворцова В. И., чл.-корр. РАН д. м.н., профессор, Москва, Россия
Тулина И. А., к. м.н., Москва, Россия
Хе Чжи, д. м.н., профессор, Пекин, Китай
Юматов Е. А., д. м.н., профессор, Москва, Россия
Яровой С. К., д. м.н., Москва, Россия

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

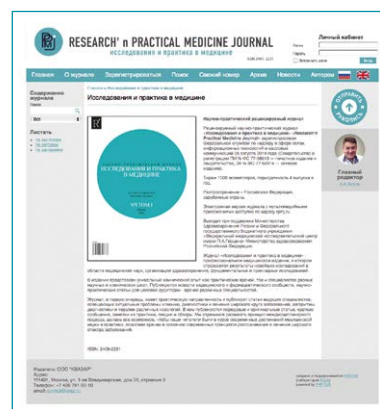
Отпечатано в типографии «П-Центр»
129515 Москва,
ул. Академика Королева, 13.
Подписано в печать 05.03.2018

Журнал зарегистрирован
в Роскомнадзоре
ПИ № ФС 77-58913
от 05.08.2014 — печатное издание
Эл № ФС 77-58914
от 05.08.2014 — сетевое издание.

Тираж 1000 экз, ежеквартально.
Цена свободная.

Учредители:
Каприн А.Д.
Костин А.А.
Казьменко Е.В.

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



www.rpmj.ru



Original Articles

Radiodiagnostics

- Comparison of the diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and ultrasound examination for X-ray negative stage of knee joints osteoarthritis
M. V. Makarova, M.Yu.Valkov..... 10

Urology

- Pharmacotherapy in patients with erectile dysfunction and benign prostatic hyperplasia in the absence of risk of disease progression
A. A. Kamalov, A. M. Tahirzade..... 20

- Postoperative infectious complications in patients with urinary disease
A.Ch.Usupbaev, B. A. Kabaev, A. S. Imankulova, N.Zh.Sadyrbekov, K. S. Cholponbaev, A. A. Usupbaeva..... 30

Clinical immunology

- Immunological reactivity in children with chronic glomerulonephritis
R. O. Beglarov 38

- The role of immunological disorders in the development of atopic dermatitis
E. E. Zhiltsova, L. P. Chakhoyan..... 45

Surgery

- Palliative pancreatoduodenal resection in pancreatic head cancer
T.G.Gevorkyan, I.A.Faynshteyn 52

Oncological orthopaedics

- Inter-ileal-abdominal dissection in the treatment of patients with locally advanced bony and soft tissue sarcomas
V. A. Derzhavin, V.Yu.Karpenko, A. V. Bukharov, M. V. Ivanova 60

Rehabilitation medicine

- Galvanic mud treatment in the rehabilitation of patients with pain in the lower back
E. V. Filatova, Kh. M. Malayev..... 68

Reviews

- Modern possibilities of therapy with inhibitors of control points in metastatic urothelial cancer
R. A. Gafanov, S. V. Garmash, I. B. Kravtsov, S. V. Fastovets..... 74

- Proton radiation therapy: clinical application opportunities and research prospects
M. V. Zabelin, V. A. Klimanov, J. J. Galyautdinova, A. S. Samoilov, A. O. Lebedev, E. V. Shelyhina..... 82

Оригинальные статьи

Лучевая диагностика

- Сравнение диагностической точности магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики при исследовании коленных суставов с рентгенологически нулевой стадией гонартрита
М.В. Макарова, М.Ю. Вальков 10

Урология

- Фармакотерапия у пациентов с эректильной дисфункцией и доброкачественной гиперплазией предстательной железы при отсутствии риска прогрессирования заболевания
А. А. Камалов, А. М. Тахирзаде 20

Послеоперационные инфекционные осложнения у больных с мочекаменной болезнью

- А. Ч. Усупбаев, Б. А. Кабаев, А. С. Иманкулова, Н. Ж. Садырбеков, К. С. Чолпонбаев, А. А. Усупбаева* 30

Клиническая иммунология

- Иммунологическая реактивность у детей с хроническим гломерулонефритом
Р. О. Бегляров 38

Роль иммунологических нарушений в развитии атопического дерматита

- Е. Е. Жильцова, Л. Р. Чахоян* 45

Хирургия

- Паллиативная панкреатодуоденальная резекция при раке головки поджелудочной железы
Т. Г. Геворкян, И. А. Файнштейн 52

Онкологическая ортопедия

- Межподвздошно-брюшное вычленение в лечении больных с местнораспространенными саркомами костей и мягких тканей
В. А. Державин, В. Ю. Карпенко, А. В. Бухаров, М. В. Иванова 60

Восстановительная медицина

- Гальваногрязелечение в реабилитации пациентов с болями в нижней части спины
Е. В. Филатова, Х. М. Малаев 68

Обзоры

- Современные возможности терапии ингибиторами контрольных точек при метастатическом уротелиальном раке
Р. А. Гафанов, С. В. Гармаш, И. Б. Кравцов, С. В. Фастовец 74

Протонная лучевая терапия: возможности клинического применения и перспективы исследования

- М. В. Забелин, В. А. Климанов, Ж. Ж. Галяутдинова, А. С. Самойлов, А. О. Лебедев, Е. В. Шелухина* 82

Clinical Case Reports

Bone severe form of hyperparathyroidism in a patient with adenoma of parathyroid gland <i>K. M. Petrosyan, N. V. Severskaya, D. N. Derbugov, A. A. Kuril'chik, N. V. Zhelonkina, A. V. Dement'ev, E. I. Kupriyanova, G. A. Davydov, A. D. Kaprin, V. N. Galkin, S. A. Ivanov</i>	96
Corrective lipofilling in patients with breast cancer after combined treatment <i>A. D. Zikiryakhodzhayev, A. A. Masri, A. S. Sukhotko, M. V. Starkova, N. V. Ablitsova, F. N. Usov, V. V. Ratushnaya, N. V. Evtyagina</i>	106
Clinical case of treatment of invasive urothelial cancer of the upper urinary tract. Problems of combined treatment <i>A. A. Klimenko, I. P. Kostyuk, O. B. Karyakin, S. A. Moserov, Z. N. Shavladze, I. N. Zaborsky, V. S. Chaykov, M. E. Tarasova</i>	113

Клинические наблюдения

Тяжелая костная форма гиперпаратиреоза у больной с аденомой паращитовидной железы <i>К. М. Петросян, Н. В. Северская, Д. Н. Дербуггов, А. А. Курильчик, Н. В. Желонкина, А. В. Дементьев, Е. И. Куприянова, Г. А. Давыдов, А. Д. Каприн, В. Н. Галкин, С. А. Иванов</i>	96
Корректирующий липофилинг у больных раком молочной железы после комбинированного лечения <i>А. Д. Зикиряходжаев, А. А. Масри, А. С. Сухотько, М. В. Старкова, Н. В. Аблицова, Ф. Н. Усов, В. В. Ратушная, Н. В. Евтягина</i>	106
Клинический случай лечения инвазивного уротелиального рака верхних мочевыводящих путей. Проблемы комбинированного лечения <i>А. А. Клименко, И. П. Костюк, О. Б. Карякин, С. А. Мозеров, З. Н. Шавладзе, И. Н. Заборский, В. С. Чайков, М. Э. Тарасова</i>	113



СРАВНЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТОЧНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ И УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ С РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИ НУЛЕВОЙ СТАДИЕЙ ГОНАРТРИТА

М.В.Макарова, М.Ю.Вальков

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Российская Федерация, Архангельск, пр-т Троицкий, д. 51

Резюме

Цель исследования. Сравнение диагностической точности метода ультразвуковой диагностики (УЗИ) с методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) в качестве референтного в оценке патологических изменений мягких тканей на нулевой стадии остеоартрита (ОА) коленного сустава.

Материалы и методы. В анализ включены 19 больных с рентгенологически нулевой стадией ОА коленного сустава, которым в 2015 г. были одновременно проведены УЗИ и МРТ коленных суставов. Оценивали чувствительность и специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов в оценке патологических изменений в семи анатомических областях при УЗИ по сравнению с МРТ.

Результаты. Ложноположительных результатов отмечено не было. Данные УЗИ и МРТ полностью совпали при диагностике наличия избыточного количества свободной жидкости в полости сустава и супрапателлярной сумке, синовита и кисты Бейкера: у 15 (79%) и 4 (21%) больных соответственно. Наиболее часто ложноотрицательные результаты УЗИ были при оценке изменений латерального мениска и остеофитов: по 2 (11%) диагностированных случая против 15 (79%) при МРТ соответственно. При оценке дегенеративных изменений медиального мениска — 10 (53%) при УЗИ против 15 (79%) при МРТ соответственно. Метод УЗИ показал низкую чувствительность в выявлении начальных патологических изменений связочного аппарата коленного сустава: чувствительность и прогностическая ценность отрицательных результатов составили для крестообразных связок 47% и 18%, для коллатеральных связок — 24% и 13% соответственно.

Заключение. УЗИ высокоэффективно в диагностике синовита, свободной жидкости в полости сустава и супрапателлярной сумке, а также кист Бейкера у пациентов с рентгенологически нулевой стадией ОА. Это помогает выявить группу больных с наиболее высоким риском прогрессирования ОА. Метод УЗИ значительно уступает МРТ в диагностике ранних дистрофических изменений в связочном аппарате, менисках и хрящах сустава.

Ключевые слова:

остеоартрит, коленный сустав, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография

Оформление ссылки для цитирования статьи

Макарова М.В., Вальков М.Ю. Сравнение диагностической точности магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики при исследовании коленных суставов с рентгенологически нулевой стадией гонартрита. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(1): 10–19. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-1

Для корреспонденции

Макарова Мария Васильевна, к.м.н., ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»

Адрес: 163000, Российская Федерация, Архангельск, ул. Гайдара, д. 3, E-mail: mtim10@gmail.com, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-9144-3901>

Информация о финансировании. Работа не имела финансовой поддержки со стороны, выполнена исключительно за счет средств авторов.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 29.11.2017 г., принята к печати 05.03.2018 г.



COMPARISON OF THE DIAGNOSTIC ACCURACY OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING AND ULTRASOUND EXAMINATION FOR X-RAY NEGATIVE STAGE OF KNEE JOINTS OSTEOARTHRITIS

M.V.Makarova, M.Yu.Valkov

Northern State Medical University, 51 Troitskii pr., Arkhangelsk 163000, Russian Federation

Abstract

Purpose. To compare of the diagnostic accuracy of ultrasonography (US) with magnetic resonance imaging (MRI) as a reference in the assessment of pathological changes of the soft tissues at the X-ray negative stage of knee joint osteoarthritis (OA).

Materials and methods. Nineteen patients with X-ray negative stage of knee OA diagnosed in 2015 underwent US and MRI of the knee joints. We estimated the sensitivity and specificity, positive and negative predictive values for pathological changes in 7 distinct anatomical areas on US comparing to MRI.

Results. There were no false positive results. The findings of US and MRI coincided for the presence of an excess amount of free fluid in the joint cavity and suprapatellar bursa synovitis and the presence of Baker's cyst, 15 (79%) and 4 (21%) patients, respectively. More often, false-negative results on US have been seen in assessing changes in the lateral meniscus and osteophytes: 2 (11%) diagnosed cases vs 15 (79%) for MRI, respectively. The degenerative changes in the medial meniscus were found in 10 (52.6%) on US compared to 15 (79%) for MRI, respectively. Method of US showed the low sensitivity in the detection of early pathological changes of the knee ligaments: sensitivity and predictive value of negative results accounted for the cruciate were 47% and 18%, for collateral ones only 24% and 13%, respectively.

Conclusion. Ultrasound examination is highly effective in the diagnosis of synovitis, free fluid in the joint cavity and suprapatellar bursa and Baker's cysts in patients with X-ray negative stage of knee OA. It helps to identify the group of patients with the highest risk of progression of OA. The method of ultrasound is significantly inferior to MRI in the diagnosis of early degenerative changes in ligaments, the menisci and cartilage of the joint.

Keywords:

osteoarthritis, knee joint, ultrasound examination, magnetic resonance imaging

For citation

Makarova M.V., Valkov M.Yu. Comparison of the diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and ultrasound examination for X-ray negative stage of knee joints osteoarthritis. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. pract. med.). 2018; 5(1): 10-19. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-1

For correspondence

Maria V. Makarova, MD, PhD, assistant of the department of radiation diagnosis, radiotherapy and oncology, Northern State Medical University Address: 3 Gaidar str., Arkhangelsk 163000, Russian Federation, E-mail: mtim10@gmail.com, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-9144-3901>

Information about funding. The work did not have financial support from the outside, it was carried out exclusively at the expense of the authors.

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

The article was received 29.11.2017, accepted for publication 05.03.2018

Остеоартрит (ОА) коленных суставов составляет до 80% всех случаев ОА и является важной клинической и социальной проблемой. Социальная значимость этой проблемы обусловлена значительным «помолодением» первичных пациентов: если в конце XX в. средний возраст ОА составлял 40–45 лет, то к 2010 г. — уже 25–28 лет [1]. Его диагностика на начальных стадиях с помощью рутинно рекомендуемой рентгенографии затруднена, поскольку этот метод не позволяет визуализировать его связочный аппарат, хрящи и другие мягкие ткани. В таких случаях более предпочтительны другие методы диагностики. Основными из них сегодня являются ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) [2].

УЗИ включено в стандарт диагностики ОА коленных суставов при подозрении на синовит [3], но на практике используется значительно шире: на основании этого исследования часто ставится диагноз ОА. В руках специалиста этот метод достаточно информативен, но имеет некоторые объективные ограничения в визуализации ряда глубоко расположенных анатомических структур, таких как хрящ большеберцовой кости, костномозговой канал, крестообразные связки на всем их протяжении. При этом он основан на зрительном анализе полученного изображения оператором, что предопределяет его субъективность [4]. Достоверность полученных данных зависит не только от квалификации специалиста, но также и от возможностей используемой аппаратуры. Эффективность УЗИ повышается при сопоставлении полученной информации с данными клинического осмотра, анамнеза, а также других методов исследования [5].

Бесспорно, наиболее информативным неинвазивным методом диагностики раннего ОА коленного сустава в настоящее время является МРТ. Методу МРТ доступна визуализация всех отделов сустава, но изменения в определенных анатомических структурах (коллатеральные связки, хрящи, мениски, супрапателлярная сумка) могут быть визуализированы при использовании обоих методов, что может дать преимущество УЗИ как более дешевому методу. В ряде работ было показано, что УЗИ обладает высокой информативностью в диагностике травматических и выраженных дегенеративных изменений в доступных визуализации не костных структурах [6–8], однако исследованиям по оценке УЗИ и МРТ в диагностике начальных стадий ОА коленного сустава в литературе уделено недостаточно внимания.

Цель исследования — сравнение диагностической точности метода УЗИ с методом МРТ в качестве референтного в оценке патологических изменений в мягких тканях на нулевой стадии ОА коленного сустава.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящий анализ включали больных с рентгенологически нулевой стадией ОА коленного сустава, проходивших обследование и лечение в медицинских учреждениях г. Архангельска: Городская поликлиника № 1 и № 2, Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич в рамках рандомизированного исследования [9]. Это исследование, исходно направленное на сравнение эффективности методов лечения ОА, было одобрено этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (протокол № 10 от 21.12.2011). Все пациенты перед началом исследования подписывали информированное добровольное согласие на участие в проведении исследования. Набор осуществлялся в период с января 2015 г. по декабрь 2015 г.

Критерии включения

Когорта больных, включенных в исследование, и характеристика использованных методов подробно описаны ранее [8], приводим ее кратко. Основным критерием включения был рентгенонегативный ОА коленных суставов (по Косинской Н. С.), клинически подтвержденный по критериям Altman, 1991 (клинические: боль в коленном суставе, крепитация при активных движениях, утренняя скованность менее 30 мин, увеличение объема сустава при осмотре) в сочетании с лабораторными проявлениями и без них, но при отсутствии патологических изменений при рентгенографии. Всем больным в дальнейшем проводили УЗИ и МРТ, интервал между исследованиями не превышал 2 нед.

Для УЗИ использовали сканеры экспертного класса, исследование проводили специалисты с опытом работы в данной области [8]. Коленный сустав исследовали из четырех стандартных доступов: переднего (поперечная и продольная супрапателлярные и инфрапателлярные плоскости сканирования, тангенциальная супрапателлярная); медиального и латерального (в поперечных плоскостях) в положении пациента лежа на спине с согнутым на 10° коленным суставом и заднего (продольная подколенная, поперечные проксимальная и дистальная плоскости) в положении пациента лежа на животе со сгибанием на 5° [10]. Исследование проводили в В-режиме серой шкалы, панорамного сканирования, тканевой гармонии.

МРТ коленных суставов проводили на аппаратах с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл в трех взаимно перпендикулярных плоскостях (коронарной, сагитальной и аксиальной проекциях). Перечень последовательностей включал «спин-эхо»

(spin-echo, SE), турбо «спин-эхо» (turbo spin-echo, TSE), протонно-взвешенные изображения (proton density, PD), восстановление с инверсией и ослаблением сигнала жидкости (Fluid Attenuated Inversion Recovery, FLAIR, fl). Получали T1-и T2-взвешенные изображения (ВИ), изображения с подавлением МР-сигнала от жира во фронтальной, сагиттальной и аксиальной проекциях.

Сопоставление данных УЗИ и МРТ оценивали качественно в следующих анатомических областях:

1. связочно-сухожильный аппарат (дегенеративные изменения сухожилий, боковых и в визуализируемых отделах задней и передней крестовидных связок);
2. признаки синовита тибioфemorального сочленения (увеличение объема внутрисуставной жидкости, утолщение синовиальной оболочки, ее экзогенность и однородность);
3. наличие повышенного количества жидкости в других суставных сумках;
4. состояние суставных поверхностей костей, образующих сустав (ровность, четкость, однородность);
5. дополнительные образования (остеофиты, кисты);
6. состояние хрящей (однородность, ровность, изменение структуры для медиального, латерального хрящей и задней поверхности надколенника);
7. мениски (конфигурация, контур, структура, фрагментация, наличие включений).

Для уменьшения субъективности интерпретации все показатели оценивали по двум градациям (0 — отсутствие, 1 — наличие патологических изменений).

Статистическая обработка данных

Оценивали прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов, а также чувствительность и специфичность изучаемых структур для УЗИ при использовании МРТ как референтного метода. Анализ проведен путем заполнения простых четырехпольных таблиц с представлением 95% доверительных интервалов (ДИ) для каждого из показателей. Расчеты проведены при помощи онлайн-калькулятора JavaStat (<http://statpages.info/ctab2x2.html>).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходно были отобраны 22 пациента с соответствующими критериям Altman жалобами на боли, скованность, тугоподвижность в коленном суставе. Один пациент отказался от дальнейшего обследования, двое не прошли одно из сравниваемых исследований — МРТ либо УЗИ. В окончательный анализ вошли 19 пациентов.

Среди отобранных для нашего анализа пациентов было 7 (36,8%) мужчин и 12 (63,2%) женщин. Сред-

ний возраст составил 22,6 (95% ДИ 20,8–24,2) лет.

Сравнительная характеристика оцениваемых показателей для УЗИ и МРТ у больных с рентгенологически нулевой стадией ОА коленного сустава (n = 19) приведена в таблице 1.

При анализе диагностической точности метода УЗИ с использованием МРТ в качестве референтного метода были обнаружены существенные расхождения в трактовке данных. Ложноположительных результатов (наличие патологии на УЗИ при отсутствии изменений на МРТ) отмечено не было. Наиболее часто ложноотрицательные результаты по данным УЗИ были отмечены при оценке изменений латерального мениска и остеофитов: по 2 (10,5%) диагностированных случая против 15 (78,9%) при МРТ соответственно. Меньше расхождений было при оценке изменений дегенеративных изменений медиального мениска — 10 (52,6%) по УЗИ против 15 (78,9%) по МРТ соответственно. Данные полностью совпали при диагностике наличия избыточного количества свободной жидкости в полости сустава и супрапателлярной сумке, синовита: у 15 (78,9%) больных. Совпали данные УЗИ и МРТ также в диагностике кисты Бейкера: она выявлена у 4 (21,1%) пациентов.

Расчеты чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов для УЗИ приведены в таблице 2.

Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов для УЗИ в оценке синовита, свободной жидкости в полости сустава (рис. 1), а также кист Бейкера (рис. 2) составила 100%.

Минимальные показатели информативной ценности (чувствительность и прогностическая ценность отрицательного результата) УЗИ были выявлены в оценке остеофитов (чувствительность — 13,3%, прогностическая ценность отрицательного результата — 23,5%), а также изменений латерального мениска (чувствительность — 13,3%, прогностическая ценность отрицательного результата — 51,9%) (рис. 3).

Метод УЗИ также показал низкую чувствительность в выявлении начальных патологических изменений связочного аппарата коленного сустава: чувствительность и прогностическая ценность отрицательного результата составили для крестообразных связок 47,1% и 18,2%, для коллатеральных связок — 23,5% и 13,3% соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашем исследовании мы отметили роль УЗИ в оценке начальных дегенеративных изменений

в коленном суставе при наличии клинических признаков ОА в отсутствие рентгенологических изменений (рентгенологическая стадия 0). В качестве референтного метода мы выбрали МРТ, неинвазивный метод, позволяющий достоверно визуализировать начальные изменения дегенеративно-воспалительного характера в суставе [11], но существенно более дорогостоящий.

Мы выбрали качественную (да/нет) оценку патологических изменений в тканях коленного сустава, поскольку при рентгенонегативном ОА очень маловероятно наличие выраженных поражений не костных структур. Это, кроме того, позволяет уменьшить субъективность трактовки и улучшить статистическую мощность исследования.

Данные УЗИ были конкордантны результатам МРТ в диагностике кисты Бейкера и, что важнее, синовита.

Ранее нами было показано, что именно этот симптом является существенным предиктором прогрессирования ОА в рентгенопозитивные стадии [8]. Согласно современным представлениям о патогенезе развития ОА, после первичного микротравматического воздействия на не костные ткани сустава в суставной жидкости происходит увеличение содержания провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 бета, 6, 11, 17, 18, фактора некроза опухоли альфа) и снижение противовоспалительных (интерлейкинов 4, 10, 13, тканевых ингибиторов металлопротеиназ, факторов роста) вследствие активации синовиоцитов. Именно они продуцируют катаболические и провоспалительные медиаторы, инициирующие избыточную продукцию протеолитических ферментов. Воспаление поддерживается активированными Т- и В-клетками, инфильтрированными макрофагами. Синовит явля-

Таблица 1. Сопоставление результатов ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии при рентгенологически нулевой стадии гонартрита (n = 19)
Table 1. The comparison of the results of ultrasound examination and magnetic resonance imaging in X-ray negative stage of gonarthrosis (n = 19)

Объект исследования	Методы исследования			
	УЗИ		МРТ	
	нет изменений	есть изменения	нет изменений	есть изменения
Дегенеративные изменения связочно-сухожильного аппарата				
Крестообразные связки, n (%)	11 (57,9)	8 (42,1)	2 (10,5)	17 (89,5)
Коллатеральные связки, n (%)	15 (78,9)	4 (21,1)	2 (10,5)	17 (89,5)
Признаки синовита тибioфemorального сочленения				
Синовит, избыточное количество жидкости в полости сустава и супрапателлярной сумке, n (%)	2 (10,5)	17 (89,5)	2 (10,5)	17 (89,5)
Суставные поверхности костей, образующих сустав				
Изменения ровности, четкости, однородности, n (%)	14 (73,7)	5 (26,3)	6 (31,6)	13 (68,4)
Оценка дополнительных внутрисуставных тел				
Остеофиты, n (%)	17 (89,5)	2 (10,5)	4 (21,1)	15 (78,9)
Киста Бейкера, n (%)	15 (78,9)	4 (21,1)	15 (78,9)	4 (21,1)
Состояние хряща				
Медиальный хрящ, n (%)	14 (73,7)	5 (26,3)	4 (21,1)	15 (78,9)
Латеральный хрящ, n (%)	13 (68,4)	6 (31,6)	1 (5,2)	18 (94,8)
Хрящ задней поверхности надколенника, n (%)	11 (57,9)	8 (42,1)	7 (36,8)	12 (63,2)
Патологические изменения менисков				
Медиальный, n (%)	9 (47,4)	10 (52,6)	4 (21,1)	15 (78,9)
Латеральный, n (%)	17 (89,5)	2 (10,5)	4 (21,1)	15 (78,9)

ется причиной болевого синдрома у 80% пациентов с ОА [12], а также прогностически неблагоприятным фактором течения заболевания [13, 14].

В работах ряда авторов изучалась диагностическая значимость метода УЗИ в оценке синовита при ОА коленного сустава. Так, в работе Н.В. Нуднова и соавт. при обследовании 700 пациентов с различными стадиями гонартрита было показано, что незначительное (до 5 см³) скопление жидкости в полости сустава на УЗИ выявляется достаточно часто — в 68%, в супрапателлярной сумке количество жидкости того же объема — в 17%, кисты Бейкера в ходе исследования авторы встречали только у 12,6%. Однако в этом протоколе не была выделена группа пациентов с дорентгенологической стадией ОА, и, следовательно, не была оценена частота синовита у этой группы больных [15].

По данным Е.М. Ермак, А.Ю. Кинзерского, чувствительность УЗИ при определении синовита при клинически выраженном ОА 3-й стадии составляет 80%, специфичность — до 95%, когда в качестве референтного метода используется артроскопия. Э.Р. Кириллова и соавт. указывают, что при УЗИ пациентам с ОА коленных суставов 2–3-й стадий синовит регистрировали у 88,7% пациентов, а в 27,7% эти изменения сопровождались наличием кист Бейкера. В литературе есть указания на то, что диагностическая ценность УЗИ в диагностике синовита снижается только при наличии травматических повреждений [16].

В нашем исследовании УЗИ показало низкую чувствительность и прогностическую ценность отрицательного результата при оценке дегенеративных изменений связочного аппарата. В оценке изменений

Таблица 2. Оценка чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов для ультразвукового исследования (референтный метод – МРТ)
Table 2. The assessment of sensitivity, specificity, prognostic value of positive and negative results for ultrasound (reference method – MRI)

Объект исследования	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	Прогностическая ценность положительного результата, % (95% ДИ)	Прогностическая ценность отрицательного результата, % (95% ДИ)
Крестообразные связки	47,1 (37,7–56,5)	100,0 (20,9–100,0)	100,0 (80,2–100,0)	18,2 (3,8–32,6)
Коллатеральные связки	23,5 (14,3–27,5)	100,0 (21,9–100,0)	100,0 (60,9–100,0)	13,3 (2,9–16,2)
Синовит, избыточное количество жидкости в полости сустава и супрапателлярной сумке	100,0 (90,9–100,0)	100,0 (22,9–100,0)	100,0 (90,9–100,0)	100,0 (22,9–100,0)
Изменение суставных поверхностей костей	38,5 (20,7–59,2)	100,0 (61,5–100,0)	100,0 (53,8–100,0)	42,9 (26,4–69,3)
Наличие остеофитов	13,3 (2,9–16,2)	100,0 (60,9–100,0)	100,0 (21,9–100,0)	23,5 (14,3–37,8)
Наличие кисты Бейкера	100,0 (48,3–100,0)	100,0 (86,2–100,0)	100,0 (48,3–100,0)	100,0 (86,2–100,0)
Изменение медиального хряща	33,3 (19,1–52,4)	100,0 (46,6–100,0)	100,0 (57,3–100,0)	28,6 (13,3–41,9)
Изменение латерального хряща	33,3 (28,1–61,4)	100,0 (5,0–100,0)	100,0 (84,3–100,0)	7,7 (0,4–8,1)
Изменение хряща задней поверхности надколенника	66,7 (51,8–100,0)	100,0 (64,2–100,0)	100,0 (68,7–100,0)	63,6 (40,9–99,6)
Изменение медиального мениска	66,7 (51,8–100,0)	100,0 (42,2–100,0)	100,0 (77,7–100,0)	44,4 (19,6–64,0)
Изменение латерального мениска	13,3 (13,3–16,0)	100,0 (88,6–100,0)	100,0 (20,4–100,0)	51,9 (46,0–97,9)

для коллатеральных связок чувствительность метода составила 47,1%, что может быть связано с субъективностью интерпретации данных, учитывая доступность этого анатомического отдела осмотру [17].

В то же время визуализация дегенеративных изменений в крестообразных связках, возможно, является объективным ограничением мето-

да, поскольку они видны только в области прикрепления к кости и только при использовании специальных проекций (чувствительность УЗИ — 23,5%). А начальные патологические изменения в крестообразных связках еще более трудноуловимы при использовании УЗИ [18]. Немецкое общество по применению ультразвука в медицине,

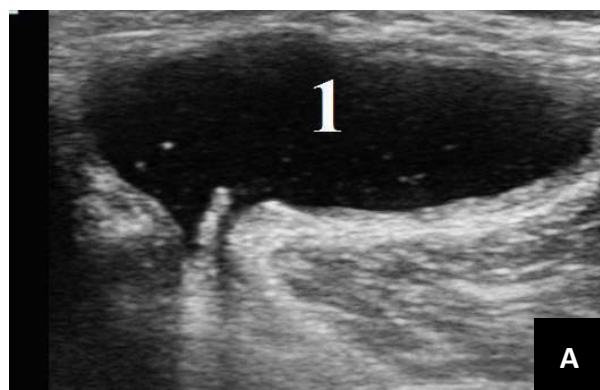


Рис. 1. Синовит. Пациент О.: А – УЗИ. Супрапателлярная поперечная плоскость, повышенное скопление жидкости в супрапателлярной сумке (1); Б – МРТ. Сагиттальная плоскость. Т2-ВИ. В полости коленного сустава и в супрапателлярной сумке визуализируется повышенное скопление жидкости (1).

Fig. 1. The synovitis. Patient O. A – Ultrasound examination. Supratellar transverse plane. The increased volume of fluid is visualized in the suprapatellar bursa (1), B – MRI. Sagittal imagine. T2-weight imaging. The increased volume of fluid is visualized within the cavity of the knee joint and suprapatellar bursa (1).

Рис. 2. Киста Бейкера. Пациент Д.: А – УЗИ. Подколенная поперечная дистальная плоскость. В подколенной области жидкостное образование размерами 3,0 × 4,8 см (1); Б – сагиттальная плоскость. PD TSE. Подколенная синовиальная киста размерами до 3,6 × 1,7 × 5,5 см (1).

Fig. 2. Baker's Cyst. Patient D. A – ultrasound examination. A distal popliteal transverse plane. There is a liquid formation above 3.0 × 4.8 cm in the popliteal region, (1). B – Sagittal imaging. P. Proton density image. A popliteal cyst above 3,6 × 1,7 × 5,5 cm (1).

1996 (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin, DEGUM) для оптимальной визуализации крестообразных связок рекомендует использовать несколько плоскостей исследования (продольная инфрапателлярная — для исследования дистальных отделов передней крестообразной связки, продольные подколенные — для изучения задней крестообразной связки, для визуализации проксимальных отделов крестообразных связок применяют поперечный подколенный доступ) [19]. Более четкая визуализация крестообразных связок возможна при сгибании в коленном суставе на 10–90° [10, 20]. Методика УЗИ, применявшаяся в нашем исследовании, не предусматривала использования «функциональных» проекций, что также, вероятно, было причиной высокой частоты ложноотрицательных заключений. Необходимо также учитывать, что визуализация крестообразных связок существенно затруднена при склеротических изменениях в жировом теле, параартикулярных мягких тканях [21].

Чувствительность и специфичность в обнаружении начальных патологических изменений суставных поверхностей коленного сустава для УЗИ составили 38,5% и 100% соответственно. Однако этот признак не является основным в диагностике ОА и стабильно выявляется на более поздних стадиях заболевания [22].

Патологические изменения в хрящевой ткани на начальных стадиях ОА улавливались редко: чувствительность и прогностическая ценность отрицательного результата УЗИ составили всего 33,3% и 28,6%, а аналогичных показателей для латерального хряща — 33,3% и 7,7% соответственно. Это может быть связано с тем, что при наличии синовита возможно ухудшение визуализации хряща за счет отека в субкортикальных отделах и удержания жидкости гиалуроновой кислотой хондроцитов [13]. При этом при наличии морфологических, лабораторных и артроскопических изменений, ультразвуковая картина может практически не отличаться от нормы [23]. При МРТ за счет четкой визуализации субхондральных отделов, а также при исследовании в режиме жироподавления, можно четко оценить структуру и характер изменения хряща [24]. В то же время ценность этих изменений для прогнозирования прогрессирования ОА в случае их выявления при МРТ невысока [11].

Дегенеративные изменения менисков при УЗИ на начальных стадиях характеризуются неровностью контуров, небольшим пролабированием (до 10–20%), изменением эхогенности. Но эти изменения характерны для более поздних стадий ОА. По-видимому, минимальные патологические изменения в менисках, в целом доступных УЗИ, трудны

для интерпретации. Ранее нами было показано, что трактовка этих изменений субъективна [8].

Достаточно большое количество ложноотрицательных результатов при определении остеофитов можно объяснить тем, что при начальных дегенеративных изменениях остеофиты локализуются по медиальному краю большеберцовой кости, который для УЗИ имеет ограниченный доступ (подколенные продольные плоскости сканирования) [10].

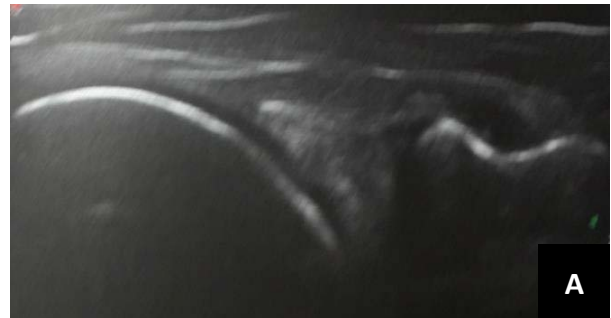


Рис. 3. Остеофиты. Больной М.: А – УЗИ. Подколенная медиальная продольная плоскость. Справа – неизмененный ровный контур большеберцовой кости без признаков остеофитов; Б – МРТ. Коронарная плоскость. T1 PD. По медиальному контуру большеберцовой кости краевой остеофит размерами до 2 × 4 мм (стрелка).

Fig. 3. Osteophytes. Patient M. A – ultrasound examination. Popliteal medial longitudinal plane. There is right smooth contour of the tibia without evidence of osteophytes. B – MRI. Coronary imaging. T1 proton density. The marginal osteophyte more than to 2 × 4 mm is revealed along the medial contour of the tibia (arrow).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности УЗИ в диагностике синовита, свободной жидкости в полости сустава и супрапателлярной сумке, а также кист Бейкера у пациентов с рентгенологически нулевой стадией ОА. Это помо-

гает выявить группу больных с наиболее высоким риском прогрессирования ОА. В то же время метод УЗИ значительно уступает МРТ в диагностике ранних дистрофических изменений в связочном аппарате, менисках и хрящах сустава. Однако клиническая и прогностическая значимость этих изменений менее существенна.

Список литературы

1. Балабанова Р. М., Дубинина Т. В., Эрдес Ш. Ф. Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010–2014 гг. Научно-практическая ревматология. 2016;54 (3):266–270. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-266-270
2. Лучихина Л. В., Каратеев Д. Е. Новые подходы к ранней диагностике артроза и перспективы его патогенетической терапии. Современная ревматология. 2014; (4):33–38. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-4-33-38
3. Наумов А. В., Алексеева Л. И., Верткин А. Л. Ведение больных остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации консенсуса экспертов Российской Федерации. М., 2015.
4. Jacobson J. A. Musculoskeletal Ultrasound. Philadelphia Saunders E. 2007; (12):264–333.
5. Еськин Н. А. Ультразвуковая диагностика в травматологии и ортопедии. М.: Видар, 2009.
6. Дьячкова Г. В., Бакарджиева А. Н., Дьячков К. А. Определение чувствительности и специфичности МРТ и УЗИ при обследовании больных с повреждениями элементов коленного сустава. Гений ортопедии. 2014; (1):21–4.
7. Ермак Е. М. Ультразвуковая диагностика патологии опорно-двигательного аппарата. Руководство для врачей. М.: Видар, 2015.
8. Макарова М. В., Вальков М. Ю., Валькова Л. Е., Ревчук А. С., Агапитов А. В., Черных И. А., и др. Предикторы перехода рентгенологической нулевой стадии остеоартрита коленных суставов в первую стадию (на основании балльной комплексной системы оценки коленного сустава WOMBS). Травматология и ортопедия России. 2017;23 (1):33–44. DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-1-33-44
9. Пицын И. А. Применение принципа обратной связи специалистов с целью улучшения эффективности ультразвуковой диагностики внутрисуставных повреждений коленного сустава. Врач-аспирант. 2016; (2.2):284–93.
10. Сенча А. Н., Беляев Д. В., Чижов П. А. Ультразвуковая диагностика. Коленный сустав. М.: Видар, 2012.
11. Menashe L, Hirko K, Losina E, Kloppenburg M, Zhang W, Li L, Hunter DJ. The diagnostic performance of MRI in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2012 Jan;20 (1):13–21. DOI: 10.1016/j.joca.2011.10.003
12. Кашеварова Н. Г., Алексеева Л. И. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014;52 (5):553–561. DOI:

10.14412/1995-4484-2014-553-561

13. Зайцева Е. М., Алексеева Л. И. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания (обзор литературы). Научно-практическая ревматология. 2011; (1):50–57.
14. Филатова Е. С., Туровская Е. Ф., Алексеева Л. И. Анализ патогенетических механизмов хронической суставной боли у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014;52 (6):631–5. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-631-635
15. Нуднов Н. В., Николаева М. В. Ультразвуковые признаки воспалительного процесса в различных отделах коленного сустава. Вестник РНЦРР. 2013; (13). Доступно: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/nikolaeva_v13.htm [дата обращения 16.11.2017]
16. Ермак Е. М., Кинзерский А. Ю. Диагностика ранних стадий деструкции суставного хряща и ряда преартрозных факторов. Сборник тезисов Международной конференции к 10-летию кафедры УЗД РМАПО. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2002;2:297–98.
17. Шмидт Г. Ультразвуковая диагностика. Практическое руководство. М.: Видар, 2014.
18. Кириллова Э. Р., Хадыева Е. И., Абдракипов Р. З., Афанасьева М. А., Сухорукова Е. В., Абдулганиева Д. И. Оценка значимости ультразвукового исследования у пациентов с остеоартрозом в реальной клинической практике. Остеопороз и остеопатии. 2016; (2):105.
19. Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin, DEGUM. Available at: <http://www.degum.de/index.html>
20. Еськин Н. А., Атабекова Л. А., Бурков С. Г. Ультрасонография коленных суставов (методика и ультразвуковая анатомия). SonoAceInternational. 2002; (10):85–92.
21. Bevers K, Bijlsma JW, Vrieseckolk JE, Ende CH, Broeder AA. Ultrasonographic features in symptomatic osteoarthritis of the knee and relation with pain. Rheumatology (Oxford). 2014 Sep;53 (9):1625–9. DOI: 10.1093/rheumatology/keu030.
22. Клементьева В. И., Чернышева Т. В., Сырычева Ю. А. Оценка состояния хряща и субхондральной костной ткани у больных на ранних стадиях гонартроза. Современные проблемы науки и образования. 2016;4:36.
23. Oegema T. R., Thompson R. C. Cartilagebone-interface (tide-mark). Cartilage changes in osteoarthritis. Brandt-Indianapolis. 1997; (21):43–52.
24. Блинк Э. Основы МРТ: физика. СПб., 2000.

References

1. Balabanova R, Dubinina TV, Erdes ShF. Trends in the incidence of rheumatic diseases in the adult population of Russia over 2010–2014. Rheumatology Science and Practice. 2016;54 (3):266–270. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-266-270 (In Russian).

2. Luchikhina LV, Karateev DE. New approaches to early diagnosis of arthrosis and prospects for its pathogenetic therapy. Modern Rheumatology Journal. 2014; (4):33–38. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-4-33-38 (In Russian).

3. Naumov AV, Alekseeva LI, Vertkin AL. Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in General practice. Clinical guidelines consensus of experts from the Russian Federation. Moscow, 2015. (In Russian).
4. Jacobson J. A. Musculoskeletal Ultrasound. Philadelphia Saunders E. 2007; (12):264–333.
5. Eskin NA. Ul'trazvukovaya diagnostika v travmatologii i ortopedii [Ultrasound diagnosis in traumatology and orthopedics]. Moscow: "Vidar" Publ., 2009. (In Russian).
6. D'iachkova GV, Bakardzhieva AN, D'iachkov KA. Determination of MRT and USE sensitivity and specificity for examination of patients with the knee element injuries. Genij Ortopedii. 2014; (1):21–4. (In Russian).
7. Ermak EM. Ul'trazvukovaya diagnostika patologii oporno-dvigatel'nogo apparata [Ultrasound diagnosis of pathology of the musculoskeletal system]. Moscow: "Vidar" Publ., 2015. (In Russian).
8. Makarova MV, Valkov MYu, Valkova LE, Revchuk AS, Agapitov AV, Chernykh IA, et al. Transition Predictors of X-Ray 0 Stage for knee Osteoarthritis Into the 1STStage (Based on the Complex Evaluation of the knee Joint by MRI WORMS). Traumatology and Orthopedics of Russia. 2017;23 (1):33–44. DOI: 10.21823/2311–2905–2017–23–1–33–44 (In Russian).
9. Pitsyn IA. The application of the principle of feedback of experts to improve the efficiency of ultrasonic diagnostics of intra-articular injuries of the knee joint. Postgraduate Doctor. 2016; (2.2):284–93. (In Russian).
10. Sencha AN, Belyaev DV, Chizhov PA. Ul'trazvukovaya diagnostika. Kolennyi sustav [Ultrasound diagnosis. The knee joint]. Moscow: "Vidar" Publ., 2012. (In Russian).
11. Menashe L, Hirko K, Losina E, Kloppenburg M, Zhang W, Li L, Hunter DJ. The diagnostic performance of MRI in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2012 Jan;20 (1):13–21. DOI: 10.1016/j.joca.2011.10.003
12. Kashevarova NG, Alekseeva LI. Risk factors of the knee osteoarthritis progression. Rheumatology Science and Practice. 2014;52 (5):553–61. DOI: 10.14412/1995–4484–2014–553–561 (In Russian).
13. Zaitseva EM, Alekseyeva LI. The causes of pain in osteoarthritis and the factors of disease progression (a review of literature). Rheumatology Science and Practice. 2011; (1):50–57. (In Russian).
14. Filatova E, Turovskaya EF, Alekseeva LI, Erdes ShF, Filatova EG. Analysis of the pathogenetic mechanisms of chronic joint pain in patients with rheumatoid arthritis and knee osteoarthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52 (6):631–5. DOI: 10.14412/1995–4484–2014–631–635 (In Russian).
15. Nudnov NV, Nikolaeva MV. Ultrasound indications of inflammatory process in various segments of knee joints. Journal of RNTSRR. 2013; (13). Available at: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/nikolaeva_v13.htm [accessed 16.11.2017] (In Russian).
16. Ermak EM, Kinzerskii AYU. Diagnostics of early stages of destruction of articular cartilage and predatronic number of factors. Proceedings of the International conference for the 10th anniversary of the department of ultrasound diagnostics Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Ultrasound and Functional Diagnostics. 2002;2:297–98. (In Russian).
17. Shmidt G. Ul'trazvukovaya diagnostika [Ultrasonic diagnostics]. Moscow: "Vidar" Publ., 2014. (In Russian).
18. Kirillova ER, Khadyeva EI, Abdurakipov RZ, Afanas'eva MA, Sukhorukova EV, Abdulganieva DI. Assessment of the importance of ultrasound examination in patients with osteoarthritis in clinical practice. Osteoporosis and osteopathy (Osteoporosis i osteopatii). 2016; (2):105. (In Russian).
19. Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin, DEGUM. Available at: <http://www.degum.de/index.html>
20. Es'kin HA, Atabekova LA, Burkov SG. Ultrasonography of the knee (technique and ultrasound anatomy). SonoAceInternational. 2002; (10):85–92.
21. Bevers K, Bijlsma JW, Vrieseckolk JE, Ende CH, Broeder AA. Ultrasonographic features in symptomatic osteoarthritis of the knee and relation with pain. Rheumatology (Oxford). 2014 Sep;53 (9):1625–9. DOI: 10.1093/rheumatology/keu030.
22. Klementeva VI, Chernysheva TV, Sarycheva YA. Evaluation of cartilage and subchondral bone tissue in patients at early stages of gonarthrosis. Modern Problems of Science and Education. 2016;4:36. (In Russian).
23. Oegema T. R., Thompson R. C. Cartilagebone-interface (tide-mark). Cartilage changes in osteoarthritis. Brandt-Indianapolis. 1997; (21):43–52.
24. Blink E. Osnovy MRT: fizika. [Fundamentals of MRI: physics]. St.Petersburg, 2000. (In Russian).

Информация об авторах:

Макарова Мария Васильевна, к.м.н., ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет». ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-9144-3901>

Вальков Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет». ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>

Information about authors:

Maria V. Makarova, MD, PhD, assistant of the department of radiation diagnosis, radiotherapy and oncology, Northern State Medical University. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-9144-3901>

Mikhail Yu. Valkov, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of radiation diagnosis, radiotherapy and oncology, Northern State Medical University. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>



ФАРМАКОТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ОТСУТСТВИИ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

А.А.Камалов, А.М.Тахирзаде

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова», 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности различных вариантов фармакотерапии у пациентов с эректильной дисфункцией (ЭД) в сочетании с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ).

Материалы и методы. У 127 мужчин с ДГПЖ и ЭД проведена фармакотерапия в течение 3–12 мес. Критерии включения: IPSS ≥ 8 баллов, IIEF-5 ≤ 21 балла, объем предстательной железы ≤ 40 см³, уровень простатического специфического антигена (ПСА) $< 1,5$ нг/мл. У пациентов, заинтересованных в улучшении эректильной функции, проведены следующие варианты лечения: монотерапия тамсулозином 0,4 мг ежедневно ($n = 30$), монотерапия силденафилом 25 мг ежедневно ($n = 31$), терапия комбинацией тамсулозина 0,4 мг ежедневно и силденафила 25 мг ежедневно ($n = 34$).

Результаты. При комбинированной терапии статистически значимое и наиболее выраженное улучшение наступило во все сроки наблюдения по всем 5 параметрам: IPSS, QoL, IIEF-5, максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}), объем остаточной мочи. Монотерапия $\alpha 1$ -адреноблокатором во все сроки привела к достоверному улучшению 4 параметров (IPSS, QoL, Q_{max} , объем остаточной мочи), но не оказала влияния на эректильную функцию. Монотерапия ингибитором фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) улучшила IIEF-5 с самого начала, а остальные параметры (IPSS, QoL, Q_{max} , объем остаточной мочи) — после 6 мес.

Выводы. Комбинацию $\alpha 1$ -адреноблокатора и ингибитора ФДЭ-5 можно рассматривать как оптимальный вариант терапии у пациентов с симптомами нижних мочевых путей (СНМП) и ЭД при объеме предстательной железы < 40 см³ и уровне ПСА $< 1,5$ нг/мл.

Ключевые слова:

доброкачественная гиперплазия предстательной железы, эректильная дисфункция, $\alpha 1$ -адреноблокатор, ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа

Оформление ссылки для цитирования статьи

Камалов А.А., Тахирзаде А.М. Фармакотерапия у пациентов с эректильной дисфункцией и доброкачественной гиперплазией предстательной железы при отсутствии риска прогрессирования заболевания. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(1): 20-29. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-2

Для корреспонденции

Тахирзаде Анар Мазохир оглы, аспирант кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова»

Адрес: 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1, E-mail: anar391@rambler.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают признательность за полезные советы в планировании исследований и статистической обработке данных Тахирзаде Т.Б., заведующему урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ №31 ДЗМ», г. Москва.

Статья поступила 19.02.2018 г., принята к печати 05.03.2018 г.



PHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WITH ERECTILE DYSFUNCTION AND BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA IN THE ABSENCE OF RISK OF DISEASE PROGRESSION

A.A.Kamalov, A.M.Tahirzade

Lomonosov Moscow State University, GSP-1, Leninskie Gory, Moscow 119991, Russian Federation

Abstract

Purpose. Evaluation of the effectiveness and safety of various pharmacotherapy options in patients with erectile dysfunction (ED) in combination with benign prostatic hyperplasia (BPH).

Materials and methods. In 127 men with BPH and ED, pharmacotherapy was performed for 3–12 months. Inclusion criteria: IPSS ≥ 8 points, IIEF-5 ≤ 21 points, prostate volume ≤ 40 cm³, prostatic specific antigen (PSA) level <1.5 ng/ml. In patients who are interested in improving erectile function, the following treatment options have been performed: monotherapy with tamsulosin 0.4 mg daily (n = 30), sildenafil monotherapy 25 mg daily (n = 31), tamsulosin 0.4 mg daily and sildenafil 25 mg daily (n = 34).

Results. With combined therapy, statistically significant and most pronounced improvement occurred at all time points for all 5 parameters: IPSS, QoL, IIEF-5, maximum urination rate (Q_{max}), residual urine volume. Monotherapy with $\alpha 1$ -adrenoblocker at all times led to a significant improvement in 4 parameters (IPSS, QoL, Q_{max} , residual urine volume), but had no effect on erectile function. Monotherapy with a phosphodiesterase type 5 inhibitor (PDE-5) improved IIEF-5 from the very beginning, and the remaining parameters (IPSS, QoL, Q_{max} , residual urine volume) after 6 months.

Conclusions. The combination of $\alpha 1$ -adrenoblocker and PDE-5 inhibitor can be considered as an optimal treatment option in patients with LUTS and ED with prostate volume <40 cm³ and PSA level <1.5 ng/ml.

Keywords:

benign prostatic hyperplasia, erectile dysfunction, $\alpha 1$ -adrenoblocker, inhibitor of phosphodiesterase type 5

For citation

Kamalov A.A., Tahirzade A.M. Pharmacotherapy in patients with erectile dysfunction and benign prostatic hyperplasia in the absence of risk of disease progression. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(1): 20-29. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-2

For correspondence

Anar M. Tahirzade, postgraduate student of the department of urology and andrology of the faculty of fundamental medicine Lomonosov Moscow State University Address: GSP-1, Leninskie Gory, Moscow 119991, Russian Federation, E-mail: anar391@rambler.ru

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

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

Acknowledgement. The authors are grateful for useful advice in the planning of research and statistical data processing by Tahirzade T.B., the head of urology department, State Clinical Hospital №31 of Department of health, Moscow.

The article was received 19.02.2018, accepted for publication 05.03.2018

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и эректильная дисфункция (ЭД) входят в число наиболее актуальных проблем в урологии, так как они являются одними из самых распространенных заболеваний среди мужчин старшего возраста и существенно влияют на качество их жизни. Кроме того, для каждого из этих заболеваний отмечена отчетливая тенденция к росту частоты заболеваемости с возрастом. К примеру, в одном из эпидемиологических исследований установлено, что распространенность симптомов нижних мочевых путей (СНМП), обусловленных ДГПЖ, в мужской популяции составляет в среднем 15 случаев на 1000 человек, при этом в возрасте 45–49 лет этот показатель составлял 3 случая на 1000 человек, тогда как в диапазоне 75–79 лет — 38 случаев на 1000 человек [1]. Для ЭД характерна аналогичная ситуация. По данным M. Braun et al. [2], общая распространенность ЭД среди мужчин 30–80 лет составила 19,2% при по-

степенном нарастании ее значения от 2% в возрастной группе 30–39 лет до 53% в возрасте 70–80 лет. Высокая распространенность данных нозологических форм зарегистрирована и в Российской Федерации. Так, среди 1083 российских мужчин в возрасте 21–80 лет, по данным анкетирования с помощью опросника Международной системы суммарной оценки заболеваний предстательной железы (IPSS), различной степени тяжести СНМП выявлены у 59,9% респондентов [3]. А в другом российском исследовании, при анкетировании когорты мужчин в возрасте 20–75 лет с использованием Международного индекса эректильной функции (IIEF-5), симптомы ЭД обнаружены у 89,9% опрошенных [4].

Между ДГПЖ и ЭД существует определенная корреляция, которая проявляется вне зависимости от возраста или сопутствующих заболеваний [5–9]. Опубликованы данные о том, что присутствие СНМП у мужчин старше 50–60 лет увеличивает риск прояв-

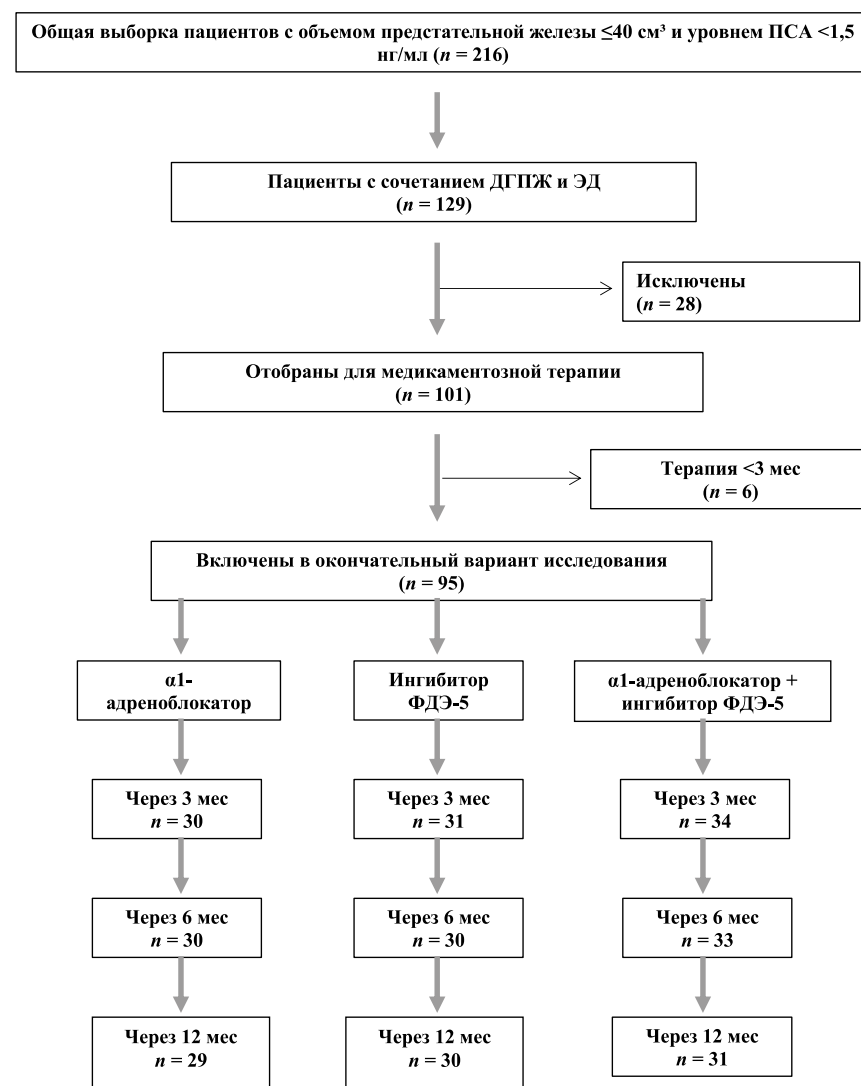


Рисунок. Дизайн исследования.

Figure. Study design.

лений ЭД в 3,1–7,5 раза [10, 11]. Хотя патогенетические механизмы, объясняющие взаимосвязь между данными заболеваниями, полностью не выяснены, в мировой литературе представлены различные гипотезы по обоснованию общности патогенеза их развития, а именно: 1) ослабление передачи сигнала по пути оксид азота — циклический гуанозинмонофосфат; 2) усиление передачи сигнала по линии RhoA–Rho-киназа; 3) гиперактивность вегетативной нервной системы; 4) атеросклероз тазовых сосудов [5, 12, 13].

Таким образом, отмеченная эпидемиологическая и патогенетическая взаимосвязь между ДГПЖ и ЭД диктует необходимость разработки общих подходов к диагностике и лечению этих заболеваний. В настоящее время предложены различные ва-

рианты медикаментозной терапии пациентов с сочетанием ДГПЖ и ЭД [14–19].

Хотя из различных вариантов лечебных опций к ведению пациентов указанной категории наиболее выраженный положительный эффект отмечен при комбинации $\alpha 1$ -адреноблокатора и ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5), следует учитывать, что эффективность данной комбинации подтверждена главным образом на краткосрочных наблюдениях — 12 нед и менее. В связи с этим актуальным остается дальнейшее исследование различных аспектов такой комбинированной терапии в сравнении с другими вариантами медикаментозного лечения при более длительных сроках наблюдений, что и определяет научную новизну настоящей работы.

Таблица 1. Средние показатели базовых данных обследования пациентов
Table 1. Mean values of baseline patient survey data

Параметр	$\alpha 1$ -Адреноблокатор	Ингибитор ФДЭ-5	$\alpha 1$ -Адреноблокатор + ингибитор ФДЭ-5	P
Возраст, лет	57,5 $\pm$ 5,5	58,3 $\pm$ 5,6	58,8 $\pm$ 6,1	0,148
IPSS, баллы	19,5 $\pm$ 5,3	19,8 $\pm$ 5,4	20,1 $\pm$ 5,3	0,259
QoL, баллы	5,4 $\pm$ 0,6	5,5 $\pm$ 0,5	5,4 $\pm$ 0,6	0,536
IIEF-5, баллы	13,7 $\pm$ 4,7	14,6 $\pm$ 3,9	14,0 $\pm$ 3,6	0,514
ПСА, нг/мл	1,13 $\pm$ 0,29	1,08 $\pm$ 0,27	1,11 $\pm$ 0,26	0,460
Объем предстательной железы, см ³	37,4 $\pm$ 1,7	36,1 $\pm$ 2,1	37,5 $\pm$ 1,6	0,451
Qmax, мл/с	8,8 $\pm$ 0,6	8,9 $\pm$ 0,5	9,1 $\pm$ 0,6	0,370
Объем остаточной мочи, мл	87,2 $\pm$ 19,2	79,1 $\pm$ 16,2	86,9 $\pm$ 17,6	0,387

Таблица 2. Динамика средних показателей IPSS (в баллах)
Table 2. Dynamics of average IPSS indicators (in points)

Сроки	$\alpha 1$ -Адреноблокатор	Ингибитор ФДЭ-5	$\alpha 1$ -Адреноблокатор + ингибитор ФДЭ-5
Базовые значения	19,5 $\pm$ 5,3	19,8 $\pm$ 5,4	20,1 $\pm$ 5,3
Через 3 мес	16,8 $\pm$ 4,6	18,6 $\pm$ 4,8	15,9 $\pm$ 4,5
Изменение, %*	–13,8	–6,1	–20,9
p*	0,039	0,359	0,024
Через 6 мес	15,5 $\pm$ 4,1	17,1 $\pm$ 4,4	13,8 $\pm$ 3,6
Изменение, %*	–20,5	–13,6	–31,3
p*	0,023	0,036	0,009
Через 12 мес	13,1 $\pm$ 3,1	15,8 $\pm$ 4,1	10,5 $\pm$ 2,6
Изменение, %*	–32,8	–20,2	–47,8
p*	0,008	0,024	0,001

*По сравнению с базовыми значениями.

*Compared to the baseline values.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности различных вариантов фармакотерапии у пациентов с сочетанием ДГПЖ и ЭД при низком риске прогрессирования ДГПЖ и длительных сроках наблюдений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на первоначальном обследовании в период с 2012 по 2016 гг. 216 мужчин с симптомами ДГПЖ. Из них у 129 (59,6%) человек, по данным анкетирования с помощью Международного индекса эректильной функции (IIEF-5), выявлена эректильная дисфункция (ЭД), 28 из них исключены из исследования по различным критериям. Следовательно, для проведения медикамен-

тозной терапии был отобран 101 пациент с сочетанием ДГПЖ и ЭД. В дальнейшем 6 человек из-за продолжительности терапии менее 3 мес были исключены из исследования. Таким образом, в окончательный вариант исследования включены 95 пациентов с ДГПЖ и ЭД.

Критериями включения пациентов в исследование стали: расстройство мочеиспускания, соответствующее ≥ 8 баллам по Международной системе суммарной оценки заболеваний предстательной железы (IPSS), в сочетании с ЭД, соответствующей ≤ 21 баллам по IIEF-5; максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}) более 5 мл/с и менее 10 мл/с; объем предстательной железы ≤ 40 см³; уровень ПСА $< 1,5$ нг/мл; отсутствие в анамнезе медикаментозного (в течение предшествующих 6 мес) и хирургиче-

Таблица 3. Динамика средних показателей QoL (в баллах)
Table 3. Dynamics of average QoL indicators (in points)

Сроки	$\alpha 1$ -Адреноблокатор	Ингибитор ФДЭ-5	$\alpha 1$ -Адреноблокатор + ингибитор ФДЭ-5
Базовые значения	5,4 $\pm$ 0,6	5,5 $\pm$ 0,5	5,4 $\pm$ 0,6
Через 3 мес	3,7 $\pm$ 0,4	5,0 $\pm$ 0,6	2,8 $\pm$ 0,3
Изменение, %*	-31,5	-9,1	-48,1
p*	0,009	0,089	0,001
Через 6 мес	2,8 $\pm$ 0,3	3,8 $\pm$ 0,4	2,1 $\pm$ 0,3
Изменение, %*	-48,1	-30,9	-61,1
p*	0,001	0,010	<0,001
Через 12 мес	1,9 $\pm$ 0,4	3,2 $\pm$ 0,5	1,3 $\pm$ 0,3
Изменение, %*	-64,8	-41,8	-75,9
p*	<0,001	0,002	<0,001

*По сравнению с базовыми значениями.

*Compared to the baseline values.

Таблица 4. Динамика средних показателей IIEF-5 (в баллах)
Table 4. Dynamics of average indicators IIEF-5 (in points)

Сроки	$\alpha 1$ -Адреноблокатор	Ингибитор ФДЭ-5	$\alpha 1$ -Адреноблокатор + ингибитор ФДЭ-5
Базовые значения	13,7 $\pm$ 4,7	14,6 $\pm$ 3,9	14,0 $\pm$ 3,6
Через 3 мес	14,2 $\pm$ 4,1	21,1 $\pm$ 4,5	22,3 $\pm$ 4,7
Изменение, %*	+3,6	+44,5	+59,3
p*	0,649	0,001	<0,001
Через 6 мес	14,3 $\pm$ 3,9	21,4 $\pm$ 4,3	22,7 $\pm$ 4,5
Изменение, %*	+4,4	+46,6	+62,1
p*	0,598	0,001	<0,001
Через 12 мес	14,6 $\pm$ 4,0	21,5 $\pm$ 4,6	23 $\pm$ 4,2
Изменение, %*	+6,6	+47,3	+64,3
p*	0,446	0,001	<0,001

*По сравнению с базовыми значениями.

*Compared to the baseline values.

ского лечения по поводу ДГПЖ; отсутствие абсолютных показаний для хирургического лечения ДГПЖ; приверженность назначенному в рамках исследования медикаментозному лечению в течение 3 мес и более; информированное согласие пациента.

К критериям исключения отнесены: гиперактивный мочевой пузырь по данным комплексного уродинамического исследования; морфологически подтвержденный рак предстательной железы; воспалительные заболевания органов мочеполовой системы в стадии обострения; наличие в анамнезе оперативных вмешательств по поводу стриктуры уретры и заболеваний мочевого пузыря; неврологические расстройства, влияющие на функции накопления и опорожнения мочи; сопутствующие заболевания в стадии суб- и декомпенсации; индивидуальная непереносимость и наличие противопоказаний к одному из исследуемых лекарственных препаратов.

Из 95 пациентов, вошедших в исследование, все были заинтересованы в сохранении (улучшении) эректильной функции. Исходя из этого, вся выборка пациентов была стратифицирована на 3 группы: «А», «Б», «С». Такое разделение выполнено с целью изучения собственного вклада $\alpha 1$ -адреноблокаторов в улучшение эректильной функции и вклада ингибиторов ФДЭ-5 в улучшение СНМП. Контроль результатов терапии проводили в сроки 3, 6 и 12 мес от начала лечения. В эти сроки объем выборки пациентов имел различные значения, так как часть пациентов в силу разных причин выбыли из исследования в сроки от 3 до 12 мес (рисунок).

Были использованы следующие режимы лечения: в группе «А» пациенты принимали $\alpha 1$ -адреноблокатор, в группе «Б» — ингибиторы ФДЭ-5, в груп-

пе «С» — $\alpha 1$ -адреноблокатор и ингибиторы ФДЭ-5. Применялись из $\alpha 1$ -адреноблокаторов — тамсулозин в дозе 0,4 мг ежедневно, ингибиторов ФДЭ-5 — силденафил в дозе 25 мг ежедневно.

Перед началом и через 3, 6, 12 мес после терапии исследовали следующие параметры: показатель IPSS, качество жизни (QoL), показатель IIEF-5, уровень ПСА, Q_{max} , определение объема предстательной железы и объема остаточной мочи по данным ультразвукового исследования.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы StatSoft STATISTICA v. 10.0. При сравнении всех 4 групп пациентов по указанным признакам использовали критерий ANOVA Краскела–Уоллиса, 2 групп — U-критерий Манна–Уитни. Сопоставление групп по динамике клинических параметров проводили с помощью критерия Вилкоксона. Различие между группами считали достоверным при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты обследования пациентов до проведения указанных вариантов медикаментозной терапии представлены в таблице 1. Сопоставление всех выделенных категорий пациентов не выявило между ними статистически значимых различий по какому-либо признаку.

В результате проведенного лечения во всех 3 группах пациентов отмечено статистически значимое снижение общей суммы баллов IPSS. Однако при монотерапии ингибитором ФДЭ-5 такой эффект в лечении был достигнут только к 6-му месяцу терапии, тогда как во всех остальных вариантах уже при

Таблица 5. Динамика средних показателей Q_{max} , в мл/с
Table 5. Dynamics of the average Q_{max} (in ml/s)

Сроки	$\alpha 1$ -Адреноблокатор	Ингибитор ФДЭ-5	$\alpha 1$ -Адреноблокатор + ингибитор ФДЭ-5
Базовые значения	8,8 ± 0,6	8,9 ± 0,5	9,1 ± 0,6
Через 3 мес	10,7 ± 1,2	9,6 ± 1,1	11,9 ± 1,5
Изменение, %*	+21,6	+7,9	+30,8
p*	0,023	0,108	0,010
Через 6 мес	11,2 ± 1,5	10,2 ± 1,1	12,5 ± 1,4
Изменение, %*	+27,3	+14,6	+37,4
p*	0,018	0,034	0,005
Через 12 мес	12,1 ± 1,6	10,9 ± 1,4	13,2 ± 1,6
Изменение, %*	+37,5	+22,5	+45,1
p*	0,005	0,022	0,001

*По сравнению с базовыми значениями.

*Compared to the baseline values.

первом контрольном обследовании через 3 мес было зафиксировано существенное улучшение данного показателя. Тем не менее, наши результаты не противоречат тезису о том, что ингибиторы ФДЭ-5 эффективны в лечении СНМП как в комбинации с другими препаратами, так и в монорежиме. Максимальный клинический эффект по степени снижения показателей IPSS выявлен при комбинированной терапии, которая привела к уменьшению суммы баллов IPSS на 47,8% через 12 мес (табл. 2).

Такая же динамика показателей закономерно проявилась и для значений QoL, так как этот параметр изучали во взаимосвязи с IPSS. Во всех группах, кроме группы с монотерапией ингибитором ФДЭ-5, начиная с 3-го месяца отмечено достоверное снижение индекса QoL. Аналогичным образом

наиболее выраженное уменьшение величины QoL имело место среди пациентов, получавших комбинированное лечение (табл. 3).

Положительное влияние на эректильную функцию было получено только в тех видах терапии, которые включали ингибитор ФДЭ-5. Эффект последнего проявлялся в виде существенного улучшения показателя IIEF-5 уже к 3-му месяцу лечения, независимо от монотерапии или комбинированного его применения. Следовательно, такие результаты нашего исследования указывают на то, что прием α 1-адреноблокаторов не приводит к значимому улучшению эректильной функции, хотя при назначении данного класса препаратов все же происходит небольшое увеличение величины IIEF-5. Сопоставление групп пациентов по степени изменения

Таблица 6. Динамика средних показателей объема остаточной мочи, в мл
Table 6. Dynamics of the average indices of residual urine volume (in ml)

Сроки			
Базовые значения	87,2 ± 19,2	79,1 ± 16,2	86,9 ± 17,6
Через 3 мес	46,9 ± 8,5	72,2 ± 14,8	41,6 ± 7,7
Изменение, %*	-46,2	-8,7	-52,1
p*	0,001	0,098	0,001
Через 6 мес	40,5 ± 7,5	58,2 ± 11,1	35,1 ± 6,9
Изменение, %*	-53,6	-26,4	-59,6
p*	0,001	0,019	<0,001
Через 12 мес	36,4 ± 6,8	49,3 ± 8,1	32,3 ± 6,5
Изменение, %*	-58,3	-37,7	-62,8
p*	<0,001	0,004	<0,001

*По сравнению с базовыми значениями.

*Compared to the baseline values.

Таблица 7. Структура побочных эффектов фармакотерапии
Table 7. Structure of the side effects of pharmacotherapy

Побочный эффект	α 1-адреноблокатор	Ингибитор ФДЭ-5	α 1-адреноблокатор + ингибитор ФДЭ-5
Головокружение	1/30 (3,3%)	–	1/34 (2,9%)
Головная боль	–	1/31 (3,2%)	1/34 (2,9%)
Диспепсия	–	1/31 (3,2%)	–
«Приливы» крови к лицу	–	1/31 (3,2%)	1/34 (2,9%)
Боль в спине, миалгия	–	1/31 (3,2%)	–
Гипотония	1/30 (3,3%)	–	1/34 (2,9%)
Ухудшение СНМП	–	1/31 (3,2%)	–
Ретроградная эякуляция	2/30 (6,7%)	–	1/34 (2,9%)

показателей IIEF-5 выявило, что наиболее выраженное увеличение значений данного параметра характерно для комбинированной терапии (табл. 4).

Динамика показателей $Q_{\max}$ вследствие лечения оказалась подобной изменению значений IPSS и QoL. После монотерапии $\alpha 1$ -адреноблокатором и комбинированной терапии достоверное улучшение значений $Q_{\max}$ отмечено во все наблюдаемые сроки, а после применения ингибитора ФДЭ-5 в моноварианте такой прогресс отмечен только через 6 мес лечения. Было установлено, что максимально выраженное увеличение данного параметра обуславливает комбинированная терапия (табл. 5).

Проявлением эффективности использованных вариантов медикаментозной терапии стало статистически значимое уменьшение объема остаточной мочи. Однако достоверный характер таких изменений наблюдали через 3 мес после монотерапии $\alpha 1$ -адреноблокатором и комбинированного лечения, в то время как монотерапия ингибитором ФДЭ-5 обеспечила такой результат только через 6 мес. Как и для других параметров, наибольший процент снижения объема остаточной мочи был выявлен при комбинированной терапии, хотя и при монотерапии $\alpha 1$ -адреноблокатором достигнут достаточно высокий показатель улучшения данной характеристики (табл. 6).

Что касается таких параметров, как уровень сывороточного ПСА и объем предстательной железы, то существенных изменений этих признаков во всех группах и при всех видах терапии за отмеченный период наблюдений не выявлено.

За весь период наблюдения различные побочные эффекты диагностированы в 14,7% (14/95) наблюдений: у 13,3% (4/30) пациентов группы с монотерапией $\alpha 1$ -адреноблокатором, у 16,1% (5/31) — с монотерапией ингибитором ФДЭ-5, у 14,7% (5/34) — с комбинированной терапией. По доле пациентов, у которых возникло осложнение, значимого различия между всеми подгруппами не установлено ($p = 0,092$). Из-за побочных эффектов 5 пациентов были исключены из исследования. Так как у ряда пациентов имело место сочетание нескольких видов нежелательных реакций, общее число побочных явлений превышает количество пациентов с наличием осложнений медикаментозной терапии (табл. 7).

Таким образом, наши результаты во многом соответствуют данным недавнего мета-анализа по оценке результатов фармакотерапии у пациентов с СНМП и ЭД [20]. В данной работе отмечено, что из трех вариантов терапии (монотерапия $\alpha 1$ -адреноблокатором, монотерапия ингибитором ФДЭ-5, терапия комбинацией $\alpha 1$ -адреноблокатора и ингибитора ФДЭ-5) первое место по степени улучшения всех 5 параме-

тров (IPSS, QoL, IIEF-5, $Q_{\max}$, объем остаточной мочи) получила комбинированная терапия, второе место по 4 критериям (IPSS, QoL, $Q_{\max}$, объем остаточной мочи) — монотерапия $\alpha 1$ -адреноблокатором и второе место по IIEF-5 — монотерапия ингибитором ФДЭ-5. Аналогичная закономерность прослежена и в нашей работе. Мета-анализ не выявил статистически значимого различия между $\alpha 1$ -адреноблокатором и ингибитором ФДЭ-5 при их монотерапии по влиянию на IPSS, QoL и $Q_{\max}$. И в нашем исследовании между данными вариантами терапии отсутствовала существенная разница по этим трем параметрам, однако таковая отмечена после 6 мес лечения. Если по данным мета-анализа между $\alpha 1$ -адреноблокатором и ингибитором ФДЭ-5 существовало достоверное различие по динамике показателей IIEF-5 (лучше у ингибитора ФДЭ-5) и объема остаточной мочи (лучше у $\alpha 1$ -адреноблокатора), то нами обнаружено значимое различие между ними лишь по критерию IIEF-5. В отличие от нашего исследования, указанный мета-анализ основан на изучении результатов фармакотерапии при меньших сроках наблюдений — от 1 до 6 мес, при этом в 10 из 12 включенных в него клинических исследований сроки наблюдения составляли 3 мес и менее. Как и в нашем исследовании, по итогам мета-анализа достоверной разницы по частоте побочных явлений между $\alpha 1$ -адреноблокатором и ингибитором ФДЭ-5 не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя в настоящее время имеются ограниченные данные в пользу рекомендаций по рутинному использованию комбинированной терапии у пациентов с СНМП и ЭД, наши результаты подтверждают выводы предыдущих исследований о большей эффективности комбинации $\alpha 1$ -адреноблокатора и ингибитора ФДЭ-5 по сравнению с монотерапией с помощью препаратов этих классов как в отношении улучшения проявлений СНМП, так и ЭД. Тем не менее, наши данные не исключают использование ингибитора ФДЭ-5 и в качестве монотерапии у таких пациентов. Однако необходимо понимать, что при монотерапии ингибитором ФДЭ-5 в режиме «ежедневно» достаточный клинический эффект по улучшению СНМП может быть достигнут только через 6 мес. Наша работа показала отсутствие положительного воздействия $\alpha 1$ -адреноблокаторов на эректильную функцию, что требует обязательного включения в схему лечения таких пациентов ингибитора ФДЭ-5 при их заинтересованности в улучшении эректильной функции. Таким образом, на современном этапе комбинированный режим можно рассматривать как оптимальный вариант терапии у пациентов с СНМП и ЭД.

Список литературы

1. Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS, van der Lei J, Sturkenboom MC, Artibani W, et al. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care — the Triumph project. *Eur Urol*. 2002 Oct;42 (4):323–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0302-2838\(02\)00354-8](https://doi.org/10.1016/S0302-2838(02)00354-8)
2. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res*. 2000 Dec;12 (6):305–11. DOI: 10.1038/sj.ijir.3900622
3. Корнеев И. А., Алексеева Т. А., Коган М. И., Пушкарь Д. Ю. Эпидемиология расстройств мочеиспускания у мужчин Российской Федерации. *Урология*. 2016;2 (Приложение 2):70–5.
4. Пушкарь Д. Ю., Камалов А. А., Аль-Шукри С. Х., Еркович А. А., Коган М. И., Павлов В. Н., и др. Анализ результатов эпидемиологического исследования распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. *Урология*. 2012;6:5–9.
5. Corona G, Gacci M, Maseroli E, Rastrelli G, Vignozzi L, Sforza A, et al. Clinical correlates of enlarged prostate size in subjects with sexual dysfunction. *Asian J Androl*. 2014 Sep-Oct;16 (5):767–73. DOI: 10.4103/1008-682X.126382
6. Gacci M, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Kaplan SA, Maggi M, et al. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2011 Oct;60 (4):809–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.037
7. Kardasevic A, Milicevic S. The Correlation Between Prostate Volume in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia in Relation to Erectile Dysfunction. *Med Arch*. 2016 Dec;70 (6):449–452. DOI: 10.5455/medarh.2016.70.449–452
8. Kirby M, Chapple C, Jackson G, Eardley I, Edwards D, Hackett G, et al. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: a consensus on the importance of co-diagnosis. *Int J Clin Pract*. 2013 Jul;67 (7):606–18. Doi: 10.1111/ijcp.12176
9. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol*. 2003 Dec;44 (6):637–49. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2003.08.015>
10. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA*. 1999 Feb 10;281 (6):537–44. DOI: 10.1001/jama.281.6.537
11. Blanker MH, Bohnen AM, Groeneveld FP, Bernsen RM, Prins A, Thomas S, Bosch JL. Correlates for erectile and ejaculatory dysfunction in older Dutch men: a community-based study. *J Am Geriatr Soc*. 2001 Apr;49 (4):436–42. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2001.49088.x
12. Glina S, Glina FP. Pathogenic mechanisms linking benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Ther Adv Urol*. 2013 Aug;5 (4):211–8. DOI: 10.1177/1756287213488236
13. Shimizu S, Tsounapi P, Shimizu T, Honda M, Inoue K, Dimitriadis F, Saito M. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia/benign prostatic enlargement and erectile dysfunction: are these conditions related to vascular dysfunction? *Int J Urol*. 2014 Sep;21 (9):856–64. DOI: 10.1111/iju.12501.
14. Волков А. А., Петричко М. И., Будник Н. В. Ежедневный прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа — коррекция эректильной дисфункции и симптомов нижних мочевых путей у больных аденомой предстательной железы. *Урология*. 2014;4:64–68.
15. Камалов А. А., Охоботов Д. А., Тахирзаде А. М., Осмоловский Б. Е., Тахирзаде Т. Б., Геворкян А. Р. Комбинированная терапия больных с симптомами нижних мочевых путей и эректильной дисфункцией. *Естественные и технические науки*. 2013;1 (63):105–113.
16. Камалов А. А., Осмоловский Б. Е., Охоботов Д. А., Ходырева Л. А., Тахирзаде Т. Б., Тахирзаде А. М., Геворкян А. Р. Комбинированное лечение больных эректильной дисфункцией, страдающих расстройствами мочеиспускания. *Урология*. 2013;3:29–33.
17. Casabé A, Roehrborn CG, Da Pozzo LF, Zepeda S, Henderson RJ, Sorsaburu S, et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2014 Mar;191 (3):727–33. DOI: 10.1016/j.juro.2013.09.059
18. Choi H, Kim HJ, Bae JH, Kim JH, Moon du G, Cheon J, Yeo JK. A Meta-Analysis of Long- Versus Short-Acting Phosphodiesterase 5 Inhibitors: Comparing Combination Use With α -Blockers and α -Blocker Monotherapy for Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction. *Int Neurourol J*. 2015 Dec;19 (4):237–45. DOI: 10.5213/inj.2015.19.4.237
19. Lee LK, Goren A, Boytsov NN, Donatucci CF, McVary KT. Treatment satisfaction among men with concurrent benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction treated with tadalafil or other phosphodiesterase type-5 inhibitor combinations. *Patient Prefer Adherence*. 2016 Jul 12;10:1205–15. DOI: 10.2147/PPA.S105241
20. Wang XH, Wang X, Shi MJ, Li S, Liu T, Zhang XH. Systematic review and meta-analysis on phosphodiesterase 5 inhibitors and α -adrenoceptor antagonists used alone or combined for treatment of LUTS due to BPH. *Asian J Androl*. 2015 Nov-Dec;17 (6):1022–32. DOI: 10.4103/1008-682X.154990

References

1. Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS, van der Lei J, Sturkenboom MC, Artibani W, et al. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care — the Triumph project. *Eur Urol*. 2002 Oct;42 (4):323–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0302-2838\(02\)00354-8](https://doi.org/10.1016/S0302-2838(02)00354-8)
2. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the

- 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res.* 2000 Dec;12 (6):305–11. DOI: 10.1038/sj.ijir.3900622
3. Korneev IA, Alekseeva TA, Kogan MI, Pushkar' DYU. Epidemiology of urinary disorders in men in the Russian Federation. *Urology.* 2016;2 (S2):70–5. (In Russian).
 4. Pushkar DYU, Kamalov AA, Al-Shukri SKh, Erkovich AA, Kogan MI, Pavlov VN, et al. Analysis of the results of epidemiological study on prevalence of erectile dysfunction in the Russian Federation. *Urology.* 2012;6:5–9. (In Russian).
 5. Corona G, Gacci M, Maseroli E, Rastrelli G, Vignozzi L, Sforza A, et al. Clinical correlates of enlarged prostate size in subjects with sexual dysfunction. *Asian J Androl.* 2014 Sep-Oct;16 (5):767–73. DOI: 10.4103/1008–682X.126382
 6. Gacci M, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Kaplan SA, Maggi M, et al. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2011 Oct;60 (4):809–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.037
 7. Kardasevic A, Milicevic S. The Correlation Between Prostate Volume in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia in Relation to Erectile Dysfunction. *Med Arch.* 2016 Dec;70 (6):449–452. DOI: 10.5455/medarh.2016.70.449–452
 8. Kirby M, Chapple C, Jackson G, Eardley I, Edwards D, Hackett G, et al. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: a consensus on the importance of co-diagnosis. *Int J Clin Pract.* 2013 Jul;67 (7):606–18. Doi: 10.1111/ijcp.12176
 9. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol.* 2003 Dec;44 (6):637–49. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2003.08.015>
 10. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA.* 1999 Feb 10;281 (6):537–44. DOI:10.1001/jama.281.6.537
 11. Blanker MH, Bohnen AM, Groeneveld FP, Bernsen RM, Prins A, Thomas S, Bosch JL. Correlates for erectile and ejaculatory dysfunction in older Dutch men: a community-based study. *J Am Geriatr Soc.* 2001 Apr;49 (4):436–42. DOI: 10.1046/j.1532–5415.2001.49088.x
 12. Glina S, Glina FP. Pathogenic mechanisms linking benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Ther Adv Urol.* 2013 Aug;5 (4):211–8. DOI: 10.1177/1756287213488236
 13. Shimizu S, Tsounapi P, Shimizu T, Honda M, Inoue K, Dimitriadis F, Saito M. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia/benign prostatic enlargement and erectile dysfunction: are these conditions related to vascular dysfunction? *Int J Urol.* 2014 Sep;21 (9):856–64. DOI: 10.1111/iju.12501.
 14. Volkov AA, Petrichko MI, Budnik NV. Daily intake of phosphodiesterase type 5 inhibitors — correction of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in patients with BPH. *Urology.* 2014;4:64–68. (In Russian).
 15. Kamalov AA, Okhobotov DA, Takhirzade AM, Osmolovskii BE, Takhirzade TB, Gevorkyan AR. Combination therapy of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Natural and Technical Sciences.* 2013;1 (63):105–113. (In Russian).
 16. Kamalov AA, Osmolovsky BE, Okhobotov DA, Khodyreva LA, Takhirzade TB, Takhirzade AM, Gevorkyan AR. Combined treatment of patients with erectile dysfunction and urination disorders. *Urology.* 2013;3:29–33. (In Russian).
 17. Casabé A, Roehrborn CG, Da Pozzo LF, Zepeda S, Henderson RJ, Sorsaburu S, et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2014 Mar;191 (3):727–33. DOI: 10.1016/j.juro.2013.09.059
 18. Choi H, Kim HJ, Bae JH, Kim JH, Moon du G, Cheon J, Yeo JK. A Meta-Analysis of Long- Versus Short-Acting Phosphodiesterase 5 Inhibitors: Comparing Combination Use With α -Blockers and α -Blocker Monotherapy for Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction. *Int Neurourol J.* 2015 Dec;19 (4):237–45. DOI: 10.5213/inj.2015.19.4.237
 19. Lee LK, Goren A, Boytsov NN, Donatucci CF, McVary KT. Treatment satisfaction among men with concurrent benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction treated with tadalafil or other phosphodiesterase type-5 inhibitor combinations. *Patient Prefer Adherence.* 2016 Jul 12;10:1205–15. DOI: 10.2147/PPA.S105241
 20. Wang XH, Wang X, Shi MJ, Li S, Liu T, Zhang XH. Systematic review and meta-analysis on phosphodiesterase 5 inhibitors and α -adrenoceptor antagonists used alone or combined for treatment of LUTS due to BPH. *Asian J Androl.* 2015 Nov-Dec;17 (6):1022–32. DOI: 10.4103/1008–682X.154990

Информация об авторах:

Камалов Армаис Альбертович, академик РАН, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова»

Тахирзаде Анар Мазахир оглы, аспирант кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова»

Information about authors:

Armais A. Kamalov, Academician of RAS, MD, PhD, DSc, head of the department of urology and andrology of the faculty of fundamental medicine, Lomonosov Moscow State University

Anar M. Tahirzade, postgraduate student of the department of urology and andrology of the faculty of fundamental medicine Lomonosov Moscow State University



ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

А.Ч.Усупбаев¹, Б.А.Кабаев², А.С.Иманкулова², Н.Ж.Садырбеков²,
К.С.Чолпонбаев¹, А.А.Усупбаева¹

1. Учреждение «Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К.Ахунбаева», 720020, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Ахунбаева, д. 92
2. Республиканский научный центр урологии при Национальном госпитале Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, 720020, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Тоголок-Молдо, д. 1

Резюме

Большой удельный вес послеоперационных инфекционных осложнений в урологических стационарах делает проблему борьбы с ними чрезвычайно актуальной. Высокий уровень возникновения данных осложнений в послеоперационном периоде у больных с мочекаменной болезнью обусловлен различными эндо- и экзогенными факторами.

Цель исследования. Определить частоту, структуру, а также особенности возникновения послеоперационных инфекционных осложнений у больных с мочекаменной болезнью в урологических стационарах.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования использовались медицинские карты 232 прооперированных пациентов с мочекаменной болезнью, которые были выкопированы в индивидуальные регистрационные карты. Из 232 больных с мочекаменной болезнью 48,3% составляли мужчины, их средний возраст — 44,5 ± 9,4 лет. Пациентов женского пола было несколько больше (51,7%), соответственно средний возраст составлял 44,9 ± 8,1 лет.

Результаты. Наиболее часто встречающимися послеоперационными инфекционными осложнениями при мочекаменной болезни были инфекции в области хирургического вмешательства (36,2%), острый уретрит (20,7%), острый пиелонефрит (14,7%), паранефрит (9,5%), острый орхоэпидидимит (7,8%), острый цистит (6%), пионефроз (3,4%), уросепсис (1,7%). В этиологической структуре возбудителей инфекций, связанных с медицинской помощью, с наибольшей частотой выделялись микроорганизмы родов *Escherichia coli* (43%), *Proteus* (9,5%), *Staphylococcus spp.* (8,3%) и *Staphylococcus aureus* (8,3%), а также в 11,9% случаев — ассоциация микроорганизмов. Анализ этиологической структуры родов семейства *Enterobacteriaceae*, устойчивых к β-лактамам антибиотикам, показал, что 63,2% составляют род *Escherichia*, 21% — *Proteus* и 15,8% — *Klebsiella*.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения исследований по изучению распространенности устойчивых штаммов микроорганизмов, внедрения более специфичных, чувствительных методов и мониторинга. Это позволит повысить эффективность лечения, снизить риск распространения устойчивых штаммов и рост нозокомиальных инфекций.

Ключевые слова:

послеоперационные инфекционные осложнения, мочекаменная болезнь, инфекции мочевых путей, антибиотикорезистентность, инфекция в области хирургического вмешательства, антибактериальное лечение мочекаменной болезни

Оформление ссылки для цитирования статьи

Усупбаев А.Ч., Кабаев Б.А., Иманкулова А.С., Садырбеков Н.Ж., Чолпонбаев К.С., Усупбаева А.А. Послеоперационные инфекционные осложнения у больных с мочекаменной болезнью. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(1): 30-37. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-3

Для корреспонденции

Кабаев Бакберди Арстанбекович, аспирант Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации Адрес: 720020, Республика Кыргызстан, Бишкек, ул. Тоголок-Молдо, д. 1, E-mail: kabaevb-13@mail.ru

Информация о финансировании. Финансирование исследования проводилось Национальным госпиталем Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 12.01.2018 г., принята к печати 05.03.2018 г.



POSTOPERATIVE INFECTIOUS COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH URINARY DISEASE

A.Ch.Usupbaev¹, B.A.Kabaev², A.S.Imankulova², N.Zh.Sadyrbekov²,
K.S.Cholponbaev¹, A.A.Usupbaeva¹

1. I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, 92 Akhunbaeva str., Bishkek 720020, Kyrgyz Republic
2. Republican Scientific Center of Urology at the National Hospital of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, 1 Togolok-Moldo str., Bishkek 720020, Kyrgyz Republic

Abstract

The large proportion of postoperative infectious complications in urological hospitals makes extremely urgent the problem of its control. The high level of these complications in the postoperative period in patients with urolithiasis is caused by various endo- and exogenous factors.

Purpose. To determine the frequency, structure, and features of postoperative infectious complications in patients with urolithiasis in urological hospitals.

Materials and methods. As an object of research we used a medical card 232 of the operated patients with urolithiasis, which were copied out in individual registration card. Of 232 patients with urolithiasis 48.3% were men, their average age was 44.5 ± 9.4 years. Female patients were slightly larger (51.7%), respectively, the average age was 44.9 ± 8.1 years.

Results. The most common postoperative infectious complications in urolithiasis was infection in the area of surgical intervention (36,2%), acute urethritis (20,7%), acute pyelonephritis (14.7 per cent), paranephritis (9,5%), acute orhoepididimit (7,8%), acute cystitis (6%), pnonephrosis (3,4%), urosepsis (1.7 percent). In the etiological structure of infectious agents associated with medical care with the highest frequency, microorganisms of genera *Escherichia coli* (43%), *Proteus* (9.5%), *Staphylococcus spp* were isolated. (8.3%) and *Staphylococcus aureus* (8.3%), and in 11.9% of cases, the Association of microorganisms. Analysis of the etiological structure of genera of the family *Enterobacteriaceae* resistant to β -lactam antibiotics showed that 63.2% of the amount to the genus strain of *E. coli*, 21% *Proteus* and 15.8% *Klebsiella*.

Conclusion. The data obtained indicate the need for research on the prevalence of resistant strains of microorganisms, the introduction of more specific, sensitive methods and monitoring. This will increase the effectiveness of treatment, reduce the risk of the spread of resistant strains and increase nosocomial infections.

Keywords:

postoperative infectious complications, urolithiasis, urinary tract infections, antibiotic resistance, infection in the field of surgery, antibacterial treatment of urolithiasis

For citation

Usupbaev A.Ch., Kabaev B.A., Imankulova A.S., Sadyrbekov N.Zh., Cholponbaev K.S., Usupbaeva A.A. Postoperative infectious complications in patients with urinary disease. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(1): 30-37. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-3

For correspondence

Bakberdy A. Kabaev, postgraduate of Kyrgyz State Medical Institute of Retraining and Advanced Training
Address: 1 Togolok-Moldo str., Bishkek 720020, Kyrgyz Republic, E-mail: kabaevb-13@mail.ru

Information about funding. The study was funded by the National Hospital of the Ministry of health of the Kyrgyz Republic.

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

The article was received 12.01.2018, accepted for publication 05.03.2018

Послеоперационные инфекционные осложнения являются одной из актуальных проблем современного здравоохранения во всем мире, как в развивающихся, так и в экономически развитых странах.

По данным различных авторов, частота данных осложнений в послеоперационном периоде в урологических отделениях варьирует от 11% до 30% [1–4].

При этом возникновение осложнений инфекционного характера существенно снижает безопасность и качество медицинской помощи, что проявляется увеличением сроков пребывания больных в стационаре, летальности и экономических затрат на лечение [1, 5–7].

Мочекаменная болезнь составляет 30–40% всех урологических заболеваний [8–10]. Лечение мочекаменной болезни до настоящего времени продолжает оставаться одной из наиболее важных и нерешенных проблем в урологии, несмотря на внедрение в клиническую практику малоинвазивной техноло-

гии: дистанционной ударно-волновой литотрипсии, перкутанной хирургии, трансуретральных эндоскопических методов лечения [2, 6, 8, 9, 11, 12].

Мочекаменная болезнь сопровождается нарушением уродинамики, что способствует развитию вторичной инфекции. По данным различных авторов, у больных с мочекаменной болезнью в послеоперационном периоде частота бактериурии составляет до 67% случаев, а в 35–40% наблюдается атака пиелонефрита, у 1–2,9% пациентов возникают бактериотоксический шок и развитие уросепсиса [9, 11, 13].

Частота внутрибольничного инфицирования мочевыводящих путей при мочекаменной болезни обусловлена частым и длительным применением уретральных катетеров, дренажей, стентов, а также различных эндоскопических манипуляций, внедрением сложных оперативных технологий, применением большого количества антибактериальных препаратов и, как следствие, развитием антибиотикорезистентности [14–17].

Таблица 1. Распределение больных по полу, возрасту
Table 1. The distribution of the patients by sex, age

Возраст	Количество больных, n = 232 (100%)	
	Мужчины	Женщины
До 30 лет, абс. (%)	27 (11,6)	44 (19)
От 31 до 40 лет, абс. (%)	23 (9,9)	14 (6,0)
От 41 до 50 лет, абс. (%)	33 (14,2)	14 (6,0)
От 51 до 60 лет, абс. (%)	12 (5,2)	19 (8,2)
От 61 до 70 лет, абс. (%)	16 (6,9)	27 (11,6)
Старше 70 лет, абс. (%)	1 (0,4)	2 (0,8)
Всего, абс. (%)	112 (48,3)	120 (51,7)

Таблица 2. Распределение больных по характеру оперативных вмешательств
Table 2. Distribution of patients by the nature of surgical interventions

	Количество больных, n = 101 (100%)						
	до 30 лет	от 31 до 40 лет	от 41 до 50 лет	от 51 до 60 лет	от 61 до 70 лет	старше 70 лет	всего, n (%)
ДЛТ	42	26	23	15	3	–	109 (47)
КУЛТ	3	3	3	7	3	–	19 (8,2)
Стентирование	16	16	5	1	1	3	42 (18,1)
Пиелолитотомия	2	3	6	4	4	1	20 (8,6)
Уретеролитотомия	13	4	8	6	2	–	33 (14,2)
Нефрэктомия	–	2	2	2	2	1	9 (3,9)
Всего, абс. (%)	76 (32,8)	54 (23,3)	47 (20,2)	35 (15,1)	15 (6,5)	5 (2,1)	232 (100)

Одной из важнейших составных частей проблемы инфекций мочевыводящих путей является изучение структуры возбудителей и антибиотикорезистентности [7, 13–15].

Цель исследования — определить частоту, структуру, а также особенности возникновения послеоперационных инфекционных осложнений у больных с мочекаменной болезнью в урологических стационарах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Республиканского научного центра урологии Национального госпиталя при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики в период с января по март 2017 года. По дизайну исследование являлось ретроспективным, описательным.

В качестве объекта исследования использовались медицинские карты прооперированных пациентов с мочекаменной болезнью, которые были выкопированы в индивидуальные регистрационные карты.

В основу работы положены результаты исследований, проведенных у 232 пациентов с мочекаменной болезнью, пролеченных различными методами оперативного лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе проведенного исследования из 232 больных с мочекаменной болезнью 48,3% составляли мужчины, их средний возраст — $44,5 \pm 9,4$ лет. Пациентов женского пола было несколько больше (51,7%), соответственно средний возраст составлял $44,9 \pm 8,1$ лет (табл. 1). Средний возраст пациентов, вошедших в исследование, составлял $46,5 \pm 7,0$ лет.

Всем пациентам по индивидуальным показаниям были выполнены различные виды оперативных вмешательств. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия применялась у пациентов с небольшими конкрементами, размерами до 0,5–0,8 см, которые мигрировали в верхнюю треть мочеточника, а также конкрементами, которые находились в лоханке почки, размерами до 1,0–1,5 см. Контактную уретеролитотрипсию проводили пациентам при локализации конкрементов в нижней и средней трети мочеточников, размерами 0,5–0,8 см. Пиелолитотомию проводили пациентам с множественными камнями от 2,0–6,0 см, а также при коралловидных конкрементах. При безуспешности дистанционной ударно-волновой литотрипсии и контактной уретеролитотрипсии и при больших размерах конкрементов применяли уретеролитотомию. У пациентов с множественными камнями почек с длительным

анамнезом заболевания, а также при коралловидных конкрементах, приведших к пионефрозу или атрофии паренхимы, производили нефрэктомии. Из них 118 пациентов с мочекаменной болезнью были оперированы на фоне инфицированных камней почек или мочеточника, что составляло 50,8%, кроме того, развитие гидронефроза отмечалось у 64 больных (27,6%).

Из 232 больных с мочекаменной болезнью 109 (47%) пациентам была проведена дистанционная литотрипсия (ДЛТ), 42 (18,1%) — стентирование мочеточника, а 33 (14,2%) — уретеролитотомия. Пиелолитотомия проведена 20 (8,6%) пациентам, 9 пациентов перенесли нефрэктомию (3,9%), а 19 больным произведена контактная ультразвуковая литотрипсия (КУЛТ), что составляет 8,2% (табл. 2).

Всем пациентам в послеоперационном периоде проводились исследования на предмет развития инфекционно-воспалительных осложнений до момента выписки из стационара (общепринятые клинические, биохимические и микробиологические исследования крови, дренажной жидкости, мочи и отделяемого из раны). Инфекционно-воспалительные осложнения у больных развивались с 3-го до 9-го дня послеоперационного периода.

Диагноз устанавливался на основании клинически выраженной инфекции мочевыводящих путей, бессимптомной бактериурии или наличия инфекции в области хирургического вмешательства, использования во время пребывания больных в стационаре для лечения антибиотиков, антисептиков и других методов. Частоту возникновения инфекционных осложнений изучали в зависимости от тяжести мочекаменной болезни (течение заболевания, локализация и вид камней, степень обтурации мочевыводящих путей), объема проведенных хирургических, эндоскопических и других урологических вмешательств, сроков и частоты их проведения, удельного веса отдельных клинических проявлений в общей структуре инфекций мочевыводящих путей, пола и возраста больных.

Из 232 прооперированных пациентов у 116 больных в послеоперационном периоде отмечалось развитие инфекционных осложнений, что составляет 50,0%.

Зависимость частоты возникновения инфекционных осложнений от вида оперативного лечения представлена в таблице 3.

Из 116 выявленных случаев послеоперационных осложнений у 42 (36,2%) пациентов наблюдалась инфекция в области хирургического вмешательства (ИОХВ), из них «поверхностная» — у 31 больного, «глубокая» — у 8 больных, а инфекции в области хирургического вмешательства органа (полости) —

Таблица 3. Частота развития послеоперационных инфекционных осложнений в зависимости от вида оперативного лечения при мочекаменной болезни
Table 3. The frequency of postoperative infectious complications depending on the type of surgical treatment in urolithiasis

Вид оперативного лечения	Абс.	Процент
ДЛТ	27	23,3
КУЛТ	3	2,6
Стентирование	11	9,5
Пиелолитотомия	35	30,2
Уретеролитотомия	28	24,1
Нефрэктомия	12	10,3
Всего	116	100

Таблица 4. Структура послеоперационных инфекционных осложнений у больных с мочекаменной болезнью
Table 4. Structure of postoperative infectious complications in patients with urolithiasis

Вид ИСМП	ДЛТ	КУЛТ	Стентирование	Пиелолитотомия	Уретеролитотомия	Нефрэктомия	Всего, абс. (%)
Пиелонефрит	11	–	6	–	–	–	17 (14,7)
ИОХВ	–	–	–	21	18	3	42 (36,2)
Уретрит	15	1	4	3	1	–	24 (20,7)
Цистит	1	2	1	–	2	1	7 (6,0)
Орхоэпидидимит	–	–	–	4	5	–	9 (7,8)
Паранефрит	–	–	–	5	–	6	11 (9,5)
Пионефроз	–	–	–	2	–	2	4 (3,4)
Уросепсис	–	–	–	–	2	–	2 (1,7)
Всего, абс. (%)	27 (23,3)	3 (2,6)	11 (9,5)	35 (30,2)	28 (24,1)	12 (10,3)	116 (100)

Таблица 5. Этиологическая структура выделенных штаммов микроорганизмов
Table 5. Etiological structure of isolated strains of microorganisms

Штамм микроорганизмов	Абс	Процент
<i>E. coli</i>	36	43
<i>Proteus</i>	8	9,5
<i>Staphylococcus spp.</i>	7	8,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	8,3
<i>Klebsiella</i>	7	8,3
<i>Ps. aeruginosa</i>	6	7,1
<i>Candida albicans</i>	3	3,6
Ассоциации микроорганизмов	10	11,9
Итого	84	100

у 3 пациентов. Из остальных прооперированных больных у 17 (14,7%) пациентов отмечалась атака пиелонефрита, у 24 (20,7%) в послеоперационном периоде — развитие уретрита. Нозологические формы инфекционных осложнений у больных с мочекаменной болезнью, пролеченных различными методами, представлены в таблице 4.

Были проведены микробиологические исследования мочи, дренажного отделяемого и отделяемого из ран у 84 больных с выявленной инфекцией в послеоперационном периоде. Структура основных возбудителей инфекций у больных с мочекаменной болезнью после проведения им открытых и инвазивных оперативных вмешательств представлена в таблице 5. Из 84 пациентов в 43% случаев в моче высеяли *E. coli*, а также *Ps. aeruginosa* 7,1%. При микробиологическом исследовании отделяемого из дренажных трубок выявили стафилококковую — в 16,6%, ассоциации микроорганизмов — в 3,7%, клебсиеллу — в 8,3%. У пациентов с отделяемым из ран высевались *Proteus vulgaris* 9,5%, а также ассоциации микроорганизмов — 8,2%.

Как видно из таблицы 5, этиологическая структура была весьма разнообразной и представлена в основном 6 видами бактерий и их ассоциациями. С наибольшей частотой выделялись микроорганизмы родов *Escherichia coli* с бактериурией $>10^7$ КОЕ/мл, *Proteus* $>10^4$ КОЕ/мл, *Staphylococcus spp.* $>10^4$ КОЕ/мл, и *Staphylococcus aureus* $>10^4$ КОЕ/мл, *Klebsiella* $>10^4$ КОЕ/мл, *Ps. aeruginosa* $>10^4$ КОЕ/мл, составляющие более 70% возбудителей.

При определении антибиотикочувствительности из 51 выделенной культуры семейства *Enterobacteriaceae* диско-диффузионным методом было выявлено, что 19 (37,3%) штаммов продуцировали β -лактамазы расширенного спектра. Оценка и интерпретация результатов проводилась с использованием рекомендаций Европейского

комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing — EUCAST) Версия 5.0, 01.01.2015.

Устойчивость данных культур была изучена с использованием качественного метода двойных дисков: цефалоспорины III поколения (цефотаксим 30 мкг и цефтазидим 30 мкг) и ингибитор, защищенный аминопенициллин (амоксикаллин/клавулановая кислота 20/10 мкг).

Анализ этиологической структуры родов семейства *Enterobacteriaceae*, устойчивых к β -лактамам антибиотикам, показал, что 63,2% составляют род *Escherichia*, 21% — *Proteus* и 15,8% — *Klebsiella*.

Данные результатов исследования, которые документируют рост и распространение антибиотикорезистентных микроорганизмов в стационаре, говорят о том, что формирование устойчивости микробов к антибиотикам является многофакторным процессом, причем многие его составляющие взаимосвязаны. Так, в нашей республике с середины 90-х годов прошлого столетия, ряд экономических и социальных причин привел к необоснованному и избыточному применению антимикробных препаратов в качестве средств необоснованного, порой длительного лечения и профилактики заболеваний, а также средств самолечения широкими кругами населения вследствие доступности и бесконтрольности. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения исследований по изучению распространенности устойчивых штаммов микроорганизмов, внедрения более специфичных, чувствительных методов и мониторинга. Это позволит повысить эффективность лечения, снизить риск распространения устойчивых штаммов и рост нозокомиальных инфекций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Полученные результаты клинического наблюдения за прооперированными пациентами по поводу мочекаменной болезни свидетельствуют о достаточно высоком показателе послеоперационных инфекционных осложнений, которые составили 50%.

2. Наиболее часто встречающимися послеоперационными инфекционными осложнениями при мочекаменной болезни являлись инфекции в области хирургического вмешательства (36,2%), острый уретрит (20,7%), острый пиелонефрит (14,7%), паранефрит (9,5%), острый орхоэпидидимит (7,8%), острый цистит (6%), пионефроз (3,4%), уросепсис (1,7%).

3. В этиологической структуре возбудителей ИСМП с наибольшей частотой выделялись микро-

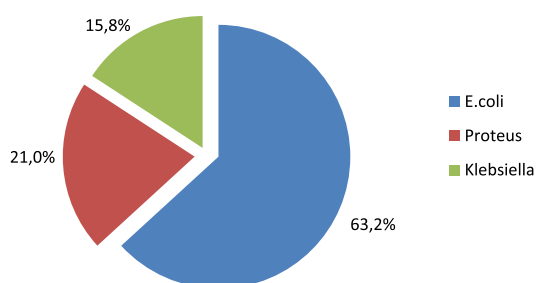


Рисунок. Доза бета-лактамаз-продуцирующих штаммов микроорганизмов.

Figure. Dose of beta-lactamase producing strains of microorganisms.

организмы родов *Escherichia coli* (43%), *Proteus* (9,5%), *Staphylococcus spp.* (8,3%) и *Staphylococcus aureus* (8,3%), а также в 11,9% случаев — ассоциации микроорганизмов.

4. Анализ этиологической структуры родов семейства *Enterobacteriaceae*, устойчивых к β -лактамам антибиотикам, показал, что 63,2% составляют род *Escherichia*, 21% — *Proteus* и 15,8% — *Klebsiella*.

Список литературы

1. Marschang S, Bernardo G. Prevention and control of health-care-associated infection in Europe: a review of patients' perspectives and existing differences. *J Hosp Infect.* 2015 Apr;89 (4):357–62. DOI: 10.1016/j.jhin.2015.01.017.
2. Nicolle Urinary tract in geriatric and institutionalized patients. *Current Opinion in Urology. Curr Opin Urol.* 2002 Jan;12 (1):51–5.
3. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, et al. Guidelines on urinary and male genital tract infections. *Eur Urol.* 2001 Nov;40 (5):576–88.
4. European Association of Urology. Urological Infections. Available at: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/2015>
5. Liselotte Diaz Hogberg, Klaus Weist, Carl Suetens, Jolanta Griskeviciene DM, O. H. ECDC Surveillance Report. Annual epidemiological report Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. 2014, p. 1–23.
6. Акилов Ф. А. Мухтаров Ш. Т., Гиясов Ш. И., Мирхамидов Д. Х., Насиров Ф. Р., Муратова Н. Б. Послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения эндоскопических операций по поводу уролитиаза. *Урология.* 2013;1:89–91.
7. Лопаткин Н. А., Аполихин О. И., Пушкарь Д. Ю. и др. Российские национальные рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов». М., 2014.
8. Loveday HP, Wilson JA, Pratt RJ, Golsorkhi M, Tingle A, Bak A, et al. National evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect.* 2014 Jan;86 Suppl 1: S1–70. DOI: 10.1016/S0195–6701 (13)60012–2.
9. Дзеранов Н. К. Инфекция мочевыводящих путей у пациентов с крупными и коралловидными камнями. Материалы XII

- съезда Российского общества урологов. М., 2012, с. 130–131.
10. Усупбаев, А. Ч., Маматбеков Р. А., Исаев Н. А. Современное состояние проблем мочекаменной болезни в Кыргызской Республике. *Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева.* 2017;3:101–111.
11. Дабуров К. Н., Саъдуллоев Ф. С., Нусратуллоев И. Н. Особенности микробного обсеменения в отделениях урологического стационара с совершенствованием мер по их снижению. Сборник трудов XI конференции молодых ученых-медиков стран СНГ. Алматы, 2011, с. 20–23.
12. Шулутко Б. И. Нефрология 2002. Современное состояние проблемы. СПб.: Ренкор, 2002.
13. Дабуров К. Н., Саъдуллоев Ф. С., Нусратуллоев И. Н. Эпидемиология внутрибольничных инфекций в урологическом стационаре. Материалы съезда урологов Казахстана и Евразийского андрологического конгресса. Алматы, 2010, с. 88–89.
14. Герасименко А. В., Чумаков М. Э. Опыт внедрения системы инфекционной (эпидемиологической) безопасности в ГБУЗ Республики Мордовия «Мордовский Республиканский Клинический Перинатальный Центр». *МедиАль.* 2014;3 (13):62–65.
15. Kalsi J, Arya M, Wilson P, Mundy A. Hospital-acquired urinary tract infection. *Int J Clin Pract.* 2003 Jun;57 (5):388–91.
16. Пушкарев А. М. Факторы развития госпитальной инфекции мочевых путей в послеоперационном периоде. *Здравоохранение Башкортостана.* 2001;5:118–22.
17. Усупбаев А. Ч., Кабаев Б. А., Усупбаева А. А., Иманкулова А. С., Садырбеков Н. Ж. Периоперационная антибиотикопрофилактика в урологической практике. *Вестник КГМА Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева.* 2017;3:172–6.

References

1. Marschang S, Bernardo G. Prevention and control of health-care-associated infection in Europe: a review of patients' perspectives and existing differences. *J Hosp Infect.* 2015 Apr;89 (4):357–62. DOI: 10.1016/j.jhin.2015.01.017.
2. Nicolle Urinary tract in geriatric and institutionalized patients. *Current Opinion in Urology. Curr Opin Urol.* 2002 Jan;12 (1):51–5.
3. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, et al. Guidelines on urinary and male genital tract infections. *Eur Urol.* 2001 Nov;40 (5):576–88.
4. European Association of Urology. Urological Infections. Available at: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/2015>
5. Liselotte Diaz Hogberg, Klaus Weist, Carl Suetens, Jolanta Griskeviciene DM, O. H. ECDC Surveillance Report. Annual epidemiological report Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. 2014, p. 1–23.
6. Akilov FA, Mukhtarov ShT, Giyasov ShI, Mirkhamidov DKH, Nasirov FR, Muratova NB. Postoperative infectious-inflammatory complications of endoscopic surgery for urolithiasis. *Urology.* 2013;1:89–91. (In Russian).
7. Lopatkin NA, Apolikhin OI, Pushkar' DYU, et al. Russian national recommendations «Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs». Moscow, 2014. (In Russian).
8. Loveday HP, Wilson JA, Pratt RJ, Golsorkhi M, Tingle A, Bak A, et al. National evidence-based guidelines for preventing health-care-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp In-*

- miological report Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. 2014, p. 1–23.
6. Akilov FA, Mukhtarov ShT, Giyasov ShI, Mirkhamidov DKH, Nasirov FR, Muratova NB. Postoperative infectious-inflammatory complications of endoscopic surgery for urolithiasis. *Urology.* 2013;1:89–91. (In Russian).
7. Lopatkin NA, Apolikhin OI, Pushkar' DYU, et al. Russian national recommendations «Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs». Moscow, 2014. (In Russian).
8. Loveday HP, Wilson JA, Pratt RJ, Golsorkhi M, Tingle A, Bak A, et al. National evidence-based guidelines for preventing health-care-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp In-*

fect. 2014 Jan;86 Suppl 1: S1–70. DOI: 10.1016/S0195–6701(13)60012–2.

9. Dzeranov NK. Urinary tract infection in patients with large and coral stones. Proceedings of XII Congress of the Russian Society of Urologists. Moscow, 2012, pp. 130–131. (In Russian).

10. Usupbaev ACh, Mamatbekov RA, Isaev NA. The current situation of problems of urolithiasis in the Kyrgyz Republic. Vestnik KGMA im. I. K. Akhunbaeva. 2017;3:101–111. (In Russian).

11. Daburov KN, Sadulloev FS, Nusratulloev IN. Features of microbial contamination in the departments of the urological hospital with the improvement of measures to reduce them. Proceedings of the XI Conference of young medical scientists of CIS countries. Almaty, 2011, pp. 20–23. (In Russian).

12. Shulutko B. I. Nefrologiya 2002. Sovremennoe sostoyanie problemy [Nephrology 2002. The current state of the problem]. St. Petersburg: «Renkor» Publ., 2002. (In Russian).

13. Daburov KN, Sadulloev FS, Nusratulloev IN. Epidemiology of

hospital-acquired infections in urological hospital. Proceedings of the Congress of urologists of Kazakhstan and the Eurasian andrology Congress. Almaty, 2010, pp. 88–89. (In Russian).

14. Gerasimenko AV, Chumakov ME. Experience of introducing the system of infection (epidemiologic) safety in SBHI of the Republic of Mordovia «Mordovian Republican Clinical Perinatal Center». Medial. 2014;3 (13):62–65. (In Russian).

15. Kalsi J, Arya M, Wilson P, Mundy A. Hospital-acquired urinary tract infection. Int J Clin Pract. 2003 Jun;57 (5):388–91.

16. Pushkarev AM. Faktory razvitiya gospital'noi infektsii mochevykh putei v posleoperatsionnom periode. Zdravookhranenie Bashkortostana. 2001;5:118–22. (In Russian).

17. Usupbaev ACh, Kabaev BA, Usupbaeva AA, Imankulova AS, Sadyrbekov NZh. Perioperative antibioticoprophylactocs in urological practice. Vestnik KGMA Vestnik KGMA im. I. K. Akhunbaeva. 2017;3:172–6. (In Russian).

Информация об авторах:

Усупбаев Акылбек Чолпонкулович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии до- и последилового обучения Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева.

Кабаев Бакберди Арстанбекович, аспирант Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации.

Иманкулова Асель Сансызбаевна, к.м.н., врач отделения гнойной хирургии Национального госпиталя Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

Садырбеков Нурбек Женишбекович, д.м.н., заведующий отделением общей урологии Национального госпиталя Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

Чолпонбаев Космосбек Сариевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, технологии лекарственных средств Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева.

Усупбаева Алина Акылбековна, аспирант кафедры управления и экономики фармации, технологии лекарственных средств Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева.

Information about authors:

Akylbek Ch. Usupbaev, PhD, MD, DSc, Professor, head of the Department of urology and andrology of before- and post-graduate studies, I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy.

Bakberdy A. Kabaev, postgraduate of Kyrgyz state medical Institute of retraining and advanced training.

Asel S. Imankulova, MD, PhD, doctor of the Department of purulent surgery, National Hospital of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic.

Nurbek Zh. Sadyrbekov, MD, PhD, DSc, head of the Department of General urology, National Hospital of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic.

Kosmosbek S. Cholponbaev, MD, PhD, DSc, Professor, head of the Department of pharmacy management and Economics, technology of medicines, I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy.

Alina A. Usupbaeva, postgraduate student, Department of pharmacy management and Economics, drug technology, I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy.



ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Р.О.Бегляров

Азербайджанский медицинский университет, AZ1022, Азербайджан, Баку, ул. Бакиханова, д. 23

Резюме

Цель исследования. Изучение состояния иммунологической реактивности у детей с хроническим гломерулонефритом.

Пациенты и методы. Обследовано 288 детей с хроническим гломерулонефритом, из которых мальчики составили 64,6%, девочки — 35,4%. Средний возраст составил $10,63 \pm 3,88$ лет. Дети были подразделены на 3 группы: 1-я группа — 104 ребенка с нефротической формой, 2-я группа — 96 детей с гематурической формой, 3-я группа — 88 детей со смешанной формой. В сыворотке крови определяли следующие параметры: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16/56⁺, CD19⁺, CD95⁺-субпопуляции лимфоцитов; IgA, IgM, IgG; цитокины — ИЛ-1β, ИЛ-8, ФНО-α, γ-ИФН, ИЛ-4 и ИЛ-10; уровень циркулирующих иммунных комплексов, тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), фагоцитарный индекс и фагоцитарную активность нейтрофилов.

Результаты. Иммунологическая реактивность у детей с хроническим гломерулонефритом характеризуется статистически значимым повышением Т-хелперов (на 36,2% и 41,9% при нефротической и смешанной форме), маркера апоптоза (на 50,5%, 51,7% и 65,4% соответственно у детей с нефротической, гематурической и смешанной формами), параметров гуморального иммунитета, уровня циркулирующих иммунных комплексов (в 2,4, 2,2 и 2,6 раза соответственно при нефротической, гематурической и смешанной формах, $p < 0,05$), провоспалительных цитокинов и снижением Т-киллеров, В-клеток и фагоцитарной активности. При этом степень выраженности изменений иммуноглобулинов оказалась выше при нефротической (IgA в 2,1 раза, IgM в 2,2 раза, IgG в 1,7 раза, $p < 0,05$) и смешанной формах (IgA в 2,0 раза, IgM в 1,8 раза, IgG в 1,6 раза, $p < 0,05$) хронического гломерулонефрита (ХГН). Уровень ФНО-α у детей с гематурической формой превышал контрольные значения в 3,9 раза ($p < 0,01$), с нефротической и смешанной формой — в 4,2 ($p < 0,01$) и 4,3 раза ($p < 0,01$) соответственно. Уровень ИЛ-1β и ИЛ-8 был выше при нефротической форме в 2,0 и 1,5 раза ($p < 0,05$), при гематурической — в 1,8 и 1,4 раза ($p < 0,05$), при смешанной — в 2,0 и 1,5 раза ($p < 0,05$) соответственно. Средний уровень ИФН-γ независимо от формы ХГН превышал контрольный в 1,8 раза ($p < 0,05$).

Заключение. У детей с ХГН отмечается дисбаланс иммунной системы. Следует отметить, что само наличие хронического воспаления сопровождается нарушением иммунологической реактивности. Полученные данные свидетельствуют о гиперчувствительности при ХГН.

Ключевые слова:

хронический гломерулонефрит, дети, иммунитет, фагоцитоз, цитокины

Оформление ссылки для цитирования статьи

Бегляров Р.О. Иммунологическая реактивность у детей с хроническим гломерулонефритом. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(1): 38-44. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-4

Для корреспонденции

Бегляров Рауф Орудж оглы, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней Азербайджанского медицинского университета
Адрес: AZ1022, Азербайджан, Баку, ул. Бакиханова, д. 23
E-mail: rbaylarov@mail.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 11.01.2018 г., принята к печати 05.03.2018 г.



IMMUNOLOGICAL REACTIVITY IN CHILDREN WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

R.O.Beglarov

Azerbaijan Medical University, 23 Bakikhanova str., Baku, AZ1022, Azerbaijan

Abstract

Purpose. The purpose is to study the state of immunological reactivity in children with chronic glomerulonephritis.

Patients and methods. 288 children with chronic glomerulonephritis were examined, of which boys accounted for 64.6%, girls — 35.4%. The mean age was 10.63 ± 3.88 years. Children are divided into 3 groups: Group I — 104 children with nephrotic form, Group II — 96 children with hematuric form, Group III — 88 children with mixed form. In the serum are identified: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16/56⁺, CD19⁺, CD95⁺ -subpopulations of lymphocytes; IgA, M, G; cytokines — IL-1 β , IL-8, TNF- α , IFN- α , IL-4 and IL-10; the level of circulating immune complexes, the test for the reduction of nitrous tetrazolium (HST test), the phagocytic index and the phagocytic activity of neutrophils.

Results. Immunological reactivity in children with chronic glomerulonephritis is characterized by a statistically significant increase in T-helpers (by 36.2% and 41.9% in nephrotic and mixed forms), apoptosis marker (by 50.5%, 51.7% and 65.4% respectively, in children with nephrotic, hematuric and mixed forms), parameters of humoral immunity, the level of circulating immune complexes (2.4, 2.2 and 2.6 times, respectively, in nephrotic, hematuric and mixed forms, $p < 0.05$), pro-inflammatory cytokines and decreased T-killers, B cells and phagocytic activity. At the same time, the degree of expression of immunoglobulin changes was higher with nephrotic (IgA 2.1 times, IgM 2.2 times, IgG 1.7 times, $p < 0.05$) and mixed forms (IgA 2.0 times, IgM 1.8 times, IgG 1.6 times, $p < 0.05$) with chronic glomerulonephritis. The level of TNF- α in children with a hematuric form exceeded the control ones by 3.9 times ($p < 0.01$), with the nephrotic and mixed form in 4.2 ($p < 0.01$) and 4.3 times ($p < 0.01$) respectively. The level of IL-1 β and IL-8 was higher in nephrotic form in 2.0 and 1.5 times ($p < 0.05$), with hematuric — in 1.8 and 1.4 times ($p < 0.05$), at mixed — in 2.0 and 1.5 times ($p < 0.05$) accordingly. The average level of IFN- γ , regardless of the form of CGN, exceeded the control level by 1.8 times ($p < 0.05$).

Conclusion. Children with chronic glomerulonephritis have an imbalance in the immune system. It should be noted that the very presence of chronic inflammation is accompanied by a violation of immunological reactivity. In children with chronic glomerulonephritis, hyperreactivity of immunity is noted.

Keywords:

chronic glomerulonephritis, children, immunity, phagocytosis, cytokines

For citation

Beglarov R.O. Immunological reactivity in children with chronic glomerulonephritis. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(1): 38-44. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-4

For correspondence

Rauf Baylarov, MD, PhD, associate professor of the department of propaedeutics of childhood diseases, Azerbaijan Medical University
Address: 23 Bakikhanova str., Baku, AZ1022, Azerbaijan
E-mail: rbaylarov@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 11.01.2018, accepted for publication 05.03.2018

Гломерулонефрит представляет собой иммунное воспаление в основном с начальным поражением клубочков и привлечением всех почечных структур в патологический процесс. В развитии гломерулонефрита одну из основных ролей играют сенсibilизация организма, расстройство иммунитета и иммунопатологические изменения почек. Иммунологический механизм вызывает воспаление и пролиферацию клубочковой ткани, что может привести к повреждению базальной мембраны, мезангиума или капиллярного эндотелия [1–3]. Установлено, что любое повреждение клеток паренхимы почек, в том числе компонентами протеинурии, приводит к продукции ими медиаторов воспаления [4–6].

В последние годы проявляется большой интерес к внутрипочечным межклеточным взаимоотношениям и их медиаторам при иммунном воспалении [7, 8].

Хронический гломерулонефрит (ХГН) возникает на фоне медленно прогрессирующего разрушения клубочков почки с прогрессирующей функциональной потерей почек. В некоторых случаях причиной является специфическое нападение на иммунную систему организма, но в большинстве случаев причина неизвестна. Обычно считается, что виновата еще не идентифицированная аномалия иммунной системы [9, 10].

Одним из перспективных направлений в этом смысле является изучение иммуновоспалительных механизмов поражения почек, в частности, определение роли провоспалительных и профиброгенных молекулярных медиаторов тканевого повреждения в процессах клеточной пролиферации и патогенезе фиброзно-склеротических изменений почечной ткани.

Цель исследования — изучение состояния иммунологической реактивности у детей с ХГН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 288 детей с ХГН. Мальчиков — 186 (64,6%), девочек — 102 (35,4%). Возраст детей варьировался от 5 до 16 лет (средний возраст — $10,63 \pm 3,88$ лет). По форме ХГН дети были разделены на 3 группы: 1-я группа — 104 (36,1%) ребенка с нефротической формой, 2-я группа — 96 (33,3%) детей с гематурической формой, 3-я группа — 88 (30,6%) детей со смешанной формой. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей того же возраста (средний возраст — $10,7 \pm 5,11$ лет).

Использована классификация гломерулонефрита Г. Н. Сперанского и соавт. (1966), с дополнениями М. С. Игнатовой и Ю. Е. Вельтищева (1989).

У всех обследованных детей был собран анамнез

настоящего заболевания. Учитывались сроки начала заболевания, начальные симптомы почечной патологии и данные о перенесенных заболеваниях.

Применены клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования (УЗИ).

Анализ показателей клеточного звена иммунитета ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16/56^+$, $CD19^+$, $CD95^+$) проводили методом проточной цитофлуориметрии на аппарате FACSCalibur фирмы Becton Dickinson (США) с помощью моноклональных антител фирм Becton Dickinson, Beckman Coulter (Франция). Концентрацию иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) и цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α , γ -ИФН, ИЛ-4, ИЛ-10) определяли методом иммуноферментного анализа с помощью соответствующих иммуноферментных тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля. При постановке теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-теста) активацию нейтрофилов определяли латексом, подсчитывали число клеток, которые образовали гранулы диформаза (Петров Р. В. и соавт., 1992). Фагоцитарный индекс (ФИ) рассчитывали как среднее количество частиц латекса, поглощенное одним фагоцитом, и фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) определяли по методу С. Г. Потаповой и соавт. (1977), используя частицы латекса в качестве фагоцитируемого объекта.

Статистическую обработку результатов осуществляли путем использования стандартных пакетов программы Statistica version 6.0 (США). Достоверность различий сравниваемых показателей определяли с помощью t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно анамнестическим данным, у 81 (28,1%) ребенка имела наследственная отягощенность по заболеваниям почек, у 107 (37,2%) пациентов отмечались частые ОРВИ, у 96 (33,3%) — хронические инфекционные очаги, у 54 (18,8%) — аллергические заболевания, у 37 (12,8%) — заболевания желудочно-кишечного тракта. При обследовании у 132 (45,8%) детей наблюдались отеки, у 120 (41,7%) — повышенное артериальное давление, у 83 (28,8%) детей — болевой синдром (головные, поясничные боли).

По данным УЗИ гиперэхогенность паренхимы определялась у 62 (21,5%), уплотнение почечной паренхимы — у 56 (19,4%), истончение паренхимы — у 49 (17,0%), увеличение объема почек — у 58 (20,1%), неровный контур почек — у 50 (17,4%) пациентов.

При сравнительном анализе показателей иммунитета у детей с различными формами ХГН в пери-

од ремиссии достоверные изменения в сравнении с контрольными показателями выявлены в основном в 1-й и 3-й группах больных (таблица). У детей с нефротической формой ХГН относительное количество Т-лимфоцитов в крови в среднем практически не отличалось от контрольных величин, в то время как при гематурической и смешанной форме их количество превышало контрольный показатель на 18,1 и 21,0% соответственно. Абсолютное число Т-лимфоцитов во всех группах было выше контрольных в среднем на 12,8, 5,6 и 16,0% соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах. В период ремиссии у детей с нефротической формой ХГН отмечалось достоверное увеличение относительного количества Т-хелперов ($p < 0,05$), а также относительного и абсолютно-го повышения фактора апоптоза — $CD95^+$ ($p < 0,05$). Следует отметить, что повышение относительного и абсолютного количества $CD95^+$ -клеток выявлено

и у детей с гематурической и смешанной формами ХГН ($p < 0,05$). У детей со всеми формами ХГН выявлено статически значимое снижение относительного и абсолютного количества Т-киллеров ($p < 0,05$) и относительного количества В-клеток ($p < 0,05$).

У детей с гематурической и смешанной формами ХГН, в отличие от нефротической формы, выявлялось повышение Т-лимфоцитов, но оно не было статистически значимым.

Соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров (иммунорегуляторный индекс) у детей с нефротической ХГН в среднем составило $1,24 \pm 0,31$, а при смешанной форме — $1,38 \pm 0,35$, что было выше контрольного ($1,07 \pm 0,22$) на 15,9% и 30,0% ($p < 0,05$) соответственно. При гематурической ХГН иммунорегуляторный индекс составил $0,99 \pm 0,24$.

При исследовании изменений показателей гуморального иммунитета выявлено их повышение.

Таблица 1. Показатели иммунитета у детей с хроническим гломерулонефритом в период ремиссии
Table 1. Immune parameters in children with chronic glomerulonephritis during remission

Показатель, единица измерения		1-я группа (n = 104)	2-я группа (n = 96)	3-я группа (n = 88)	Контрольная группа (n = 30)
CD3 ⁺	%	55,18 ± 3,47	67,42 ± 2,55	69,10 ± 1,44	57,10 ± 1,64
	10 ⁹ /л	1,41 ± 0,28	1,32 ± 0,32	1,45 ± 0,40	1,25 ± 0,11
CD4 ⁺	%	43,27 ± 2,78*	33,74 ± 4,08	45,06 ± 2,15*	31,76 ± 1,16
	10 ⁹ /л	0,58 ± 0,11	0,53 ± 0,12	0,63 ± 0,17	0,50 ± 0,06
CD8 ⁺	%	35,04 ± 3,16	33,63 ± 3,74	32,08 ± 2,66	29,0 ± 1,14
	10 ⁹ /л	0,51 ± 0,14	0,49 ± 0,12	0,53 ± 0,10	0,44 ± 0,13
CD16/56 ⁺	%	13,88 ± 2,67*	11,48 ± 1,70*	10,16 ± 1,43*	18,74 ± 1,15
	10 ⁹ /л	0,21 ± 0,06*	0,19 ± 0,05*	0,16 ± 0,06*	0,38 ± 0,07
CD19 ⁺	%	8,32 ± 2,72*	8,10 ± 2,69*	8,16 ± 1,46*	12,26 ± 0,80
	10 ⁹ /л	0,30 ± 0,10	0,30 ± 0,09	0,28 ± 0,07	0,32 ± 0,08
CD95 ⁺	%	6,17 ± 1,35*	6,22 ± 1,18*	6,78 ± 1,07*	4,10 ± 0,82
	10 ⁹ /л	0,25 ± 0,08*	0,22 ± 0,06*	0,30 ± 0,09*	0,14 ± 0,04
IgA	г/л	2,28 ± 0,71*	1,52 ± 0,33*	2,16 ± 0,46*	1,10 ± 0,42
IgG	г/л	17,73 ± 2,50*	12,57 ± 1,64	17,02 ± 1,68*	10,46 ± 1,17
IgM	г/л	3,02 ± 1,0*	1,47 ± 0,40	2,55 ± 0,44*	1,38 ± 0,44
ЦИК	усл. ед.	54,37 ± 6,11*	49,26 ± 2,88*	58,31 ± 2,06*	22,24 ± 1,46
НСТ-тест спонт.	%	13,14 ± 2,47	13,89 ± 2,11	12,18 ± 2,47*	15,68 ± 1,66
ФАН	%	58,46 ± 4,11	60,03 ± 2,77	57,44 ± 1,90	62,22 ± 2,15
ФИ	—	8,97 ± 1,78	9,20 ± 0,68	8,90 ± 0,82	10,58 ± 1,10

*Статистическая достоверность различий показателей с контрольной группой ($p < 0,05$).

*Statistical validity of differences between indicators and the control group ($p < 0.05$).

Сравнительный анализ с контрольными величинами показал достоверное повышение IgA, IgG и IgM ($p < 0,05$) в основном у детей с нефротической и смешанной ХГН. Наблюдаемое повышение иммуноглобулинов у детей с гематурической формой ХГН не было статистически значимым, за исключением IgA.

Содержание ЦИК в период ремиссии у детей с ХГН было достоверно выше контрольных ($p < 0,05$), особенно выраженным оно было при смешанной и нефротической формах ХГН.

Оценка функциональной активности нейтрофилов показала снижение значения НСТ-теста при всех формах ХГН, но у детей со смешанной формой ХГН снижение спонтанного НСТ-теста носило статистически значимый характер ($p < 0,05$). Показатели ФАН и ФИ также были снижены, причем более выраженное снижение отмечалось при смешанной ХГН, соответственно на 7,7 и 15,9% относительно контроля. Изменения показателей и цитокинового статуса показаны на рисунке.

Выявлено значительное повышение ФНО- α у всех групп детей с ХГН. У пациентов с гематурической формой ХГН содержание этого цитокина в сыворотке превышало контрольные значения в 3,9 раза ($p < 0,01$), с нефротической и смешанной формой — в 4,2 ($p < 0,01$) и 4,3 раза ($p < 0,01$) соответственно. Уровень ИЛ-1 β и ИЛ-8 относительно контрольных величин был выше при нефротической форме в 2,0 и 1,5 раза ($p < 0,05$), при гематурической — в 1,8 и 1,4 раза ($p < 0,05$), при смешанной — в 2,0 и 1,5 раза ($p < 0,05$) соответственно. Сравнительная оценка уровня ИФН- γ показала, что у детей с ХГН независимо от формы заболевания величина этого цитокина превышала контрольный показатель в 1,8 раза ($p < 0,05$). Как видно из представленного рисунка, концентрации ИЛ-4 и ИЛ-10 при ХГН также были повышены, но в сравнении с контрольными величинами статистически значимых различий не отмечено.

Таким образом, у детей с ХГН в период ремиссии оценка показателей иммунологической реактивности

свидетельствует о дисбалансе иммунной системы, который проявлялся достоверным повышением Т-хелперов (CD4 $^{+}$) и маркера апоптоза (CD95 $^{+}$), параметров гуморального иммунитета, цитокинового статуса, ЦИК и снижением Т-киллеров, В-клеток и фагоцитарной активности.

У детей с ХГН отмечалась гиперреактивность иммунитета, на что указывало повышенное относительное и абсолютное количество Т-хелперов, которое особенно было выражено при нефротической и смешанной форме. У детей с нефротической и смешанной формой относительное количество CD4 $^{+}$ -лимфоцитов было выше контрольного в 1,4 раза ($p < 0,05$) соответственно.

Установлено, что Т-хелперы устанавливают связь между клеточным и гуморальным иммунитетом, для чего продуцируют специфические интерлейкины, в том числе ИЛ-4 и ИЛ-10, без которых деятельность гуморального иммунитета невозможна [11]. У обследованных нами детей эти цитокины превышали контрольные показатели. При сравнении с контрольными величинами у пациентов с нефротической, гематурической и смешанной формами ХГН концентрация ИЛ-4 была выше в 1,2, 1,3 и 1,2 раза, а ИЛ-10 — в 1,3 раза соответственно.

С количеством Т-хелперов было связано повышение иммунорегуляторного индекса. При нефротической и смешанной форме ХГН наблюдалось относительное повышение хелперно-супрессорного индекса, причем у детей со смешанной формой ХГН увеличение было статистически значимым ($p < 0,05$), в то время как при гематурической форме этот показатель практически не отличался от контрольного.

Известно, что в ответ на инфекцию активируются защитные иммунные механизмы, иммунные клетки продуцируют антитела, которые, связываясь с антигеном, образуют ЦИК, оседающие на клубочковой мембране и поражающие ее, что в результате способствует повышению проницаемости и развитию воспаления [7, 11]. При ХГН отмечалось существенное повышение содержания ЦИК: при нефротиче-

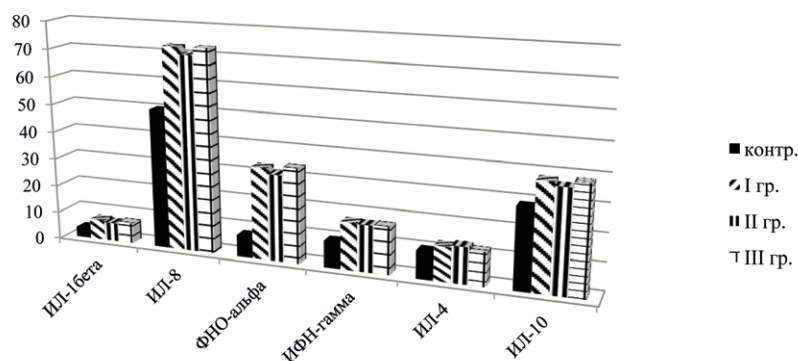


Рисунок. Доза бета-лактамаз-продуцирующих штаммов микроорганизмов.

Figure. Dose of beta-lactamase producing strains of microorganisms.

ской форме ХГН уровень ЦИК превышал контрольный в 2,4 раза ($p < 0,05$), при смешанной — в 2,6 раза ($p < 0,05$) и при гематурической — в 2,2 раза ($p < 0,05$).

У обследованных детей с различными формами ХГН отмечалось повышение содержания иммуноглобулинов, которые, по-видимому, также осаждались на мембране клубочков. При этом существенное увеличение количества IgA относительно контрольной величины наблюдалось у пациентов с нефротической и смешанной ХГН, соответственно в 2,1 и 2,0 раза ($p < 0,05$) и IgM — в 2,2 и 1,8 раза ($p < 0,05$) соответственно. Существенные различия концентраций IgG в крови относительно контрольной также встречались при нефротической и смешанной формах, соответственно в 1,7 и 1,6 раза ($p < 0,05$). Наши исследования подтвердили тот факт, что степень выраженности изменений иммуноглобулинов связана с формой ХГН.

Снижение НСТ-теста, ФАН и ФИ указывало на хронический воспалительный процесс. На это также указывало повышение провоспалительных цитокинов, которые, как известно, играют значимую роль в иммунологической реактивности и развитии иммунного ответа. Регуляторные цитокины ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-8 стимулируют развитие воспалительной реакции. Среди цитокинов важным медиатором воспаления является ИЛ-1, обладающий сильной биологической активностью и стимулирующий функции почти всех клеток, которые принимают участие в защитных реакциях [7, 11].

Список литературы

1. Кальметьева Л. Р. Особенности иммунологической реактивности и кинетики клеточного цикла клеток периферической крови при хронических гломерулонефритах у детей. Медицинский вестник Башкортостана. 2011;6 (1):74–78.
2. Сенаторова А. С., Лупальцова О. С., Колибаева Т. Ф., Морозова О. О. Анализ иммунной реактивности у детей с заболеваниями почек. Научный медицинский вестник Югры. 2014; (1–2):172–174.
3. Kouri AM, Andreoli SP. Clinical presentation and outcome of pediatric ANCA-associated glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2017 Mar;32 (3):449–455. DOI: 10.1007/s00467–016–3490–6
4. Иллек Я. Ю., Зайцева Г. А., Тарасова Е. Ю., Бузакова О. С., Гайнанова А. М. Показатели системного иммунитета у детей с острым и хроническим гломерулонефритом в разные периоды заболеваний. Вятский медицинский вестник. 2009; (2–4):66–68.
5. Brodsky SV, Nadasdy T. Infection-related glomerulonephritis. *Contrib Nephrol*. 2011;169:153–60. DOI: 10.1159/000313950
6. Eison TM, Ault BH, Jones DP, Chesney RW, Wyatt RJ. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol*. 2011 Feb;26 (2):165–80. DOI: 10.1007/s00467–010–1554–6

Немаловажную роль в иммунологической реактивности играет ИФН- γ , уровень которого, согласно полученным данным, был повышен. При этом его повышение отмечалось не только у пациентов, имеющих инфекционные очаги, подтверждая, что ИФН реагирует на воздействие не только инфекционных, но и неинфекционных агентов [11].

Полученные нами результаты сопоставимы с данными литературы [4, 12].

Как видим, у детей с ХГН отмечается дисбаланс иммунной системы. Следует отметить, что само наличие хронического воспаления сопровождается нарушением иммунологической реактивности. Полученные нами данные свидетельствуют о гиперчувствительности при ХГН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунологическая реактивность у детей с ХГН характеризуется статистически значимым повышением Т-хелперов, маркера апоптоза, параметров гуморального иммунитета, уровня ЦИК, провоспалительных цитокинов и снижением Т-киллеров, В-клеток и фагоцитарной активности. При этом степень выраженности изменений иммуноглобулинов была выше при нефротической и смешанной форме ХГН. У детей с ХГН отмечается гиперреактивность иммунитета.

7. Головина Н. И., Маргунов М. В. Иммунопатологические механизмы развития гломерулонефрита. Молодой ученый. 2015; (18):46–53.
8. Usui J, Kobayashi M, Ebihara I, Koyama A, Yamagata K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated glomerulonephritis on the decline: decreased incidence since the 1990s. *Clin Exp Nephrol*. 2011 Feb;15 (1):184–6. DOI: 10.1007/s10157–010–0369-x
9. Nadasdy T, Hebert LA. Infection-related glomerulonephritis: understanding mechanisms. *Semin Nephrol*. 2011 Jul;31 (4):369–75. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2011.06.008
10. Nast CC. Infection-related glomerulonephritis: changing demographics and outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012 Mar;19 (2):68–75. DOI: 10.1053/j.ackd.2012.02.014
11. Rabson A, Roitt IM, Delves PJ. Really essential medical immunology. Second edition. Oxford, UK: Published by Blackwell Publishing Ltd., 2005, 220 p.
12. Жизневская И. И., Хмелевская И. Г. Особенности цитокинового профиля при гломерулопатиях у детей. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2013; (1):62–66.

References

1. Kalmetyeva LR. Features of immunological responsiveness and cellular cycle kinetics in peripheral blood in children with chronic glomerulonephritis. *Bashkortostan Medical Journal*. 2011;6 (1):74–78. (In Russian).
2. Senatorova AS, Lupaltsova OS, Kolibaeva TF, Morozova OO. Analysis of the immune reactivity in children with kidney diseases. *Nauchnyi meditsinskii vestnik Yugry*. 2014; (1–2):172–174. (In Russian).
3. Kouri AM, Andreoli SP. Clinical presentation and outcome of pediatric ANCA-associated glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2017 Mar;32 (3):449–455. DOI: 10.1007/s00467–016–3490–6
4. Illek YaYu, Zaitseva GA, Tarasova EYu, Buzakova OS, Gainanova AM. Pokazateli sistemnogo immuniteta u detei s ostrym i khronicheskim glomerulonefritom v raznye periody zabolevanii. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2009; (2–4):66–68. (In Russian).
5. Brodsky SV, Nadasdy T. Infection-related glomerulonephritis. *Contrib Nephrol*. 2011;169:153–60. DOI: 10.1159/000313950
6. Eison TM, Ault BH, Jones DP, Chesney RW, Wyatt RJ. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol*. 2011 Feb;26 (2):165–80. DOI: 10.1007/s00467–010–1554–6
7. Golovina N.I., Margunov M.V. Immunopatologicheskie mekhanizmy razvitiya glomerulonefrita. *Molodoi uchenyi*. 2015; (18):46–53. (In Russian).
8. Usui J, Kobayashi M, Ebihara I, Koyama A, Yamagata K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated glomerulonephritis on the decline: decreased incidence since the 1990s. *Clin Exp Nephrol*. 2011 Feb;15 (1):184–6. DOI: 10.1007/s10157–010–0369-x
9. Nadasdy T, Hebert LA. Infection-related glomerulonephritis: understanding mechanisms. *Semin Nephrol*. 2011 Jul;31 (4):369–75. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2011.06.008
10. Nast CC. Infection-related glomerulonephritis: changing demographics and outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012 Mar;19 (2):68–75. DOI: 10.1053/j.ackd.2012.02.014
11. Rabson A, Roitt IM, Delves PJ. Really essential medical immunology. Second edition. Oxford, UK: Published by Blackwell Publishing Ltd., 2005, 220 p.
12. Zhiznevskaya II, Khmelevskaya IG. Peculiarities of the cytokine profile in glomerulopathy in children. *Kursk scientific and practical bulletin «Man and his health»*. 2013; (1):62–66. (In Russian).

Информация об авторе:

Бегляров Рауф Орудж оглы, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней Азербайджанского медицинского университета

Information about author:

Rauf Baylarov, MD, PhD, associate professor of the department of propaedeutics of childhood diseases, Azerbaijan Medical University



РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В РАЗВИТИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Е.Е.Жильцова, Л.Р.Чахоян

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова», 390026, Российская Федерация, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

Резюме

В основе развития atopического дерматита (АтД) лежит комплексное взаимодействие между генетическими нарушениями, факторами окружающей среды, дефицитом кожного барьера и иммунологическими расстройствами. Ввиду важности иммунологических нарушений в этиопатогенезе АтД, изучение данных показателей у пациентов с АтД является необходимым аспектом для оценки тяжести течения, прогноза осложнений и рецидивирования.

Цель исследования. Комплексная оценка клинико-иммунологических показателей у подростков, больных АтД.

Материалы и методы. В работе проводилось обследование 28 пациентов с АтД в возрасте от 12 до 16 лет, с длительностью заболевания от 10 до 15 лет, которое включало в себя анализ жалоб и анамнестических данных, оценку тяжести заболевания по шкале SCORAD, общеклинические и иммунологические исследования. Определяли особенности клеточного и гуморального звеньев иммунитета в стадии рецидива. Также исследовались основные показатели фагоцитарной активности нейтрофилов крови.

Результаты. При анализе анамнестических данных пациентов был выявлен отягощенный анамнез по заболеваниям, связанным с atopией, у 16 (57,1%) из 28 подростков (АтД, бронхиальная астма у родственников первой и второй линии родства). При оценке тяжести заболевания по шкале SCORAD преобладали пациенты со среднетяжелым течением АтД — 19 (67,9%) человек, средний балл оценки степени тяжести АтД составил $29,3 \pm 1,25$. Проведенное иммунологическое обследование с оценкой клеточного и гуморального звеньев иммунитета показало значимые изменения иммунологической реактивности у пациентов с АтД. Со стороны клеточного звена иммунитета необходимо отметить явное снижение показателей $CD3^+$ и $CD8^+$, а также повышение субпопуляции Т-лимфоцитов — $CD4^+$ и В-лимфоцитов — $CD20^+$ у большинства пациентов по сравнению с нормальными показателями, характерными для данной возрастной группы. По сравнению со здоровыми подростками отмечались высокие показатели ИРИ и NK-клеток ($CD16^+$). У всех пациентов отмечалось повышение иммуноглобулинов М и G, высокое содержание иммуноглобулина Е. Установлено формирование вторичного иммунодефицитного состояния, проявляющегося снижением фагоцитарной активности лейкоцитов и незавершенным фагоцитозом, что является фактором, предрасполагающим к развитию пиодермии.

Заключение. Изменения иммунного статуса у больных АтД выражаются дисбалансом популяции Т-лимфоцитов, повышением различных классов иммуноглобулинов и значительным угнетением практически всех показателей функциональной активности нейтрофилов крови.

Ключевые слова:

пациенты, подростки, atopический дерматит, иммунный статус, гуморальный иммунитет, atopические состояния

Оформление ссылки для цитирования статьи

Жильцова Е.Е., Чахоян Л.Р. Роль иммунологических нарушений в развитии atopического дерматита. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(1): 45-51. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-5

Для корреспонденции

Жильцова Елена Егоровна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова»

Адрес: 390026, Российская Федерация, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9. E-mail: elen_egorovna@mail.ru.

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9406-6841>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 03.02.2018 г., принята к печати 05.03.2018 г.



THE ROLE OF IMMUNOLOGICAL DISORDERS IN THE DEVELOPMENT OF ATOPIC DERMATITIS

E.E.Zhiltsova, L.P.Chakhoyan

Ryazan State Medical University, 9 Vysokovol'naya str., Ryazan 390026, Russian Federation

Abstract

The basis for the development of atopic dermatitis (AtD) is a complex interaction between genetic disorders, environmental factors, lack of the skin barrier and immunological disorders. In view of the importance of immunological disorders in the etiopathogenesis of atopic dermatitis, the study of these parameters in patients with AtD is a necessary aspect to assess the severity of the course, prognosis of complications and recurrence.

Purpose. Comprehensive assessment of clinical and immunological parameters in adolescents with atopic dermatitis.

Materials and methods. The study included examination of 28 patients with atopic dermatitis aged from 12 to 16 years, with disease duration from 10 to 15 years, which included analysis of complaints and anamnesis data, evaluation of disease severity on the SCORAD scale, General clinical and immunological studies. The peculiarities of cellular and humoral immunity in the relapse stage were determined. The main indicators of phagocytic activity of blood neutrophils were also investigated.

Results. In the analysis of anamnestic data of patients, a history of diseases associated with atopia in 16 (57.1%) of 28 adolescents (AtD, bronchial asthma in relatives of the first and second line of kinship) was revealed. When assessing the disease severity on a scale of SCORAD, prevailed patients with moderate to severe atopic dermatitis over — 19 (67,9%) patients, the average score of the assessment of the severity of AtD amounted to 29.3 ± 1.25 . The conducted immunological examination with assessment of cellular and humoral immunity showed significant changes in immunological reactivity in patients with AtD. On the part of the cellular immunity level it is necessary to note a clear decrease in CD3⁺ and CD8⁺, as well as an increase in the subpopulation of T-lymphocytes — CD4⁺ and b-lymphocytes — CD20⁺ in most patients compared to normal indicators characteristic of this age group. Compared to healthy adolescents, there were high rates of IRA and NK cells (CD16⁺). In all patients there was an increase in immunoglobulin M and G, a high content of immunoglobulin E. The formation of secondary immunodeficiency, manifested by a decrease in phagocytic activity of leukocytes and incomplete phagocytosis, which is a factor predisposing to the development of pyoderma.

Conclusion. Changes in immune status in patients with AtD are expressed by imbalance of population Of T-lymphocytes, increase of various classes of immunoglobulins and considerable oppression of practically all indicators of functional activity of neutrophils of blood.

Keywords:

patients, adolescents, atopic dermatitis, immune status, humoral immunity, atopic conditions

For citation

Zhiltsova E.E., Chakhoyan L.P. The role of immunological disorders in the development of atopic dermatitis. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(1): 45-51. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-5

For correspondence

Elena E. Zhiltsova, MD, PhD, DSc, associate professor, head of the department of dermatovenereology, Ryazan State Medical University
Address: 9 Vysokovol'naya str., Ryazan 390026, Russian Federation. E-mail: elen_egorovna@mail.ru
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9406-6841>

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 03.02.2018, accepted for publication 05.03.2018

Атопический дерматит (АтД) — хроническое воспалительное заболевание кожи, которое затрагивает более 20% населения развитых стран всего земного шара [1]. Болезнь характеризуется рецидивирующим течением, сопровождается высыпаниями и хроническим трудноразрешимым зудом, что приводит к нарушению качества жизни пациентов [1–3]. Начало АтД происходит прежде всего в детстве, его распространенность у детей составляет от 15 до 25% [4]. Около 70% пациентов к подростковому периоду не имеют клинических проявлений заболевания, однако сухость кожных покровов отмечается у них на протяжении всей жизни. Многочисленные исследования последних десятилетий уточнили основные компоненты этиопатогенеза АтД. По данным различных авторов, в основе развития заболевания лежит комплексное взаимодействие между наследственной предрасположенностью к развитию АтД, дефицитом кожного барьера, иммунологическими расстройствами и, возможно, аутоиммунными механизмами [4–9].

Исследования показывают, что АтД — это полигенное заболевание, причем за развитие аллергического воспаления отвечает около 40 генов, расположенных на нескольких хромосомах [1, 5, 10]. Чаще всего аллергическая настроенность передается по материнской линии, риск развития АтД у ребенка увеличивается в 1,5 раза при наличии АтД у матери [1, 2], однако для активации наследственной предрасположенности требуется воздействие ряда внешних факторов. Определенную роль играют: поздний гестоз беременности, курение и употребление алкоголя матерью во время беременности, инфекционные заболевания у матери во время беременности [2, 3]. Важную роль в развитии АтД у детей играет патология желудочно-кишечного тракта.

При АтД происходят наследственно обусловленные мутации в гене *CARD11*, приводящие к образованию измененного белка [2, 3, 10, 11]. Эти изменения определяют дисбаланс Т-лимфоцитов: гиперактивность Т-хелперов, имеющих тенденцию дифференцироваться при антигенном раздражении больше в сторону Т-хелперов второго типа, которые в итоге приводят к одному из основных признаков атопии — гиперпродукции IgE-антител. Также эти нарушения приводят к иммуносупрессии и рецидивирующим инфекциям, которые распространены у пациентов с *CARD11*-ассоциированным атопическим дерматитом [1, 3, 6, 12]. Сочетание наследственных и экзогенных факторов в большинстве случаев приводят к развитию АтД, причем могут быть задействованы несколько общих генетических вариаций, каждая из которых представляет

собой лишь небольшое количество риска развития АтД. Самая сильная из этих ассоциаций связана с геном *FLG*, который изменяется у 20–30% больных АтД по сравнению с 8–10% населения в целом. Ген *FLG* дает инструкции для создания белка, называемого профилаггрином. Протеины, полученные из профилаггрина, помогают создать барьер для сохранения влажности кожи и предотвращения проникновения посторонних веществ, включая аллергены, токсины и бактерии. Эти белки также являются частью «естественного увлажняющего фактора» кожи, который помогает поддерживать гидратацию эпидермиса [5, 13, 14]. Нарушение барьерной функции кожи способствует развитию аллергических расстройств, включая АтД.

По данным литературы, за последние несколько лет предполагается, что воспаление кожи у больных с АтД под воздействием цитокинов и хемокинов, вырабатываемых Т-лимфоцитами, развивается при непосредственном участии нарушенного эпидермального барьера и влияния IgE. Ввиду важности иммунологических нарушений в этиопатогенезе АтД, изучение данных показателей у пациентов с АтД является необходимым аспектом для оценки тяжести течения, прогноза рецидивирования и осложнений.

Цель исследования — комплексная оценка клинико-иммунологических показателей у подростков, больных АтД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 28 пациентов с диагнозом АтД (16 девочек и 12 мальчиков) в возрасте от 12 до 16 лет (средний возраст $14 \pm 1,33$ лет) с длительностью заболевания от 10 до 15 лет (средняя продолжительность $11,64 \pm 0,68$). Всем пациентам проводилось комплексное обследование, которое включало в себя анализ жалоб и анамнестических данных, оценку тяжести заболевания по шкале SCORAD [2], общеклинические и иммунологические исследования.

Согласно балльной системе оценки тяжести АтД, у наблюдаемых пациентов была определена:

- легкая степень АтД — до 20 баллов (обострение 1–2 раза в год, длительная ремиссия, хороший ответ на терапию);

- среднетяжелая степень АтД — 20–40 баллов (обострение 3–4 раза в год, ремиссия не более 4 мес, невыраженный ответ на терапию).

Исследование иммунного статуса проводили в фазе рецидива заболевания. Содержание Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов (ЕАС-РОК) определяли с помощью реакции спонтанного и комплементар-

ного розеткообразования, результаты выражали в абсолютных цифрах. Количество субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), зрелых В-лимфоцитов (CD20⁺), NK-клеток (CD16⁺) определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами. Содержание в сыворотке крови иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG было определено путем радиальной иммунодиффузии в геле, IgE — иммуноферментным анализом; концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — преципитацией полиэтиленгликолем. Исследовались основные показатели фагоцитарной активности нейтрофилов крови (процент фагоцитоза, фагоцитарное число, количество активных фагоцитов, абсолютный показатель фагоцитоза). Результаты исследования показателей иммунологической реактивности у подростков с АтД сравнивали с данными, полученными у 30 практически здоровых лиц того же возраста (контрольная группа).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 28 подростков. Пациенты имели длительность заболевания от 10 до 15 лет, начало заболевания в возрасте до 1 года отметили 17 (60,7%) пациентов, от 1 года до 2 лет — 11 (29,3%) больных. Все пациенты предъявляли жалобы на высыпания и сильный зуд.

При анализе анамнестических данных был выявлен отягощенный анамнез у 16 (57,1%) подростков (АтД, бронхиальная астма у родственников первой и второй линии родства). При оценке тяжести заболевания по шкале SCORAD среди пациентов, находящихся под наблюдением, определен с легкой степенью тяжести АтД у 9 (32,1%) человек и средне-тяжелой — 19 (67,9%), исходя из степени тяжести заболевания пациенты были разделены на 2 груп-

пы, 3-ю группу (контроль) составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Распределение наблюдаемых пациентов по группам в зависимости от тяжести течения представлено в таблице 1.

У пациентов с легкой степенью тяжести АтД средний балл оценки степени тяжести составил $13,1 \pm 0,89$, что соответствует умеренным высыпаниям на коже в виде участков лихенификации в области локтевых сгибов, лучезапястных суставов, подколенных ямок. У 4 (14,3%) пациенток женского пола отмечалось преимущественное поражение кожи лица с эритематозными высыпаниями и умеренным шелушением. Умеренное количество экскориаций отмечалось у всех пациентов. Рецидивы у этих пациентов отмечались не более 2 раз в год, преимущественно в осенний и весенний периоды. У 5 (17,9%) пациентов имелся отягощенный наследственный анамнез по АтД. Инфекционные осложнения в виде пиококковой инфекции кожных покровов встречались достаточно редко.

У 19 пациентов средний балл оценки степени тяжести АтД составил $29,3 \pm 1,25$, что соответствовало высыпаниям на коже в виде участков лихенификации в области локтевых сгибов, лучезапястных суставов, подколенных ямок, задней поверхности шеи; эритемы в области предплечий и лица. Множественные экскориации отмечались у всех пациентов со средней степенью тяжести АтД. Рецидивы у данных пациентов отмечались не более 4 раз в год, преимущественно в осенне-зимний и весенний периоды. У 11 (39,3%) пациентов имелся отягощенный наследственный анамнез по АтД и бронхиальной астме. Инфекционные осложнения в виде пиококковой инфекции кожных покровов встречались достаточно часто, не менее одного раза в год у 9 (32,14%) пациентов.

Таблица 1. Распределение пациентов с atopическим дерматитом по полу в зависимости от тяжести течения
Table 1. Distribution of patients with ATD by sex depending on the severity of the course

	Основная группа		Контрольная группа (n = 30)
	Легкое течение (n = 9)	Среднетяжелое течение (n = 19)	
Средний возраст больных, лет	$13 \pm 0,67$	$11 \pm 0,17$	$12 \pm 1,3$
Средняя продолжительность болезни, лет	$12,6 \pm 0,66$	$11,3 \pm 0,16$	$12,3 \pm 1,2$
Распределение по полу:			
девочки, абс. (%)	6 (66,7)	10 (52,6)	17 (56,7)
мальчики, абс. (%)	3 (33,3)	9 (47,4)	13 (43,3)
Средние значения SCORAD	$13,1 \pm 0,89$	$29,3 \pm 1,25$	—
Отягощенная наследственность, абс. (%)	5 (17,9)	11 (39,3)	—

Всем пациентам было проведено иммунологическое обследование с оценкой клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Результаты исследования показывают значимые изменения иммунологической реактивности у пациентов с АтД.

Иммунологические показатели наблюдаемых пациентов и группы здоровых подростков представлены в таблице 2.

Со стороны клеточного звена иммунитета необходимо отметить явное снижение показателей $CD3^+$ и $CD8^+$, а также повышение субпопуляции Т-лимфоцитов — $CD4^+$ и В-лимфоцитов — $CD20^+$ у большинства пациентов, по сравнению с нормальными показателями, характерными для соответствующей возрастной группы.

Данные изменения со стороны иммунной системы могут быть связаны с генетически детерминированной способностью у пациентов с АтД к активизации Т-зависимого В-клеточного ответа с преобладанием контроля со стороны Th2-лимфоцитов. Полученные нами данные не противоречат исследованиям отечественных и зарубежных дерматологов и иммунологов.

У всех пациентов отмечалось повышение IgM и IgG, высокое содержание IgE. Повышенный синтез IgE является одним из ведущих патогенетических звеньев механизма развития клинических проявлений при АтД. IgE-антитела играют многофункциональную роль в развитии аллергического

воспаления (дегрануляции тучных клеток и базофилов, активации макрофагов и моноцитов, стимуляции Th2-лимфоцитов). Th2-клетки инициируют IgE-ответ и обуславливают повышение эозинофилов периферической крови. Но роль Th2-лимфоцитов и, по данным других авторов, Th22-лимфоцитов, заключается не только в развитии аллергического воспаления у пациентов с АтД, но и, с учетом современных представлений об этиопатогенезе АтД, под влиянием этих иммунокомпетентных клеток на эпидермис происходит нарушение дифференцировки кератиноцитов, подавление синтеза структурных белков и антимикробных пептидов. Данные изменения ведут к нарушению барьерной функции кожи, развитию ксероза, снижению бактерицидной функции кожи и, следовательно, способствуют рецидивам АтД и возможному развитию пиодермий.

Также по сравнению со здоровыми подростками отмечались высокие показатели ИРИ и NK-клеток ($CD16^+$). Увеличение количества естественных киллеров при АтД является закономерным в связи с длительно существующим воспалением при данном дерматозе. У пациентов в стадии обострения установлено формирование вторичного иммунодефицитного состояния, проявляющегося снижением фагоцитарной активности лейкоцитов и незавершенным фагоцитозом. Полученные данные согласуются с другими исследованиями.

Таблица 2. Иммунологические показатели у больных atopическим дерматитом
Table 2. Immunological parameters in patients with atopic dermatitis

Показатель	Здоровые дети, n = 30 M ± m	Пациенты с АтД, n = 28 M ± m	p
CD3 ⁺	1523 ± 87	1379 ± 91	>0,05
CD4 ⁺	884 ± 32	994 ± 38	<0,05
CD8 ⁺	612 ± 54	376 ± 27	<0,01
CD20 ⁺	309 ± 29	383 ± 29	<0,05
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,69 ± 0,11	2,68 ± 0,12	<0,001
CD16, %	11,4 ± 1,6	16,1 ± 0,9	<0,01
IgA, г/л	2,01 ± 0,19	2,2 ± 0,17	>0,05
IgM, г/л	1,32 ± 0,11	1,91 ± 0,21	<0,01
IgG, г/л	10,4 ± 0,43	12,6 ± 0,24	<0,05
IgE, МЕ/мл	85 ± 32	770 ± 81	<0,001
Процент фагоцитоза	71,0 ± 3,2	56,5 ± 3,28	<0,05
Фагоцитарное число	7,8 ± 0,3	6,1 ± 0,4	<0,01
Количество активных фагоцитов	2,7 ± 0,2	1,54 ± 0,31	<0,05

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, этиопатогенез АтД является многофакторным и опосредован результатом сложного взаимодействия между генетическими и экзогенными компонентами. Изменения иммунного статуса подростков с АтД проявляются уменьшением количества Т-супрессоров, увеличением Т-хелпе-

ров, повышением количества В-лимфоцитов, ИРИ, концентрации в сыворотке IgM, IgG, IgE.

Механизмы нарушения иммунного гомеостаза у больных АтД в фазе рецидива связаны с количественным и качественным изменениями иммунокомпетентных клеток, нарушениями их взаимодействия и угнетением функциональной активности фагоцитов крови.

Список литературы

1. Альбанова В. И., Пампура А. Н. Атопический дерматит: учебное пособие. М.: Геотар-Медиа, 2014, 128 с.
2. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016, 768 с.
3. Киндеева Е. Т., Варламов Е. Е., Пампура А. Н. Функциональное состояние кожного барьера у детей с атопическим дерматитом. Российский аллергологический журнал. 2013;1:52–7.
4. Тамразова О. Б., Стадникова А. С. Новые представления об этиопатогенезе атопического дерматита и тактике ведения больных. Consilium Medicum. Педиатрия. 2015;1:64–9.
5. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, et al. The World Allergy Organization White Book on Allergy (Update. 2013).
6. Аллергология и иммунология. Под ред. Баранова А. А., Хаитова Р. Ф. 2-е изд., испр. и доп. М.: Союз педиатров России, 2010, 248 с.
7. Reitamo S, Luger T, Steinhoff M. Textbook of atopic dermatitis. Informa, 2008, 569 p.
8. Rahman S, Collins M, Williams CM. The pathology and immunology of atopic dermatitis. Inflamm Allergy Drug Targets. 2011 Dec;10 (6):486–96. DOI: 10.2174/187152811798104935
9. Leyvraz C, Charles RP, Rubera I, Guitard M, Rotman S, Breiden B, et al. The epidermal barrier function is dependent on the ser-

- ine protease CAP1/Prss8. J Cell Biol. 2005 Aug 1;170 (3):487–96. DOI: 10.1083/jcb.200501038
10. Paternoster L, Standl M, Waage J, Baurecht H, Hotze M, Strachan DP, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. Nat Genet. 2015 Dec;47 (12):1449–1456. DOI: 10.1038/ng.3424
11. Кениксфест Ю. В., Кунгуров Н. В., Кохан М. М. Взаимосвязь клинических проявлений и иммунологических параметров при различных типах течения АД у детей. Клиническая дерматология и венерология. 2004;1:40–2.
12. Кохан М. М., Кениксфест Ю. В., Новиков Г. М. Эффективность сочетанного применения наружных средств и увлажнения кожи у больных АД. Вестник дерматологии и венерологии. 2007;4:55–60.
13. Hoste E, Kemperman P, Devos M, Denecker G, Kezic S, Yau N, et al. Caspase-14 is required for filaggrin degradation to natural moisturizing factors in the skin. J Invest Dermatol. 2011 Nov;131 (11):2233–41. DOI: 10.1038/jid.2011.153
14. Kawasaki H, Nagao K, Kubo A, Hata T, Shimizu A, Mizuno H, et al. Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice. J Allergy Clin Immunol. 2012 Jun;129 (6):1538–46.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.068.

References

1. Al'banova VI, Pampura AN. Atopicheskii dermatit [Atopic dermatitis]. Moscow: "Geotar-Media" Publ., 2014, 128 p. (In Russian).
2. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Dermatovenereologiya 2015: Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem [Federal clinical guidelines. Dermatovenereology 2015. Diseases of the skin. Sexually transmitted infections]. 5th ed. Moscow: "Delovoi ekspress" Publ., 2016, 768 p. (In Russian)
3. Kindeeva ET, Varlamov EE, Pampura AN. The functional status of the skin barrier in children with atopic dermatitis. Russian Allergology Journal. 2013;1:52–7. (In Russian)
4. Tamrazova OB, Stadnikova AS. New ideas about etiopathogenesis atopic dermatitis and tactics of patients. Consilium Medicum. 2015;1:64–9. (In Russian)
5. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, et al. The World Allergy Organization White Book on Allergy (Update. 2013).
6. Allergologiya i immunologiya [Allergology and Immunology].

Edited by Baranov AA, Haitov RF. 2nd ed. Moscow: The Union of pediatricians of Russia, 2010, 248 p. (In Russian)

7. Reitamo S, Luger T, Steinhoff M. Textbook of atopic dermatitis. Informa, 2008, 569 p.
8. Rahman S, Collins M, Williams CM. The pathology and immunology of atopic dermatitis. Inflamm Allergy Drug Targets. 2011 Dec;10 (6):486–96. DOI: 10.2174/187152811798104935
9. Leyvraz C, Charles RP, Rubera I, Guitard M, Rotman S, Breiden B, et al. The epidermal barrier function is dependent on the serine protease CAP1/Prss8. J Cell Biol. 2005 Aug 1;170 (3):487–96. DOI: 10.1083/jcb.200501038
10. Paternoster L, Standl M, Waage J, Baurecht H, Hotze M, Strachan DP, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. Nat Genet. 2015 Dec;47 (12):1449–1456. DOI: 10.1038/ng.3424

11. Keniksfest YuV, Kungurov NV, Kokhan MM. Vzaimosvyaz' klinicheskikh proyavlenii i immunologicheskikh parametrov pri razlichnykh tipakh techeniya AD u detei. Klinitseskaya dermatologiya i venerologiya (The Russian Journal of Dermatology and Venereology). 2004;1:40–2. (In Russian)
12. Kokhan MM, Keniksfest YuV, Hovikov GM. Efficiency of combined application of external therapy and skin moistening in patients with atopic dermatitis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2007;4:55–60. (In Russian)
13. Hoste E, Kemperman P, Devos M, Denecker G, Kezic S, Yau N, et al. Caspase-14 is required for filaggrin degradation to natural moisturizing factors in the skin. J Invest Dermatol. 2011 Nov;131(11):2233–41. DOI: 10.1038/jid.2011.153
14. Kawasaki H, Nagao K, Kubo A, Hata T, Shimizu A, Mizuno H, et al. Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice. J Allergy Clin Immunol. 2012 Jun;129(6):1538–46.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.068.

Информация об авторах:

Жильцова Елена Егоровна, д. м. н., доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова». ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9406-6841>

Чяхоян Левон Робертович, очный аспирант ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова»

Information about authors:

Elena E. Zhiltsova, MD, PhD, DSc, associate professor, head of the department of dermatovenereology, Ryazan State Medical University

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9406-6841>

Levon. R. Chakhoyan, full-time postgraduate student, Ryazan State Medical University



ПАЛЛИАТИВНАЯ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПРИ РАКЕ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.Г.Геворкян¹, И.А.Файнштейн²

1. ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского», 129110, Российская Федерация, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1
2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, 115478, Российская Федерация, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности метода паллиативной панкреатодуоденальной резекции при осложнениях распространенного рака головки поджелудочной железы (РГПЖ).

Пациенты и методы. В статье проанализированы результаты лечения 32 больных с распространенным РГПЖ в отделении радиохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Всем больным были выполнены паллиативные панкреатодуоденальные резекции (ПДР). По распространенности процесса больные распределились следующим образом: 17 (53,1%) больных с местно-распространенным процессом и 15 (46,9%) — с отдаленными метастазами.

Результаты. Среднее время оперативного вмешательства составило $5,2 \pm 0,3$ ч, средняя кровопотеря составила $543,1 \pm 1,3$ мл, средний койко-день — $22,1 \pm 0,6$ дней. Всего в ближайшем послеоперационном периоде осложнения были отмечены у 5 больных (15,6%). Общая послеоперационная летальность после ПДР составила 6,3%. В целом результаты были разделены на 4 группы: хорошие результаты признаны в 16,7% случаях, достаточно удовлетворительные — в 26,7%, менее удовлетворительные, но с положительным эффектом — в 50%, неудовлетворительные результаты лечения констатированы в 6,6% случаях. Качество жизни с помощью опросника MOS-SF-36: если средний показатель по шкале физического здоровья составил до операции $41,2 \pm 0,5$, то через месяц после оперативного вмешательства он был значительно выше — $68,1 \pm 0,9$, по шкале психологического здоровья средний показатель вырос с $30,6 \pm 0,9$ до $71,5 \pm 0,7$. При этом различия между значениями до и после операции статистически достоверны ($p < 0,01$). Отдаленная выживаемость в течение 1 года после операции составила 39,2%, через 2 года после операции — 7,1%.

Заключение. Паллиативная ПДР при распространенном раке поджелудочной железы в некоторых случаях может являться операцией выбора, позволяющей эффективно устранить основной патологический процесс и его осложнения в виде механической желтухи, дуоденальной непроходимости, болевого синдрома и значительно улучшить качество жизни больных.

Ключевые слова:

распространенный рак головки поджелудочной железы, паллиативная панкреатодуоденальная резекция.

Оформление ссылки для цитирования статьи

Геворкян Т.Г., Файнштейн И.А. Паллиативная панкреатодуоденальная резекция при раке головки поджелудочной железы. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(1): 52-59. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-6

Для корреспонденции

Геворкян Тигран Гагикович, заместитель директора по организации онкологической помощи ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского»

Адрес: 129110, Российская Федерация, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1. E-mail: onco@mail.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Благодарность высокопрофессиональному коллективу отделения радиохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, на базе которого были пролечены больные и достигнуты представленные результаты лечения.

Статья поступила 18.12.2017 г., принята к печати 05.03.2018 г.



PALLIATIVE PANCREATODUODENAL RESECTION IN PANCREATIC HEAD CANCER

T.G.Gevorkyan¹, I.A.Faynshteyn²

1. M.Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2, build. 1 Shchepkina str., Moscow 129110, Russian Federation

2. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Health of Russia, 24, Kashirskoe shosse, Moscow 115478, Russian Federation

Abstract

Purpose. Evaluation of the effectiveness of the method of palliative pancreatoduodenal resection for complications of advanced pancreatic head cancer.

Patients and methods. The article analyzes the results of treatment of 32 patients with advanced pancreatic head cancer in the Department of Radiosurgery of the FSBO «N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of Ministry of Health of Russia. All patients underwent palliative pancreatoduodenal resection. In terms of the prevalence of the process, the patients were distributed as follows: 17 (53.1%) patients with the locally advanced process and 15 (46.9%) patients with distant metastases.

Results. The average time of the operative intervention was 5.2 ± 0.3 hours, the average blood loss was 543.1 ± 1.3 ml, the average bed-day was 22.1 ± 0.6 days. In total, in the shortest postoperative period, complications were noted in 5 patients (15.6%). The total postoperative lethality after the PDR was 6.3%. In general, the results were divided into 4 groups: good results were recognized in 16.7% of cases, satisfactory enough — in 26.7%, less satisfactory, but a positive effect — in 50%, non-satisfactory results of treatment were found in 6.6% cases. Quality of life using the MOS-SF-36 questionnaire — if the average indicator on the scale of physical health was 41.2 ± 0.5 before the operation, then after a month of surgery it was significantly higher — 68.1 ± 0.9 , according to the scale the average figure increased from 30.6 ± 0.9 to 71.5 ± 0.7 . However, the differences between the values before and after surgery are statistically significant ($p < 0.01$). The long-term survival rate for 1 year after the operation was 39.2%, 2 years after the surgery, 7.1%.

Conclusions. Palliative pancreatoduodenal resection with a common pancreatic cancer in some cases can be an operation of choice that effectively eliminates the underlying pathological process and its complications in the form of mechanical jaundice, duodenal obstruction and pain syndrome and significantly improve the quality of life of patients.

Keywords:

common pancreatic head cancer, palliative pancreatoduodenal resection

For citation

Gevorkyan T.G., Faynshteyn I.A. Palliative pancreatoduodenal resection in pancreatic head cancer. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(1): 52-59. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-6

For correspondence

Tigran G. Gevorkyan, deputy director for organization of cancer care, M.Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute
Address: 61/2, build. 1 Shchepkina str., Moscow 129110, Russian Federation
E-mail: onco@mail.ru

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

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

Acknowledgement. Gratitude to the highly professional staff of the Department of Radiosurgery of the N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Health of Russia, on the basis of which the patients were treated and the results of treatment were achieved.

The article was received 18.12.2017, accepted for publication 05.03.2018

Паллиативной панкреатодуоденальной резекцией (ПДР) (условно радикальной) при раке головки поджелудочной железы (РГПЖ) называют операцию, соответствующую обычной радикальной проксимальной резекции железы, но при этом у больных имеется ретропанкреатическая инфильтрация опухоли или на срезе культи железы были выявлены и оставлены опухолевые клетки [1]. При этом автор не включает сюда ПДР при РГПЖ с наличием отдаленных метастазов, что на самом деле также укладывается в понятие паллиативной резекции. Основопологающим для всех паллиативных вмешательств является качество жизни больного после операции [2]. Сравнительный анализ показывает хорошее качество жизни после паллиативных панкреатодуоденальных резекций по сравнению с дренирующими вмешательствами [2, 3].

Достигнуто существенное снижение послеоперационных осложнений [4] и летальности (менее 2%) после ПДР по сравнению с предыдущими десятилетиями [5, 6]. Во многом это зависит от опыта специалистов и технологических возможностей медицинской организации [7].

Понятно, что только около 20% больных, которые поступают в клинику по поводу рака головки поджелудочной железы, являются кандидатами для лапаротомии и возможной радикальной операции. Однако исследования показывают, что резекция опухоли может быть проведена и у больных с распространенным раком поджелудочной железы, а непосредственные результаты таких вмешательств сопоставимы с операцией по формированию билиодигестивных анастомозов [8]. Есть работа, показывающая, что расширенная резекция с аортокавальной лимфодиссекцией у больных с M1 статусом (с метастазами в аортокавальные лимфоузлы) имеет одинаковые отдаленные результаты по сравнению с больными с M0 статусом, имеющими метастазы в регионарные лимфоузлы [9]. Несмотря на тот факт, что рак поджелудочной железы в некоторых случаях интраоперационно обнаруживается в запущенной стадии и R0 резекция сомнительна, агрессивный хирургический подход к опухоли должен быть методом выбора, влияющим на улучшение прогноза и качества жизни больных [10].

Цель исследования — оценка эффективности метода паллиативной панкреатодуоденальной резекции при осложнениях распространенного РГПЖ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы результаты лечения больных с распространенным РГПЖ в отделении

радиохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

Паллиативные ПДР были выполнены больным в группе, которая состояла из 32 пациентов. По распространенности процесса больные распределились следующим образом: 17 (53,1%) больных с местно-распространенным процессом и 15 (46,9%) — с отдаленными метастазами. В 15 наблюдениях уже на диагностическом этапе установлена и морфологически подтверждена диссеминация опухолевого процесса.

Диагноз РГПЖ устанавливали на основании комплексного физикального и лабораторно-инструментального обследования, которое включало клиническую оценку общего состояния больного, а также функций органов и систем, диагностику основного и сопутствующих заболеваний, установление показаний и противопоказаний к выполнению определенного вида оперативного вмешательства. Больным выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ), эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ), компьютерную томографию (КТ), по показаниям применяли мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и магниторезонансную томографию (МРТ). Трем больным с показателями билирубина свыше 150 мкмоль/л и выраженными признаками печеночной недостаточности проводили предоперационную декомпрессию желчных протоков с помощью чрескожной чреспеченочной холецистостомии или чрескожной чреспеченочной холангиостомии под рентген-телевизионным контролем. Всем пациентам проводили полноценную предоперационную подготовку.

Первичными клиническими проявлениями заболевания у больных РГПЖ являлись три основных синдрома, которые представлены следующим образом:

- механическая желтуха (МЖ) у 14 (43,7%) больных как первичное и единственное проявление заболевания;

- болевой синдром (БС) у 11 больных (34,4%) как первичное проявление болезни, послужившее поводом для постановки диагноза;

- дуоденальная непроходимость в 1 наблюдении (3,1%), послужившая поводом для выявления данного заболевания;

- у 6 (18,8%) больных РГПЖ было бессимптомное течение, и диагноз был выявлен при профилактическом УЗИ.

Время от момента появления первых симптомов заболевания до установки диагноза варьировалось от 1 до 22 нед, медиана составила 0,5 (ИР 0,5 ...2,0) нед.

Основными критериями исключения являлись:

- тяжелая сопутствующая патология с абсолютными противопоказаниями для хирургического вмешательства в объеме ПДР;
- отказ больного от хирургического вмешательства;
- некупируемая печеночная недостаточность на фоне МЖ.

Операцию ПДР осуществляли под эндотрахеальным наркозом. В положении больного лежа на спине производили верхнесрединную лапаротомию с обходом пупка слева. При интраоперационной ревизии в большинстве случаев удавалось определять неоперабельность процесса, для этого оценивали: локализацию опухоли, истинные размеры, местную распространенность, наличие асцита, метастазы по брюшине и в печени (визуально и пальпаторно). Наличие признаков портальной гипертензии ориентировало на возможную вовлеченность воротной или верхнебрыжеечной вены. При подозрительных на метастазы изменениях в печени или брюшине выполняли интраоперационную биопсию со срочным гистологическим исследованием.

Мобилизовали двенадцатиперстную кишку, переднюю поверхность головки поджелудочной железы. Большой сальник мобилизовали от поперечной ободочной кишки, хотя у части больных при вовлеченности поперечной ободочной кишки мобилизовали его брыжейку с последующей стандартно принятой резекцией. В зависимости от участка врастания поперечно ободочной кишки выполняли резекцию поперечной ободочной кишки, право-или левостороннюю гемиколэктомия с последующим формированием толстокишечного анастомоза способом «бок в бок» двухрядными узловыми швами.

После выделения перевязывали и пересекали правую желудочную и гастродуоденальную артерии. При этом предоперационно определяли возможность отхождения правой печеночной артерии от верхней брыжеечной. Тощую кишку пересекали дистальнее связки Трейца аппаратом УО-40 и проводили вправо под верхнебрыжеечными сосудами. Далее мобилизовали дистальную 1/2 желудка. Желудок прошивали аппаратом УО-60 и пересекали. После перевязки и пересечения пузырной артерии и одноименного протока мобилизовали желчный пузырь от шейки. Пересекали общий печеночный проток. Ложе желчного пузыря ушивали кетгутовой нитью непрерывным швом.

Тело поджелудочной железы пересекали в области перешейка. На сечении чаще удавалось выделять вирсунгов проток, диаметр которого колебался от 1,5 до 15 мм. Головку и крючковидный отросток поджелудочной железы, окутывающие воротную

и верхнебрыжеечную вены, выделяли тупым и острым путем. Связку крючковидного отростка пересекали.

Удаленный препарат включал в себя дистальную 1/2 желудка, головку поджелудочной железы с крючковидным отростком, общий желчный проток, двенадцатиперстную кишку и желчный пузырь.

При местном распространенном процессе с переходом на другие органы дополнительно резецировали различные смежные органы. В случаях когда операция была предположительно радикальной, по ходу операции выполняли регионарную лимфодиссекцию, а в заведомо неоперабельных случаях лимфодиссекцию не осуществляли. Для удаления метастазов в печени выполняли различные объемы атипичных резекций, право-или левостороннюю гемигепатэктомию. На восстановительном этапе последовательно, на петле тощей кишки, формировывали панкреатикоеюноанастомоз (конец в бок, двухрядными узловыми швами, рассасывающейся мононитью на атравматичной игле), холедохоеюноанастомоз (конец в бок, однорядными узловыми швами, рассасывающейся мононитью), гастроэнтероанастомоз (конец в бок, двухрядными узловыми швами, нерассасывающейся нитью на кишечной игле).

В завершение производили гемостаз и дренирование брюшной полости, как правило, двумя дренажами, установленными справа и подведенными к гепатикоеюноанастомозу и панкреатикоеюноанастомозу. При необходимости дренировали также резецируемые поверхности печени или другие отделы брюшной полости. Лапаротомную рану при всех вмешательствах ушивали узловыми нерассасывающимися швами через все слои, обходя прямую мышцу живота, с последующим ушиванием кожи.

В нашем исследовании панкреатодуоденальные резекции у больных с M1 статусом выполнили в 13 (40,6%) наблюдениях, среди них у 12 больных при метастазах в печень и у 1 больного с канцероматозом брюшины. У 8 (25%) больных нерезектабельность диагностировали на этапе резекции поджелудочной железы, когда имелась макроскопически определяемая инфильтрация парапанкреатической клетчатки с вовлечением в опухолевый процесс магистральных сосудов и (или) корня брыжейки (R2 резекции). При этом сверхрадикальные вмешательства с резекцией чревного ствола и его ветвей, спленопортомезентериального соединения, не могли обеспечить радикальность панкреатодуоденальной резекции. У 9 (28,1%) больных паллиативность вмешательства диагностировалась постоперационно, когда микроскопически под-

тверждалось наличие опухолевой инвазии в краях резекции поджелудочной железы у 7 больных, парапанкреатической клетчатки — у 1 и общего печеночного протока — у 1 больного (R1 резекции). У 2 (6,3%) больных M1 статус подтверждался после планового гистологического исследования, когда микроскопически выявлялись метастазы в аортокаважные лимфоузлы, что тоже включалось в подгруппу с R1 резекциями (табл. 1).

Для объективизации оценки результатов хирургического лечения клинические данные дополняли данными лабораторных и инструментальных исследований — УЗИ, КТ, ФЭГДС.

Для оценки степени болевого синдрома использовали визуально-аналоговую шкалу боли (ВАШ), которая была модифицирована и исчислялась не в баллах, а в процентах.

Качество жизни больных, оперированных по поводу РГПЖ, оценивали с помощью русской версии опросника MOS-SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form-36 — исследование медицинских результатов — SF-36). MOS-SF-36 является одним из самых популярных неспецифических опросников по качеству жизни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Панкреатодуоденальная резекция — обширная, травматическая и длительная операция, время оперативного вмешательства составило $5,2 \pm 0,3$ ч, средняя кровопотеря составила $543,1 \pm 1,3$ мл, средний койко-день — $22,1 \pm 0,6$ дней.

Всего в ближайшем послеоперационном периоде осложнения были отмечены у 5 больных (15,6%). Общая послеоперационная летальность после ПДР составила 6,3%. Причиной смерти больных явля-

лись осложнения, связанные с оставшейся культей поджелудочной железы: некроз в 1 наблюдении и несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза у 1-го больного. В обоих случаях имели место опухолевая инфильтрация зоны резекции поджелудочной железы и выраженный холангит в предоперационном периоде.

Наиболее частым осложнением ближайшего послеоперационного периода было развитие панкреатического свища у 3 (10,5%) больных, который формировался на 4–14-е (в среднем — $8,9 \pm 0,9$) сут с момента операции. Панкреатический свищ, несмотря на наличие парапанкреального дренажа (установленного на первой операции), всегда открывался в верхнем углу лапаротомной раны. При панкреатическом свище проводили парахирургическое и консервативное лечение. Выполняли дренирование скоплений жидкости под УЗИ и рентгеновским контролем, к медикаментозному лечению подключали аналоги соматостатина. Все пациенты выписаны с выздоровлением на 16–43-и (в среднем — $31,0 \pm 1,9$) сутки с момента операции.

Верифицированные у 32 пациентов опухоли были представлены преимущественно аденокарциномой в 30 (93,8%) наблюдениях, среди них по форме у 4 — альвеолярно-тубулярная, 6 — слизистобразующая, 5 — светлоклеточная, 1 — ацинарно-клеточная, 4 — цистаденокарцинома, 10 — без уточнения. У остальных верифицированных больных этой же группы у 1 (3,1%) диагностирован нейроэндокринный рак, у 1 (3,1%) — недифференцированный рак.

Анализ данных патологоанатомического исследования показал, что из регионарной группы лимфоузлов наиболее часто в 14 (43,8%) наблюдениях подвергаются метастатическому поражению лимфоузлы вдоль общей печеночной артерии и нижние

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных по критериям оценки распространенности опухолевого процесса
Table 1. Comparative characteristics of patients according to the criteria for assessing the prevalence of the tumor process

Диагностический критерий	МР абс. число (%)	ОМ абс. число (%)	ПК абс. число (%)
БС при поступлении	5 (50)	4 (30,7)	2 (22,2)
Переход на тело ПЖ	3 (30)	2 (15,3)	1 (11,1)
Врастание в двенадцатиперстную кишку или желудок	2 (20)	4 (30,7)	0
Врастание в крупные сосуды	4 (40)	3 (23,1)	0
Инфильтрация брыжейки корня толстой кишки	5 (50)	1 (7,7)	0
Размер первичного очага (Ме)	4,9 (ИР 3,9...6,1)	5,2 (ИР 4,1...5,9)	4,1 (ИР 3,1...5,6)
Всего	10	13	9

МР — местно-распространенный рак; ОМ — отдаленное метастазирование; ПК — потенциально курабельная опухоль.

лимфоузлы печечно-двенадцатиперстной связки в 11 (34,4%) наблюдениях. Затем по частоте метастатического поражения в 7 (21,9%) наблюдениях следуют задние поджелудочно-двенадцатиперстные лимфоузлы и лимфоузлы, расположенные по нижнему краю головки поджелудочной железы в 3 (9,4%) наблюдениях, а также передние поджелудочно-двенадцатиперстные лимфоузлы в 2 (6,3%) случаях.

Средний койко-день после панкреатодуоденальных резекций составил $22,1 \pm 0,6$ дней. Более 30 сут после оперативного вмешательства в клинике находились 4 (12,5%) пациента. У всех выживших больных с МЖ (12 пациентов) и дуоденальной непроходимостью (1 пациент) эти синдромы были полностью устранены.

По данным УЗИ и КТ, изменения главного панкреатического протока незначительны, также у некоторых пациентов отмечалось незначительное увеличение размеров тела и хвоста ПЖ с повышенной эхоплотностью паренхимы. Изучение белкового обмена показало, что уже в ближайшие месяцы после операции уровень общего белка приближался к норме, однако у некоторых пациентов была вторичная диспротеинемия.

Результаты паллиативного ПДР у 30 выживших пациентов представлены следующим образом.

1. Хорошие результаты признаны у 5 (16,7%) больных. Все оперированные больные, у которых

наблюдали болевой синдром, отметили его исчезновение или значительное уменьшение боли, при котором не требовалось постоянного приема обезболивающих лекарственных препаратов.

Динамика изменения болевого синдрома после паллиативной ПДР отображена в таблице 2. Так, если до проведения оперативного вмешательства оценка по ВАШ была в пределах $93,1 \pm 0,3$, то через месяц после операции снижалась до $36,7 \pm 0,9$, и затем через год у выживших больных поднималась незначительно — до $38,1 \pm 0,7$.

При исследовании качества жизни с помощью опросника MOS-SF-36: если средний показатель по шкале физического здоровья составил до операции $41,2 \pm 0,5$, то через месяц после оперативного вмешательства он был значительно выше — $68,1 \pm 0,9$, по шкале психологического здоровья средний показатель вырос с $30,6 \pm 0,9$ до $71,5 \pm 0,7$. При этом различия между значениями до и после операции статистически достоверны ($p < 0,01$).

2. Достаточно удовлетворительные результаты лечения отмечены у 8 (26,7%) больных. Все респонденты отмечают, что болевой синдром значительно снизился по сравнению с дооперационным периодом. По данным УЗИ и МРТ, сохраняются диффузные изменения паренхимы ПЖ с преимущественным повышением ее эхоплотности. ГПП не расширен. Биохимические показатели крови со-

Таблица 2. Динамика изменения БС за период наблюдения
Table 2. Dynamics of changes in the PS during the observation period

Сроки контрольного анкетирования	n	ВАШ		
		M $\pm$ s	95% ДИ	Пределы
До проведения операции (ВАШ-1)	11	$93,1 \pm 0,3$	74,2–96,0	40–100
Через месяц после операции (ВАШ-2)	11	$36,7 \pm 0,9$	17,1–41,5	0–100
Через год после операции (ВАШ-3)	3	$38,1 \pm 0,7$	29,6–43,5	0–90

Таблица 3. Отдаленные результаты выживаемости больных после паллиативной ПДР
Table 3. Long-term survival of patients after palliative PDR

Стадия	TNM	1-летняя выживаемость, абс. (%)	2-летняя выживаемость, абс. (%)
III	T4N1M0	2 (7,1)	1 (3,6)
	T3N0M1	6 (21,4)	1 (3,6)
IV	T3N1M1	3 (10,7)	0 (0,0)
	T4N1M1	0 (0,0)	0 (0,0)
Всего		11 (39,2)	2. (7,1)

храняются в пределах нормы, у пациентов был компенсированный панкреатогенный сахарный диабет. При изучении качества жизни у больных этой группы средний показатель физического здоровья по шкале опросника MOS-SF-36 составил $81,3 \pm 0,9$ балла, что достоверно выше аналогичного показателя до операции ($42,1 \pm 0,7$ балла). Средний показатель психологического здоровья составил $78,6 \pm 0,5$ балла, что также достоверно выше данного показателя до операции ($42,3 \pm 0,3$ балла) ($p < 0,05$).

3. Менее удовлетворительные, но достаточно эффективные результаты отмечены у 15 (50%) больных.

4. Неудовлетворительные результаты лечения констатированы у 2 (6,6%) больных. У всех лиц этой группы отмечен тяжелый панкреатогенный сахарный диабет. Выраженная внешнесекреторная недостаточность требует практически постоянного приема ферментных и инсулиноснижающих препаратов. При изучении качества жизни с помощью опросника MOS-SF-36 после операции общий физический компонент здоровья у них составил $56,7 \pm 0,5$ балла, общий психологический компонент здоровья — $41,2 \pm 0,8$ балла. При сравнении средних значений по всем шкалам данной анкеты установлено, что нет достоверного различия с аналогичными значениями до оперативного вмешательства.

Изучены отдаленные результаты после ПДР в сроки от 1 до 2 лет у 28 больных. Судьба 2 боль-

ных неизвестна. Отдаленная выживаемость в течение 1 года после операции составила 39,2%, через 2 года после операции — 7,1%. Отдаленная выживаемость больных с распространенным РГПЖ в зависимости от стадии опухолевого процесса указана в таблице 3.

ВЫВОДЫ

Паллиативная ПДР при распространенном раке поджелудочной железы является достаточно эффективной операцией, позволяющей устранить основной патологический процесс и его осложнения в виде МЖ, дуоденальной непроходимости, болевого синдрома и значительно улучшить качество жизни больных при распространенном РГПЖ. При выписке из стационара все оперированные отметили исчезновение или значительное уменьшение болевого синдрома.

Летальность после ПДР по поводу местнораспространенного РГПЖ равна 6,3%, что обязывает особо внимательно относиться к критериям отбора больных. Частота послеоперационных осложнений — 15,6%. Наличие небольшого числа неудовлетворительных результатов в отдаленном послеоперационном периоде после ПДР обусловлено большей частью быстрым прогрессированием и характером распространенности опухолевого процесса.

Литература

1. Wagner M, Zraggen K, Vagianos C, Redaelli CA, Holzinger F, Sadowski C, et al. Pylorus-preserving total pancreatectomy. *Dig Surg.* 2001;18 (3):188–95. DOI: 10.1159/000050128
2. Walter J, Nier A, Rose T, Egberts JH, Schafmayer C, Kuechler T, et al. Palliativepartial pancreaticoduodenectomy impairs quality of life compared to bypass surgery in patients with advanced adenocarcinoma of thepancretichead. *Eur J Surg Oncol.* 2011 Sep;37 (9):798–804. DOI: 10.1016/j.ejso.2011.06.017
3. Nieveen van Dijkum EJ1, Kuhlmann KF, Terwee CB, Obertop H, de Haes JC, Gouma DJ. Quality of life after curative or palliative surgical treatment of pancreatic and periampullary carcinoma. *Br J Surg.* 2005 Apr;92 (4):471–7. DOI: 10.1002/bjs.4887
4. Касумьян С.А., Алибеков Р.А., Бельков А.В. и др. Ближайшие результаты хирургического лечения рака головки поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии.* 1998;3 (2):65–70.
5. Кубышкин В.А., Вишневский В.А. Рак поджелудочной железы. М.: Мед-практика, 2003, 386 с.
6. Allema JH, Reinders ME, van Gulik TM, Koelemay MJ, Van

- Leeuwen DJ, de Wit LT, et al. Prognostic factors for survival after pancreaticoduodenectomy for patients with carcinoma of the pancreatic head region. *Cancer.* 1995 Apr 15;75 (8):2069–76.
7. Johnstone PA, Sindelar WF. Radical reoperation for advanced pancreatic carcinoma. *J Surg Oncol.* 1996 Jan;61 (1):7–11; discussion 11–3. DOI: 10.1002/(SICI)1096–9098 (199601)61:1<7::AID-JSO2>3.0.CO;2-H
8. Lillemoe KD, Cameron JL, Yeo CJ, Sohn TA, Nakeeb A, Sauter PK, et al. Pancreaticoduodenectomy. Does it have a role in the palliation of pancreatic cancer? *Ann Surg.* 1996 Jun;223 (6):718–25; discussion 725–8.
9. Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C, Weitz J, Hinz U, Esposito I, et al. Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2007 Jan;14 (1):118–27. DOI: 10.1245/s10434–006–9131–8
10. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Büchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg.* 2004 May;91 (5):586–94. DOI: 10.1002/bjs.4484

References

1. Wagner M, Zraggen K, Vagianos C, Redaelli CA, Holzinger F, Sadowski C, et al. Pylorus-preserving total pancreatectomy. *Dig Surg.* 2001;18 (3):188–95. DOI: 10.1159/000050128
2. Walter J, Nier A, Rose T, Egberts JH, Schafmayer C, Kuechler T, et al. Palliative partial pancreaticoduodenectomy impairs quality of life compared to bypass surgery in patients with advanced adenocarcinoma of the pancreatic head. *Eur J Surg Oncol.* 2011 Sep;37 (9):798–804. DOI: 10.1016/j.ejso.2011.06.017
3. Nieveen van Dijkum EJ1, Kuhlmann KF, Terwee CB, Obertop H, de Haes JC, Gouma DJ. Quality of life after curative or palliative surgical treatment of pancreatic and periampullary carcinoma. *Br J Surg.* 2005 Apr;92 (4):471–7. DOI: 10.1002/bjs.4887
4. Kasum'yan SA, Alibegov RA, Bel'kov AV, et al. Blizhaishie rezultaty khirurgicheskogo lecheniya raka golovki podzheludochnoi zhelezy. *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii (Annals Of Surgical Hepatology).* 1998;3 (2):65–70. (In Russian).
5. Kubyshkin VA, Vishnevskii VA. Rak podzheludochnoi zhelezy [Pancreas cancer]. Moscow: "Med-praktika" Publ., 2003, 386 p. (In Russian).
6. Allema JH, Reinders ME, van Gulik TM, Koelemay MJ, Van Leeuwen DJ, de Wit LT, et al. Prognostic factors for survival after pancreaticoduodenectomy for patients with carcinoma of the pancreatic head region. *Cancer.* 1995 Apr 15;75 (8):2069–76.
7. Johnstone PA, Sindelar WF. Radical reoperation for advanced pancreatic carcinoma. *J Surg Oncol.* 1996 Jan;61 (1):7–11; discussion 11–3. DOI: 10.1002/(SICI)1096–9098 (199601)61:1<7::AID-JSO2>3.0.CO;2-H
8. Lillemoe KD, Cameron JL, Yeo CJ, Sohn TA, Nakeeb A, Sauter PK, et al. Pancreaticoduodenectomy. Does it have a role in the palliation of pancreatic cancer? *Ann Surg.* 1996 Jun;223 (6):718–25; discussion 725–8.
9. Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C, Weitz J, Hinz U, Esposito I, et al. Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2007 Jan;14 (1):118–27. DOI: 10.1245/s10434–006–9131–8
10. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Büchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg.* 2004 May;91 (5):586–94. DOI: 10.1002/bjs.4484

Информация об авторах:

Геворкян Тигран Гагикович, заместитель директора по организации онкологической помощи ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского»

Файнштейн Игорь Александрович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения радиохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России

Information about authors:

Tigran G. Gevorgyan, Deputy Director for Organization of Cancer Care, M.Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute

Igor A. Faynshteyn, MD, PhD, DSc, leading researcher of the Department of Radiosurgery, N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Health of Russia



МЕЖПОДВЗДОШНО-БРЮШНОЕ ВЫЧЛЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМИ САРКОМАМИ КОСТЕЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

В.А.Державин, В.Ю.Карпенко, А.В.Бухаров, М.В.Иванова

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

Резюме

Межподвздошно-брюшное вычленение (МПБВ) является одной из наиболее травматичных калечащих операций, выполнение которой подразумевает удаление нижней конечности единым блоком с прилежащей половиной тазового кольца. Принимая во внимание невысокую общую заболеваемость местнораспространенными саркомами костей и мягких тканей, локализованными в проекции костей, формирующих тазовое кольцо и тазобедренный сустав, и небольшое количество клиник, обладающих достаточным опытом выполнения подобных операций, современная специализированная литература располагает ограниченным количеством публикаций, посвященных МПБВ.

Цель. Представить опыт выполнения МПБВ у больных с местнораспространенными саркомами костей и мягких тканей.

Пациенты и методы. Представлен анализ результатов лечения 26 пациентов с местнораспространенными саркомами костей и мягких тканей. Мужчин было 14 (54%), женщин — 12 (46%). Среди больных преобладали пациенты с первичными злокачественными опухолями костей — 23 (88%). В зависимости от морфологического строения у 16 (61%) была хондросаркома, у 4 (15%) — остеосаркома и у 3 (11%) — злокачественная фиброзная гистиоцитома. У 3 (11%) больных были местнораспространенные саркомы мягких тканей. У 2 (7,5%) — синовиальная саркома и у 1 (3,5%) — злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов. Первичный опухолевый процесс был у 21 (81%) пациента. Клиническая стадия установлена как IIb у 14 (54%), Ib — у 3 (11%), IVa — у 1 (3,5%) и IVb — у 3 (11%) больных соответственно.

Результаты. Средняя продолжительность операции составила 4,1 ч (2,7–6 ч). Объем интраоперационной кровопотери — 3400 мл (500–9000 мл). Край резекции оценен как положительный у 4 (15%) пациентов. Рецидив опухоли после выполненных нами МПБВ был у 4 (15%) больных с отрицательным краем резекции R0.

Выводы. Послеоперационные осложнения отмечены у 5 (19%) пациентов. У 4 (80%) были раневые гнойно-септические осложнения: частичный некроз лоскута — у 2, тотальный некроз лоскута — у 1, краевой некроз раны — у 1 пациента. Общая 5-летняя выживаемость пациентов, которым в нашей клинике МПБВ было выполнено по лечебным показаниям, составила 40%. Полученные нами результаты функционального статуса больных после операции составили 45% по шкале MSTs, что коррелирует с данными других авторов.

Ключевые слова:

межподвздошно-брюшное вычленение, онкоортопедия, опухоли костей, опухоли мягких тканей, местнораспространенные саркомы, кости таза

Оформление ссылки для цитирования статьи

Державин В.А., Карпенко В.Ю., Бухаров А.В., Иванова М.В. Межподвздошно-брюшное вычленение в лечении больных с местнораспространенными саркомами костей и мягких тканей. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(1): 60–67. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-7

Для корреспонденции

Державин Виталий Андреевич, к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения онкологической ортопедии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Адрес: 125284, Российская Федерация, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4385-9048>. E-mail: osteosa@yandex.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 04.10.2017 г., принята к печати 05.03.2018 г.



INTER-ILEAL-ABDOMINAL DISSECTION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BONY AND SOFT TISSUE SARCOMAS

V.A.Derzhavin, V.Yu.Karpenko, A.V.Bukharov, M.V.Ivanova

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, Russian Federation

Abstract

Inter-ileal abdominal dissection (IIAD) is one of the most traumatic maiming operations, which implies removal of the lower limb with a single block with an adjacent half of the pelvic ring. Taking into account the low overall incidence of locally advanced bony and soft tissue sarcomas localized in the projection of the pelvic bone and hip joints, and a small number of clinics with sufficient experience in performing such operations, modern specialized literature has a limited number of publications on the IIAD.

Purpose. Presentation of the experience in the implementation of the IIAD in patients with locally advanced sarcomas of bones and soft tissues.

Patients and methods. The analysis of results of treatment of 26 patients with locally advanced sarcomas of bones and soft tissues is presented. There were 14 men (54%), women 12 (46%). Patients with primary malignant tumors of bones 23 (88%) prevailed among patients. Depending on the morphological structure, 16 (61%) had chondrosarcoma, 4 (15%) had osteosarcoma and 3 (11%) had a malignant fibrous histiocytoma. Three (11%) patients had locally advanced soft tissue sarcomas. In 2 (7.5%) synovial sarcoma and in one (3.5%) malignant tumor from the shells of peripheral nerves. The primary tumor process was in 21 (81%) patients. The clinical stage was established as IIb in 14 (54%), Ib in 3 (11%), IVa 1 (3.5%) and IVb in 3 (11%) patients, respectively.

Results. The average duration of the operation was 4.1 hours (2.7–6 hours). The volume of intraoperative blood loss is 3400 ml (500–9000 ml). The margin of resection was evaluated as positive in 4 (15%) patients. The recurrence of the tumor after the IIAD performed by us was in 4 (15%) patients with a negative edge of R0 resection.

Conclusions. Postoperative complications were noted in 5 (19%) patients. Four (80%) had wound purulent-septic complications: partial flap necrosis — 2, total necrosis of the flap — 1, edge necrosis of the wound — 1 patient. The overall 5-year survival rate of patients treated in the clinic by the treatment was 40%. The results of the functional status of patients after the operation were 45% on the MSTS scale, which correlates with the data of other authors.

Keywords:

inter-ileal-abdominal dissection, oncoortopedy, bone tumors, soft tissue tumors, locally advanced sarcomas, pelvic bones

For citation

Derzhavin V.A., Karpenko V.Yu., Bukharov A.V., Ivanova M.V. Inter-ileal-abdominal dissection in the treatment of patients with locally advanced bony and soft tissue sarcomas Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(1): 60-67. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-7

For correspondence

Vitaliy A. Derzhavin, MD, PhD, senior researcher, surgical oncology department of orthopedics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4385-9048>. E-mail: osteosa@yandex.ru

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

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

The article was received 04.10.2017, accepted for publication 05.03.2018

Межподвздошно-брюшное вычленение (МПБВ) является одной из наиболее травматичных калечащих операций, выполнение которой подразумевает удаление нижней конечности единым блоком с прилежащей половиной тазового кольца. Наибольшее распространение это вмешательство получило в онкохирургии при лечении больных с местнораспространенными опухолями костей и мягких тканей, локализованными в проекции тазового кольца и области тазобедренного сустава. В начале прошлого века у данной категории больных МПБВ являлось безальтернативным и единственным методом радикального лечения с высоким риском развития послеоперационных осложнений и значимой интра- и послеоперационной смертностью, основной причиной которой служили болевой шок и кровотечение [1–5]. До 1950-х гг. МПБВ являлось самым крупным, травматичным и драматичным для хирурга вмешательством не только в онкологической ортопедии, но и в хирургии в целом. «Удаление нижней конечности вместе с половиной таза является тем крайним пределом, дальше которого логически не может идти хирургическая мысль», — считал один из заслуженных отечественных хирургов С. С. Юдин [6]. Подобного мнения придерживались и многие зарубежные авторы, такие как Gordon-Taylor и J. H. Pringle [2, 7]. Совершенствование анестезиологического пособия, трансфузиологии и антибактериальной терапии, внедрение системного лечения онкологических больных способствовали развитию реконструктивных хирургических методик органосохранного лечения пациентов с местнораспространенными опухолями опорно-двигательного аппарата. Использование алло- и аутографтов, различных металлоимплантов и микрохирургическая техника позволили ряду больных с показаниями к МПБВ сохранять конечность, не снижая радикализм выполняемого вмешательства и обеспечивая адекватный функциональный результат и качество жизни больного после лечения [8–17]. Несмотря на вышеизложенное, у ряда больных с местнораспространенным опухолевым поражением мягких тканей и костей в проекции верхней трети бедра и тазового кольца, а также при вовлечении в опухоль магистральных сосудисто-нервных структур МПБВ остается методом выбора и единственной возможностью радикального лечения.

Принимая во внимание невысокую общую заболеваемость местнораспространенными саркомами костей и мягких тканей, локализованными в проекции костей, формирующих тазовое кольцо и тазобедренный сустав, и небольшое количество клиник, обладающих достаточным опытом выполнения подобных операций, современная специализирован-

ная литература располагает ограниченным количеством публикаций, посвященных МПБВ.

Цель работы — представление нашего опыта выполнения МПБВ у больных с местнораспространенными саркомами костей и мягких тканей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с 2006 по 2016 гг. в отделении онкологической ортопедии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиале ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России хирургическое лечение в объеме МПБВ было выполнено у 26 пациентов с местнораспространенными саркомами костей и мягких тканей. Мужчин было 14 (54%), женщин — 12 (46%). Средний возраст составил 50 лет (21–76 лет), период наблюдения — 30 мес (5–115 мес). Среди больных преобладали пациенты с первичными злокачественными опухолями костей — 23 (88%). В зависимости от морфологического строения у 16 (61%) была хондросаркома, у 4 (15%) — остеосаркома и у 3 (11%) — злокачественная фиброзная гистиоцитома. У 3 (11%) больных были местнораспространенные саркомы мягких тканей. У 2 (7,5%) — синовиальная саркома и у 1 (3,5%) — злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов. Первичный опухолевый процесс был у 21 (81%) пациента. Клиническая стадия установлена как IIb у 14 (54%), Ib — у 3 (11%), IVa — у 1 (3,5%) и IVb — у 3 (11%) больных соответственно. Рецидивы после ранее выполненного лечения были у 5 (19%) пациентов. Четверо (15%) больных были с поражением проксимального отдела бедра. У всех остальных опухоль локализовалась в проекции костей, формирующих тазовое кольцо. У 12 пациентов было поражение лонной, седалищной и подвздошной костей, тип I–II–III по классификации Enneking, у 5 — седалищной, подвздошной с прилежанием опухоли к крестцу, тип II–III–IV, у 3 — седалищной и подвздошной, тип II–III, и у 2 — лонной и седалищной костей, тип I–II. Среднее значение максимального размера опухоли по результатам компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) составило 20 см (15–35 см). У каждого больного диагноз был подтвержден морфологически при помощи трепан-биопсии или открытой биопсии. У 20 (77%) больных пластика пострезекционного раневого дефекта была выполнена «задним» полнослойным кожно-подкожно-фасциально-мышечным лоскутом на основе больших ягодичных мышц. У 6 (23%) пациентов был использован «передний» полнослойный лоскут на основе четырехглавой мышцы бедра.

На этапе предоперационного планирования всем больным выполнялось комплексное инстру-

ментальное обследование: КТ костей таза и легких, ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, печени, регионарных зон, сцинтиграфия костей. При необходимости назначалась МРТ зоны поражения. Пациентам с высокозлокачественными опухолями при отсутствии противопоказаний проводилось индукционное и консолидирующее системное лекарственное лечение. Одному больному IVa стадия заболевания с метастатическим поражением подвздошных лимфоузлов была установлена после операции по результатам планового морфологического исследования. Больной был взят на хирургическое лечение с клинической стадией IIb после неoadъювантного системного лечения. Двум пациентам с IVb стадией первым этапом было

выполнено индукционное лекарственное лечение, вторым этапом, учитывая наличие положительной динамики со стороны опухоли на фоне проводимой терапии и выраженного болевого синдрома в проекции первичного очага, купируемого только наркотическими анальгетиками, выполнено хирургическое лечение в объеме МПБВ. По результатам планового морфологического исследования, у обоих пациентов была отмечена IV степень лечебного патоморфоза, в связи с чем после операции было продолжено системное лекарственное лечение с последующим удалением солитарных метастазов в легких, поэтому показания к выполнению МПБВ у этих двух пациентов были определены нами как лечебные, а не паллиативные. У одного больного

Таблица. Характеристика пациентов с прогрессированием заболевания
Table. Characteristics of patients with disease progression

№	Морфологический тип	Дифференцировка опухоли	Стадия	Край резекции ¹	Рецидив	Метастазы	Сроки прогрессирования после окончания лечения, мес	Лечение ²	Состояние на момент проведения исследования ³
1	Хондросаркома	Высокая	Рецидив	R0	–	Легкие	22	ПХТ	Умер
2	Хондросаркома	Низкая	IIb	R0	+	Нет	60	Хир.	ЖБПЗ
3	Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов	Низкая	IIb	R0	–	Легкие	6	ПХТ	Умер
4	Хондросаркома	Низкая	Рецидив	R0	+	Легкие	9	ПХТ	Умер
5	Хондросаркома	Низкая	IVb	R1	–	Легкие	4	ПХТ	Умер
6	Хондросаркома	Низкая	IIb	R0	+	Легкие	7	ПХТ	Умер
7	Синовиальная саркома	Низкая	Рецидив	R0	–	Легкие	4	ПХТ	Умер
8	Хондросаркома	Низкая	IIb	R0	+	Легкие	10	ПХТ	Умер
9	Остеосаркома	Низкая	IIb	R0	–	Легкие	29	ПХТ	Умер
10	Злокачественная фиброзная гистиоцитома	Низкая	IVb	R2	–	Легкие	6	ПХТ	Умер
11	Хондросаркома	Низкая	IIb	R2	–	Легкие	12	ПХТ	Умер
12	Хондросаркома	Низкая	Рецидив	R0	–	Легкие	26	ПХТ	ЖСПЗ
13	Хондросаркома	Низкая	IIb	R0	–	Легкие	19	ПХТ	Умер
14	Остеосаркома	Низкая	IVa	R2	–	Легкие	3	ПХТ	Умер

¹R0 – отрицательный, R1 – микроскопически положительный, R2 – макроскопически положительный;

²ПХТ – системное лекарственное лечение, Хир. – хирургическое;

³ЖБПЗ – жив без проявления заболевания, ЖСПЗ – жив с проявлениями заболевания.

Динамическое наблюдение после окончания лечения осуществлялось через каждые 3 мес в течение последующих 3 лет после окончания лечения, далее через каждые 6 мес сроком до 5 лет, после 5 лет — ежегодно. Функциональный результат оценивали по шкале Международного общества по лечению опухолей опорно-двигательного аппарата MSTS [18]. Анализ общей 5-летней выживаемости осуществляли по методу Kaplan–Meier [19].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Объективной проблемой у больных после выполнения МПБВ является значимое количество послеоперационных осложнений, частота развития которых, по данным разных авторов, может колебаться от 45% до 80%, среди которых преобладают гнойно-септические [20–23]. Причинами развития инфицирования являются: массивный раневой дефект после удаления опухоли, выраженная интра- и послеоперационная кровопотеря, которая требует трансфузии элементов крови, значимая продолжительность операции [22]. Неоднозначным является мнение о влиянии уровня перевязки подвздошной артерии и вены на частоту развития частичных или полных некрозов «заднего» лоскута.

Так, по данным А. Senchenkov, некроз «заднего» лоскута был у 46% больных, которым перевязка сосудистого пучка была выполнена на уровне отхождения общей подвздошной артерии и вены, в то время как при перевязке наружной подвздошной артерии и вены на уровне их отхождения от общих подвздошных сосудов сопровождался некрозом «заднего» лоскута у 17% пациентов. Общее количество МПБВ с пластикой «задним» лоскутом в его исследовании составило 115 [22]. J. P. Apffelstaedt и С. Р. Karakousis при анализе 68 выполненных ими МПБВ аналогичной зависимости не обнаружили [23]. Учитывая небольшое количество выполненных в нашей клинике МПБВ в сравнении с приведенными исследованиями, мы не проводили статистическую оценку частоты развития осложнений в зависимости от типа используемого лоскута и уровня перевязки магистральных сосудов, однако общее количество осложнений в нашем исследовании составило 19% и было меньшим, чем в работах А. Senchenkov (54%) и J. P. Apffelstaedt (64%), что также может быть обусловлено количеством выполненных операций и сроками проведения исследований [22, 23].

Местный рецидив опухоли за время нашего исследования был диагностирован у 4 (15%) больных. У всех были низкодифференцированные саркомы, и края резекции были оценены как R0. Положительный край резекции был выявлен у 4 (15%) пациентов с низкодифференцированными саркомами. У всех из них в сроки от 3 до 12 мес были диагностированы отдаленные метастазы в легкие. Частота возникновения рецидива у J. P. Apffelstaedt составила 35%, а положительный край резекции был у 28% прооперированных больных. R.J. Grimer сообщает о 15% больных с рецидивом опухоли после лечения, что сопоставимо с нашими результатами.

Общая 5-летняя выживаемость пациентов, которым в нашей клинике МПБВ было выполнено по лечебным показаниям, составила 40%. Grimer R. J. при анализе 140 МПБВ, которые также были выполнены с лечебной целью, сообщает о сопоставимых значениях в 45% [21]. Результаты J. P. Apffelstaedt были не так высоки и не превысили 21% [23].

Полученные нами результаты функционального статуса больных после операции составили 45% по шкале MSTs, что коррелирует с данными других авторов. По данным А. Hillmann и R. J. Grimer, аналогичные показатели составили 37% и 57% соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МПБВ является одним из наиболее драматичных хирургических вмешательств в современной онкологии, наиболее частым показанием к выполнению которого является местнораспространенный опухолевый процесс, локализованный в проекции костей таза и тазобедренного сустава. Ввиду невысокой общей заболеваемости саркомами костей и мягких тканей такой локализации, а также наличия в современной онкологической ортопедии различных органосохраняющих методик хирургического лечения этих больных, в современной специализированной литературе представлено незначительное количество статей, посвященных результатам выполнения МПБВ. Адекватное выполнение МПБВ требует наличия хирургического опыта проведения подобных вмешательств, подготовленности анестезиологической и трансфузиологической служб, достаточной материальной оснащенности медицинского учреждения. Как в нашей стране, так и в мире лишь небольшое количество специализированных онкологических клиник располагают опытом выполнения МПБВ у более чем 100 пациентов с возможностью статистической оценки отдаленных результатов лечения и определения объективных факторов риска и прогноза.

Дальнейшее развитие системного лекарственного лечения, совершенствование лучевой и таргетной терапии, а также генетических методов воздействия на злокачественные опухоли, возможно, приведут к исчезновению разрушающих и калечащих операций из арсенала онкохирурга, но на настоящий момент для ряда больных такие вмешательства как МПБВ остаются единственно возможным шансом на выздоровление или продление жизни, пусть и с неудовлетворительными функциональным и эстетическим результатами.

Список литературы

- Gordon-Taylor G, Wiles P. Interinnomino-abdominal (hind-quarter) amputation. *Br J Surg*. 1934;22:671–95.
- Gordon-Taylor G. On malignant disease in the region of the hip-joint. *J R Coll Surg Edinb* 1959;5:1–21.
- Higinbotham NL, Marcove RC, Casson P. Hemipelvectomy: A clinical study of 100 cases with five-year-follow-up on 60 patients. *Surgery*. 1966;59 (5):706–8.
- Зацепин С. Т. Костная патология взрослых. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001, 640 с.
- Трапезников Н. Н., Еремина Л. А., Амирасланов А. Т. Опухоли костей. М.: Медицина, 1985, 304 с.
- Юдин С. С. Показания и оценка больших операций на костном тазу. *Нов. хирургия*. 1926;3 (1):33–48.
- Pringle JH. The interpelvi-abdominal amputation. *Br J Surg* 1916;4:283–296.
- Wirbel RJ, Schulte M, Mutschler WE. Surgical treatment of pelvic sarcomas: oncologic and functional outcome. *Clin Orthop Relat Res*. 2001 Sep; (390):190–205.
- Jaiswal PK, Aston WJ, Grimer RJ, Abudu A, Carter S, Blunn G, et al. Peri-acetabular resection and endoprosthetic reconstruction for tumours of the acetabulum. *J Bone Joint Surg Br*. 2008 Sep;90 (9):1222–7. DOI: 10.1302/0301-620X.90B9.20758
- Державин В. А., Карпенко В. Ю., Бухаров А. В. Реконструкция тазового кольца у пациентов с опухолевым поражением крестцово-подвздошного сочленения. *Сибирский онкологический журнал*. 2015;3:38–44.
- Державин В. А., Карпенко В. Ю., Бухаров А. В., Буланов А. А., Ядрина Ф. В. Типы расширенных органосохранных и реконструктивных хирургических вмешательств, при опухолевом поражении вертлужной впадины. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2015;4 (5):58–69.
- Карпенко В. Ю., Державин В. А., Щупак М. Ю., Жеравин А. А., Бухаров А. В., Бондарев А. В., Жамгарян Г. С. Ранние результаты реконструкции вертлужной впадины и тазобедренного сустава модульными эндопротезами у больных с опухолевым поражением параацетабулярной области. Мультицентровое исследование. *Сибирский онкологический журнал*. 2016;15 (1):11–8. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-1-11-18
- GuoW, Li D, Tang X, Yang Y, Ji T. Reconstruction with modular hemipelvic prostheses for periacetabular tumor. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Aug;461:180–8. DOI: 10.1097/BLO.0b013e31806165d5
- Falkinstein Y, Ahlmann ER, Menendez LR. Reconstruction of type II pelvic resection with a new peri-acetabular reconstruction endoprosthesis. *J Bone Joint Surg Br*. 2008 Mar;90 (3):371–6. DOI: 10.1302/0301-620X.90B3.20144
- Gebert C, Wessling M, Hoffmann C, Roedel R, Winkelmann W, Gosheger G, Harnes J. Hip transposition as a limb salvage procedure following the resection of periacetabular tumors. *J Surg Oncol*. 2011 Mar 1;103 (3):269–75. DOI: 10.1002/jso.21820.
- Fisher NE, Patton JT, Grimer RJ, Porter D, Jeys L, Tillman RM, et al. Ice-cream cone reconstruction of the pelvis: a new type of pelvic replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2011 May;93 (5):684–8. DOI: 10.1302/0301-620X.93B5.25608.
- Сушенцов Е. А., Мусаев Э. Р., Софронов Д. И., Федорова А. В., Степанова А. М., Ефименко О. С., и др. Индивидуальное эндопротезирование на основе 3D-технологий после резекций костей таза. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2017;3:14–21.
- Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res*. 1993 Jan; (286):241–6.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457–481.
- Beck LA, Einertson MJ, Winemiller MH, DePompolo RW, Hoppe KM, Sim FF. Functional outcomes and quality of life after tumor-related hemipelvectomy. *Phys Ther*. 2008 Aug;88 (8):916–27. DOI: 10.2522/ptj.20070184
- Grimer RJ, Chandrasekar CR, Carter SR, Abudu A, Tillman RM, Jeys L. Hindquarter amputation: is it still needed and what are the outcomes? *Bone Joint J*. 2013 Jan;95-B (1):127–31. DOI: 10.1302/0301-620X.95B1.29131
- Senchenkov A, Moran SL, Petty PM, Knoetgen J, Clay RP, Bite U, et al. Predictors of complications and outcomes of external hemipelvectomy wounds: account of 160 consecutive cases. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jan;15 (1):355–63. DOI: 10.1245/s10434-007-9672-5
- Apffelstaedt JP, Driscoll DL, Spellman JE, Velez AF, Gibbs JF, Karakousis CP. Complications and outcome of external hemipelvectomy in the management of pelvic tumors. *Ann Surg Oncol*. 1996 May;3 (3):304–9.
- Trapeznikov NN, Eremina LA, Amiraslanov AT. Opuholi kostei [Bone tumors]. Moscow: "Meditsina" Publ., 1985, 304 p. (In Russian).
- Yudin S. S. Pokazaniya i otsenka bol'shikh operatsii na kostnom tazu. *Nov. khirurgiya*. 1926;3 (1):33–48. (In Russian).
- Pringle JH. The interpelvi-abdominal amputation. *Br J Surg* 1916;4:283–296.
- Wirbel RJ, Schulte M, Mutschler WE. Surgical treatment of pelvic sarcomas: oncologic and functional outcome. *Clin Orthop Relat Res*. 2001 Sep; (390):190–205.

References

- Gordon-Taylor G, Wiles P. Interinnomino-abdominal (hind-quarter) amputation. *Br J Surg*. 1934;22:671–95.
- Gordon-Taylor G. On malignant disease in the region of the hip-joint. *J R Coll Surg Edinb* 1959;5:1–21.
- Higinbotham NL, Marcove RC, Casson P. Hemipelvectomy: A clinical study of 100 cases with five-year-follow-up on 60 patients. *Surgery*. 1966;59 (5):706–8.
- Zatsepin ST. Kostnaya patologiya vzroslykh [Bone disorders adults]. Moscow: "Meditsina" Publ., 2001, 640 p. (In Russian).
- Trapeznikov NN, Eremina LA, Amiraslanov AT. Opuholi kostei [Bone tumors]. Moscow: "Meditsina" Publ., 1985, 304 p. (In Russian).
- Yudin S. S. Pokazaniya i otsenka bol'shikh operatsii na kostnom tazu. *Nov. khirurgiya*. 1926;3 (1):33–48. (In Russian).
- Pringle JH. The interpelvi-abdominal amputation. *Br J Surg* 1916;4:283–296.
- Wirbel RJ, Schulte M, Mutschler WE. Surgical treatment of pelvic sarcomas: oncologic and functional outcome. *Clin Orthop Relat Res*. 2001 Sep; (390):190–205.

9. Jaiswal PK, Aston WJ, Grimer RJ, Abudu A, Carter S, Blunn G, et al. Peri-acetabular resection and endoprosthetic reconstruction for tumours of the acetabulum. *J Bone Joint Surg Br.* 2008 Sep;90 (9):1222–7. DOI: 10.1302/0301–620X.90B9.20758
10. Derzhavin VA, Karpenko VYu, Bukharov AV. Reconstruction Of The Pelvic Ring In Patients With Tumors Of The Sacroiliac Joint. *Siberian Journal of Oncology.* 2015;3:38–44. (In Russian).
11. Derzhavin VA, Karpenko VYu, Bukharov AV, Bulanov AA, Yadrina AV. Types of extended organ-sparing and reconstructive surgical interventions for tumor involvement of the cotyloid cavity. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gerzena (P.A. Herzen Journal of Oncology).* 2015;4 (5):58–69. (In Russian).
12. Karpenko VU, Derzhavin VA, Shchupak MU, Zheravin AA, Buharov AV, Bondarev AV, Zhamgaryan GS. Reconstruction with modular endoprosthesis after periacetabular resections in patients with pelvic tumors. Early results. Multicentral report. *Siberian Journal of Oncology.* 2016;15 (1):11–8. DOI: 10.21294/1814–4861–2016–15–1–11–18 (In Russian).
13. GuoW, Li D, Tang X, Yang Y, Ji T. Reconstruction with modular hemipelvic prostheses for periacetabular tumor. *Clin Orthop Relat Res.* 2007 Aug;461:180–8. DOI: 10.1097/BLO.0b013e31806165d5
14. Falkinstein Y, Ahlmann ER, Menendez LR. Reconstruction of type II pelvic resection with a new peri-acetabular reconstruction endoprosthesis. *J Bone Joint Surg Br.* 2008 Mar;90 (3):371–6. DOI: 10.1302/0301–620X.90B3.20144
15. Gebert C, Wessling M, Hoffmann C, Roedl R, Winkelmann W, Gosheger G, Harges J. Hip transposition as a limb salvage procedure following the resection of periacetabular tumors. *J Surg Oncol.* 2011 Mar 1;103 (3):269–75. DOI: 10.1002/jso.21820.
16. Fisher NE, Patton JT, Grimer RJ, Porter D, Jeys L, Tillman RM, et al. Ice-cream cone reconstruction of the pelvis: a new type of pelvic replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2011 May;93 (5):684–8. DOI: 10.1302/0301–620X.93B5.25608.
17. Sushentsov EA, Musaev ER, Sofronov DI, Fedorova AV, Stepanova AM, Efimenko OS, et al. Custom-made endoprosthetics based on 3D-technology after resection of pelvic bones. *Bone and soft tissue sarcomas and tumors of the skin.* 2017;3:14–21. (In Russian).
18. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res.* 1993 Jan; (286):241–6.
19. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457–481.
20. Beck LA, Einertson MJ, Winemiller MH, DePompolo RW, Hoppe KM, Sim FF. Functional outcomes and quality of life after tumor-related hemipelvectomy. *Phys Ther.* 2008 Aug;88 (8):916–27. DOI: 10.2522/ptj.20070184
21. Grimer RJ, Chandrasekar CR, Carter SR, Abudu A, Tillman RM, Jeys L. Hindquarter amputation: is it still needed and what are the outcomes? *Bone Joint J.* 2013 Jan;95-B (1):127–31. DOI: 10.1302/0301–620X.95B1.29131
22. Senchenkov A, Moran SL, Petty PM, Knoetgen J, Clay RP, Bite U, et al. Predictors of complications and outcomes of external hemipelvectomy wounds: account of 160 consecutive cases. *Ann Surg Oncol.* 2008 Jan;15 (1):355–63. DOI: 10.1245/s10434–007–9672–5
23. Apffelstaedt JP, Driscoll DL, Spellman JE, Velez AF, Gibbs JF, Karakousis CP. Complications and outcome of external hemipelvectomy in the management of pelvic tumors. *Ann Surg Oncol.* 1996 May;3 (3):304–9.

Информация об авторах:

Державин Виталий Андреевич, к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения онкологической ортопедии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4385-9048>

Карпенко Вадим Юрьевич, д.м.н., руководитель группы опухолей костей и мягких тканей хирургического отделения онкологической ортопедии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России & ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8280-8163>

Бухаров Артем Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения онкологической ортопедии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2976-8895>

Иванова Марина Викторовна, аспирант хирургического отделения онкологической ортопедии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9334-0797>

Information about authors:

Vitaliy A. Derzhavin, MD, PhD, senior researcher, surgical oncology department of orthopedics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4385-9048>

Vadim Yu. Karpenko, MD, PhD, DSc, head of group of tumors of bones and soft tissues, surgical oncology department of orthopedics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8280-8163>

Artem V. Bukharov, MD, PhD, senior researcher, surgical oncology department of orthopedics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2976-8895>

Marina V. Ivanova, graduate student of surgical oncology department of orthopedics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9334-0797>



ГАЛЬВАНОГРЯЗЕЛЕЧЕНИЕ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЯМИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

Е.В.Филатова¹, Х.М.Малаев²

1. ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, Российская Федерация, Москва, ул. Академика Тимошенко, д. 19, стр. 1А
2. ГБУ РД «Республиканская больница восстановительного лечения», 367007, Российская Федерация, Республика Дагестан, Махачкала, ул. Бейбулатова, д. 9

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности комплексного восстановительного лечения с включением гальвано-грязевых процедур пациентов с болями в нижней части спины.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 30 пациентов (18 мужчин и 12 женщин) с диагнозом люмба-лгии или люмбоишалгии. Пациенты проходили курс реабилитации на базе Республиканской больницы вос-становительного лечения, г. Махачкала. В стандартную терапию были включены процедуры гальваногрязи. Эф-фективность лечения оценивалась контролем оценки боли по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ), проводились расчет индекса массы тела, оценка психоэмоционального состояния по тесту САН, тесты Шобера и Томайера.

Результаты. После проведенного комплексного лечения у больных отмечались изменения клин-ико-функ-циональных показателей состояния нервно-мышечного аппарата, разнящиеся в зависимости от гендерной прина-длежности. Результаты исследования показали, что интенсивность болевого синдрома по ВАШ в сравниваемых группах до реабилитации достоверно различалась — $5,4 \pm 0,1$ баллов у мужчин и $6,16 \pm 0,3$ баллов у женщин ($p < 0,05$), после завершения курса лечения показатели ВАШ статистически значимо снизились в обеих группах: у мужчин — $2,0 \pm 0,4$ баллов и у женщин — $1,8 \pm 0,1$ баллов ($p < 0,05$), но между группами достоверных различий в количественной оценке болевого синдрома выявлено не было. При определении подвижности поясничного отдела показатели теста Шобера при люмбалгии как у мужчин, так и у женщин были достоверно снижены, после лечения восстанавливались в пределах нормы: у мужчин до лечения $3,46 \pm 1,47$ см, после — $5,3 \pm 0,73$ см ($p < 0,05$); у женщин до лечения $3,95 \pm 0,5$ см, после — $5,35 \pm 0,55$ см ($p < 0,05$). Анализ динамики показателей теста Томайера выявил достоверные различия до лечения у мужчин — $24,8 \pm 2,4$ см, у женщин — $21,6 \pm 6,2$ см. После проведенного курса лечения в обеих группах отмечается достоверное улучшение показателей: у мужчин — $5,23 \pm 1,44$ см ($p < 0,05$), у женщин — $1,45 \pm 0,87$ см ($p < 0,05$), но при этом определяется достоверная разница в показателях ($p < 0,01$).

Заключение. Проведенное исследование показало, что включение гальваногрязевых процедур в комплекс ле-чения пациентов с болями в нижней части спины положительно влияет на восстановление двигательной ак-тивности поясничного позвоночного сегмента, а также на психоэмоциональное состояние больного. При этом у женщин более активно снижается болевой синдром и повышается двигательная активность, но менее значи-мы показатели изменения психологического теста.

Ключевые слова:

реабилитация, люмбалгия, боли в нижней части спины, грязелечение

Оформление ссылки для цитирования статьи

Филатова Е.В., Малаев Х.М. Гальваногрязелечение в реабилитации пациентов с болями в нижней части спины. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(1): 68–73. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-8

Для корреспонденции

Филатова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры медицинской реабилитации, спортивной медицины, лечебной физкультуры, курортологии и физиотерапии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации Адрес: 121359, Российская Федерация, Москва, ул. Академика Тимошенко, 19, стр. 1А. E-mail: 7533200@mail.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Выражение признательности. Авторы выражают признательность за полезные советы в ходе проведения работы д.м.н., профессору кафедры обще-ственного здоровья, здравоохранения и гигиены Медицинского института Российского университета дружбы народов Коновалову О.Е.

Статья поступила 21.01.2018 г., принята к печати 05.03.2018 г.



GALVANIC MUD TREATMENT IN THE REHABILITATION OF PATIENTS WITH PAIN IN THE LOWER BACK

E.V.Filatova¹, Kh.M.Malayev²

1. Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, 19/1A Akademika Timoshenko str., Moscow 121359, Russian Federation
2. Republican Hospital for Rehabilitation, 9 Beybulatova str., Makhachkala 367007, Republic of Dagestan, Russian Federation

Abstract

Purpose. Evaluation of the effectiveness of complex restorative treatment with the inclusion of galvanic mud procedures in patients with pain in the lower back.

Patients and methods. There were 30 patients (18 men and 12 women) with a diagnosis: lumbalgia or lumbosialgia under observation. Patients underwent a course of rehabilitation on the basis of the Republican Hospital of Rehabilitation, Makhachkala. Against the background of standard therapy, galvanic mud procedures were included in the therapy. The effectiveness of the treatment was assessed by the control of pain assessment according to the VAS scale, the body mass index, the psychoemotional state of the HAM test, the tests of Schober and Thomayer were carried out.

Results. After the complex treatment in patients, clinical and functional indices of the state of the neuromuscular apparatus were noted, varying depending on gender. The results of the study showed that the intensity of the pain syndrome according to the VAS score in the compared groups before the rehabilitation differed significantly (5.4 ± 0.1 points in men and 6.16 ± 0.3 in women, ($p < 0.05$), after completion of the course of treatment, the VAS score decreased statistically in both groups: in men 2.0 ± 0.4 points and in women 1.8 ± 0.1 points ($p < 0.05$), but between groups of significant differences in the quantitative assessment of pain the syndrome was not revealed. In determining the mobility of the lumbar spine, the results of the Schober test with lumbalgia as in men, and women were unreliably reduced, after treatment restored within the norm: in men before treatment, 3.46 ± 1.47 cm, after 5.3 ± 0.73 cm ($p < 0.05$), in women before treatment 3.95 ± 0.5 cm, after 5.35 ± 0.55 cm ($p < 0.05$). The analysis of the dynamics of the test results of Thomayer revealed unreliably significant differences before treatment in men = 24.8 ± 2.4 cm, in women = 21.6 ± 6.2 cm. After the course of treatment in both groups there was a significant improvement in the indices: in men = 5.23 ± 1.44 cm ($p < 0.05$), in women 1.45 ± 0.87 cm ($p < 0.05$), but at the same time a reliable difference in the indices ($p < 0.01$).

Conclusion. The conducted research has shown that carrying out galvanic mud procedures in a complex of treatment in patients with lower back pain positively influences the restoration of lumbar vertebral segment motor activity, as well as the psychoemotional state of the patient. In this case, women are more actively reduced pain and increased motor activity, but less significant indicators of the change in the psychological test.

Keywords:

rehabilitation, lumbalgia, pain in the lower back, mud therapy

For citation

Filatova E.V., Malayev Kh.M. Galvanic mud treatment in the rehabilitation of patients with pain in the lower back. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.) 2018; 5(1): 68-73. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-8

For correspondence

Elena V. Filatova, MD, PhD, DSc, professor of the department of medical rehabilitation, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs
Address: 19/1A Akademika Timoshenko str., Moscow 121359, Russian Federation. E-mail: 7533200@mail.ru

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

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

Acknowledgement. The authors are grateful for useful advice during the work to O.E.Kononov, MD, PhD, DSc, professor of the department of public health, health and hygiene of the Medical Institute of the Russian University of Peoples' Friendship (RUDN University).

The article was received 21.01.2018, accepted for publication 05.03.2018

Боль в спине — это серьезная медицинская и социально-экономическая проблема. По данным ВОЗ, по обращаемости к врачу амбулаторной практики жалобы на боль в спине являются второй по частоте причиной (на первом месте — заболевания острой респираторно-вирусной инфекцией). Пик распространенности боли в спине приходится на возраст наибольшей работоспособности и профессиональной зрелости — 35–55 лет [1–3].

Боль в нижней части спины (БНЧС) — ведущая причина нетрудоспособности взрослого населения во всех развитых странах мира. Распространенность хронической неспецифической БНЧС — 23% [3–5]. По эпидемиологическим данным, из-за боли в нижней части спины 11–12% людей имеют нетрудоспособность. До 84% людей в течение жизни отмечают хотя бы один эпизод такой боли [5, 6]. Развитие дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, по мнению большинства вертебрологов, происходит на фоне несоответствия уровня динамических и статических нагрузок на позвоночник и трофических возможностей микроциркуляции [7–9].

Показано, что у пациентов с хронической болью развиваются специфические психологические проблемы, которые провоцируют прогрессирование болевого синдрома и сводят на нет все усилия по восстановлению трудоспособности пациента. Таким образом, от хронической боли страдает большая часть работоспособной части населения [10, 11], при этом острые состояния характерны для мужчин, хронические — для женщин [12].

Одной из основных задач терапии хронической боли в спине является не только максимально полное купирование болевого синдрома, но и восстановление утраченных двигательных функций, что и определило цель нашего исследования.

Цель исследования — оценить эффективность комплексного восстановительного лечения с включением гальваногрязевых процедур у пациентов с БНЧС с учетом гендерной принадлежности.

Задачи.

1. Изучить особенности клинико-неврологического состояния пациентов с БНЧС в зависимости от гендерной принадлежности.
2. Оценить терапевтическую эффективность применения процедур гальваногрязи в восстановлении двигательной активности женщин и мужчин по данным тестового контроля.
3. Оценить динамику психосоматического состояния пациентов по данным теста САН (самочувствие, активность, настроение) до и после лечения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 30 пациентов (18 мужчин и 12 женщин), проходивших курс реабилитации на базе Республиканской больницы восстановительного лечения в г. Махачкале.

Средний возраст составлял у мужчин $40,6 \pm 3,5$ года, у женщин — $42,2 \pm 4,5$ года. Длительность заболевания составила $10 \pm 2,3$ года.

Всем пациентам до и после окончания курса лечения проводились неврологический и ортопедический осмотр.

Интенсивность болевого синдрома оценивалась по ВАШ, состоящей из последовательного ряда чисел от 0 (нет боли) до 10 (максимально возможная боль).

Проводился расчет индекса массы тела (ИМТ), который представляет собой отношение массы тела к росту в квадрате, благодаря ему определяют у человека недостаточную, нормальную или избыточную массу тела.

Для исследования подвижности поясничного отдела позвоночника использовали:

— тест Шобера (от остистого отростка L5 отмеряют расстояние 10 см кверху, помечают его точкой на коже исследуемого. Затем после максимального сгибания спины в поясничном отделе снова измеряют расстояние от остистого отростка L5 до метки на спине. В норме это расстояние увеличивается на 4–5 см);

— тест Томайера (определение расстояния от кончиков пальцев до пола при максимальном наклоне вперед, не сгибая колен. В норме это расстояние менее 5 см).

Длительно существующий болевой синдром и ограничение двигательной активности отражаются на психологическом состоянии пациентов, что четко прослеживается в тесте САН. Принято считать, что меньше 30 баллов — низкая оценка, 30–50 баллов — средняя оценка и более 50 баллов — высокая оценка.

Медикаментозная терапия. Все больные неоднократно получали стандартную медикаментозную терапию, включающую внутримышечные инъекции Мовалиса 1,5 мл № 6 в/м, Мильгаммы 2,0 мл № 10, Мидокалма 1,0 мл № 5 в/м, Алфлутопа 1,0 мл № 20 в/м, таблетированные НПВП, Вольтарен-гель или Диклофенакол наружно 2 раза в день.

На фоне основного лечения, включающего, кроме медикаментозной терапии, ЛФК, массаж, хлоридно-натриевые ванны, пациентам проводились процедуры гальваногрязелечения области поясничного отдела позвоночника, температура грязи $38–42^\circ$, плотность тока $0,04–0,06$ мА/см², длительность процедуры 20 минут, курс 8 процедур, через день.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты предъявляли жалобы на боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, иррадиация в нижние конечности чаще отмечалась у женщин (66,6%), чем у мужчин (55,5%), хотя разница не была достоверной (табл. 1).

В клинической картине больных отмечались: болевой синдром, мышечно-тонический синдром, ограничение движений в поясничном отделе позвоночника или ограничение движений во всех отделах позвоночника, положительные симптомы натяжения, статодинамические нарушения, сглаженность или усиление физиологического лордоза, болезненность при пальпации остистых отростков позвонков и крестцово-подвздошных сочленений.

Рентгенологические изменения у пациентов, жалующихся на боли по ходу позвоночника, соответствовали 1–2-й стадиям остеохондроза (по Zeker) у 100% пациентов. Грыжи и протрузии межпозвоночных дисков, не требующие оперативного лечения, выявлены у мужчин в 4 случаях (22,2%), у женщин — в 3 случаях (25%).

У 90% обследованных имела место сопутствующая патология со стороны различных органов и си-

стем: у мужчин патология сердечно-сосудистой системы выявлена в 5,6% случаев, у женщин — в 16,6% случаев и была представлена: ишемической болезнью сердца (ИБС), гипертонической болезнью 2-й степени. Заболевания эндокринной системы (сахарный диабет в стадии компенсации) отмечались у 1 мужчины и у 2 женщин.

Патология мочеполовой системы у мужчин составила 66,7% за счет хронического простатита, у женщин гинекологическая патология 58,3%, с преобладанием хронического аднексита. В 1 случае выявлено опущение органов малого таза, в 1 случае — спаечный процесс в малом тазу, хронический эндометрит выявлен у 4 пациенток.

Известно, что нарушения в обменных процессах, приводящие к увеличению ИМТ, соответствуют изменениям метаболизма углеводов, что приводит к ухудшению процессов энергетического обмена. При сочетании с болевыми синдромами и мышечно-тоническими нарушениями усиливается гиподинамия пациентов данного профиля и закрепляется порочный круг.

При обследовании было отмечено, что 72,2% мужчин имеют увеличение массы тела от избыточного веса до ожирения I степени (табл. 2).

Таблица 1. Распределение жалоб пациентов в зависимости от гендерной принадлежности
Table 1. Distribution of patient complaints, depending on gender

Жалобы	Мужчины	Процент	Женщины	Процент
Боли в пояснично-крестцовом отделе	18	100	12	100
Иррадиация в нижние конечности	10	55,5	33	66,6
Судороги в ногах	3	16,6	10	83,3
Онемение нижних конечностей	7	38,8	4	33,3
Боли в крупных суставах (коленных, тазобедренных, голеностопных)	8	44,4	5	41,6
Слабость мышц	2	11,1	3	25

Таблица 2. Показатели индекса массы тела пациентов с дорсопатиями
Table 2. Indices of body mass index of patients with dorsopathies

ИМТ, кг/м ²	Вес	Мужчины, %	Женщины, %
Меньше 18,5	Недостаточный	0	0
18,5–24,9	Нормальный	27,8	9
25–29,9	Лишний вес	38,8	16,6
30–34,9	Ожирение 1-й степени	33,4	25
35–39,9	Ожирение 2-й степени	0	33,2
40 и более	Ожирение 3-й степени	0	16,6

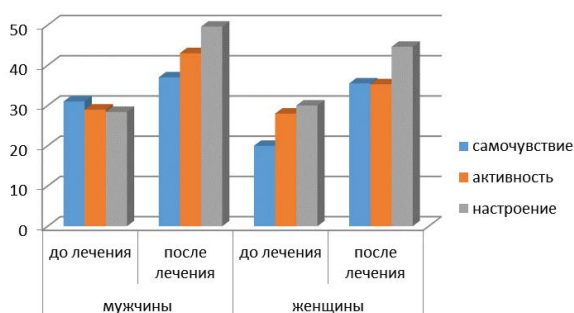


Рисунок. Динамика показателей теста САН у пациентов с болями в нижней части спины. По оси ординат – значение в баллах.

Figure. Dynamics of HAM test indices in patients with lower back pain. The ordinate is the value in points.

У женщин показатели обменных нарушений отмечаются достоверно чаще ($p < 0,01$): 91,6% имеют увеличение массы тела от избыточного веса до ожирения III степени (табл. 2).

Показатели объема талии преобладали у женщин $119,8 \pm 23,5$ см, у мужчин — $96,8 \pm 12,1$ см.

После проведенного комплексного лечения у больных отмечались изменения клинико-функциональных показателей состояния нервно-мышечного аппарата, различающиеся в зависимости от гендерной принадлежности.

Результаты исследования показали, что интенсивность болевого синдрома по ВАШ в сравниваемых группах до реабилитации достоверно различалась — $5,4 \pm 0,1$ баллов у мужчин и $6,16 \pm 0,3$ баллов у женщин ($p < 0,05$), после завершения курса лечения показатели ВАШ статистически значимо снизились в обеих группах: у мужчин $2,0 \pm 0,4$ баллов и у женщин $1,8 \pm 0,1$ баллов ($p < 0,05$), но между группами достоверных различий в количественной оценке болевого синдрома выявлено не было.

Можно отметить, что градиент изменения оценки болевого синдрома был несколько выше у женщин, что, в свою очередь, сочеталось с повышением двигательной активности.

Регрессирование болевого синдрома происходит

быстрее, чем обратное развитие тонических состояний мышечной ткани. Этот процесс характерен как для мужчин, так и для женщин. Сохранение болевого синдрома чаще всего отмечалось при иррадиации боли в конечности, что являлось отягчающим фактором и требовало применения расширенного комплекса физиолечения. Обращает на себя внимание, что недостаточное снижение оценки боли в поясничном отделе у женщин и мужчин может быть связано с патологией мочеполовой системы.

При определении подвижности поясничного отдела показатели теста Шобера при люмбалгии как у мужчин, так и у женщин были достоверно снижены, после лечения восстанавливались в пределах нормы: у мужчин до лечения $3,46 \pm 1,47$ см, после — $5,3 \pm 0,73$ см ($p < 0,05$); у женщин до лечения $3,95 \pm 0,5$ см, после — $5,35 \pm 0,55$ см ($p < 0,05$).

Анализ динамики показателей теста Томайера выявил достоверно значимые различия до лечения у мужчин $24,8 \pm 2,4$ см, у женщин — $21,6 \pm 6,2$ см. После проведенного курса лечения в обеих группах отмечается достоверное улучшение показателей: у мужчин — $5,23 \pm 1,44$ см ($p < 0,05$), у женщин — $1,45 \pm 0,87$ см ($p < 0,05$), но при этом определяется достоверная разница в показателях ($p < 0,01$).

По анализу данных теста САН можно судить о положительном влиянии проведенной курсовой терапии, что отразилось на улучшении психоэмоционального состояния всех пациентов, независимо от гендерной принадлежности (рисунок).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что включение гальваногрязевых процедур в комплекс лечения пациентов с болями в нижней части спины положительно влияет на восстановление двигательной активности поясничного позвоночного сегмента, а также на психоэмоциональное состояние больного. При этом у женщин более активно снижается болевой синдром и повышается двигательная активность, но менее значимы показатели изменения психологического теста.

Таблица 3. Динамика изменения тестовых показателей в зависимости от пола
Table 3. Dynamics of changes in test indicators depending on gender

Тесты	Мужчины		Женщины	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ВАШ, баллы	$5,46 \pm 1,1$	$2,15 \pm 1,47$	$6,6 \pm 0,93$	$1,5 \pm 0,94$
Шобера, см	$3,46 \pm 1,47$	$5,3 \pm 0,73^*$	$3,95 \pm 0,5$	$5,35 \pm 0,55^*$
Томайера, см	$24,8 \pm 2,4$	$5,23 \pm 1,44^*$	$21,6 \pm 6,2$	$1,45 \pm 0,87^*$

*различия достоверны, $p < 0,05$.

*the differences are significant, $p < 0,05$.

Список литературы

1. Соловьева Э. Ю., Джутова Э. Ноотропные комплексы витаминов группы В как важная составляющая комплексного лечения радикулопатии. *Врач.* 2012;9:41–46.
2. Подчуфарова Е. В. Боль в спине: доказательная медицина и клиническая практика. Трудный пациент. *Неврология.* 2010;8 (3):19–24.
3. Котова О. В. Острая боль в нижней части спины и шее. *Consilium Medicum.* 2016;18 (9):122–124.
4. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 disease and injuries 1990–2010: a systematic analysis for Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012 Dec 15;380 (9859):2163–96. DOI: 10.1016/S0140–6736 (12)61729–2.
5. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, Hildebrandt J, Klaber-Moffett J, Kovacs F, et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J.* 2006 Mar;15 Suppl 2: S192–300. DOI: 10.1007/s00586–006–1072–1
6. Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, Herbert RD, Cumming RG, Bleasel J, et al. Prognosis in patients with recent onset low back pain in Australian primary care: inception cohort study.

- BMJ. 2008 Jul 7;337: a171. DOI: 10.1136/bmj.a171
7. Бойцов И. В. Поясничные дорсопатии: электротерапия вегетативной нейропатии вертебральной составляющей спинномозговых нервов. *Физиотерапия бальнеология реабилитация.* 2015;14 (2):16–23.
8. Дадашева М. Н., Тараненко Н. Ю. Оптимизация приверженности терапии у пациентов с неспецифической болью в спине. *Consilium Medicum.* 2016;18 (9):147–150.
9. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia.* 2013 Jul;33 (9):629–808. DOI: 10.1177/0333102413485658.
10. Рачин А. П., Логвинова А. А. Хроническая боль в спине (подходы к диагностики и терапии. *Поликлиника.* 2014;5 (1):42–45.
11. Пилипович А. А. Хроническая боль при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: применение антигомотоксических препаратов. *Consilium Medicum.* 2016;18 (9):128–132.
12. Курушина О. В., Барулин А. Е. Боль в спине: гендерные особенности. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2012;8 (2):477–481.

References

1. Solovyeva E, Dzhutova E. Group b neurotrophic vitamins complexes as an important component of combination treatment for radiculopathy. *Vrach (The Doctor).* 2012;9:41–46. (In Russian).
2. Podchufarova E. V. Bol' v spine: dokazatel'naya meditsina i klinicheskaya praktika. *Trudnyj Pacient (Difficult Patient).* 2010;8 (3):19–24. (In Russian).
3. Kotova OV. Acute pain in the lower back and neck. *Consilium Medicum.* 2016;18 (9):122–124. (In Russian).
4. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 disease and injuries 1990–2010: a systematic analysis for Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012 Dec 15;380 (9859):2163–96. DOI: 10.1016/S0140–6736 (12)61729–2.
5. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, Hildebrandt J, Klaber-Moffett J, Kovacs F, et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J.* 2006 Mar;15 Suppl 2: S192–300. DOI: 10.1007/s00586–006–1072–1
6. Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, Herbert RD, Cumming RG, Bleasel J, et al. Prognosis in patients with recent onset low back pain in Australian primary care: inception cohort study. *BMJ.* 2008 Jul 7;337: a171. DOI: 10.1136/bmj.a171

7. Boitsov IV. Lumbar dorsopathies: electrotherapy of vegetative neuropathy of the vertebral component of the spinal nerves. *Fizioterapiya, Bal'neologiya i Reabilitatsiya (Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation).* 2015;14 (2):16–23. (In Russian).
8. Dadasheva MN, Taranenko NYu. Optimizing adherence to therapy in patients with non-specific back pain. *Consilium Medicum.* 2016;18 (9):147–150. (In Russian).
9. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia.* 2013 Jul;33 (9):629–808. DOI: 10.1177/0333102413485658.
10. Rachin A. P., Logvinova A. A. Khronicheskaya bol' v spine (podkhody k diagnostiki i terapii. *Poliklinika.* 2014;5 (1):42–45. (In Russian).
11. Pilipovich AA. Chronic pain in diseases of the musculoskeletal system: the use of antihomotoxic medications. *Consilium Medicum.* 2016;18 (9):128–132. (In Russian).
12. Kurushina OV, Barulin AE. Back pain: gender features. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2012;8 (2):477–481. (In Russian).

Информация об авторах:

Филатова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры медицинской реабилитации, спортивной медицины, лечебной физкультуры, курортологии и физиотерапии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации
Малаев Хаджимурат Магомедович, главный врач ГБУ РД «Республиканская больница восстановительного лечения»

Information about authors:

Elena V. Filatova, MD, PhD, DSc, professor of the Department of medical rehabilitation, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs
Khadzhimurat M. Malayev, head physician, Republican Hospital for Rehabilitation



СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ УРОТЕЛИАЛЬНОМ РАКЕ

Р.А.Гафанов, С.В.Гармаш, И.Б.Кравцов, С.В.Фастовец

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, 117485, Российская Федерация, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

Резюме

В течение длительного времени химиотерапия являлась основным вариантом лечения метастатической уротелиальной карциномы (mUC). За последний год произошли революционные изменения, связанные с одобрением пяти новых препаратов, нацеленных на блокирование взаимодействия между поверхностным белком Т-лимфоцитов PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2, в результате чего происходит активация иммунного ответа организма. Примечательно, что антитело против PD-1 пембролизумаб продемонстрировало увеличение общей выживаемости относительно химиотерапии в рандомизированном исследовании III фазы во второй линии метастатического уротелиального рака. На основании этого исследования пембролизумаб был одобрен к использованию Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA). Ниволумаб (анти-PD-1) также продемонстрировал увеличение общей выживаемости по сравнению с историческим контролем и был одобрен FDA для лечения пациентов с метастатическим уротелиальным раком во второй линии терапии. Аналогично антитела, нацеленные на PD-L1, включая атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб, получили ускоренное одобрение FDA в качестве второй линии лечения метастатического уротелиального рака. Некоторые из этих агентов одобрены в первой линии по результатам II фазы исследования (атезолизумаб и пембролизумаб получили ускоренное одобрение для лечения в первой линии у пациентов, не получавших цисплатин). Несмотря на это, клиническое внедрение биомаркеров с целью селекции пациентов, которые могут иметь максимум преимуществ от назначения препаратов данной группы, а также определения оптимальной последовательности терапии остается крайне важным и требующим дальнейшего изучения вопросом.

Ключевые слова:

рак мочевого пузыря, PD-1, PD-L1, иммунотерапия, атезолизумаб, ниволумаб, пембролизумаб, авелумаб, дурвалумаб

Оформление ссылки для цитирования статьи

Гафанов Р.А., Гармаш С.В., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Современные возможности терапии ингибиторами контрольных точек при метастатическом уротелиальном раке. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(1): 74-81. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-9

Для корреспонденции

Гафанов Рустем Айратович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России

Адрес: 117485, Российская Федерация, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. E-mail: docgra@mail.ru. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7592-0392>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 01.02.2018 г., принята к печати 05.03.2018 г.



MODERN POSSIBILITIES OF THERAPY WITH INHIBITORS OF CONTROL POINTS IN METASTATIC UROTHELIAL CANCER

R.A.Gafanov, S.V.Garmash, I.B.Kravtsov, S.V.Fastovets

Russian Scientific Center of Roentgeno-Radiology, 86 Profsoyuznaya str., Moscow, 117485, Russian Federation

Abstract

For a long time, chemotherapy remained the main treatment option for metastatic urothelial carcinoma (mUC). Over the past year, there have been revolutionary changes associated with the approval of five new drugs aimed at blocking the interaction between the surface protein of T-lymphocytes PD-1 and its ligands PD-L1 and PD-L2, resulting in the activation of the immune response. It is noteworthy that the anti-PD-1 antibody pembrolizumab demonstrated an increase in overall survival relative to chemotherapy in a randomized phase III trial in the second line with mUC. Based on this level 1 evidence pembrolizumab was approved by the US Food and Drug Administration (FDA). Nivolumab (antibody PD-1) also demonstrated an increase in overall survival compared to historical control and was approved by FDA. Likewise, antibodies targeting PD-L1, including atezolizumab, durvalumab and avelumab, received accelerated approval from the FDA as the second line of treatment for mUC. Some of these agents are approved in the first line by the results of phase II study (atezolizumab and pembrolizumab received accelerated approval for first-line treatment in patients not receiving cisplatin). Despite these many endorsements, clinical development of new biomarkers for selection of patients, who can get maximum advantages of immunotherapy and also for development the optimal therapy sequencing still are biggest and critical question for future investigation.

The clinical introduction of biomarkers to determine optimal treatment of patients remains extremely important.

Keywords:

bladder cancer, PD-1, PD-L1, immunotherapy, atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab, avelumab, durvalumab

For citation

Gafanov R.A., Garmash S.V., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Modern possibilities of therapy with inhibitors of control points in metastatic urothelial cancer. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(1): 74-81. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-9

For correspondence

Rustem A. Gafanov, MD, PhD, senior researcher at the department of oncurology, Russian Scientific Center of Roentgeno-Radiology
Address: 86 Profsoyuznaya str., Moscow, 117485, Russian Federation. E-mail: docgra@mail.ru
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7592-0392>

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 01.02.2018, accepted for publication 05.03.2018

В 2017 г. в США было зарегистрировано около 79 000 новых случаев рака мочевого пузыря и 16 870 смертей от этого заболевания [1]. Во всем мире от уротелиального рака умерли 168 000 человек [2]. У большинства пациентов первично выявляется немышечноинвазивный рак, а в 30–40% — инвазивное заболевание, которое характеризуется худшим течением и прогнозом. Пятилетняя общая выживаемость при всех стадиях уротелиального рака составляет от 15 до 20%. При метастатической уротелиальной карциноме, несмотря на проводимое лечение, выживаемость в течение последних 30 лет существенно не изменилась. И только появление нового класса препаратов, действие которых направлено на иммунные контрольные точки (PD-1/PD-L1), позволило сместить этот показатель в положительную сторону [3–5]. За последние 18 мес было одобрено пять новых иммуноонкологических препаратов во второй линии терапии метастатического уротелиального рака. В этом обзоре представлены основные данные о получивших одобрение FDA анти-PD-1 и анти-PD-L1 препаратах для лечения распространенного и метастатического уротелиального рака и обсуждаются будущие направления развития иммунотерапии.

ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ УРОТЕЛИАЛЬНОМ РАКЕ

Пять иммунотерапевтических агентов, одобренных FDA при метастатическом уротелиальном раке, продемонстрировали сопоставимую частоту объективных ответов (ЧОО) у пациентов во второй линии, которая составила от 15 до 23%. Атезолизумаб, ниволумаб, дурвалумаб и авелумаб были одобрены по результатам одногрупповых исследований, оценивающих общую выживаемость (ОВ) и ЧОО в сравнении с химиотерапией. Пембролизумаб — на данный момент единственный препарат, подтвердивший свою эффективность при метастатическом уротелиальном раке в рандомизированном исследовании III фазы. Атезолизумаб, зарегистрированный FDA по результатам II фазы, не продемонстрировал своего преимущества в сравнении со стандартной химиотерапией в III фазе рандомизированного клинического исследования IMvigor 211.

Атезолизумаб

Атезолизумаб — IgG1, моноклональное антитело к PD-L1, экспрессируемым на клетках опухоли и на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках. PD-L1 взаимодействует с PD-1 и B7.1 на поверхности Т-клеток, в результате чего их активность подавляется. Блокируя это взаимодействие, атезолизумаб

активирует Т-клетки, восстанавливая их способность эффективно обнаруживать и атаковать злокачественные клетки. Это первый препарат, который получил одобрение FDA [6, 7] по результатам исследования II фазы IMvigor 210, в котором пациенты с метастатическим уротелиальным раком получали 1200 мг атезолизумаба 1 раз в 3 нед [8]. В этом исследовании было две когорты. Во II когорту включались пациенты, прогрессирующие на фоне или после химиотерапии на основе платины или в течение 12 мес после ранее проведенной неоадьювантной или адьювантной терапии. Частота объективных ответов в общей популяции составила 14,8% (ДИ 11,1–19,3). При низком уровне экспрессии PD-L1 иммунными клетками (ИК) (<5%) ЧОО составила 9,5%, при высоком уровне экспрессии PD-L1 (>5%) ЧОО была выше и составила 26%. Основываясь на коэффициенте ответа 10% (исторический контроль), FDA одобрило применение атезолизумаба у пациентов, которые прогрессируют после терапии на основе платины или которые прогрессировали в течение 1 года после неоадьювантной или адьювантной терапии в платиновом режиме. Медиана общей выживаемости пациентов, получавших вторую линию терапии атезолизумабом, составила 7,9 мес (ДИ 1,7–9,3 м) при медиане наблюдения 11,7 мес. Продолжающиеся ответы наблюдались у 38 из 45 пациентов (84%), что указывало на то, что значительная часть пациентов, ответивших на лечение, имела устойчивое преимущество от проводимой терапии. Другая группа этого исследования, когорта I, включала пациентов, которые ранее не получали цисплатин, а получили в рамках данного исследования атезолизумаб в первой линии в аналогичном режиме, как в когорте II [9]. Большинство пациентов в когорте I страдали почечной недостаточностью, которая препятствовала назначению цисплатина (70%). ЧОО для этой когорты из 123 пациентов составила 23%. Медиана общей выживаемости для всей когорты составила 15,9 мес (95% ДИ: 10,4 мес — не оценивалась), 21% пациентов оставались на лечении более 1 года. В когорте I, в отличие от когорты II, показатель ЧОО не зависел от уровня экспрессии PD-L1 (28% при уровне экспрессии PD-L1 >5% экспрессии и 21% при уровне экспрессии PD-L1 <5%). Медиана общей выживаемости также не зависела от статуса PD-L1 (12,3 против 19,1 мес для экспрессии >5% и <5% соответственно). На том основании, что полученная в исследовании ЧОО превышала результаты исторического контроля, FDA одобрило применение атезолизумаба у пациентов с метастатическим уротелиальным раком, ранее не получавших цисплатин. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при лечении атезолизумабом в когор-

те I и II были усталость, диарея, зуд. Недавно были опубликованы результаты рандомизированного исследования III фазы IMvigor 211 (NCT02302807), в котором атезолизумаб сравнивался с различными режимами химиотерапии. В этом исследовании, к сожалению, не удалось достичь первичной конечной точки — увеличения общей выживаемости на терапии атезолизумабом в сравнении с химиотерапией. Этот неожиданный результат подчеркивает необходимость проведения крупных рандомизированных исследований III фазы для подтверждения результатов, полученных в исследованиях I–II фаз.

Ниволумаб

Ниволумаб является полностью человеческим моноклональным антителом к PD-1 (IgG4), блокирующим взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2. Препарат получил ускоренное одобрение FDA в качестве монотерапии при распространенном неоперабельном или метастатическом уротелиальном раке у пациентов после предшествующей платиносодержащей терапии, независимо от их статуса по PD-L1. Одобрение было получено по результатам исследования II фазы Checkmate 275. 270 пациентов получали лечение ниволумабом по 3 мг/кг внутривенно каждые 2 нед до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности [10]. Оценка экспрессии PD-L1 проводилась с помощью тест-системы Dako (Dako PD-L1 ИГХ комплект) и отличалась от таковой в исследовании IMvigor 210, в котором оценивалась экспрессия PD-L1 иммунных клеток с использованием другого диагностического антитела и метода окрашивания. В исследовании Checkmate 275 частота объективных ответов составила 19,6% по сравнению с историческим контролем ответа (10%) при медиане времени до ответа 1,9 мес и медиане длительности ответа, не достигнутой на момент проведения оценки результатов. В отличие от когорты II (IMvigor 210) ЧОО увеличивалась по мере нарастания экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках (ЧОО составила 28,4% и 16,1% при экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками $\geq 5\%$ и $< 5\%$ соответственно). Медиана ОВ составила 11,3 мес у пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ по сравнению с 5,95 мес у пациентов с экспрессией PD-L1 $\leq 1\%$. Медиана общей выживаемости у всех пациентов, вне зависимости от уровня экспрессии, составила 8,74 мес. Нежелательные явления 3–4-й степени тяжести, связанные с проводимой терапией, составили 18%. Наиболее частыми НЯ 3–4-й степени, отмеченными при лечении ниволумабом, были слабость, диарея и кожный зуд, которые встречались у 2% пациентов. В феврале 2017 г., на основании данных исследо-

вания Checkmate 275, ниволумаб был одобрен FDA для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после получения платиносодержащих режимов химиотерапии. В декабре 2017 г. ниволумаб был одобрен в РФ в качестве монотерапии пациентов с распространенным неоперабельным или метастатическим раком мочевого пузыря.

Эффективность и переносимость ниволумаба изучаются также в рамках открытого многоцентрового исследования I/II фазы Checkmate 032, где пациенты с уротелиальным раком, ранее получившие не менее одной предшествующей платиносодержащей линии терапии, получали ниволумаб в монотерапии в дозе 3 мг/кг 1 раз в 2 нед либо в комбинации с ипилимумабом (полностью человеческое моноклональное антитело к CTLA-4, IgG 1) в различных дозовых режимах с последующей монотерапией ниволумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности. Первичным критерием оценки эффективности была ЧОО по RECIST 1.1, а вторичными — ВБП, ОВ, оценка безопасности и длительности ответа. В рамках режима монотерапии ниволумабом лечение получили 78 пациентов. Частота объективных ответов в данной когорте составила 24,4%. Данный показатель не зависел от уровня экспрессии PD-L1. При комбинации с ипилимумабом ниволумаб назначался в следующих дозовых режимах: ниволумаб 1 мг/кг плюс ипилимумаб 3 мг/кг либо ниволумаб 3 мг/кг плюс ипилимумаб 1 мг/кг, внутривенно, каждые 3 нед, 4 цикла подряд. Затем пациенты получали только ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Наибольшая ЧОО была получена в группе ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг и составила 38,5%. Пациенты, получавшие комбинацию ниволумаб 3 мг/кг плюс ипилимумаб 1 мг/кг, достигли ЧОО в 26% случаев. Монотерапия ниволумабом позволила достичь ЧОО в 24,4% случаев. Многообещающие результаты II фазы данного исследования позволили инициировать III фазу клинического исследования по оценке эффективности данной терапии в сравнении со стандартной химиотерапией при распространенном уротелиальном раке.

Пембролизумаб

Пембролизумаб — это гуманизированное моноклональное антитело, которое, подобно ниволумабу, селективно блокирует взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2. Пембролизумаб является IgG4 с молекулярной массой около 149 кДа. Это пока единственный агент, получивший

одобрение по результатам рандомизированного исследования III фазы Keynote-045 [11], в котором приняли участие 542 пациента с метастатическим уротелиальным раком, которые прогрессировали на фоне или в течение 12 мес после химиотерапии на основе платины. Пациенты были рандомизированы на 2 группы, в первой проводилась химиотерапия по выбору исследователей (паклитаксел, доцетаксел или винфлунин), во второй группе пациенты получали пембролизумаб в дозе 200 мг каждые 3 нед. Медиана общей выживаемости в группе пембролизумаба была выше по сравнению с группой химиотерапии (10,3 мес, CI 8,0–11,8 против 7,4 мес, ДИ 1,6–8,3 м, $p = 0,002$). Выживаемость без прогрессирования не отличалась в обеих группах, и такая закономерность была ранее отмечена в других исследованиях III фазы PD-1 ингибиторов [12, 13]. ЧОО для пациентов, получавших пембролизумаб, была значительно выше, чем в контрольной группе (21,1% против 11,4%, $p = 0,001$). По аналогии с когортой I в исследовании IMvigor 210, в исследовании Keynote-045 общий коэффициент ответа был одинаковым между группами с низкой и высокой экспрессией PD-L1, оцениваемой в опухолевых и иммунных клетках при использовании тест-системы Dako. ЧОО составила 21,1% в общей когорте пациентов по сравнению с 21,6% в группе с экспрессией PD-L1 >10%. Отсутствие корреляции между частотой ответа и уровнем экспрессии PD-L1 демонстрирует неудовлетворенную потребность в новых биомаркерах, которые могли бы позволить осуществлять селекцию пациентов для выбора оптимального метода терапии. Медиана общей выживаемости в группе с высокой экспрессией PD-L1 (>10%) составила 8,0 мес (ДИ 5,0–12,3) в группе пембролизумаба по сравнению с 5,2 мес (ДИ 4,0–7,4) в группе химиотерапии. Хотя применение пембролизумаба продемонстрировало увеличение выживаемости по сравнению с химиотерапией, более высокий уровень экспрессии PD-L1 не коррелировал с увеличением выживаемости в общей когорте пациентов, получавших исследуемый препарат. В исследовании Keynote-045 нежелательные явления 3-й и 4-й степени встречались реже у пациентов, которые получали пембролизумаб (15% против 49,4% в группе химиотерапии). На фоне терапии пембролизумабом чаще всего отмечались зуд (19,5%), усталость (15,0%), тошнота (11,3%) и диарея (10,1%). Пембролизумаб также был одобрен для применения в качестве первой линии терапии у пациентов, которым противопоказана химиотерапия цисплатином при метастатическом уротелиальном раке, на основе данных исследования II фазы Keynote-052 [9, 14]. ЧОО в исследовании составила 24% для всей когор-

ты пациентов. При медиане наблюдения 5 мес 74 (83%) из 89 ответивших пациентов имели продолжающийся ответ, медиана продолжительности ответа на момент проведения оценки не была достигнута, а ответы длительностью ≥ 6 мес отмечались у 75 пациентов. Уровень экспрессии PD-L1 в данном исследовании коррелировал с увеличением ЧОО. У пациентов с экспрессией PD-L1 >10% на момент промежуточного анализа ЧОО составила 51% ($n = 42$) [14, 15]. В попытке создать биомаркер с более высокой прогностической ценностью проводился поиск с использованием метода экспрессии 18-генного анализатора по технологии Nanostring (прямое мультиплексное измерение транскрипционной активности генов и уровня трансляции соответствующих им белков, профилирование экспрессии микроРНК и оценка копийности генов) [15]. Эта методика ранее уже тестировалась у небольшого количества пациентов, получавших пембролизумаб при метастатической меланоме, раке желудка, опухолях головы и шеи [16] и показала лучшую диагностическую ценность, чем PD-L1 экспрессия. Эффективность терапии пембролизумабом зависела от локализации метастазов: при поражении лимфатических узлов ЧОО составила 47%, в то время как при наличии висцеральных метастазов — 23%. Оценка эффективности пембролизумаба в первой линии терапии продолжается в рамках исследования Keynote-361.

Дурвалумаб

Дурвалумаб — IgG1, модифицированное человеческое моноклональное антитело к PD-L1, которое в мае 2017 г. было одобрено по результатам исследования I/II фазы, оценивающего 61 пациента после прогрессии на фоне или после химиотерапии на основе платинового режима при метастатическом уротелиальном раке [17]. В исследование также включались пациенты, у которых имелся рецидив заболевания в течение 1 года после неoadъювантной химиотерапии. Безопасность в рамках данного исследования оценивалась у 60 пациентов, ответ на терапию — у 42. В этом исследовании использовалось определение статуса PD-L1 с помощью набора Ventana SP263. С целью распределения пациентов в исследовании по статусу PD-L1 использовался биомаркер позитивности. Если опухолевые или иммунные клетки демонстрировали $\geq 25\%$ окрашивания при иммуногистохимии, то такие пациенты считались PD-L1 положительными, если выраженность окрашивания составляла $\leq 25\%$, то этих пациентов относили к отрицательным по уровню PD-L1 экспрессии [18]. Используя этот новый комбинированный биомаркер, пациенты с отрицательной экс-

прессией PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках имели ЧОО 0% (0 из 14) по сравнению с ЧОО 46,4% у пациентов с положительным статусом PD-L1. Общий ответ на лечение для всей когорты составил 31%. Недавние результаты еще одного исследования по анализу 191 пациента, получавших дурвалумаб, показали ЧОО 17,8%. При этом у пациентов с высоким уровнем PD-L1 экспрессии частота ответа была выше, чем у пациентов с низким уровнем экспрессии (27,6% против 5,1%) [19]. В мае 2017 г. FDA одобрило дурвалумаб на основании частоты объективного ответа и продолжительности ответа на терапию для пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, ранее получавших лечение.

Авелумаб

Авелумаб — полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1) к PD-L1, которое блокирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1, но не PD-1 и PD-L2. В одногрупповом исследовании Ib фазы JAVELIN, в которое были включены пациенты с платинорефрактерным метастатическим уротелиальным раком, ЧОО составила 18,2%, а медиана ОВ — 13,7 мес [20]. Из 44 пациентов, включенных в исследование, у 20% пациентов отмечались реакции, связанные с инфузией препарата. Через 12 нед лечения была отмечена тенденция к улучшению выживаемости у пациентов с высоким уровнем PD-L1. Позитивными по экспрессии PD-L1 в данном исследовании были приняты образцы, в которых окрашенными были $\geq 5\%$ опухолевых клеток. ЧОО достигла 50% у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках, по сравнению с ЧОО, равной 4,3% при низко экспрессирующей опухоли (отсечка 5%). Результаты последних данных, с включением дополнительной когорты из 241 пациента с платинорефрактерным метастатическим уротелиальным раком, продемонстрировали ЧОО в 17,6% случаев [21]. Медиана ОВ для общей когорты пациентов составила 7,0 мес (ДИ: 5,6–11,1). Используя аналогичную отсечку 5% экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками, ЧОО составила 25% против 14,7% при высоком и низком PD-L1 статусе соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с лечением авелумабом, были реакция на инфузию (22,8%) и слабость (12,0%). На основании этого исследования, а также учитывая исторический контроль, FDA одобрило авелумаб для применения во 2-й линии терапии пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком мочевого пузыря, ранее получавших химиотерапию с использованием препаратов платины.

КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ УРОТЕЛИАЛЬНОМ РАКЕ

Результаты, полученные в рамках клинических исследований комбинации препаратов ниволумаб и ипилимумаб в лечении метастатической меланомы [22], немелкоклеточного рака легкого [23] и метастатическом раке почки нашли свое подтверждение и в терапии уротелиального рака. Предварительные данные рандомизированного исследования I/II фазы Checkmate-032 показали хорошую переносимость и эффективность комбинации в 2 режимах. В комбинации с ипилимумабом ниволумаб назначался в следующих дозовых режимах: ниволумаб 1 мг/кг плюс ипилимумаб 3 мг/кг либо ниволумаб 3 мг/кг плюс ипилимумаб 1 мг/кг, внутривенно, каждые 3 нед, 4 цикла подряд. Затем пациенты получали только ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. ЧОО составила 38,5% в группе ниволумаб 1 мг/кг плюс ипилимумаб 3 мг/кг и 26% в группе ниволумаб 3 мг/кг плюс ипилимумаб 1 мг/кг. Монотерапия ниволумабом также продемонстрировала хорошие показатели ЧОО — 24,4% [24]. Учитывая максимальный показатель ЧОО, который был достигнут в комбинации с ниволумабом (1 мг/кг) и ипилимумабом (3 мг/кг) по сравнению с монотерапией ниволумабом, в исследовании III фазы планируется оценить эффективность комбинации двух иммунопрепаратов (Checkmate-901, NCT03036098). Частота полных ответов составила 4% при назначении комбинации в режиме ниволумаб 1 мг/кг плюс ипилимумаб 3 мг/кг, 3% при применении схемы ниволумаб 3 мг/кг плюс ипилимумаб 1 мг/кг и 6% при монотерапии ниволумабом. Другое исследование I фазы, оценивающее безопасность комбинации ниволумаба, ипилимумаба и тирозинкиназного ингибитора кабозантиниба при метастатическом уротелиальном раке, продемонстрировало хорошую переносимость [25].

В настоящий момент также проводится исследование III фазы, с включением 525 пациентов с использованием комбинации дурвалумаба и тремелиумаба по сравнению со стандартной первой линией химиотерапии [26]. Ряд других текущих исследований оценивает эффективность различных комбинаций с анти-PD-1/PD-L1 терапией, включая традиционную химиотерапию [27, 28], внутрипузырную БЦЖ-терапию, IDO ингибиторы, такие как эпакадостат [29], CD27 [30], CD137, OX-40 [31] и CSF1-R [32].

ВЫВОДЫ

Результаты терапии пациентов с распространенным нерезектабельным или метастатическим уротелиальным раком иммуноонкологическими препаратами, такими как атезолизумаб, ниволумаб, пембролизумаб, авелумаб и дурвалумаб, изменили существующую парадигму, последующие перспективы и терапевтические подходы к ведению этих пациентов. Более глубокое понимание сложных механизмов опухолевой иммунологии привело к интенсивному изучению новых опций лекарственной терапии в этой области. Использование собственной иммунной системы пациента в борьбе с опухолью явилось многообещающей терапевтической стратегией при обширном опухолевом поражении и может обеспечить долгосрочную выживаемость

у определенных групп пациентов. Моноклональные антитела к PD-1/PD-L1 показали эффективность и безопасность во всех подгруппах пациентов с уротелиальной карциномой, в том числе с неблагоприятными прогностическими факторами. Несмотря на то что иммуноонкологические препараты, зарегистрированные в терапии распространенного уротелиального рака, демонстрируют схожую эффективность, в настоящее время трудно предсказать, какие пациенты могут извлечь максимальную выгоду от назначения блокаторов иммунных контрольных точек. Необходимы поиск новых и более эффективных прогностических маркеров для определения целевых популяций пациентов для иммунотерапии, а также проведение дальнейших рандомизированных исследований с целью определения оптимальных последовательностей и комбинаций.

Список литературы/References

1. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER stat fact sheets: kidney and renal pelvis cancer. Bethesda: National Cancer Institute; 2017. Available at <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67 (1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387.
3. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A; ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3: iii40–8. DOI: 10.1093/annonc/mdu223
4. Milowsky MI, Rumble RB, Booth CM, Gilligan T, Eapen LJ, Hauke RJ, et al. Guideline on muscle-invasive and metastatic bladder cancer (European Association of Urology guideline): American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 1;34 (16):1945–52. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.9797
5. Ghasemzadeh A, Bivalacqua TJ, Hahn NM, Drake CG. New strategies in bladder cancer: a second coming for immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2016 Feb 15;22 (4):793–801. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1135.
6. Ning YM, Suzman D, Maher VE, Zhang L, Tang S, Ricks T, et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab for the Treatment of Patients with Progressive Advanced Urothelial Carcinoma after Platinum-Containing Chemotherapy. *Oncologist*. 2017 Jun;22 (6):743–749. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0087
7. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loria Y, Cruz C, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature*. 2014 Nov 27;515 (7528):558–62. DOI: 10.1038/nature13904.
8. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016 May 7;387 (10031):1909–20. DOI: 10.1016/S0140-6736 (16)00561-4.
9. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017 Jan 7;389 (10064):67–76. DOI: 10.1016/S0140-6736 (16)32455-2
10. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, singlearm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18 (3):312–322. DOI: 10.1016/S1470-2045 (17)30065-7.
11. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced Urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16;376 (11):1015–1026. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683.
12. 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
13. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373 (19):1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665
14. Balar A, Bellmunt J, O'Donnell PH, et al. Pembrolizumab (pembro) as firstline therapy for advanced/unresectable or metastatic urothelial cancer: preliminary results from the phase 2 KEYNOTE-052 study. *Ann Oncol*. 2016; 27: LBA32_PR-LBA_PR.
15. O'Donnell PH, Grivas P, Balar AV, et al. Biomarker findings and mature clinical results from KEYNOTE-052: first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol*. 2017;35:4502.
16. Ayers M, Lunceford J, Nebozhyn M, Murphy E, Loboda A, Kaufman DR, et al. IFN-gamma-related mRNA profile predicts

clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest.* 2017 Aug 1;127(8):2930–2940. DOI: 10.1172/JCI91190.

17. Massard C, Gordon MS, Sharma S, Rafii S, Wainberg ZA, Luke J, et al. Safety and efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death Ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced Urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 10;34(26):3119–25. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.9761.

18. Drake CG, Bivalacqua TJ, Hahn NM. Programmed cell death Ligand-1 blockade in Urothelial bladder cancer: to select or not to select. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 10;34(26):3115–6. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.4696

19. Hahn NM, Powles T, Massard C, et al. Updated efficacy and tolerability of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC). *J Clin Oncol.* 2017;35:4525. Aggen and Drake Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2017).

20. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, Patel MR, Wang D, Kelly K, et al. Avelumab, an anti-programmed death-Ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic Urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study. *J Clin Oncol.* 2017 Jul 1;35(19):2117–2124. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.6795

21. Patel MR, Ellerton JA, Infante JR, et al. Avelumab in patients with metastatic urothelial carcinoma: pooled results from two cohorts of the phase 1b JAVELIN solid tumor trial. *J Clin Oncol.* 2017;35:330.

22. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jul 2;373(1):23–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030.

23. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, Gettinger SN, Borghaei H, Brahmer JR, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol.* 2017 Jan;18(1):31–41. DOI: 10.1016/S1470–2045(16)30624–6

24. Sharma PCM, Calvo E, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in previously treated metastatic urothelial carcinoma: first results from the phase I/II CheckMate 032 study. *J*

Clin Oncol. 2016;34(15 suppl): 2016. 2016 SITC Annual Meeting; National Harbor, MD.

25. Apolo AB, Mortazavi A, Stein MN, et al. A phase I study of cabozantinib plus nivolumab (CaboNivo) and cabonivo plus ipilimumab (CaboNivolpi) in patients (pts) with refractory metastatic (m) urothelial carcinoma (UC) and other genitourinary (GU) tumors. *J Clin Oncol.* 2017;35:4562.

26. Powles T, Galsky MD, Castellano D, et al. A phase 3 study of first-line durvalumab (MEDI4736) ± tremelimumab versus standard of care (SoC) chemotherapy (CT) in patients (pts) with unresectable stage IV urothelial bladder cancer (UBC): DANUBE. *J Clin Oncol.* 2016;34: TPS4574–TPS.

27. Powles T, Gschwend JE, Lortet Y, et al. Phase 3 KEYNOTE-361 trial: Pembrolizumab (pembro) with or without chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35: TPS4590–TPS.

28. Powles T, Gschwend JE, Lortet Y, et al. Pembrolizumab ± chemotherapy versus chemotherapy in advanced urothelial cancer: Phase 3 KEYNOTE-361 trial. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl_5, 1 September 2017, mdx371.073.

29. Smith DC, Gajewski T, Hamid O, et al. Epacadostat plus pembrolizumab in patients with advanced urothelial carcinoma: preliminary phase I/II results of ECHO-202/KEYNOTE-037. *J Clin Oncol.* 2017;35:4503.

30. Rachel E, Sanborn MJP, Harriet M, Kluger, Callahan MK, Weise AM, et al. Clinical results with combination of anti-CD27 agonist antibody, varlilumab, with anti-PD1 antibody nivolumab in advanced cancer patients. Chicago: ASCO Annual Meeting 2017; 2017.

31. Infante JR, Ahlers CM, Hodi FS, et al. ENGAGE-1: a first in human study of the OX40 agonist GSK3174998 alone and in combination with pembrolizumab in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2016;34: TPS3107–TPS.

32. Wainberg ZA, Eisenberg PD, Sachdev JC, et al. Phase 1/2a study of double immune suppression blockade by combining a CSF1R inhibitor (pexidartinib/PLX3397) with an anti PD-1 antibody (pembrolizumab) to treat advanced melanoma and other solid tumors. *J Clin Oncol.* 2016;34: TPS465–TPS.

Информация об авторах:

Гафанов Рустем Айратович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7592-0392>

Гармаш Сергей Владимирович, к.м.н., заведующий урологическим отделением ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России

Кравцов Игорь Борисович, к.м.н., младший научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России

Фастовец Сергей Владимирович, к.м.н., младший научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России

Information about authors:

Rustem A. Gafanov, MD, PhD, senior researcher at the department of oncology, Russian Scientific Center of Roentgeno-Radiology

Sergey V. Garmash, MD, PhD, head of the urology department, Russian Scientific Center of Roentgeno-Radiology

Igor B. Kravtsov, MD, PhD, junior researcher at the department of oncology, Russian Scientific Center of Roentgeno-Radiology

Sergey V. Fastovets, MD, PhD, junior researcher at the department of oncology, Russian Scientific Center of Roentgeno-Radiology



ПРОТОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

М.В.Забелин¹, В.А.Климанов^{1,2,3}, Ж.Ж.Галютдинова¹,
А.С.Самойлов¹, А.О.Лебедев¹, Е.В.Шелухина¹

1. ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», 123182, Российская Федерация, Москва, ул. Живописная, д. 46
2. ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», 115409, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 31
3. ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1

Резюме

Работа представлена обзором литературы по вопросу применения метода протонной лучевой терапии в лечении различных онкологических заболеваний. Освещены актуализированные данные о сравнении эффективности данного метода при меланоме глаза. В приведенных данных отражены преимущества протонной терапии по уровню локального контроля и снижению частоты развития радиоиндуцированной катаракты. В наглядном материале коротко освещена технология подготовки и проведения облучения глаза пучком протонов. Полученный за последние несколько десятилетий опыт применения протонной терапии опухолей основания черепа показал хорошие результаты. Физические свойства пучка протонов позволяют добиться максимальной дозовой конформности, снизив тем самым лучевую нагрузку на соседние критически важные анатомические структуры. Представленный материал по онкопедиатрии показывает недостаточные знания ученых по вопросу преимущества пучка протонов над современными методами фотонного излучения. Имеются лишь предварительные клинические результаты, касающиеся в основном лечения краниофарингиом. При лечении рака молочной железы протонная терапия показала лучший локальный контроль послеоперационных рецидивов опухоли, а также снижение дозовой нагрузки на контралатеральной стороне. Имеющиеся результаты ретроспективного анализа клинических данных в Университетском медицинском центре Лома Линда свидетельствуют о преимуществах протонной терапии локализованного рака предстательной железы. Было показано отсутствие биохимического рецидива и локальной опухолевой прогрессии в течение 5 лет после облучения. Данные, полученные из опыта применения протонной лучевой терапии с пассивно рассеянным пучком для лечения рака предстательной железы на ранней стадии, показали смешанные результаты в сравнении с современными методами лучевой терапии с модулированной интенсивностью. В лечении немелкоклеточного рака легкого преимущества протонной терапии пока не совсем доказаны. Имеются сведения о чрезвычайной токсичности комбинации химиотерапии и фотонного облучения. Предполагается, что физические свойства протонов позволят уменьшить токсичность такой методики, однако клинические исследования по сравнению протонов и лучевой терапии с модулированной интенсивностью (ЛТМИ) еще не завершены. Коротко освещены основные направления развития метода протонной терапии.

Ключевые слова:

протонная терапия, лучевая терапия, онкология, меланома глаза, опухоли основания черепа, эффективность

Оформление ссылки для цитирования статьи

Забелин М.В., Климанов В.А., Галютдинова Ж.Ж., Самойлов А.С., Лебедев А.О., Шелухина Е.В. Протонная лучевая терапия: возможности клинического применения и перспективы исследования. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(1): 82-95. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-10

Для корреспонденции

Забелин Максим Васильевич, д.м.н., заведующий кафедрой онкологии, радиологии и медицинской физики Института постдипломного профессионального образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна». Адрес: 123182, Российская Федерация, Москва, ул. Живописная, д. 46. E-mail: zabelin@fmbbaros.ru

Информация о финансировании. Не сообщалось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 11.09.2017 г., принята к печати 05.03.2018 г.



PROTON RADIATION THERAPY: CLINICAL APPLICATION OPPORTUNITIES AND RESEARCH PROSPECTS

M.V.Zabelin¹, V.A.Klimanov^{1,2,3}, J.J.Galyautdinova¹,
A.S.Samoilov¹, A.O.Lebedev¹, E.V.Shelyhina¹

1. State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC), 46 Zhivopisnaya str., Moscow 123182, Russian Federation
2. National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), 31 Kashirskoe shosse, Moscow 115409, Russian Federation
3. Lomonosov Moscow State University, GSP-1, Leninskie Gory, Moscow 119991, Russian Federation

Abstract

This article is the review of literature concerning use of proton beam therapy in treatment of oncology. The staticized data on comparison of efficiency of this method at an eye melanoma are lit. Advantages of proton therapy on the level of local control and depression of frequency of development of the radio induced cataract are reflected in the provided data. In evident material the technology of preparation and carrying out radiation of an eye is shortly covered with a fascicle of protons. The experience of use of proton therapy of tumors of a skull base got for the last several decades, showed good results. Physical properties of a fascicle of protons allow to achieve the maximum dose conformality, having lowered, thereby, a radial load on the next crucial anatomical structures. The presented material on an oncopediatrics shows insufficient knowledge of scientists concerning advantage of a fascicle of protons over modern methods of photon radiation. There are only preliminary clinical results concerning generally of treatment of craniopharyngiomas. At cancer therapy of a mammary gland, proton therapy showed the best local control of postoperative recurrent tumors, and also depression of a dose load on the contralateral party. The available results of the retrospective analysis of clinical data in the University medical center of Lome Linda, testify to advantages of proton therapy of the localized prostate cancer. The lack of a biochemical recurrence and a local tumoral progression within 5 years after radiation was shown. The data obtained from experience of use of proton radiation therapy with passively scattered fascicle for cancer therapy of a prostate at an early stage showed the admixed results in comparison with modern methods of radiation therapy with the modulated intensity. In treatment of non-small cell cancer of mild advantage of proton therapy aren't absolutely proved yet. There are data on extreme toxicity of a combination of a chemotherapy and photon radiation. It is supposed that physical properties of protons will allow to reduce toxicity of such technique, however clinical trials in comparison of protons and RTMI aren't finished yet. The main directions of development of a method of proton therapy are shortly lit.

Keywords:

proton beam therapy, radiation therapy, oncology, uveal melanoma, skull base tumors, efficiency

For citation

Zabelin M.V., Klimanov V.A., Galyautdinova J.J., Samoilov A.S., Lebedev A.O., Shelyhina E.V. Proton radiation therapy: clinical application opportunities and research prospects. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(1): 82-95. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-10

For correspondence

Maxim B. Zabelin, MD, PhD, DSc, head of the department of oncology, radiology and medical physics, Institute of postgraduate professional education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)
Address: 46 Zhivopisnaya str., Moscow 123182, Russian Federation. E-mail: zabelin@fmbaros.ru

Information about funding. Not reported.

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

The article was received 11.09.2017, accepted for publication 05.03.2018

Протонная лучевая терапия является наиболее перспективным направлением в радиационной онкологии. Однако эта область медицины связана с разработкой, реализацией и использованием сложных и дорогостоящих систем облучения, что требует создания специализированных медицинских центров [1, 2].

Работы Robert R. Wilson показали потенциальное преимущество протонной терапии в лечении рака, что вызвало большой интерес среди клиницистов и ученых. На основе проведенных исследований была сформулирована гипотеза о том, что сильно локализованное распределение дозы, полученное с помощью протонных пучков, приведет к более высокой вероятности локального контроля, безрецидивной выживаемости, общей выживаемости, а также снижению вероятности повреждения нормальных тканей [2].

Для доказательства выдвинутых предположений требуется перманентное проведение клинических испытаний в области протонной терапии. Не прекращаются работы по созданию компактных систем для клинической практики.

К настоящему времени накоплен достаточный клинический опыт и получены результаты, подтверждающие потенциальную эффективность протонной терапии для большинства опухолей самых распространенных локализаций. Данные о проведенных исследованиях указывают на превосходство протонной терапии над фотонным излучением по своей эффективности. В ряде заболеваний, таких, например, как меланома глаза, протонная терапия является и вовсе безальтернативным методом лечения. В данной статье рассмотрены клинические результаты, полученные при лечении протонной терапией некоторых видов злокачественных новообразований.

МЕЛАНОМА ГЛАЗА

Меланома глаза — наиболее распространенное первичное злокачественное новообразование глаза у взрослых. Большинство глазных меланом (около 85%) встречается в увеальном тракте (радужка, цилиарное тело, сосудистая оболочка), а остальные 5% происходят из меланоцитов конъюнктивы [3]. Увеальная меланома относится к немногим раковым заболеваниям со стабильной или увеличивающейся смертностью, что может быть связано с повышенной метастатической активностью данного типа опухолей, отсутствием эффективной адъювантной терапии и относительной резистентностью к первичной терапии [4]. Долгосрочная кумулятивная смертность, связанная с меланомой, через

25 лет после первичной терапии составляет более 50% для опухолей средних и крупных размеров [5]. Практически до конца XX в. основным методом лечения увеальной меланомы была энуклеация. Однако исследования Collaborative Ocular Melanoma Study (совместные исследования меланомы глаза, COMS) показали, что для опухолей среднего и малого размеров нет достоверной разницы в показателе 5-летней выживаемости пациентов при энуклеации и брахитерапии. Данные результаты дали толчок к более широкому применению органосохраняющих терапевтических методик.

Подбор терапии заболевания осуществляется индивидуально и зависит от размера опухоли, ее локализации и распространенности процесса. Как правило, это комбинация с хирургическими методами лечения.

В настоящее время наиболее распространенными методами органосохраняющих методик лучевой терапии меланомы глаза являются брахитерапия (125 йод, 106 рутений и др.) и дистанционная лучевая терапия тяжелыми частицами (протонная терапия, терапия атомами гелия) [6].

Основной маркер эффективности проведенной терапии — это уровень локального контроля опухоли, который напрямую связан с выживаемостью. G. Yazici et al. [7] в своем ретроспективном анализе 181 пациента с увеальной меланомой методами стереотаксической радиохирургии аппаратом CiberKnife и фракционной стереотаксической лучевой терапии показали, что решающее значение для повышения локального контроля имеет эскалация дозы излучения. В этой связи физические свойства протонного пучка (равномерное распределение дозы облучения в целевом объеме, минимальный разброс дозы, резкий спад дозы облучения за пределами целевого объема опухоли и др.) позволяют широко использовать данный метод в лечении меланомы глаза, минимизируя дозовую нагрузку на окружающие здоровые органы и ткани.

Опухолевая регрессия обусловлена главным образом разрушением клеток (через повреждение хромосомной ДНК, индуцированное излучением), а также повреждением питающей сосудистой сети. Имеются сведения и о длительном ингибировании подвижности клеток после облучения протонами [8].

Протонная терапия меланомы глаза и его придаточного аппарата может проводиться в качестве первичного лечения, при рецидивах опухоли, а также в качестве неоадъювантной терапии.

Однако эффективность данной методики ограничивается степенью распространения опухоли. Факторами риска увеличения частоты местного рецидива при протонной лучевой терапии (ПЛТ) являются:

большой размер первичной опухоли (более 24 мм в ширину и 14 мм в длину), чрезвычайно малый размер первичной опухоли, вовлечение в процесс радужной оболочки и расстояние до нижнего края менее 1 мм [9, 10].

Несмотря на ограничения по размерам меланом за последние несколько десятков лет, все чаще прибегают к ПЛТ опухолей больших размеров. Работа Т. Рарасостс [11] демонстрирует, что в большинстве случаев частота рецидивов опухолей была низкой, а показатели смертности были сопоставимы с коэффициентами, наблюдавшимися после энуклеации.

Имеются сведения о результатах ретроспективного анализа, проведенного J. Thariat с соавт. [12], в котором представлен опыт лечения пациентов с меланомой глаза методом ПЛТ с 1996 по 2015 гг. Было показано, что при медиане наблюдения 49,5 мес в 5 из 107 случаев наблюдались рецидивы в течение 36,3 мес (медиана наблюдения). Общая частота рецидивов составила 7,5%. Диффузная меланома радужной оболочки показала более высокий процент рецидивов ($p = 0,044$).

В исследовании Seibel I. et al. [6] общая частота местного рецидива в течение 5 лет составила 2–8,4%. Локальный контроль достигнут в 96,4% случаев, при медиане наблюдения 60,7 мес соответственно уровень рецидива составлял 3,6% в сроки 17,5 мес.

К. Kavita с соавт. [13] провели метаанализ данных 27 научных публикаций об эффективности ПЛТ, включающий лечение 8035 случаев меланомы глаза. Было показано, что риск летального исхода значимо не отличается от других методов лечения, однако частота местного рецидива существенно ниже ($p < 0,01$), а также было отмечено значимое снижение риска развития лучевой катаракты.

Несмотря на явные преимущества ПЛТ, метод, как и любой другой вид лучевого воздействия, не лишен осложнений. Опыт свидетельствует, что сопутствующий ущерб здоровым глазным структурам является предсказуемым и поддается коррекции. Частым осложнением протонной терапии является радиоиндуцированная катаракта (лучевая), так как линза очень чувствительна к радиации. В противовес другим формам лучевой терапии, пуч-

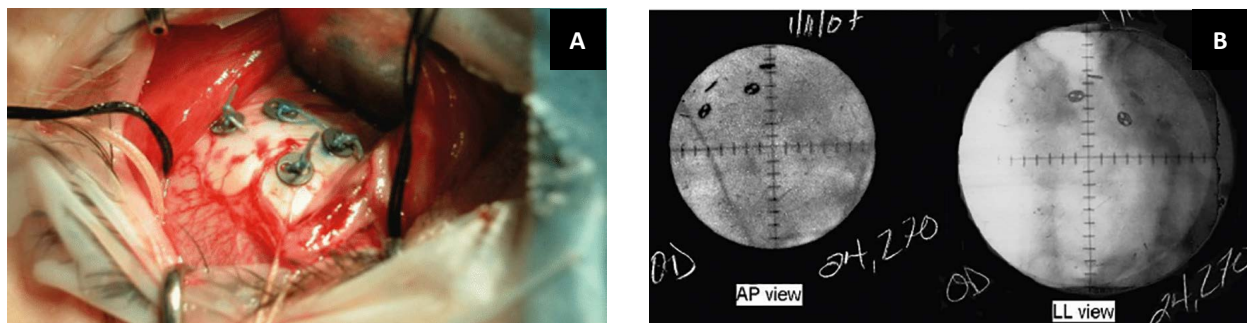


Рис. 1. Танталовые маркеры (А), пришитые к склере (Б) при рентгенпозиционировании [13].

Fig. 1. Tantalum markers (A), sewn to the sclera (B) with X-ray positioning [13].



Рис. 2. Иммобилизация пациента термопластической маской [14].

Fig. 2. Immobilization of the patient with thermoplastic mask [14].

ки протонов позволяют избежать облучения всей области хрусталика.

J. Thariat [12] в своей работе приводит сведения о лечении ПЛТ в период с 1991 по 2015 гг. 1696 пациентов с увеальной меланомой. После медианного наблюдения в течение 48 мес 14,4% и 8,7% пациентов имели катаракту в среднем через 19 и 28 мес соответственно. При объеме облученной линзы $\leq 5\%$ не было достоверно повышенного риска для развития катаракты ниже дозы 10 Гр.

Традиционно перед началом лечения в зависимости от расположения и размера опухоли в область интереса под общим наркозом вживляются от 3 до 5 танталовых меток (рис. 1) для последующего позиционирования опухоли под рентгенологическим наблюдением по совпадению рентгеноконтрастных маркеров (скрепок) с дозано-анатомическим планом. Для определения в системе планирования области облучения измеряется расстояние между ними, а также до края опухоли и лимба.

Во время процедуры лечения пациента иммобилизуют термопластической маской (рис. 2) в вертикальном положении. Взгляд неподвижно фиксируется, при этом веки по возможности убираются из поля облучения. Облучение происходит одним горизонтальным пучком, но для достижения оптимальной конформности — с нескольких направлений и с использованием различных коллиматоров и компенсаторов в соответствии с направленным пучком и формой мишени в данной проекции (рис. 3).

Накопленный многолетний клинический опыт как в России, так и за рубежом свидетельствует о том, что протонная терапия обеспечивает:

- безопасность в отношении здоровых тканей глаза — точная фокусировка пучка позволяет воздействовать на область локализации опухоли с миллиметровой точностью, не оказывая негативного влияния на сосуды и нервные окончания глаза. Также разрушающему действию не подвергаются

и ткани, расположенные за опухолью, так как вся энергия протонов локализована только на опухоли (эффект пика Брэгга);

- безопасное и эффективное лечение рецидива рака, так как это дает дозиметрические преимущества в контексте интегральной дозы и высоких доз на критические структуры, располагающиеся близко к мишени, особенно в случае предварительно проведенной лучевой терапии или брахитерапии;
- локальный контроль опухоли в 95% случаев;
- сохранение глаза и его функции;
- возможность комбинации с другими методами терапии меланомы глаза, в первую очередь с применением иммуностимулирующего лечения.

ОПУХОЛИ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА

Опухоли основания черепа — собирательное понятие, которое объединяет разнообразные опухолевые процессы весьма специфического анатомического образования. Из-за своего расположения опухоли этой локализации создают ряд проблем не только для нейрохирургов, но и для радиационных онкологов. Основным методом лечения опухолей основания черепа является хирургический. При хирургических вмешательствах на основании черепа по поводу онкологических заболеваний создаются слишком обширные комбинированные дефекты, которые сами по себе могут приводить к развитию несовместимых с жизнью осложнений, среди которых наиболее грозные — менингоэнцефалит, инсульт, тромбоз мозговых синусов, воздушная эмболия, травматическое повреждение спинного мозга. Исходя из этого, лучевая терапия является предпочтительным методом лечения опухолей основания черепа.

Локальная лучевая терапия традиционными методами может иногда оказаться неэффективной при лечении опухолей головного мозга, так как толерантные дозы для зрительных нервов, глаз и ствола мозга строго ограничены. В этих условиях протон-

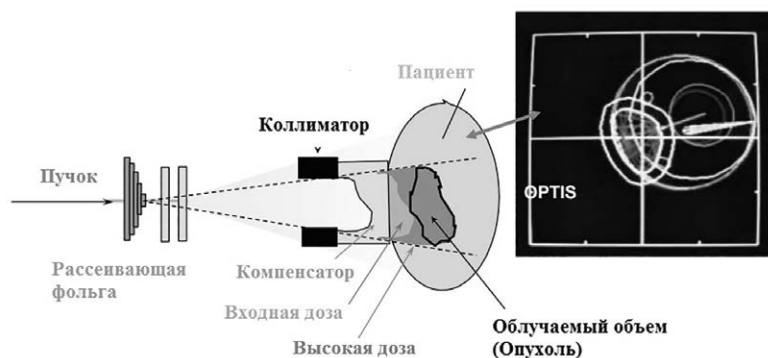


Рис. 3. Меланома глаза — типичная настройка доставки пучка протонов (адаптировано из Proton Radiation Therapy of Ocular Melanom, G. Goitein Paul Scherrer Institut, Switzerland GG 09/09 Center for Proton Therapy, OPTIS PTCOG 49 Teaching Course 2010 [15]).

Fig. 3. Eye melanoma is a typical setting for the delivery of a proton beam (adapted from Proton Radiation Therapy of Ocular Melanom, G. Goitein Paul Scherrer Institut, Switzerland GG 09/09 Center for Proton Therapy, OPTIS PTCOG 49 Teaching Course 2010 [15]).

ная терапия имеет преимущество, позволяя локализовать дозу в объеме мишени различной формы с сохранением окружающих критических структур мозга.

Радиорезистентные опухоли, такие как глиобластомы и анапластические менингиомы, требуют подведения высоких доз для достижения приемлемого уровня локального контроля и увеличения выживаемости. Соответственно, с увеличением суммарной очаговой дозы облучения растет риск развития постлучевых осложнений. Протонное облучение позволяет достичь более конформного распределения дозы по сравнению с 3D лучевой терапией и лучевой терапией с модулированной интенсивностью (ЛТМИ). В этой связи физические преимущества протонов становятся еще более очевидными для больших целевых объемов. Кроме того, снижая риск возникновения вторичного радиационно-индуцированного новообразования, ПЛТ более предпочтительна для детей и молодых пациентов.

G. Noël et al. [16] представили данные о 51 случае больных с менингиомой основания черепа, пролеченных в период с 1994 по 2002 гг. комбинированной терапией фотонами и протонами в Институте Кюри в Орсе (Париж, Франция). При медиане наблюдения 25,4 мес 4-летний локальный контроль и общая выживаемость составили 98% и 100% соответственно. Неврологические улучшения отмечены у 69% пациентов, а стабилизация — в 31% случаев.

E. Wenkel et al. [17] в своей работе сообщили о 46 больных с частично резецированными или рецидивирующими менингиомами, пролеченных с 1988 по 1996 гг. комбинированным методом фотонной и протонной лучевой терапии в больнице общего профиля штата Массачусетс (MGH, США). При среднем сроке наблюдения в 53 мес общая выживаемость на 5 и 10 лет составила 93% и 77% соответственно, а безрецидивная выживаемость на 5 и 10 лет составила 100% и 88% соответственно. У трех пациентов имелись рецидивы опухоли в 61, 95 и 125 мес. У 17% пациентов развилась тяжелая отдаленная токсичность от ПЛТ, в том числе в виде офтальмологических, неврологических и отоларингологических осложнений.

В работе Vernimmen et al. [18] при медиане наблюдения 40 мес контроль опухоли было отмечен для 89% в работе у 27 пациентов с менингиомами основания черепа большого размера (средний объем 43,7 см³), пролеченных стереотаксической ПЛТ. Постоянные неврологические нарушения были зарегистрированы у 3 пациентов.

Недавно опубликованные данные сообщают об итогах лечения 165 случаев аденомы гипофиза

методом протонной терапии. Эффективность лечения оценивались по трем признакам: положительная динамика по данным МРТ, снижение секреции соматотропного гормона и риск развития гипопитуитаризма. Наиболее часто использовалась методика SSSP в медианной дозе 20 Гр (ОБЭ), которая была применена у 92% пациентов. При наблюдении за пациентами от 6 до 52 мес после лечения, 5-летний биохимический регресс варьировал от 38% до 75%, в зависимости от типа гормональной секреции. Среднее время для получения полного ответа составляло от 27 до 62 мес [19].

В научной литературе имеются данные о протонной терапии аденомы гипофиза как со схемами традиционного фракционирования в медианной дозе 54 Гр (ОБЭ) [20], так и с использованием SSSP-методики в медианной дозе 20 Гр [21]. В небольшой серии наблюдений из 22 пациентов, получавших протонное стереотаксическое облучение при стойко повышенном уровне соматотропного гормона, биохимическая ремиссия заболевания наблюдалась у 59% пациентов [22]. При этом медиана наблюдения составила 6,3 года. Исследователи отмечают, что в случаях терапии фотонами время клинического ответа было долгим и составляло в среднем 42 мес [22].

Ольфакторная нейробластома (эстезионейробластома) сравнительно редко встречающаяся опухоль, которая, как полагают, происходит из клеток нервного гребня. Эти опухоли часто рецидивируют и быстро ведут к летальному исходу. Метаанализ, проведенный Dulguerov et al. [23], показал, что радиохирurgia является наиболее часто используемым терапевтическим подходом и достигает самых высоких показателей излечения. Из-за агрессивности самой опухоли и ее потенциала к местному рецидивированию зачастую проводится эскалация дозы облучения. Однако анатомическое расположение в непосредственной близости от критических структур головного мозга ограничивает лечебный потенциал метода. В связи с этим протонная терапия рассматривается радиационными онкологами как альтернативный вариант лечения при данном типе опухолей.

Nichols et al. [24] сообщили об опыте лечения 10 пациентов, которым была выполнена хирургическая резекция опухоли с последующей адъювантной протонной терапией. Показатели 5-летней и общей выживаемости составили 90% и 85,7% соответственно. Результаты этого исследования недавно были дополнены новыми данными, полученными в результате клинического наблюдения за 22 пациентами с медианным сроком наблюдения 73 мес [25]. Пациентам первоначально выполня-

лась хирургическая операция с последующей адъювантной протонной терапией. В 5 случаях лечение комбинировали с химиотерапией. Медианная доза облучения составляла 66,5 Гр (ОБЭ), вместе с тем приблизительно 1/3 пациентов облучали фотонами с целью профилактики метастазирования в регионарные лимфоузлы. Исследователи сообщают о 5-летнем уровне общей выживаемости и безрецидивной выживаемости на уровне 95,2% и 86,4% соответственно [25].

Хордомы также являются разновидностью опухолей основания черепа, хоть и редкой, но локально агрессивной, и, как правило, не поддаются полной хирургической резекции. В этом случае послеоперационная ПЛТ является предпочтительным методом лечения [26].

Для доброкачественных опухолей основания черепа, таких как аденомы гипофиза, краниофарингиомы и доброкачественные менингиомы, протонная терапия способна более эффективным образом сохранить оставшуюся нормальную паренхиму головного мозга, снизив риск возникновения радиационно-индуцированного вторичного злокачественного новообразования и опасных побочных когнитивных эффектов.

ПРОТОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОПЕДИАТРИИ

В онкопедиатрии ПЛТ оказалась наиболее эффективной и более безопасной, чем фотонная лучевая терапия. Учитывая высокую чувствительность детей

к радиации, минимизация дозы облучения в здоровых тканях имеет первостепенное значение [27].

По причине того, что радиотерапия в лечении онкологических новообразований дает более широкие возможности, повышенное внимание в детской онкологии сфокусировано именно на токсичности лечения, то есть на уменьшении нежелательных ранних и поздних побочных лучевых эффектов. Следует отметить, что полная клиническая манифестация поздних эффектов может возникнуть у детей в сроки от 5 до 10 лет после лечения или даже позже [28].

Ввиду своего значимого влияния на дальнейшее развитие ребенка и его обучаемость, поздние лучевые реакции стали одним из основных направлений терапевтической коррекции. Среди наиболее опасных долгосрочных побочных эффектов лучевой терапии детей выделяют: нарушение роста, нейрокогнитивную токсичность, ототоксичность, нефротоксичность и дисфункцию эндокринных и половых желез [29–31].

Не менее серьезным побочным эффектом лучевой терапии, которому в высшей степени подвержены именно дети, является радиационно-индуцированное вторичное злокачественное образование [32].

Тот факт, что биологические эффекты протонов и фотонов по существу близки, свидетельствует о том, что и скорость контроля опухоли или самого лечения вряд ли отличаются между этими двумя методами. Однако физические свойства протонов позволяют снизить дозы влияния на окружающие нормальные ткани (рис. 4), а следовательно, ре-

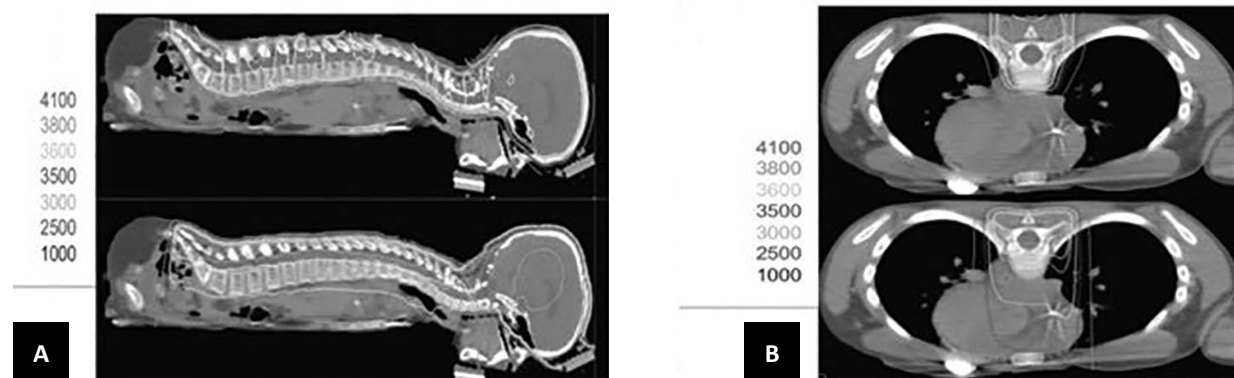


Рис. 4. Дозиметрическое сравнение протонной терапии и лучевой терапии с модулированной интенсивностью (ЛТМИ) фотонами: сагиттальная (А) и аксиальные (В) изображения протонного излучения (вверху) и ЛТМИ (внизу) в педиатрическом лечении краниоспинальной оси при медуллобластоме высокого риска дозой 3600 сГр. В левой части каждой панели приведены дозы в сГр. Протоны обеспечивают покрытие мишени предписанной дозой при ее ограничении дистально по отношению к облучаемой области. При ЛТМИ увеличиваются доза для всей брюшной полости (рис. А) и доза на сердце (рис. В) [34].

Fig. 4. Dosimetric comparison of proton therapy and radiotherapy with modulated intensity (LTMI) photons: sagittal (A) and axial (B) images of proton radiation (top) and RTMI (bottom) in the pediatric treatment of the craniospinal axis with a high-risk medulloblastoma dose of 3600 cGy. In the left part of each panel, doses are given in sGy. Protons provide coverage of the target with a prescribed dose when it is limited distally to the irradiated region. When RTMI increases the dose for the entire abdominal cavity (Figure A) and the dose on the heart (Figure B) [34].

шить главные задачи в детской радиационной онкологии — существенно улучшить результаты лечения, снизив вероятность возникновения ранних и поздних лучевых реакций, и увеличить тем самым показатели долгосрочной выживаемости и качества жизни пациента.

С началом применения протонной терапии в США детская выживаемость с конца 1960-х гг. по настоящее время увеличилась с 30% до 70–80% [33].

Merchant et al. [35] в своем исследовании сопоставляли данные 3D-изображения опухоли с клиническими результатами лечения у десяти педиатрических пациентов с краниофарингиомами. На основании гистограмм «доза–объем» они также сравнивали конформность облучения методами протонной терапии и облучения фотонами с использованием моделей дозо-когнитивных побочных эффектов. Исследователями были получены следующие результаты: охват целевого объема краниофарингиомы был сходным в обоих методах лечения; при облучении протонами улитки и гипоталамуса нормальные ткани получали меньше низких и промежуточных доз, чем при фотонной терапии.

Протонная терапия у детей с краниофарингиомой представляет собой уникальную клиническую проблему, потому что эти опухоли склонны к кистозному увеличению во время лечения в ответ на облучение [36].

Luu et al. сообщают о предварительных клинических результатах лечения 16 пациентов детского возраста с краниофарингиомой, получавших послеоперационную протонную терапию в общей дозе 50,4–59,4 Гр (ОБЭ). При медианном сроке наблюдения в 62 мес локальный контроль и общая выживаемость составляли 93% и 80% соответственно, а у 75% пациентов не было отмечено никаких поздних лучевых осложнений [37].

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак молочной железы (РМЖ) — одна из самых распространенных форм рака среди женщин во всем мире, при котором протонная терапия может оказаться более предпочтительной, чем иные формы лучевого воздействия. Послеоперационная лучевая терапия существенно улучшает локальный контроль при лечении как раннего, так и местнораспространенного РМЖ, снижает риск возникновения местного рецидива и умеренно снижает смертность от рака молочной железы, но может приводить к повышенной поздней смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и вторичных злокачественных новообразований [38].

Хотя локальная лучевая терапия ограничивается

непосредственно молочной железой или грудной стенкой, малым дозам облучения могут подвергаться и здоровые органы, находящиеся вне зоны поражения. Поэтому одной из главных задач дозиметрического планирования при радиационном лечении РМЖ является уменьшение возможных негативных влияний лучевой терапии на отдаленную заболеваемость и смертность. Это представляет собой особенно трудную задачу в локально-регионарной лучевой терапии.

Усложнение методов облучения молочной железы и грудной стенки, в том числе и конформной ЛТМИ, показало [39], что заметно снижается уровень облучения сердца и легкого.

Современные системы адъювантного лечения напрямую связаны с кардиотоксичностью, и подведение высоких доз к сердцу может дополнительно увеличить этот риск в сочетании с химиопрепаратами. Как показывает работа A. Seidman et al. [40], зачастую фотонная лучевая терапия была связана с кардиотоксичностью. Несмотря на то что ЛТМИ значительно снижает среднюю дозу, приходящуюся на контралатеральную молочную железу по сравнению с обычными тангенциальными методами планирования [41], происходит увеличение радиационного поражения нормальных тканей [42].

ПЛТ позволяет значительно уменьшить дозу на контралатеральной молочной железе и интегральную дозу, получаемую пациентом. Сопоставляя указанные выше сведения, можно предположить, что при определенных клинических ситуациях (местнораспространенная стадия РМЖ, вовлечение в процесс парастернальных лимфоузлов, осложнения в виде кардиотоксичности после проведенной химиотерапии, молодой возраст пациентки, наличие постоянных имплантатов, индивидуальные особенности синтопии сердца, медиальное расположение опухоли левой молочной железы, уже существующие патологии сердца, сниженная подвижность верхних конечностей и предрасположенность к множественным злокачественным новообразованиям) может быть рекомендована ПЛТ как приводящая к снижению интегральной дозы на критические органы, находящиеся в непосредственной близости от облучаемой области груди и грудной стенки.

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Дистанционная лучевая терапия продолжает играть важную роль в лечении пациентов с раком предстательной железы (РПЖ). С широким внедрением скрининга простатспецифического антигена (ПСА), увеличилась доля пациентов с диагнозом

на ранней стадии заболевания, являющихся кандидатами для лучевой терапии. Для многих из этих пациентов дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) представляет собой очень эффективный вариант лечения с четко определенным профилем токсичности.

В лечении РПЖ ДЛТ занимает доминирующие позиции, и на сегодняшний день накоплен значительный опыт по ее использованию у больных с локализованными формами заболевания. Эффективность лучевой терапии в отношении локализованного рака предстательной железы находится в прямой зависимости от подведенной суммарной дозы облучения, а величина этой дозы ограничена лучевой толерантностью здоровых тканей, окружающих опухоль (семенные пузырьки, прямая кишка, мочевого пузырь и др.).

Современные технологии дозиметрической и топометрической подготовки позволяют подвести на область предстательной железы суммарную очаговую дозу 70–74 Гр за 35–37 фракций, по 4–6-польной программе облучения, что в настоящее время является общепринятой методикой лечения данного заболевания. Путем совершенствования предлучевой топометрии и прецизионности облучения самой предстательной железы удается снизить количество побочных явлений со стороны смежных органов. Тем не менее, количество и спектр осложнений остаются довольно значительными. Принцип эскалации дозы и минимизация осложнений являются движущей силой развития лучевой терапии. В этой связи ПЛТ — один из наиболее перспективных методов лечения локализованного РПЖ [43–45].

Первое описание протонов в лечении РПЖ было опубликовано в 1979 г. для лечения 17 пациентов с локализованным раком простаты в больнице общего профиля штата Массачусетс [46]. Лечение хорошо переносилось больными, и этот опыт помог заложить основу для дальнейшего изучения методов конформной ПЛТ, эскалации дозы, подводимой к простате, и минимизации токсичности, связанной с лечением.

Протонная терапия рака простаты применяется в Университетском медицинском центре Лома Линда с 1991 г. За первые 5 лет было пролечено 911 больных аденокарциномой простаты как с помощью только протонов, так и в комбинации протонной и фотонной терапии. В июне 1999 г. был сделан первый анализ полученных клинических результатов. На тот момент данные представлены информацией о 909 пациентах, медиана наблюдения за которыми составила 39 мес. Анализ полученных результатов показал отсутствие биохимического ре-

цидива в течение 5 лет, а также клинических признаков прогрессии заболевания. Пациенты сообщали об отсутствии биохимического рецидива при отсутствии повышения ПСА как минимум в течение 24 мес. Актуарная частота интестинальных осложнений 2-й степени составила 3,5%. Среднее время появления симптомов поздних осложнений составило 26 мес [47, 48].

В конце 2011 г. были опубликованы результаты трехлетнего клинического исследования по применению протонной терапии для лечения РПЖ. Две группы ученых проводили параллельные независимые исследования на протяжении трех лет с участием более 400 мужчин с диагнозом РПЖ. Специалисты из Флориды, обследовавшие более 200 мужчин с различными формами и стадиями онкологического заболевания, отметили не только наличие положительного результата, но и отсутствие серьезных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы (репродуктивных органов и мочевыделительных путей). Ученые из другого исследовательского центра изучили эффективность лечения в сравнении с брахитерапией. Участников разделили на 2 группы, одна (196 человек) получала комбинированное внешнее облучение (протонную и фотонную терапию), а другой группе (203 мужчинам) провели брахитерапию. Сравнение результатов трехлетних клинических исследований свидетельствует о схожей эффективности: частота рецидивов и побочных эффектов были сопоставимы в обеих группах [43–45]. Таким образом, по результатам исследования протонная терапия признана эффективным методом лечения рака простаты. Снижение риска серьезных побочных эффектов послужит весомым аргументом в пользу данного метода в сравнении с фотонной дистанционной лучевой терапией [44].

Наибольший опыт применения протонных пучков накоплен учеными из групп J. Slater и A. Zietman et al. По данным последнего наблюдения A. Zietman et al., актуарная выживаемость без биохимического рецидива у 393 пациентов составила 80,4% при медиане наблюдения 5,5 лет. У J. Slater et al. тот же показатель составил 70% у 643 пациентов со средним сроком наблюдения 4,5 года [43, 44].

Данные, полученные из опыта применения ПЛТ с пассивно рассеянным пучком для лечения РПЖ на ранней стадии, показали смешанные результаты в сравнении с современными методами ЛТМИ. Протоны имеют теоретическое преимущество, но до сих пор существует мало доказательств, подтверждающих их значительное превосходство при лечении РПЖ. Чтобы определить, какое лечение в данном случае лучше, потребуется большее

количество пациентов, участвующих в рандомизированном исследовании, и большее количество лет наблюдения. Рандомизированное исследование, целью которого является сравнение пучка протонов с методом ЛТМИ при ранней стадии заболевания, является открытым [Clinical Trials. gov Id: NCT 01617161], и его результаты будут иметь важное значение при определении роли протонной терапии в этой ситуации.

НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является еще одним перспективным направлением, где протонная терапия имеет потенциальное преимущество. В настоящее время достоверные результаты сравнения методов фотонной и протонной лучевой терапии НМРЛ встречаются довольно редко из-за относительно небольшого числа клинических исследований. Но выполненный в работе A. Seidman et al. [40] ретроспективный сравнительный анализ проведенной химиотерапии совместно с лучевой терапией — стандарт медицинской помощи для 3-й стадии НМРЛ выявил сильную токсичность этого комбинированного метода у большинства пациентов.

Подведение высоких доз фотонного излучения, необходимого для потенциально ожидаемого противоопухолевого эффекта, сопряжено с развитием острой лучевой токсичности. Авторы выдвинули гипотезу, что ПЛТ позволит подводить более высокие дозы к опухоли и с меньшей токсичностью нормальных тканей, чем фотонная лучевая терапия в виде 3-мерной ЛТ или ЛТМИ. Они сравнили результаты комбинаций: ПЛТ + химиотерапия (n = 62), 3-мерная фотонная ЛТ + химиотерапия (n = 74) или ЛТМИ + химиотерапия (n = 66). Средняя общая доза облучения составляла 74 Гр для группы протонов и 63 Гр для других групп. Тяжелый (степень 3+) пневмонит и эзофагит в группе протонов (2% и 5%) были ниже, несмотря на более высокую дозу облучения (3-мерной ЛТ, 30% и 18%; ЛТМИ, 9% и 44%). Медиана выживаемости составила 17,7 мес для группы 3-мерной ЛТ, 17,6 мес для группы ЛТМИ и 24,4 мес для группы протонной терапии. Авторы обнаружили, что к опухоли легких могут быть подведены более высокие дозы ПЛТ с более низкими показателями эзофагита и пневмонита [40].

Приведенные выше результаты были достаточно провокационными для инициации нового рандомизированного исследования «ЛТМИ против ПЛТ». В настоящее время планируется еще одно исследование для выявления дальнейших потенциальных клинических преимуществ ПЛТ по сравнению с фотонной ЛТ. Технология продолжает совершен-

ствоваться, и сканирование тонкого пучка, и протонная терапия с модулированной интенсивностью (ЛТМИ) могут показать лучшие клинические результаты, чем ПЛТ с пассивно рассеянным пучком. Наряду с развитием системной терапии усовершенствование методов лучевой терапии должно положительно повлиять на лечение неоперабельного рака легкого [49]. Протонное излучение позволяет более безопасно проводить эскалацию дозы до уровней, губительных для опухоли, щадя при этом критические здоровые органы и ткани, что невозможно осуществить, используя фотоны, ни методом трехмерной лучевой терапии фотонами, ни ЛТМИ [50].

ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ

В настоящее время широкое распространение получило мнение, что один из основных путей повышения эффективности лучевой терапии в лечении рака заключается в максимальном повышении дозы в опухоли-мишени при минимизации таковой в окружающих нормальных тканях. В этом отношении протонная терапия, при одинаковых условиях, всегда имеет преимущество над фотонной терапией даже в случае применения ЛТМИ или стереотаксиса [42]. При терапии протонами интегральная доза практически всегда оказывается ниже, а облучение здоровых тканей — меньше, чем при фотонной терапии. Особенно это значимо в лечении онкологических заболеваний у детей и молодых пациентов с точки зрения возникновения вторичного рака, вероятность появления которого растет с увеличением интегральной дозы и временем жизни после лечения [51, 52]. Поэтому периодически возникающие в научном мире дискуссии о желательности проведения рандомизированного клинического исследования сравнительной эффективности ЛТ пучками протонов и фотонов, по существу, не очень актуальны [53, 54]. Тем не менее, трудно возражать против подобных дополнительных исследований в расширенной области диагнозов и локализаций опухолей при тщательном клиническом контроле. Такие исследовательские программы должны быть направлены на получение результатов при максимально возможном уменьшении ошибок в планировании протонной терапии и доставке дозы. При этом особое внимание следует обращать на неопределенность в определении пробега протонов в неомогенных тканях и погрешности, связанные с перемещением мишени в процессе облучения. К исследованиям подобного направления можно отнести, например, работы S. Cotter, N. Brodin и I. Kristensen et al. [29, 30, 55]. Представ-

ляют интерес также сравнения, и не только дозиметрическое, результатов облучения с помощью различных технологий протонной терапии.

СНИЖЕНИЕ СТОИМОСТИ ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ

В настоящее время протонная терапия является более дорогим способом лечения онкологических заболеваний, чем фотонная терапия. В 2003 г., по оценке некоторых специалистов [56], ее стоимость при условии ряда простых усовершенствований оценивалась примерно в 1,7 раза выше, чем стоимость фотонной терапии. Впоследствии в литературе регулярно появлялись публикации [57], авторы которых показывали, что по критерию «польза/стоимость» традиционная фотонная терапия для лечения большинства локализаций злокачественных новообразований уступает протонной терапии. Значение понятия «польза» при этом рассчитывалось на базе вероятностного подхода с применением теории риска, определения TCP, NTCP, увеличения времени дожития после лечения и т. п. В дополнение к мнению авторов работы [56, 58–60] следует указать некоторые пути уменьшения абсолютной стоимости протонной терапии:

- наличие отдельных помещений вне кабинетов облучения для подготовки к облучению особенно педиатрических пациентов, для которых необходима анестезия, что позволит увеличить пропускную способность радиационного отделения;
- применение быстрой автоматизированной техники для позиционирования пациентов;
- применение роботов как внутри, так и снаружи кабинетов облучения для перевозки и укладки пациентов, перемещения устройств визуализации и ручного оборудования, необходимого при облучении;
- применение усовершенствованных ускорителей, линий транспортировки пучка и технологий доставки дозы к мишени, позволяющих быстрее изменять энергию протонов и переключать пучок между процедурными кабинетами;
- применение IMPT-технологии, не требующей ручной установки коллиматоров для формирования формы поля, компенсаторов пробега и т. п., индивидуальных для каждого направления облучения;
- применение по возможности режимов гипофракционирования дозы, так как протоны дают возможность уменьшить дозы на нормальные ткани по сравнению с фотонным облучением;
- с увеличением спроса на оборудование для протонной терапии следует ожидать повышения конкуренции между компаниями, производящими это оборудование, и, соответственно, уменьшения его цены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основное преимущество ПЛТ перед фотонной заключается в том, что эта технология позволяет резко снизить облучение здоровых органов и тканей и тем самым дает возможность повысить дозу в опухоли до уровней, не достижимых с помощью фотонной терапии. Наравне с этим уменьшение дозы на здоровые ткани приводит к улучшению переносимости комбинированной химиотерапии и лучевой терапии. Как следствие, ожидается, что при использовании протонной терапии можно будет свести к минимуму перерывы между химиотерапией и лучевой терапией у пациентов, получающих комбинированное лечение. Отсюда появляется преимущество одновременного улучшения результатов как локального, так и системного лечения.

Не менее важным является преимущество уменьшения вероятности возникновения ранних или поздних лучевых осложнений в нормальных тканях, включая вторичные радиационно-индуцированные злокачественные новообразования. Важность этого вопроса не может быть переоценена при рассмотрении облучения педиатрических больных и молодых пациентов.

Следует также отметить, что пока большинство из анализируемых в научной литературе результатов протонной терапии было получено при лечении горизонтальными пучками с пассивным рассеянием, пучками с неоптимальным энергетическим спектром и другими, менее совершенными методами, которые доступны и могут быть реализованы в настоящее время. Однако уже на основании этих предварительных результатов можно предположить, что при лечении пациентов с помощью протонных пучков на базе современных специализированных центров с усовершенствованными методами планирования и технологиями подведения радиационного пучка к мишени могут быть получены дополнительные клинически значимые достижения, в том числе снижена ранняя и поздняя токсичность лучевого лечения разных групп онкологических заболеваний.

Несмотря на потенциальную эффективность протонной терапии при лечении практически всех видов и локализаций опухолей на данный момент только для меланомы глаза и опухолей основания черепа, имеются рандомизированные клинические подтверждения того, что протоны превосходят по своей эффективности трехмерную конформную лучевую терапию и ЛТМИ. Результаты многолетних исследований показали, что наиболее перспективными показаниями для применения протонной терапии являются в первую очередь радиорези-

стентные опухоли, такие как опухоли спинного мозга, опухоли, расположенные близко к критическим структурам.

Для дальнейшего совершенствования ПЛТ в процесс должны быть полностью интегрированы современные методики визуализации для улучшения систем планирования терапии. По мере улучшения технологий обработки изображений интенсивное планирование лучевой терапии станет более точным, а метод доставки активного пучка будет способствовать доставке сфокусированной на опухоли

интегральной дозы облучения, избегая при этом критических органов поблизости.

В заключение хочется подчеркнуть, что для реализации всего потенциала протонной терапии необходимы полное интегрирование этого направления ЛТ в клиническую среду, поисковые междисциплинарные научные исследования для повышения ее эффективности и разработка новых, более совершенных медицинских, физических и технических технологий, органично сочетающихся с особенностями этого вида лучевого лечения.

Список литературы/References

1. Климанов К. В., Забелин М. В., Галаяудинова Ж. Ж. Протонная лучевая терапия: современное состояние и перспективы. Медицинская физика. 2017;2 (74):89–121./Klimanov VA, Galjautdinova JJ, Zabelin MV. Proton radiotherapy: current status and future prospects. Meditsinskaya Fizika (Medical Physics). 2017;2 (74):89–121. (In Russian).
2. Мицын Г. В., Ольшевский А. Г., Сыресин Е. М. Протонная терапия сегодня и завтра. Еженедельник ОИЯИ «Дубна». 2008;32:11–16./Mitsyn GV, Ol'shevskii AG, Syresin EM. Protonnaya terapiya segodnya i zavtra. Ezhenedel'nik OIYaI «Dubna». 2008;32:11–16. Available at: <http://nuclphys.sinp.msu.ru/mirrors/m025.htm> (In Russian).
3. Kalirai H, Müller PL, Jaehne D, Coupland SE. Ocular melanomas: An update. Pathologie. 2017 Nov;38 (6):491–499. DOI: 10.1007/s00292-017-0389-3
4. Swathi K, Carrol S, Jerry A. Uveal melanoma: Estimating Prognosis. Indian J Ophthalmol. 2015 Feb;63 (2):93–102. DOI: 10.4103/0301-4738.154367
5. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003 Nov;44 (11):4651–9.
6. Seibel I, Cordini D, Rehak M, Hager A, Riechardt AI, Böker A, et al. Recurrence after primary proton beam therapy in uveal melanoma: risk factors, retreatment approaches and outcome. Am J Ophthalmol. 2015 Oct;160 (4):628–36. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.06.017
7. Yazici G, Kiratli H, Ozyigit G, Sari SY, Cengiz M, Tarlan B, et al. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiation therapy for the treatment of uveal melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 May 1;98 (1):152–158. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.02.017
8. Jasińska-Konior K, Pochylczuk K, Czajka E, Michalik M, Romanowska-Dixon B, Swakoń J, et al. Proton beam irradiation inhibits the migration of melanoma cells. PLoS One. 2017 Oct 10;12 (10): e0186002. DOI: 10.1371/journal.pone.0186002
9. Egger E, Schalenbourg A, Zografos L, Bercher L, Boehringer T, Chamot L, Goitein G. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Sep 1;51 (1):138–47.
10. Wang Z, Nabhan M, Schild SE, Stafford SL, Petersen IA, Foote RL, Murad MH. Charged Particle Radiation therapy for Uveal Melanoma: A systematic Review and Meta-Analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 May 1;86 (1):18–26. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.08.026
11. Papakostas T, Lane AM, Morrison M, Gragoudas ES, Kim IK. Long-term Outcomes After Proton Beam Irradiation in Patients With Large Choroidal Melanomas. JAMA Ophthalmol. 2017 Nov 1;135 (11):1191–1196. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.3805
12. Thariat J, Jacob S, Caujolle JP, Maschi C, Baillif S, Angellier G, et al. Cataract Avoidance With Proton Therapy in Ocular Melanomas. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017 Oct 1;58 (12):5378–5386. DOI: 10.1167/iops.17-22557
13. Mishra KK, Daftari IK. Proton therapy for the management of uveal melanoma and other ocular tumors. Chin Clin Oncol. 2016 Aug;5 (4):50. DOI: 10.21037/cco.2016.07.06.
14. STAT. Available at: <http://www.statnews.com/2017/06/02/proto-therapy-cancer-louisiana> (accessed 02.12.2017)
15. Proton Radiation Therapy of Ocular Melanoma, G. Goitein Paul Scherrer Institut, Switzerland GG 09/09 Center for Proton Therapy, OPTIS PTCOG 49 Teaching Course 2010
16. Noël G, Bollet MA, Calugaru V, Feuvret L, Haie-Meder C, Dhermain F, et al. Functional outcome of patients with benign meningioma treated by 3D conformal irradiation with a combination of photons and protons. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Aug 1;62 (5):1412–22. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.12.048
17. Wenkel E, Thornton AF, Finkelstein D, Adams J, Lyons S, De La Monte S, et al. Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Dec 1;48 (5):1363–70.
18. Vernimmen F, Harris JK, Wilson JA, Melvill R, Smit BJ, Slabbert JP. Stereotactic proton beam therapy of skull base meningiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Jan 1;49 (1):99–105.
19. Wattson D, Tanguturi SK, Spiegel DY, Niemierko A, Biller BM, Nachtigall LB, et al. Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Nov 1;90 (3):532–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.068.
20. Ronson B, Schulte RW, Han KP, Lored LN, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Feb 1;64 (2):425–34. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.07.978

21. Petit J, Biller BM, Yock TI, Swearingen B, Coen JJ, Chapman P, et al. Proton stereotactic radiotherapy for persistent adrenocorticotropin-producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Feb;93 (2):393–9. DOI: 10.1210/jc.2007–1220

22. Petit J, Biller BM, Coen JJ, Swearingen B, Ancukiewicz M, Bussiere M, et al. Proton stereotactic radiosurgery in management of persistent acromegaly. *Endocr Pract*. 2007 Nov-Dec;13 (7):726–34. DOI: 10.4158/EP.13.7.726

23. Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol*. 2001 Nov;2 (11):683–90. DOI: 10.1016/S1470–2045 (01)00558–7

24. Nichols A, Chan AW, Curry WT, Barker FG, Deschler DG, Lin DT. Esthesioneuroblastoma: the massachusetts eye and ear infirmary and massachusetts general hospital experience with craniofacial resection, proton beam radiation, and chemotherapy. *Skull Base*. 2008 Sep;18 (5):327–37. DOI: 10.1055/s-2008–1076098.

25. Herr M, Sethi RK, Meier JC, Chambers KJ, Remenschneider A, Chan A, et al. Esthesioneuroblastoma: an update on the massachusetts eye and ear infirmary and massachusetts general hospital experience with craniofacial resection, proton beam radiation, and chemotherapy. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2014 Feb;75 (1):58–64. DOI: 10.1055/s-0033–1356493.

26. Merchant T, Kiehna EN, Kun LE, Mulhern RK, Li C, Xiong X, et al. Phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric patients with craniopharyngioma and correlation of surgical factors and radiation dosimetry with change in cognitive function. *J Neurosurg*. 2006 Feb;104 (2 Suppl):94–102. DOI: 10.3171/ped.2006.104.2.5

27. Treating Pediatric Tumors With Proton Therapy Current Practice, Opportunities and Challenges, Proton Therapy in Practice: Clinical Indications — Pediatric Tumors

28. Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zucker JM, Hartmann O, Brauner R. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Nov;86 (11):5245–51. DOI: 10.1210/jcem.86.11.8056

29. Brodin N, Munck Af Rosenschöld P, Aznar MC, Kiil-Berthelsen A, Vogelius IR, Nilsson P, et al. Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma. *Acta Oncol*. 2011 Aug;50 (6):806–16. DOI: 10.3109/0284186X.2011.582514.

30. Cotter S, Herrup DA, Friedmann A, Macdonald SM, Pieretti RV, Robinson G, et al. Proton radiotherapy for pediatric bladder/prostate rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and dosimetry compared to intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Dec 1;81 (5):1367–73. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.1989.

31. Schell M, McHaney VA, Green AA, Kun LE, Hayes FA, Horowitz M, Meyer WH. Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation. *J Clin Oncol*. 1989 Jun;7 (6):754–60. DOI: 10.1200/JCO.1989.7.6.754

32. Hall E. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and

the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 May 1;65 (1):1–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.01.027

33. Mailhot V, Kim J, Bussière M, Hattangadi J, Hollander A, Michalski J, et al. Cost effectiveness of proton therapy compared with photon therapy in the management of pediatric medulloblastoma. *Cancer*. 2013 Dec 15;119 (24):4299–307. doi: 10.1002/cncr.28322.

34. Clinical Appropriateness Guidelines: Radiation Oncology. Available at: Management/Reimbursement/ASTRO%20PBT%20Model%20Policy%20FINAL.pdf

35. Merchant T, Hua CH, Shukla H, Ying X, Nill S, Oelfke U. Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumors: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Jul;51 (1):110–7. DOI: 10.1002/pbc.21530

36. Winkfield K, Linsenmeier C, Yock TI, Grant PE, Yeap BY, Butler WE, Tarbell NJ. Surveillance of craniopharyngioma cyst growth in children treated with proton radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Mar 1;73 (3):716–21. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.05.010

37. Luu Q, Lored LN, Archambeau JO, Yonemoto LT, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton radiation treatment for pediatric craniopharyngioma: preliminary report. *Cancer J*. 2006 Mar-Apr;12 (2):155–9.

38. Mantini G, Smaniotto D, Balducci M, Dinapoli N, Campitelli M, Corvari B, et al. Radiation-induced cardiovascular disease: impact of dose and volume. *Rays*. 2005 Apr-Jun;30 (2):157–68.

39. Li J, Freedman GM, Price R, Wang L, Anderson P, Chen L, et al. Clinical implementation of intensity-modulated tangential beam irradiation for breast cancer. *Med Phys*. 2004 May;31 (5):1023–31. DOI: 10.1118/1.1690195

40. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1;20 (5):1215–21. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1215

41. Bhatnagar A, Brandner E, Sonnik D, Wu A, Kalnicki S, Deutsch M, Heron DE. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces the dose to the contralateral breast when compared to conventional tangential fields for primary breast irradiation: initial report. *Cancer J*. 2004 Nov-Dec;10 (6):381–5.

42. Delaney TF, Kooy HM Proton and Charged Particle Radiotherapy. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

43. Nihei K, Ogino T, Onozawa M, Murayama S, Fuji H, Murakami M, Hishikawa Y. Multi-institutional Phase II study of proton beam therapy for organ-confined prostate cancer focusing on the incidence of late rectal toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Oct 1;81 (2):390–6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.027

44. Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Kawashima M, Nishimura H, Arahira S, Onozawa M. Phase II Feasibility Study of High-Dose Radiotherapy for Prostate Cancer Using Proton Boost Therapy: First Clinical Trial of Proton Beam Therapy for Prostate Cancer in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2005 Dec;35 (12):745–52. DOI: 10.1093/jjco/hyi193

45. Zietman A, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA*.

2005 Sep 14;294 (10):1233–9. DOI: 10.1001/jama.294.10.1233

46. Shipley W, Tepper JE, Prout GR Jr, Verhey LJ, Mendiondo OA, Goitein M, et al. Proton radiation as boost therapy for localized prostatic carcinoma. *JAMA*. 1979 May 4;241 (18):1912–5.

47. Slater J, Yonemoto LT, Rossi CJ Jr, Reyes-Molyneux NJ, Bush DA, Antoine JE, et al. Conformal proton therapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Sep 1;42 (2):299–304.

48. Slater J, Rossi CJ Jr, Yonemoto LT, Bush DA, Jabola BR, Levy RP, et al. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jun 1;59 (2):348–52. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.10.011

49. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 Dec 17;366 (9503):2087–106. DOI: 10.1016/S0140–6736 (05)67887–7

50. Sejjal S, Komaki R, Tsao A, Chang JY, Liao Z, Wei X, et al. Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2011 Jul 1;117 (13):3004–13. doi: 10.1002/cncr.25848

51. Shane E, McBride SM, Yock TI. Proton radiotherapy for solid tumors of childhood. *Technol Cancer Res Treat*. 2012 Jun;11 (3):267–78. DOI: 10.7785/tcrt.2012.500295

52. Hug EB, Slater JD. Proton radiation therapy for pediatric malignancies: status report. *Strahlenther Onkol*. 1999 Jun;175 Suppl 2:89–91.

53. Goitein M, Cox J. Should randomized clinical trial be required for proton radiotherapy? *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10;26 (2):175–6. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.4329.

54. Suit H, Kooy H, Trofimov A, Farr J, Munzenrider J, DeLaney T, et al. Should positive phase III clinical trial data be required before proton beam therapy is more widely adopted? *Radiother Oncol*. 2008 Feb;86 (2):148–53. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.12.024

55. Kristensen I, Nilsson K, Nilsson P. Comparative Proton and Photon Treatment. *Int J Pract Therapy*. 2015;2 (2):367–75.

56. Goitein M, Jermann M. The relative costs of proton and x-ray radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003 Feb;15 (1): S37–50.

57. Reiazi R, Norozi A, Etedadialiabadi M. A Literature Survey on Cost-Effectiveness of Proton Beam Therapy in the Management of Breast Cancer Patients. *Iran J Cancer Prev*. 2015 Dec;8 (6): e4373. DOI: 10.17795/ijcp-4373.

58. Burman C, Chui CS, Kutcher G, Leibel S, Zelefsky M, LoSasso T, et al. Planning, delivery, and quality assurance of intensity-modulated radiotherapy using dynamic multileaf collimator: a strategy for large-scale implementation for the treatment of carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Nov 1;39 (4):863–73.

59. Croock RDe, Lievens Y, et al. Cancer Plan Action 30 — Feasibility study of a Hadron Therapy Center in Belgium. The Belgian Hadron Therapy Centre (BHTC) Foundation, 2013.

60. Health Council of the Netherlands. "Proton radiotherapy — Horizon scanning report". The Hague: Health Council of the Netherlands, 2009/publication no. 2009/17E. ISBN 978–90–5549–786–7

Информация об авторах:

Забелин Максим Васильевич, д.м.н., заведующий кафедрой онкологии, радиологии и медицинской физики Института постдипломного профессионального образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»

Климанов Владимир Александрович, д-р физ.-мат. наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и медицинской физики Института постдипломного профессионального образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»

Галаяутдинова Жанна Жамильевна, заведующая отделением медицинской физики ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»

Самойлов Александр Сергеевич, д.м.н., генеральный директор ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»

Лебедев Артем Олегович, заместитель начальника отдела ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»

Шелухина Елена Вячеславовна, медицинский физик ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»

Information about authors:

Maxim B. Zabelin, MD, PhD, DSc, head of the department of oncology, radiology and medical physics, Institute of postgraduate professional education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)

Vladimir A. Klimanov, PhD, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, department of oncology, radiology and medical physics, Institute of postgraduate professional education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)

Zhanna Zh. Galyautdinova, head of the department of medical physics, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)

Alexander S. Samoilov, Doctor of Medical Sciences, general director, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)

Artem O. Lebedev, DEPUTY HEAD OF DEPARTMENT, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)

Elena V. Shelyuhina, medical physicist, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)



ТЯЖЕЛАЯ КОСТНАЯ ФОРМА ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У БОЛЬНОЙ С АДЕНОМОЙ ПАРАЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К.М.Петросян, Н.В.Северская, Д.Н.Дербуггов, А.А.Курильчик, Н.В.Желонкина, А.В.Дементьев, Е.И.Куприянова, Г.А.Давыдов, А.Д.Каприн, В.Н.Галкин, С.А.Иванов

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

Резюме

Гиперпаратиреоз — одна из часто встречающихся эндокринопатий. Это заболевание приводит к нарушению фосфорно-кальциевого обмена и вымыванию кальция из костной ткани. Нарушение костной структуры скелета при гиперпаратиреозе нередко принимают за метастатическое поражение костей, что влечет за собой неверную тактику лечения.

Мы представляем в данной работе клиническое наблюдение пациентки с аденомой паращитовидной железы и тяжелой костной формой гиперпаратиреоза. Множественное поражение костей с разрушением кортикального слоя и наличием мягкотканного компонента изначально расценено как метастазы в кости. Однако морфологическая картина костных очагов, а также повышенный уровень кальция и паратгормона позволили диагностировать костную форму гиперпаратиреоза. Поиск причины гиперпаратиреоза выявил опухоль в проекции правой нижней паращитовидной железы. Хирургическое удаление аденомы паращитовидной железы привело к нормализации уровня кальция и паратгормона. В статье приводятся данные лабораторно-инструментальных методов исследования и результаты хирургического лечения больной.

Ключевые слова:

гиперпаратиреоз, аденома паращитовидной железы, остеодистрофия, очаги литической деструкции, паратгормон, бурная опухоль, метастазы в кости, ОФЭКТ/КТ

Оформление ссылки для цитирования статьи

Петросян К.М., Северская Н.В., Дербуггов Д.Н., Курильчик А.А., Желонкина Н.В., Дементьев А.В., Куприянова Е.И., Давыдов Г.А., Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А. Тяжелая костная форма гиперпаратиреоза у больной с аденомой паращитовидной железы. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(1): 96–105. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-11

Для корреспонденции

Петросян Карина Манвеловна, младший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Адрес: 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10. E-mail: medik-ld2a@yandex.ru. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5502-5710>

Информация о финансировании. Данная работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России за 2015–2016 гг. и первую половину 2017 г., промежуточные итоги выполнения которых нашли отражение в обобщающей публикации [15].

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 10.01.2018 г., принята к печати 05.03.2018 г.



BONE SEVERE FORM OF HYPERPARATHYROIDISM IN A PATIENT WITH ADENOMA OF PARATHYROID GLAND

K.M.Petrosyan, N.V.Severskaya, D.N.Derbugov, A.A.Kuril'chik, N.V.Zhelonkina,
A.V.Dement'ev, E.I.Kupriyanova, G.A.Davydov, A.D.Kaprin, V.N.Galkin, S.A.Ivanov

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, Russian Federation

Abstract

Hyperparathyroidism is one of the most common endocrinopathies. This disease leads to a violation of phosphorus-calcium metabolism and the washing out of calcium from bone tissue. Breach of the skeleton's structure in hyperparathyroidism is often mistaken for metastatic bone damage, which leads to incorrect treatment tactics. In this work we present the clinical observation of a patient with an adenoma of the parathyroid gland and a severe bone form of hyperparathyroidism. Multiple lesions of bones with destruction of the cortical layer and the presence of the soft tissue component were initially regarded as metastases in the bone. However, the morphological pattern of bone foci, as well as an elevated level of calcium and parathyroid hormone, made it possible to diagnose the bony form of hyperparathyroidism. The search for the cause of hyperparathyroidism revealed a tumor in the projection of the right lower parathyroid gland. Surgical removal of parathyroid adenoma led to the normalization of the level of calcium and parathyroid hormone. The article presents data of laboratory-instrumental methods of research and the results of surgical treatment of a patient.

Keywords:

hyperparathyroidism, parathyroid adenoma, osteodystrophy, foci of lytic destruction, parathyroid hormone, brown tumor, bone metastases, SPECT/CT

For citation

Petrosyan K.M., Severskaya N.V., Derbugov D.N., Kuril'chik A.A., Zhelonkina N.V., Dement'ev A.V., Kupriyanova E.I., Davydov G.A., Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A. Bone severe form of hyperparathyroidism in a patient with adenoma of parathyroid gland. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(1): 96–105. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-11

For correspondence

Karina M. Petrosyan, junior researcher of the department of radionuclide diagnostics, 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, Russian Federation. E-mail: medik-ld2a@yandex.ru.
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5502-5710>

Information about funding. This work was carried out as part of the implementation of the state task A. Tsyb Medical Radiological Research Centre-Branch of the National Medical Radiology Research 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 summary publication [15].

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

The article was received 10.01.2018, accepted for publication 05.03.2018

Первичный гиперпаратиреоз — эндокринное заболевание, вызываемое опухолевыми или гиперпластическими изменениями одной или нескольких паращитовидных желез, приводящее к нерегулируемой гиперсекреции паратгормона, гиперкальциемии и ряду патологических изменений, прежде всего в костях и почках [1]. В развитых странах дан-

ная патология занимает 3-е место среди эндокринопатий после заболеваний щитовидной железы и сахарного диабета и имеет большое социальное значение ввиду распространенности и серьезных последствий для здоровья и жизни человека при отсутствии своевременной диагностики и правильного лечения [2]. Частота выявляемости первич-

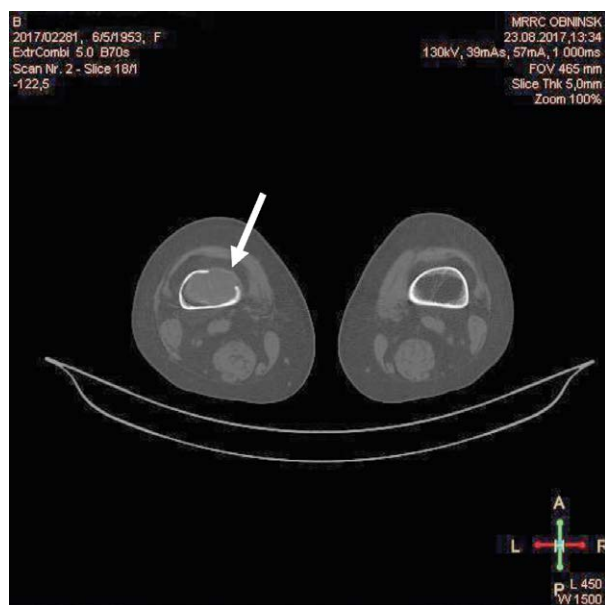


Рис. 1. Спиральная компьютерная томография бедренных костей. Мягкотканый режим.

Fig. 1. Spiral computed tomography of femurs. Soft tissue mode.

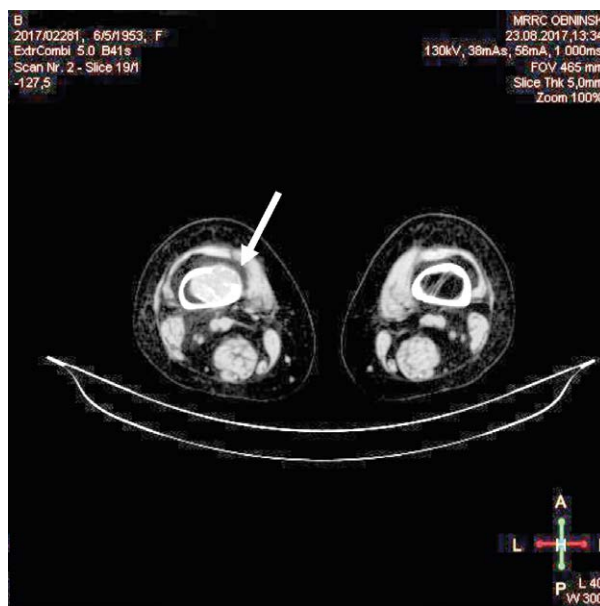


Рис. 2. Спиральная компьютерная томография бедренных костей. Костный режим.

Fig. 2. Spiral computed tomography of femurs. Bone mode.

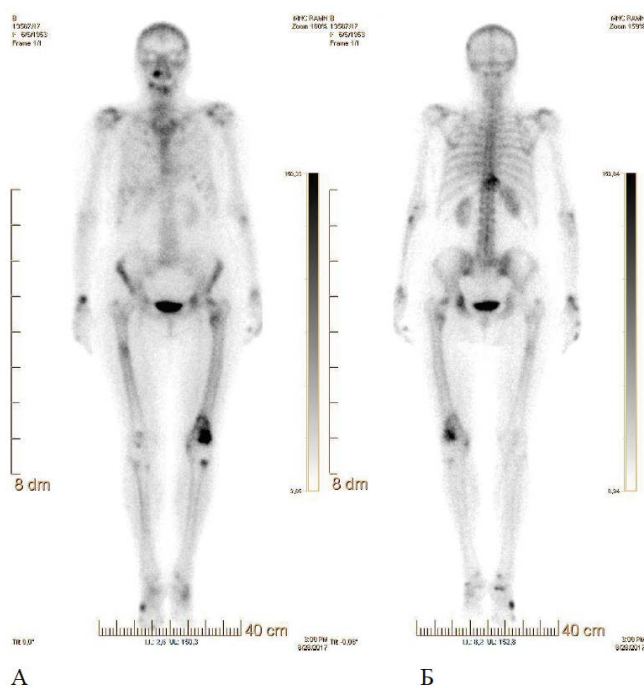


Рис. 3. Остеосцинтиграфия с ^{99m}Tc -фосфотехом. Множественные очаги патологической гиперфиксации радиофармпрепарата в проекции костей таза, левой бедренной кости и грудного отдела позвоночника на уровне Th11. А – передняя проекция; Б – задняя проекция.

Fig. 2. Spiral computed tomography of femurs. Bone mode. Fig. 3. Osteoscintigraphy with ^{99m}Tc -phosphotech. Multiple foci of pathological hyperfixation of radiopharmaceutical (RP) in the projection of pelvic bones, left femur and thoracic spine at level Th11. A – anterior projection; B – posterior projection.

ного гиперпаратиреоза как самой частой причины гиперкальциемии — 1–2 случая на 1000 населения [3]. У 35–40% всех больных первичным гиперпаратиреозом развивается истинная гиперпаратиреоидная остеодистрофия, которая встречается у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин [4].

На первый план у этих пациентов выступает клиническая картина выраженного болевого синдрома в костях нижних конечностей, таза и позвоночника, мышечной слабости и быстрой утомляемости. Постепенно прогрессирующее заболевание приковывает больного к постели, снижает работоспособность и, в конечном итоге, приводит к инвалидности [1]. Рентгенологические изменения в костях не имеют патогномоничных признаков, которые бы позволили заподозрить развивающийся первичный гиперпаратиреоз, и, как правило, первым диагнозом в дифференциальном ряду выступает метастатическое поражение костей. Однако отсутствие первичного очага наталкивает лучевых диагностов и радиологов на поиск системного поражения скелета, причиной которого может быть эндокринная патология [5].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка Б., 64 года, обратилась в клинику в августе 2017 г. с жалобами на боли в левом бедре и поясничном отделе позвоночника, общую и мы-

шечную слабость, невозможность опереться на левую ногу (передвигается на костылях).

Из анамнеза: боли в костях беспокоили несколько лет, последние 6 мес — усиление болевого синдрома, перестала самостоятельно передвигаться. При рентгенографии бедра выявлены множественные очаги литической деструкции в левой бедренной кости. Направлена к онкологу для исключения первичной опухоли кости и метастатического поражения костей.

При спиральной компьютерной томографии: в обеих седалищных и левой бедренной кости множественные участки деструкции различных размеров, с разрушением кортикального слоя и образованием мягкотканного компонента (рис. 1, 2).

При остеосцинтиграфии с ^{99m}Tc -фосфотехом: множественные очаги патологической гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП) в проекции костей таза, левой бедренной кости и грудного отдела позвоночника на уровне Th11. Рекомендуется проведение дифференциальной диагностики между метастатическим и системным поражением костей скелета (рис. 3).

Выполнена трепанобиопсия седалищной и бедренной костей. При гистологическом исследовании материала: в обоих трепанобиоптатах морфологическая картина гигантоклеточной опухоли кости (остеобластокластома). Опухоль представлена двумя типами клеток. Преобладающее боль-

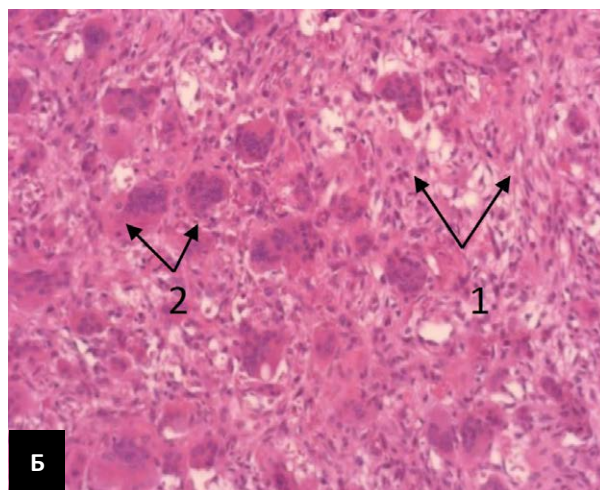
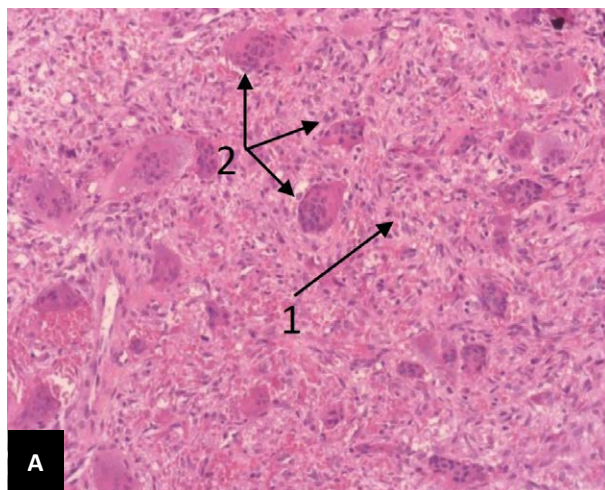


Рис. 4. На микрофотографиях — фрагменты опухоли кости, представленной двумя типами клеток. Преобладающее большинство представлено полигональными клетками с умеренно выраженной цитоплазмой и светлым ядром с небольшим количеством хроматина (1), другой компонент — многоядерные гигантские клетки (2). На рисунке А представлена морфологическая картина биопсии образования седалищной кости; Б — левой бедренной кости. Морфологическая картина абсолютно идентична — «бурая» опухоль при гиперпаратиреозе (синдром Реклинггаузена–Энгеля). Окраска — гематоксилин-эозин, $\times 20$.

Fig. 4. On microphotographs fragments of a tumor of a bone represented by two types of cells. The predominant majority is represented by polygonal cells with a moderate cytoplasm and a light nucleus with a small amount of chromatin (1), the other component is multinucleated giant cells (2). Figure A shows the morphological picture of the biopsy of the formation of the ischium, B — the left femur. The morphological picture is absolutely identical — a "brown" tumor with hyperparathyroidism (Recklinghausen–Engel syndrome). Color — hematoxylin-eosin, $\times 20$.

шинство представлено полигональными клетками с умеренно выраженной цитоплазмой и светлым ядром с небольшим количеством хроматина, другой компонент — многоядерные гигантские клетки. Учитывая нехарактерное поражение данной опухолью нескольких костей скелета, принято решение продолжить диагностический поиск и исключить поражение костей при гиперпаратиреозе (синдром Реклингаузена—Энгеля) (рис. 4).

В анализах крови выявлено значительное повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) — 929 пг/мл (референсный интервал 15–65 пг/мл), общего кальция — 3,34 ммоль/л (2,15–2,6 ммоль/л) и ионизированного кальция — 1,79 ммоль/л (1,03–1,23 ммоль/л), щелочной фосфатазы — 307 Ед/л

(40–150 Ед/л). Снижение фосфора — 0,7 ммоль/л (0,87–1,45 ммоль/л), при умеренно повышенном креатинине — 114 мкмоль/л (50–110 мкмоль/л).

Учитывая лабораторные данные, свидетельствующие о первичном гиперпаратиреозе, был начат поиск опухоли паращитовидной железы.

При ультразвуковом исследовании шеи: правая доля щитовидной железы деформирована и смещена к трахее гипоехогенным образованием размерами 28 × 21 × 24 мм неправильной формы с четкими контурами и смешанным кровотоком (рис. 5).

При статической сцинтиграфии мягких тканей шеи и паращитовидных желез с ^{99m}Tc-технетрилом: очаг накопления РФП в проекции нижней трети правой доли щитовидной железы (рис. 6).

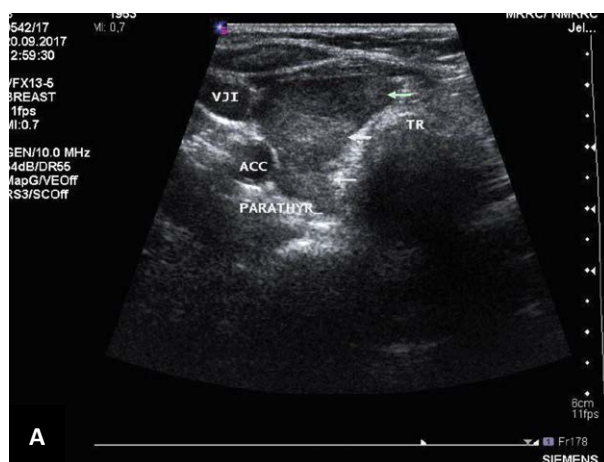


Рис. 5. УЗИ шеи. У нижнего полюса правой доли щитовидной железы гипоехогенное образование размерами 28 × 21 × 24 мм неправильной формы с четкими контурами и смешанным кровотоком. А — поперечный срез; Б — продольный срез.

Fig. 5. Ultrasound of the neck. At the lower pole of the right lobe of the thyroid gland, a hypoechoic formation of 28 × 21 × 24 mm in size is irregular in shape with clear contours and mixed blood flow. А — cross section; Б — longitudinal section.

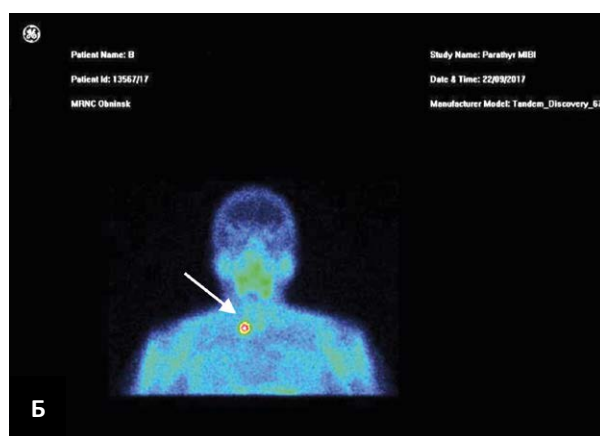
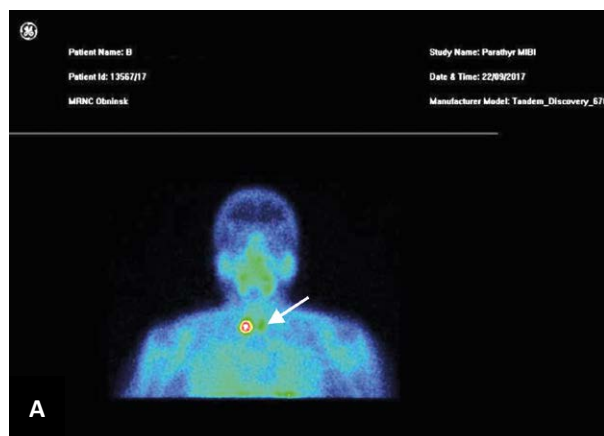


Рис. 6. Статическая сцинтиграфия мягких тканей шеи и паращитовидных желез с ^{99m}Tc-технетрилом. Очаг накопления РФП в проекции нижнего полюса правой доли щитовидной железы. А — через 20 мин после введения РФП; Б — через 90 мин после введения РФП.

Fig. 6. Static scintigraphy of the soft tissues of the neck and parathyroid glands with ^{99m}Tc-technetrit. The focus of RP accumulation in the projection of the lower pole of the right lobe of the thyroid gland. А — 20 min after the administration of RP; Б — 90 minutes after the introduction of RP.

При однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) шеи и паращитовидных желез с ^{99m}Tc -технетрилом: образование, прилежащее к нижнему полюсу правой доли щитовидной железы, накапливающее РФП, объемом 8,25 мм³ (рис. 7).

Больной выставлен клинический диагноз: Опухоль правой нижней паращитовидной железы. Первичный гиперпаратиреоз, манифестная костная форма.

Пациентке выполнено хирургическое лечение в объеме паратиреоидэктомии правой нижней паращитовидной железы (рис. 8).

При гистологическом исследовании послеоперационного материала: округлое дольчатое узловое образование в тонкой капсуле размерами 3,5 × 2 × 1,5 см, на разрезе белесовато-серого цвета (рис. 8). Микроскопически аденома паращитовидной железы из главных клеток (рис. 9).

Уровень ПТГ после операции снизился до 14,2 пг/мл (норма 15,0–65,0 пг/мл).

В послеоперационном периоде развился синдром «голодных костей», гипокальциемия при котором компенсирована внутривенным введением глюконата кальция 10% — 60 мл в течение 5 дней, таблетированными препаратами кальция карбоната 3–4 г/день и альфакальцидола 3 мкг/сут.

На 5-е сутки после операции уровень кальция — 2,6 ммоль/л (2,15–2,6), фосфора — 0,66 ммоль/л (0,87–1,45), креатинина — 148 мкмоль/л (18–110), щелочной фосфатазы — 294,6 Ед/л (0–120).

Больная выписана на 7-е сутки после операции с рекомендациями приема кальция карбоната 3 г/сут и альфакальцидола 3 мкг/сут.

Через 1 мес после операции уровень общего кальция — 2,22 ммоль/л (2,15–2,6), фосфора — 0,91 (0,87–1,45), креатинина — 101 мкмоль/л (18–110), щелочной фосфатазы — 179 Ед/л (0–120). Субъек-



Рис. 7. ОФЭКТ/КТ мягких тканей шеи и паращитовидных желез с ^{99m}Tc -технетрилом.

Fig. 7. SPECT/CT of soft tissues of the neck and parathyroid glands with ^{99m}Tc -technetritol.

тивно отмечено улучшение общего самочувствия, исчезла мышечная слабость, появилось желание двигаться. Сохраняются боли в костях. Продолжает прием препаратов кальция и альфакальцидола.

ОБСУЖДЕНИЕ

Встречаемость первичного гиперпаратиреоза составляет 1 случай на 1000 мужчин и 2–3 случая на 1000 женщин, в 80–90% случаев причиной его является аденома паращитовидной железы. Большинство пациентов со спорадическим первичным гиперпаратиреозом — женщины в постменопаузе со средним возрастом 55 лет [6]. Стойкий гиперпаратиреоз приводит к изменениям метаболизма костной ткани, которые в совокупности известны как гиперпаратиреоидная остеодистрофия [7], которая выявляется лишь у менее 5% [8]. Данное состояние характеризуется наличием субпериостальной резорбции в пальцах, черепе и длинных костях, диффузной остеопении и образованием «бурой» опухоли (синдрома Реклингаузена–Энгеля) [9]. «Бурые» опухоли представляют собой неопухольное поражение, вызванное аномальным метаболизмом костной ткани при гиперпаратиреозе, и отображает картину репаративного клеточного процесса [10], возникающего из-за гиперсекреции паратормо-

на опухолью или гиперплазией паращитовидных желез [11]. Микроскопически состоят из фиброзной стромы, многоядерных гигантских клеток типа остеокластов, депозитов гемосидерина и участков геморрагий, и практически неотличимы от гигантоклеточной гранулемы, фиброзной дисплазии и аневризмальных кист костей. Частота встречаемости «бурых» опухолей у больных с первичным гиперпаратиреозом 3%, при вторичном — 1,5% [12]. Поражения могут появляться в любой части скелета и затрагивать одну или несколько костей, но обычно они расположены в районах интенсивной резорбции кости [13]. Проксимальный конец диафиза бедренной кости является самой распространенной локализацией, реже в процесс вовлекаются ребра, кости таза, кости черепа (нижняя и верхняя челюсти, височная кость, орбита) и позвоночник.

При рентгенологическом исследовании костей скелета определяются обширные очаги остеопороза с извилистыми контурами, которые в длинных трубчатых костях располагаются в области диафизов. При компьютерной томографии костей скелета очаги имеют мягкотканый компонент и кистозную структуру [12], при остеосцинтиграфии с ^{99m}Tc -пирфотехом — очаги, активно накапливающие РФП.

Для подтверждения гиперпаратиреоидной природы костных нарушений необходимо исследовать



Рис. 8. Макропрепарат удаленной правой нижней паращитовидной железы размерами 3 × 1,5 см.

Fig. 8. Macroparathy of the removed right lower parathyroid gland 3 × 1.5 cm in size.

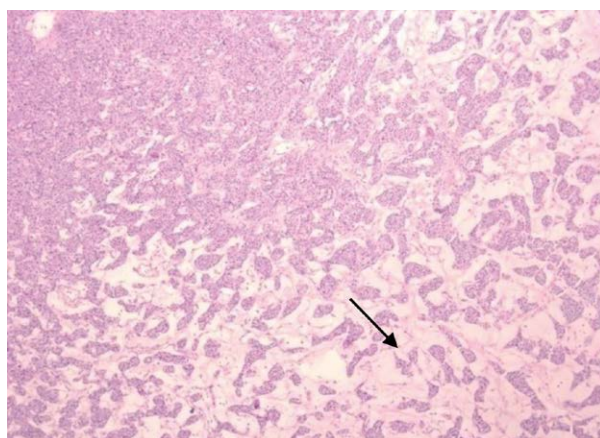


Рис. 9. Гистологическое исследование послеоперационного макропрепарата. Аденома паращитовидной железы из главных клеток: опухоль представлена миксоидной стромой с участками солидного строения из полигональных клеток со светлой, в части — базофильной цитоплазмой с мелкими гранулами. Ядра клеток крупные, гиперхромные. По периферии аденомы определяется ободок ткани паращитовидной железы без особенностей. ↑ Окраска — гематоксилин-эозин, ×4.

Fig. 9. Histological examination of postoperative macro preparation. Parathyroid adenoma from the main cells: the tumor is represented by the myxoid stroma, parts of a solid structure of polygonal cells with a light, in part basophilic cytoplasm with small granules. The nuclei of cells are large, hyperchromic. According to the periphery of the adenoma, the rim of the parathyroid tissue without features is determined. ↑ Color — hematoxylin-eosin, ×4.

уровень ПТГ и кальция в сыворотке крови. Как правило, выраженные костные изменения (кисты, бурые опухоли, патологические переломы) обнаруживаются при ПТГ выше 300 пг/мл и уровне кальция выше 3 ммоль/л (собственные данные). Дополнительным тестом является уровень фосфора, щелочной фосфатазы и креатинина, позволяющий заподозрить, в том числе, вторичный и третичный гиперпаратиреоз.

При лабораторном подтверждении гиперпаратиреоза проводится поиск ПТГ-продуцирующей опухоли. Оптимальным методом визуализации опухолей паращитовидных желез является ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи, чувствительность которого в специализированных центрах превышает 90%. Недостатками УЗИ являются зависимость от опыта оператора, а также невозможность выявлять атипично расположенные опухоли в средостении. В отсутствие при УЗИ опухоли паращитовидной железы в типичном месте на шее или при обнаружении нескольких образований в проекции паращитовидных желез, а также в сомнительных случаях, когда требуется подтверждение, что найденное при УЗИ образование является опухолью паращитовидной железы, проводятся дополнительные исследования. Наиболее часто проводят скintiграфию или ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -технетрилом (MIBI), чувствительность которого в диагностике опухоли паращитовидной железы составляет 85–95%.

Реже, в сомнительных случаях и при невозможности проведения скintiграфии с MIBI, проводят пункцию образования на шее с последующим исследованием концентрации ПТГ в смыве из пункционной иглы.

Единственным радикальным методом лечения костных нарушений при первичном гиперпаратиреозе является удаление опухоли паращитовидной железы.

Нормализация уровня ПТГ после операции приводит к регрессу костных повреждений [14].

В нашем случае пациентка прошла долгий путь от появления симптомов до постановки диагноза. Выявленные при рентгенографии, КТ и скintiграфии очаги в костях были расценены как метастазы, что потребовало морфологической верификации диагноза. При гистологическом исследовании был заподозрен гиперпаратиреоз, что позволило после проведения лабораторных тестов подтвердить диагноз. Поиск первичной опухоли не вызвал проблем, так как аденома паращитовидной железы оказалась в типичном месте у нижнего полюса правой доли щитовидной железы. Исследование с MIBI подтвердило, что данная опухоль является единственной. Проведение паратиреоидэктомии привело к нормализации ПТГ и уровня кальция. Развившийся после операции синдром «голодных костей» свидетельствует об активности восстановления костной ткани после длительно существовавшего гиперпаратиреоза. На восстановление костей потребуются еще годы, но уже через месяц после операции отмечены значительное улучшение самочувствия и исчезновение мышечной слабости.

Таким образом, при выявлении множественных литических, кистозных и мягкотканых очагов в костях необходимо помнить о возможности наличия у пациента гиперпаратиреоидной остеодистрофии, для диагностики которой достаточно определить уровень ПТГ и кальция в крови. Выявление гиперпаратиреоза позволило бы избежать трепанобиопсии кости. Лечение костных поражений при гиперпаратиреозе состоит в удалении источника гиперпродукции ПТГ — опухоли паращитовидной железы.

Список литературы

1. Макаров И. В. Гиперпаратиреоз: Учебно-методическое пособие для интернов, клинических ординаторов, врачей общей практики, эндокринологов и хирургов. Самара: ООО «Офорт», 2014, 132 с.
2. Youanes NA, Shafagoij Y, Khatib F, Ababneh M: Laboratory screening for hyperparathyroidism. Clin Chim Acta. 2005 Mar;353 (1–2):1–12. DOI: 10.1016/j.cccn.2004.10.003
3. In Khan AA, Clark OH (Eds): Handbook of Parathyroid Diseases. Springer New York 2012, 75–92.
4. Lentle BC, Prior JC Osteoporosis: What a clinician expects to learn from a patient's bone density examination. Radiology. 2003 Sep;228 (3):620–8. DOI: 10.1148/radiol.2283020093
5. Vera L, Dolcino M, Mora M, Oddo S, Gualco M, Minuto F, Giusti. Primary hyperparathyroidism diagnosed after surgical ablation of a costal mass mistaken for giant-cell bone tumor: a case report. J Med Case Rep. 2011 Dec 28;5:596. DOI: 10.1186/1752–1947–5–596
6. Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. Mayo Clin Proc. 2002 Jan;77 (1):87–91. DOI: 10.4065/77.1.87
7. Campuzano-Zuluaga G, Velasco-Perez W, Marian-Zuluaga JL. A 60-year-old man with chronic renal failure and a costal mass: a case report and review of the literature. J Med Case Rep. 2009 Aug 4;3:7285. DOI: 10.4076/1752–1947–3–7285.
8. Sywak MS, Knowlton ST, Pasieka JL, Parsons LL, Jones J. Do the National Institutes of Health Consensus Guidelines for Parathyroidectomy predict symptom severity and surgical outcome in patients with primary hyperparathyroidism? Surgery. 2002 Dec;132 (6):1013–9; discussion 1019–20. DOI: 10.1067/msy.2002.128693
9. Rubin MR, Livolsi VA, Bandiera F, Caldas G, Bilezikian JP. Tc99 m-sestamibi uptake in osteitis fibrosa cystica simulating metastatic bone disease. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Nov;86 (11):5138–41. DOI: 10.1210/jcem.86.11.7994

10. Kar DK, Gupta SK, Agarwal A, Mishra SK. Brown tumor of the palate and mandible in association with primary hyperparathyroidism. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001 Nov;59 (11):1352–4. DOI: 10.1053/joms.2001.27533
11. Fernandez-Sanroman J, Anton-Badiola IM, Costas-Lopez A. Brown tumor of the mandible as first manifestation of primary hyperparathyroidism: diagnosis and treatment. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005 Mar-Apr;10 (2):169–72.
12. Takeshita T, Takeshita K, Abe S, Takami H, Imamura T, Furui S. Brown tumor with fluid-fluid levels in a patient with primary hyperparathyroidism: radiological finding. *Radiat Med.* 2006 Nov;24 (9):631–4. DOI: 10.1007/s11604-006-0068-4

References

1. Makarov IV. Giperparatireoz [Hyperparathyroidism]. Samara: «Ofort» Publ., 2014, 132 p. (In Russian).
2. Youanes NA, Shafagoij Y, Khatib F, Ababneh M: Laboratory screening for hyperparathyroidism. *Clin Chim Acta.* 2005 Mar;353 (1–2):1–12. DOI: 10.1016/j.cccn.2004.10.003
3. In Khan AA, Clark OH (Eds): *Handbook of Parathyroid Diseases.* Springer New York 2012, 75–92.
4. Lentle BC, Prior JC Osteoporosis: What a clinician expects to learn from a patient's bone density examination. *Radiology.* 2003 Sep;228 (3):620–8. DOI: 10.1148/radiol.2283020093
5. Vera L, Dolcino M, Mora M, Oddo S, Gualco M, Minuto F, Giusti. Primary hyperparathyroidism diagnosed after surgical ablation of a costal mass mistaken for giant-cell bone tumor: a case report. *J Med Case Rep.* 2011 Dec 28;5:596. DOI: 10.1186/1752-1947-5-596
6. Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc.* 2002 Jan;77 (1):87–91. DOI: 10.4065/77.1.87
7. Campuzano-Zuluaga G, Velasco-Perez W, Marian-Zuluaga JL. A 60-year-old man with chronic renal failure and a costal mass: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2009 Aug 4;3:7285. DOI: 10.4076/1752-1947-3-7285.
8. Sywak MS, Knowlton ST, Pasioka JL, Parsons LL, Jones J. Do the National Institutes of Health Consensus Guidelines for Parathyroidectomy predict symptom severity and surgical outcome in patients with primary hyperparathyroidism? *Surgery.* 2002 Dec;132 (6):1013–9; discussion 1019–20. DOI: 10.1067/msy.2002.128693

13. Pinto MC, Sass SM, Sampaio CP, Campos DS. Brown tumor in a patient with hyperparathyroidism secondary to chronic renal failure. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010 May-Jun;76 (3):404.
14. Fraser WD. *Lancet.* 2009 Jul 11;374 (9684):145–58. DOI: 10.1016/S0140-6736 (09)60507-9.
15. 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. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40
9. Rubin MR, Livolsi VA, Bandiera F, Caldas G, Bilezikian JP. Tc99 m-sestamibi uptake in osteitis fibrosa cystica simulating metastatic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Nov;86 (11):5138–41. DOI: 10.1210/jcem.86.11.7994
10. Kar DK, Gupta SK, Agarwal A, Mishra SK. Brown tumor of the palate and mandible in association with primary hyperparathyroidism. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001 Nov;59 (11):1352–4. DOI: 10.1053/joms.2001.27533
11. Fernandez-Sanroman J, Anton-Badiola IM, Costas-Lopez A. Brown tumor of the mandible as first manifestation of primary hyperparathyroidism: diagnosis and treatment. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005 Mar-Apr;10 (2):169–72.
12. Takeshita T, Takeshita K, Abe S, Takami H, Imamura T, Furui S. Brown tumor with fluid-fluid levels in a patient with primary hyperparathyroidism: radiological finding. *Radiat Med.* 2006 Nov;24 (9):631–4. DOI: 10.1007/s11604-006-0068-4
13. Pinto MC, Sass SM, Sampaio CP, Campos DS. Brown tumor in a patient with hyperparathyroidism secondary to chronic renal failure. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010 May-Jun;76 (3):404.
14. Fraser WD. *Lancet.* 2009 Jul 11;374 (9684):145–58. DOI: 10.1016/S0140-6736 (09)60507-9.
15. 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. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40 (In Russian).

Информация об авторах:

Петросян Карина Манвеловна, младший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5502-5710>.

Северская Наталья Викторовна, к.м.н., врач-эндокринолог высшей категории, заведующая отделением «Ин-витро» радионуклидной диагностики Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России «НМИЦР» Минздрава России.

Дербугов Дмитрий Николаевич, врач-онколог отделения радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Курильчик Александр Александрович, к.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-радиолог, врач-онколог радиологического отделения с группой лучевого и хирургического лечения опухолей костей Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Желонкина Наталья Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики и малоинвазивных технологий Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Дементьев Андрей Владимирович, врач-рентгенолог отделения компьютерной томографии Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Куприянова Екатерина Ивановна, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Давыдов Герман Анатольевич, к.м.н., заведующий отделением радионуклидной диагностики Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., директор Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Иванов Сергей Анатольевич, д.м.н., заместитель генерального директора по работе с филиалами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Information about authors:

Karina M. Petrosyan, junior researcher of the department of radionuclide diagnostics, 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 <https://orcid.org/0000-0002-5502-5710>

Natal'ya V. Severskaya, MD, PhD, endocrinologist of the highest category, head of the department «In-vitro» radionuclide diagnostics, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Dmitrii N. Derbugov, oncologist of the department of radiosurgical treatment with closed radionuclides, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Aleksandr A. Kuril'chik, MD, PhD, leading research officer, radiologist, oncologist of the radiological department with a group of radiation and surgical treatment of bone tumors, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Natal'ya V. Zhelonkina, MD, PhD, senior researcher of the department of ultrasound diagnostics and minimally invasive technologies, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Andrey V. Dement'ev, radiologist, department of computed tomography, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Ekaterina I. Kupriyanova, pathologist, doctor of pathoanatomical department A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

German A. Davydov, MD, PhD, head of the department of radionuclide diagnosis, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Andrey D. Kaprin, Academician of RAS, MD, PhD, DSc, 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

Vsevolod N. Galkin, MD, PhD, DSc, head of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Sergey A. Ivanov, MD, PhD, DSc, deputy general director for work with branches, National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation



КОРРЕГИРУЮЩИЙ ЛИПОФИЛИНГ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

А.Д.Зикирходжаев, А.А.Масри, А.С.Сухотько, М.В.Старкова,
Н.В.Аблицова, Ф.Н.Усов, В.В.Ратушная, Н.В.Евтягина

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

Резюме

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности среди женского населения. Одним из основных методов лечения заболевания является хирургический, который может приводить как к полному удалению молочной железы, так и частичному повреждению ткани. В большинстве случаев от качества выполненной операции зависит дальнейшее социально-активное поведение пациентки.

В данной статье представлены два клинических случая применения корригирующего липофилинга на заключительном этапе реконструктивно-пластических операций у больных РМЖ после проведенного комплексного лечения. На конкретных примерах продемонстрирован положительный эффект одного проведенного сеанса липофилинга сформированной молочной железы с использованием как шприцевой, так и аппаратной водоструйной методик. Данная процедура проводится с целью улучшения косметических результатов у пациенток после комплексного лечения по поводу РМЖ.

Доказано, что мезенхимальные стромальные клетки, или клетки-мессенджеры, присутствующие во всех жировых тканях, способствуют их регенерации путем формирования новых кровеносных сосудов или воздействуют непосредственно на поврежденные или подверженные старению структуры — восстанавливают и омолаживают области проведения липофилинга. Поэтому жировая ткань является заложенным природой источником регенерации человеческого тела. На данных клинических примерах после успешно проведенного одного сеанса липофилинга отмечены улучшение качества кожи в области реконструированной молочной железы и, в итоге, хороший косметический результат после реконструктивно-пластической операции как у пациентки с использованием силиконового эндопротеза, так и без.

Ключевые слова:

рак молочной железы, липофилинг, аутожировой трансплантат, корригирующий липофилинг, качество жизни

Оформление ссылки для цитирования статьи

Зикирходжаев А.Д., Масри А.А., Сухотько А.С., Старкова М.В., Аблицова Н.В., Усов Ф.Н., Ратушная В.В., Евтягина Н.В. Корригирующий липофилинг у больных раком молочной железы после комбинированного лечения. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(1): 106-112. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-12

Для корреспонденции

Масри Алёна Анатольевна, аспирант отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. E-mail: alenchik7@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8265-1848>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 05.11.2017 г., принята к печати 05.03.2018 г.



CORRECTIVE LIPOFILLING IN PATIENTS WITH BREAST CANCER AFTER COMBINED TREATMENT

A.D.Zikiryakhodzhayev, A.A.Masri, A.S.Sukhotko, M.V.Starkova,
N.V.Ablitsova, F.N.Usov, V.V.Ratushnaya, N.V.Evtyagina

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, Russian Federation

Abstract

Breast cancer (BC) takes the first place in the structure of morbidity and mortality among the female population. One of the main methods of treating the disease is surgical one, it can lead to both complete removal of the breast and partial tissue damage. In most cases, the further socially active behavior of the patient depends on the quality of the performed operation.

In this article, two clinical cases of corrective lipofilling at the final stage of reconstructive and plastic surgeries in patients with breast cancer after complex treatment are presented. Specific examples showed a positive effect after a single lipofilling session of the formed breast using both syringe and water jet techniques. This procedure is carried out to improve the cosmetic results in patients after comprehensive treatment for breast cancer.

It is proved that mesenchymal stromal cells, or messenger cells present in all fatty tissues, promote its regeneration by forming new blood vessels or directly affect damaged or susceptible structures — restore and rejuvenate the areas of lipofilling. Therefore, adipose tissue is a natural source of regeneration of the human body. On these clinical examples, after a successful one lipophilic session, improvement of the quality of the skin in the reconstructed breast area was noted and, as a result, a good cosmetic result after reconstructive plastic surgery, both in the patient with the use of a silicone endoprosthesis and without it.

Keywords:

breast cancer, lipofilling, autologous fat transplant, corrective lipofilling, quality of life

For citation

Zikiryakhodzhayev A.D., Masri A.A., Sukhotko A.S., Starkova M.V., Ablitsova N.V., Usov F.N., Ratushnaya V.V., Evtyagina N.V. Corrective lipofilling in patients with breast cancer after combined treatment. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(1): 106-112. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-12 (In Russian).

For correspondence

Alyona A. Masri, postgraduate of the department of oncology and reconstructive surgery of the mammary gland and skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: alenchik7@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8265-1848>

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

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

В отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена имеется опыт выполнения различных вариантов одномоментных и отсроченных реконструктивно-пластических операций при РМЖ. Безупречно выполненная с онкологической позиции операция не является гарантией полного психологического благополучия женщины. С другой стороны, хорошо выполненная реконструктивно-пластическая операция в перспективе может иметь косметические дефекты, коррекцию которых невозможно осуществить за один этап (например, небольшая асимметрия молочных желез или дефицит наполнения верхнего или нижнего склонов молочной железы), что может негативно сказываться на качестве жизни пациенток [1–5].

В настоящее время качество жизни является важным элементом онкологического лечения. Потеря молочной железы — символа женственности несет за собой сильное эмоциональное потрясение, а дефект после выполненной операции является постоянным напоминанием о страшном диагнозе. Даже небольшой операционный дефект может отражаться на психологическом состоянии пациентки.

В реконструктивной маммопластике используют как самостоятельный липофилинг для коррекции малых дефектов без применения других методов восстановления, так и комбинацию липофилинга с традиционным способом реконструкции «экспандер + имплантат» [6–9]. Аутожировой трансплантат могут использовать в качестве корректирующего липофилинга как завершающий этап реконструкции



Рис. 1. Вид пациентки до липофилинга.

Fig. 1. The view of the patient before the lipofilling.



Рис. 2. Вид пациентки через 2 недели после липофилинга.

Fig. 2. View of patient 2 weeks after the lipofilling.



Рис. 3. Вид пациентки через 4 месяца.

Fig. 3. The view of the patient after 4 months.



Рис. 4. Окончательный вид пациентки после липофилинга.

Fig. 4. The final appearance of the patient after the injections.

молочной железы. При корректирующем липофилинге аутожировой трансплантат вводят с целью уменьшения определяемых при пальпации и визуализации дефектов наполнения кожного чехла [10–13].

В нашей статье мы опишем два клинических примера использования корректирующего липофилинга у больных раком молочной железы при реконструктивно-пластических операциях после комбинированного лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Пациентке С., 39 лет, по поводу рака правой молочной железы I ст. pT1N0M0G2LOV0 в 2015 г. была выполнена радикальная кожносохранная мастэктомия справа с одномоментной реконструкцией торако-дорзальным лоскутом. По данным иммуногистохимического исследования: рецепторы эстрогена — 8 баллов, рецепторы прогестерона — 8 баллов, Her2/neu — отрицательный, Ki67—40%. По данным морфологического исследования ткани железы определялся узел диаметром 0,5 см с инфильтративным ростом рака без признаков специфичности G2 со структурами внутрипротоковой карциномы. В ткани регионарной клетчатки лимфатические узлы с очаговым жировым замещением, без метастазов. Далее пациентке была назначена гормональная терапия Тамоксифеном. Спустя 6 мес после проведенной операции для улучшения косметических результатов в виде наполненности верхнего и нижнего склонов реконструированной правой молочной железы пациентке было предложено выполнение одного сеанса липофилинга (рис. 1). В феврале 2016 г. с использованием водоструйно-

го аппарата пациентке был проведен один сеанс липофилинга верхнего и нижнего склонов сформированной правой молочной железы. В качестве симметризирующей операции был выполнен липофилинг верхнего склона левой молочной железы. В сформированную правую молочную железу суммарно было введено около 180 мл аутожирового трансплантата, а в левую молочную железу — 40 мл аутожирового трансплантата. После операции пациентка чувствовала себя удовлетворительно и была выписана на следующий день. В течение 4 мес пациентка динамически наблюдалась с периодичностью 1 раз в 2–3 нед — выполнялись фото в 5 проекциях и УЗ-измерения толщины подкожно-жировой клетчатки (рис. 2). В результате у пациентки отметились около 70% приживаемости аутожирового трансплантата в сформированной правой молочной железе и около 90% — в левой молочной железе (рис. 3). Через 5 мес после липофилинга пациентке была выполнена реконструкция сосково-ареолярного комплекса сформированной правой молочной железы местными тканями. Пациентка полностью удовлетворена полученным косметическим результатом (рис. 4).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Пациентке В., 37 лет, по поводу рака правой молочной железы I ст. pT1N1M0G2LOV0 в 2012 г. на первом этапе было выполнено хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии справа. Морфологически определялся инвазивный рак без признаков специфичности G2 со структурами внутрипротоковой карциномы,



Рис. 5. Вид пациентки до реконструктивно-пластической операции.

Fig. 5. The view of the patient before reconstructive plastic surgery.



Рис. 6. Максимальная экспансия тканевого экспандера.

Fig. 6. The maximum expansion of the tissue expander.

периваскулярным ростом. Иммуногистохимически — рецепторы эстрогена — 7 баллов, рецепторы прогестерона — 8 баллов, Her2/neu — отрицательный, Ki67—15%. Далее пациентке было рекомендовано проведение гормональной терапии (Тамоксифен), которую она получает по настоящий момент. В 2013 г. пациентка без признаков рецидивирования и прогрессирования основного заболевания обратилась в МНИОИ им П.А. Герцена для выполнения отсроченной реконструкции правой молочной железы (рис. 5). В ноябре 2013 г. пациентке был проведен I этап отсроченной реконструкции правой молочной железы: установка тканевого экспандера (275 cc) (рис. 6). В марте 2014 г. был выполнен II этап

отсроченной реконструкции правой молочной железы: замена тканевого экспандера на силиконовый эндопротез (350 cc) и аугментационная маммопластика слева (210 cc) (рис. 7). Спустя год после операции пациентка обратилась повторно в МНИОИ им. П. А. Герцена с жалобами на дефицит подкожно-жировой клетчатки в области верхнего склона сформированной правой молочной железы (при осмотре отмечалась капсулярная контрактура II степени по Бейкеру) и асимметрию молочных желез. Также пациентку интересовала возможность реконструкции сосково-ареолярного комплекса местными тканями, что на момент осмотра не представлялось возможным из-за дефицита подкожно-жировой клетчатки в зоне



Рис. 7. Вид пациентки после II этапа отсроченной реконструкции справа и аугментационной маммопластики слева.

Fig. 7. The view of the patient after the II stage of delayed reconstruction of the right and left of breast augmentation.



Рис. 8. Вид пациентки после одного сеанса липофилинга.

Fig. 8. The view of the patient after 1 session of lipofilling



Рис. 9. Вид пациентки через 2 месяца после липофилинга.

Fig. 9. View of patient 2 months after lipofilling.



Рис. 10. Окончательный вид пациентки.

Fig. 10. The final appearance of the patient.

предполагаемого расположения сосково-ареолярного комплекса. С целью коррекции капсулярной контрактуры справа и создания условий для реконструкции сосково-ареолярного комплекса пациентке было предложено выполнение корригирующего липофилинга сформированной правой молочной железы. В августе 2015 г. пациентке был выполнен 1 сеанс липофилинга сформированной правой молочной железы под местной анестезией шприцевым методом (рис. 8). Интраоперационно в верхний склон сформированной правой молочной железы было введено около 60 мл аутожирового трансплантата (рис. 9). Спустя 10 мес после липофилинга отмечалась 70% приживаемость аутожирового трансплантата в реципиентной зоне, что подтверждено с помощью фотодокументации и УЗИ реципиентной зоны. В июне 2016 г. была выполнена реконструкция сосково-ареолярного комплекса сформированной правой молочной железы. В сентябре 2016 г. для достижения конечного эстетического результата пациентке был выполнен медицинский татуаж послеоперационных рубцов и сосково-ареолярного комплекса справа (рис. 10).

Список литературы

1. Why lipofilling. Hystory and background. Available at: <http://www.lipofilling.com> (accessed 07.05.15).
2. Venus Envy. A History of Cosmetic Surgery. By Elizabeth Haiken. Plastic Surgery Before and After. The New York Times on the Web, 1997.
3. Кочнева ИС. Эволюция липофилинга. От восстановления объема мягких тканей к регенеративной медицине.
4. Пенаев АА. Липотрансфер: острые вопросы, экспертная оценка и комментарии специалистов. Доступно по: <http://www.body-jet.ru/2155135/2155136/>
5. Rigotti G, Marchi A, Galie M, Baroni G, Bnati D, Krampera M, Pasini A, Sbarbati A. Clinical Treatment of Radiotherapy Tissue Damage by Lipoaspirate Transplant: A Healing Process Mediated by Adipose-Derived Adult Stem Cells. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Apr 15;119 (5):1409–22; discussion 1423–4. DOI: 10.1097/01.prs.0000256047.47909.71
6. Stevens HPJD, Willemsen JCN. Lipofilling het levend goud. *Nederlands Tijdschrift voor Plastische Chirurgie.* 2013;3:97–104.

References

1. Why lipofilling. Hystory and background. Available at: <http://www.lipofilling.com> (accessed 07.05.15).
2. Venus Envy. A History of Cosmetic Surgery. By Elizabeth Haiken. Plastic Surgery Before and After. The New York Times on the Web, 1997.
3. Kochneva IS. Evolyutsiya lipofillinga. Ot vosstanovleniya ob"e-

ОБСУЖДЕНИЕ

На представленных клинических примерах продемонстрирован результат проведения одного сеанса корригирующего липофилинга на заключительных этапах реконструкции молочной железы у пациенток в составе комбинированного/комплексного лечения РМЖ. С помощью липофилинга у пациенток удалось достигнуть необходимого конечного косметического результата.

Таким образом, липофилинг приводит к улучшению косметических результатов на заключительных этапах реконструктивно-пластических операций по поводу РМЖ за счет обогащения аутожировым трансплантатом зон дефицита подкожно-жировой клетчатки при корригирующем липофиллинге. Также липофилинг может быть подготовительным этапом перед планированием и выполнением реконструкции сосково-ареолярного комплекса у пациенток с дефицитом подкожно-жировой клетчатки. Достижение желаемого косметического результата у пациенток после реконструкции молочной железы возможно даже после одного единственного сеанса липофилинга, после которого отмечается хорошая приживаемость аутожирового трансплантата.

7. Lexer Erich. Die Freien Transplantationen, 1. Teil Mit 411 Teils Farbigen Textabbildungen. Neue Deutsche Chirurgie 26. Band Hardcover — January 1, 1919
8. Lyndon A. Peer, M. D. Transplantation of tissues. Vol. I, 1955.
9. Taek Kim. Liposuction — Then and Now. Available at: <http://www.triblocal.com>
10. Артемьев АА. Липофилинг с обогащением жира стволовыми клетками. Обзор. *Пластическая хирургия и косметология.* 2010;2:205–8.
11. Coleman SR. Facial reconturing with lipostructure. *Clin Plast Surg.* 1997 Apr;24 (2):347–67.
12. Coleman SR. Structural fat Grafting: More then Permanent Filler. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Sep;118 (3 Suppl):108S-120S. DOI: 10.1097/01.prs.0000234610.81672.e7
13. Bircoll M, Novack BH. Autologous fat transplantation employing liposuction techniques. *Ann Plast Surg.* 1987 Apr;18 (4):327–9.

ma myagkikh tkanei k regenerativnoi meditsine. (In Russian).

4. Penev AA. Lipotransfer: acute issues, expert evaluation and comments of specialists. Available at: <http://www.body-jet.ru/2155135/2155136/>(In Russian).
5. Rigotti G, Marchi A, Galie M, Baroni G, Bnati D, Krampera M, Pasini A, Sbarbati A. Clinical Treatment of Radiotherapy

Tissue Damage by Lipoaspirate Transplant: A Healing Process Mediated by Adipose-Derived Adult Stem Cells. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Apr 15;119 (5):1409–22; discussion 1423–4. DOI: 10.1097/01.prs.0000256047.47909.71

6. Stevens HPJD, Willemsen JCN. Lipofilling het levend goud. *Nederlands Tijdschrift voor Plastische Chirurgie.* 2013;3:97–104.

7. Lexer Erich. Die Freien Transplantationen, 1. Teil Mit 411 Teils Farbigen Textabbildungen. *Neue Deutsche Chirurgie* 26. Band Hardcover — January 1, 1919

8. Lyndon A. Peer, M. D. Transplantation of tissues. Vol. I, 1955.

9. Taek Kim. Liposuction — Then and Now. Available at: <http://www.triblocal.com>

10. Artemiev AA. Lipofilling using fat enriched with stem cells. Review. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya.* 2010;2:205–8. (In Russian).

11. Coleman SR. Facial reconturing with lipostructure. *Clin Plast Surg.* 1997 Apr;24 (2):347–67.

12. Coleman SR. Structural fat Grafting: More then Permanent Filler. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Sep;118 (3 Suppl):108S-120S. DOI: 10.1097/01.prs.0000234610.81672.e7

13. Bircoll M, Novack BH. Autologous fat transplantation employing liposuction techniques. *Ann Plast Surg.* 1987 Apr;18 (4):327–9.

Информация об авторах:

Зикиряходжаев Азиз Дильшодович, д. м. н., профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики РУДН, руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7141-2502>

Масри Алёна Анатольевна, аспирант отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8265-1848>

Сухотко Анна Сергеевна, к. м. н., младший научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2337-5919>

Старкова Марианна Валентиновна, аспирант отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1629-0711>

Аблицова Наталья Валерьевна, к. м. н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Усов Фёдор Николаевич, к. м. н., младший научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Ратушная Виктория Валерьевна, к. м. н., научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5025-3378>

Евтягина Наталья Валерьевна, клинический ординатор отделения ультразвуковой диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8177-3192>

Information about authors:

Aziz D. Zikiryakhodzhayev, MD, PhD, DSc, professor of the department of oncology and radiology, Peoples Friendship University of Russia, head of the department of oncology and reconstructive surgery of the mammary gland and skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7141-2502>

Alyona A. Masri, postgraduate of the department of oncology and reconstructive surgery of the mammary gland and skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: alenchik7@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8265-1848>

Anna S. Sukhotko, MD, PhD, junior researcher of the department of oncology and reconstructive surgery of the mammary gland and skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2337-5919>

Marianna V. Starkova, postgraduate of the department of oncology and reconstructive surgery of the mammary gland and skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1629-0711>

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

Fedor N. Usov, MD, PhD, junior researcher of the department of oncology and reconstructive surgery of the mammary gland and skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Viktoria V. Ratushnaya, MD, PhD, researcher of the ultrasound department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5025-3378>

Nataliya V. Evtyagina, clinical resident of ultrasound department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8177-3192>



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНОГО УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА ВЕРХНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ. ПРОБЛЕМЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

А.А.Клименко, И.П.Костюк, О.Б.Карякин, С.А.Мозеров, З.Н.Шавладзе,
И.Н.Заборский, В.С.Чайков, М.Э.Тарасова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036, Российская Федерация, Калужская область, Обнинск, ул. Королёва, д. 4

Резюме

В данной статье приведено клиническое наблюдение лечения рецидивирующего инвазивного уротелиального рака верхних мочевыводящих путей с использованием хирургических и химиотерапевтических методов лечения. В ходе лечения проведено хирургическое лечение и две линии химиотерапии. Пациент находился под строгим динамическим контролем, в ходе которого проводились диагностические процедуры, которые позволили вовремя выявлять прогрессирование основного заболевания и назначать своевременное лечение выявленных рецидивов.

На первом этапе пациенту было проведено хирургическое радикальное лечение по удалению первичного очага опухоли, локализовавшегося в нижней трети правого мочеточника. При контрольном обследовании был выявлен локальный рецидив. Назначена и проведена 1-я линия химиотерапии, на фоне которой отмечен полный эффект от проведенного лечения. Но в последующем выявлено прогрессирования заболевания, которое потребовало проведения 2-й линии химиотерапии с предварительным удалением локального рецидива хирургическим путем.

Ключевые слова:

уротелиальный рак, рак лоханки, рак мочеточника, нефруретерэктомия, полихимиотерапия, прогрессирование

Оформление ссылки для цитирования статьи

Клименко А.А., Костюк И.П., Карякин О.Б., Мозеров С.А., Шавладзе З.Н., Заборский И.Н., Чайков В.С., Тарасова М.Э. Клинический случай лечения инвазивного уротелиального рака верхних мочевыводящих путей. Проблемы комбинированного лечения. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(1): 113-122. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-13

Для корреспонденции

Тарасова Мария Эдуардовна, младший научный сотрудник КПО с дневным стационаром и научной группой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 249036, Российская Федерация, Калужская область, Обнинск, ул. Королёва, д. 4. E-mail: mar95567698@yandex.ru

Информация о финансировании. Данная работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России за 2015–2016 гг. и первую половину 2017 г., промежуточные итоги выполнения которых нашли отражение в обобщающей публикации [2].

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 02.02.2018 г., принята к печати 05.03.2018 г.



CLINICAL CASE OF TREATMENT OF INVASIVE UROTHELIAL CANCER OF THE UPPER URINARY TRACT. PROBLEMS OF COMBINED TREATMENT

A.A.Klimenko, I.P.Kostyuk, O.B.Karyakin, S.A.Mosero, Z.N.Shavladze, I.N.Zaborsky, V.S.Chaykov, M.E.Tarasova

National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga region, 249036, Russian Federation

Abstract

This article presents a clinical observation of the treatment of recurrent invasive urothelial cancer of the upper urinary tract using surgical and chemotherapy treatments. During the treatment, surgical treatment and 2 chemotherapy lines were performed. The patient was under strict dynamic control, during which diagnostic procedures were carried out, which allowed time to identify the progression of the underlying disease and prescribe timely treatment of identified relapses.

At the first stage, the patient underwent surgical radical treatment to remove the primary tumor focus localized in the lower third of the right ureter. At the control examination a local relapse was revealed. The 1st line of chemotherapy was prescribed and performed, against which the full effect of the treatment was noted. But in the future, the progression of the disease was revealed, which required the 2nd line of chemotherapy with preliminary surgical removal of a local relapse.

Keywords:

urothelial cancer, pelvis cancer, ureter cancer, nephrectomy, polychemotherapy, the progression

For citation

Klimenko A.A., Kostyuk I.P., Karyakin O.B., Mosero S.A., Shavladze Z.N., Zaborsky I.N., Chaykov V.S., Tarasova M.E. Clinical case of treatment of invasive urothelial cancer of the upper urinary tract. Problems of combined treatment. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(1): 113–122. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-13

For correspondence

Maria E. Tarasova, junior researcher of CPD with a day hospital and a scientific group, National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga region, 249036, Russian Federation. E-mail: mar95567698@yandex.ru

Information about funding. This work was carried out as part of the implementation of the state task for A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation for 2015–2016 and the first half of 2017, interim results of which are reflected in the summary publication [2].

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

The article was received 02.02.2018, accepted for publication 05.03.2018

Уротелиальный рак встречается довольно редко и составляет 5–10% всех случаев рака мочевыводящих путей.

Ежегодная заболеваемость уротелиальным раком верхних мочевыводящих путей в западных странах составляет около 2 случаев на 100 тыс. населения. Опухоли лоханки почки встречаются в 2 раза чаще, чем опухоли мочеточника. В 17% случаев одновременно присутствует рак мочевого пузыря. Рецидив заболевания в мочевом пузыре встречается у 22–74% пациентов, страдающих раком верхних мочевыводящих путей [1].

В 60% случаев уротелиальные опухоли верхних мочевыводящих путей являются инвазивными на момент первичного установления диагноза. Увеличение заболеваемости отмечается в возрасте от 70 до 80 лет. Мужчины болеют в 2 раза чаще женщин [3].

Наследственные случаи уротелиального рака верхних мочевыводящих путей (УРВМП) нередко сочетаются с наследственным колоректальным раком у родственников пациентов [4].

Факторы риска, способствующие возникновению УРВМП сходны с факторами риска при развитии рака мочевого пузыря [5].

Курение табачных изделий и профессиональная деятельность остаются основными экзогенными факторами риска для развития этих опухолей. Курение увеличивает риск развития данного заболевания до 7% [6]. Профессиональные вредности, связанные с определенными ароматическими аминами, также являются факторами риска (лакокрасочная, текстильная, химическая, нефтяная и угольная промышленность) [7]. В среднем продолжительность воздействия данных веществ, после которого повышен риск развития УРВМП, составляет приблизительно 7 лет, с латентным периодом до 20 лет.

Более 95% случаев уротелиального рака развивается из уротелия и относится к УРВМП [8].

Классификация и морфология УРВМП сходны с таковыми при раке мочевого пузыря [9]. Существуют различия между неинвазивными папиллярными опухолями (папиллярными уротелиальными опухолями с низким злокачественным потенциалом, low-grade папиллярным уротелиальным раком, high-grade папиллярным уротелиальным раком), плоскими новообразованиями (карцинома in situ — CIS) и инвазивным раком [10].

Варианты уротелиальных опухолей рака мочевого пузыря встречаются в верхних мочевыводящих путях [11].

Радикальная нефроуретерэктомия (РНУ) с резекцией устья мочевого пузыря представляет собой «золотой стандарт» лечения при УРВМП высокой степени риска вне зависимости от того, где именно

в верхних мочевыводящих путях располагается опухоль [12, 13].

При этом следует выполнять иссечение дистального отдела мочеточника и его устья, поскольку существует риск развития рецидива в этой зоне. Публикации о выживаемости после нефроуретерэктомии подтверждают, что удаление дистальной части мочеточника с резекцией мочевого пузыря в области устья имеет преимущество в обеспечении безрецидивной выживаемости данной категории пациентов [14, 15].

Наличие положительного характера хирургических краев после РНУ является значимым фактором последующего развития метастазов УРВМП [16, 17].

РОЛЬ ХИМИОТЕРАПИИ

УРВМП является уротелиальной опухолью, поэтому используется химиотерапия на основе комбинаций с включением препаратов платины. Основными схемами являются: гемцитабин + цисплатин или гемцитабин + карбоплатин. Идут исследования по применению новых препаратов [18, 19].

Значение адъювантной терапии после радикального хирургического вмешательства при УРВМП до конца не определено. По некоторым данным, адъювантная химиотерапия позволяет добиться снижения вероятности развития рецидива до 50%, но незначительно влияет на общую выживаемость [20]. В настоящее время мало данных для того, чтобы рекомендовать проведение адъювантной химиотерапии после радикальной РНУ, за исключением больных с метастазами в забрюшинных лимфоузлах и выявлением рецидива заболевания [21].

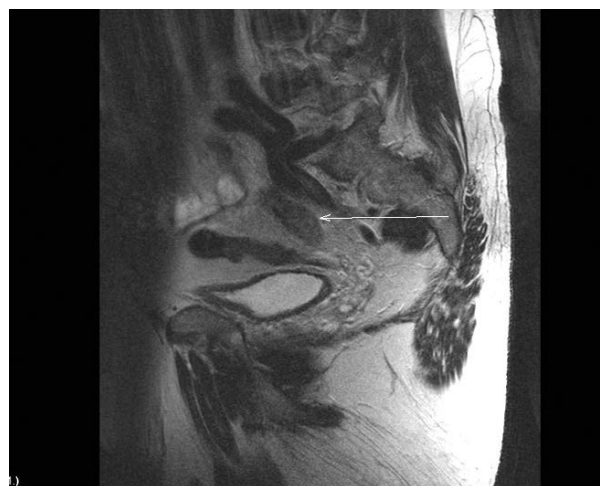


Рис. 1. Опухоль нижней трети правого мочеточника (МРТ-картина).

Fig. 1. Tumor of the lower third of the right ureter (MRI picture)

Приведем клинический пример лечения больного раком верхних мочевыводящих путей, которому проводилось комбинированное лечение, включая активную хирургическую тактику и химиотерапевтическое лечение.

Пациент С., 1957 г.р., обратился в МРНЦ им. А.Ф.Цыба в связи с выявленной опухолью правого мочеточника (по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, спиральной компьютерной томографии (СКТ) брюшной полости, магнитно-резонансной томографии (МРТ) мочевого пузыря) (рис. 1).

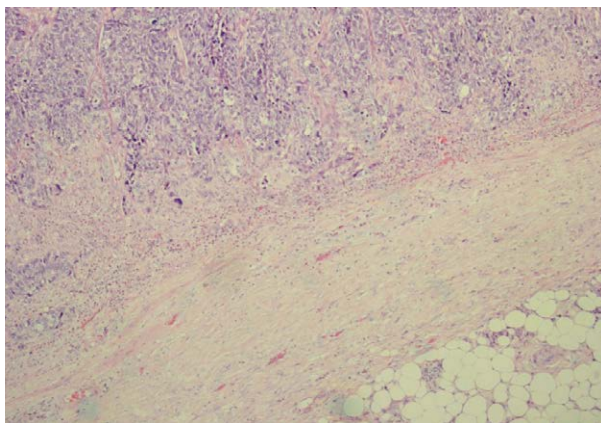


Рис. 2. Фрагмент стенки мочеточника с инвазивным ростом в подслизистом слое папиллярного уротелиального рака high grade и прорастанием в мышечный слой. Окраска гематоксилин-эозин, $\times 4$.

Fig. 2. Fragment of the ureter wall with invasive growth in the submucosal layer of high grade papillary urothelial cancer and sprouting into the muscular layer. Staining of hematoxylin-eosin, $\times 4$.

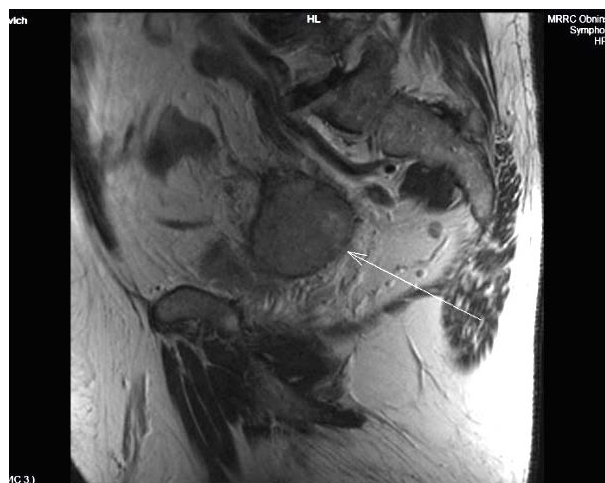


Рис. 3. Локальный рецидив опухоли мочеточника в мочевом пузыре (МРТ-картина).

Fig. 3. Local recurrence of the ureteric tumor in the bladder (MRI picture).

18.03.2015 в урологическом отделении МРНЦ проведена цистоскопия с флуоресцентной диагностикой, полифокальной биопсией мочевого пузыря. При морфологическом исследовании биопсийного материала раковых клеток не найдено. Проведено цитологическое исследование анализа мочи, в которой выявлены уротелиальные клетки с выраженными дегенеративными изменениями и единичные клетки злокачественного новообразования с дистрофическими изменениями.

После предварительной подготовки 01.04.2015 проведена лапароскопическая нефроуретерэктомия справа, резекция мочевого пузыря.

При морфологическом исследовании выявлен high grade папиллярный уротелиальный рак мочеточника, опухоль прорастает 2/3 толщи мышечного слоя мочеточника, ткань почки обычного строения. В выстилающем лоханку уротелии очаги уротелиального рака in situ. В подслизистом слое дистального края резекции мочеточника — комплексы клеток уротелиального рака (рис. 2).

Послеоперационный диагноз: рак нижней трети правого мочеточника pT2N0M0p+. С учетом положительного края резекции операционного материала (мочеточника) проведен консилиум, на котором принято решение об активном динамическом наблюдении, и в случае рецидива заболевания — решение вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Период безрецидивного течения болезни составил 5 мес. При контрольном обследовании 09.2015 по данным МРТ малого таза и цистоскопии выявлен рецидив заболевания в месте резекции мочевого пузыря с признаками инвазии, данных за отдаленное метастазирование не получено (рис. 3, 4).



Принято решение о проведении полихимиотерапии по схеме GP (гемзар 1000 мг/м² + цисплатин 70 мг/м²) с последующей цистпростатэктомией.

С 09.2015 по 12.2015 проведено 4 цикла полихимиотерапии. Лечение перенес удовлетворительно, редукция дозы химиопрепаратов не проводилась.

При контрольном обследовании на МРТ малого таза и цистоскопии данных за опухоль не получено (рис. 5, 6).

В связи с ранее принятым коллегиальным решением пациент подготовлен к проведению хирургического лечения в объеме цистпростатвезикулэктомии, которая является общепринятым подходом в лечении инвазивного рака мочевого пузыря.

17.01.2016 г. — лапаротомия, цистпростатвезикулэктомия, аппендэктомия, двусторонняя тазовая лимфаденэктомия, пластика мочевого пузыря по Брикеру.

При морфологическом исследовании операционного материала: во всем исследованном материале из мочевого пузыря (18 фрагментов) в слизистой и мышечном слое мочевого пузыря опухоли не обнаружено, в одном из фрагментов околопузырной клетчатки очаг скопления ксантомных клеток и многоядерных клеток типа «инородных тел». Семенные пузырьки обычного строения (рис. 7).

С учетом отсутствия опухолевых клеток в операционном материале у пациента зарегистрирован полный ответ на проведенное химиотерапевтическое лечение.

В последующем проводилось динамическое наблюдение. Срок наблюдения составил 6 мес без какого-либо дополнительного лечения в связи с ремиссией заболевания.

Однако при контрольном обследовании 07.2016 (через 6 мес), по данным МРТ малого таза, выявлены рецидивная опухоль в правых отделах мезоректальной клетчатки с вовлечением стенки средне-ампулярного отдела прямой кишки, множественные лимфоузлы в этой же области (рис. 8).

С учетом выявленного рецидива заболевания и хорошего эффекта от ранее проведенного химиотерапевтического лечения принято коллегиальное решение о проведении 5 циклов химиотерапии по схеме GP, в случае неэффективности данной схемы лечения — о переходе на другое лечение.

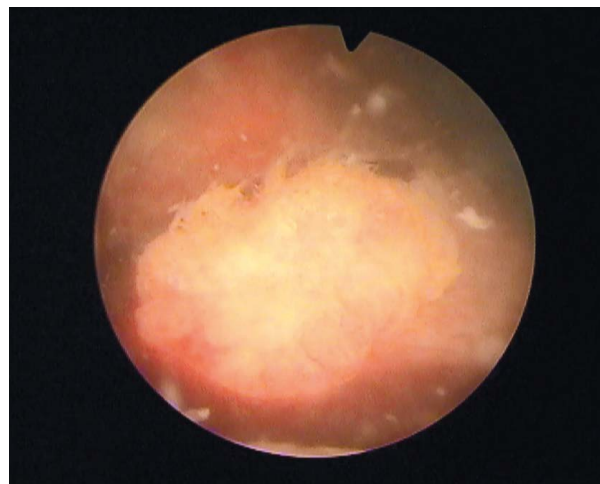


Рис. 4. Цистоскопическая картина рецидива рака в области резекции мочевого пузыря.

Fig. 4. Cystoscopic picture of cancer recurrence in the area of the bladder resection.

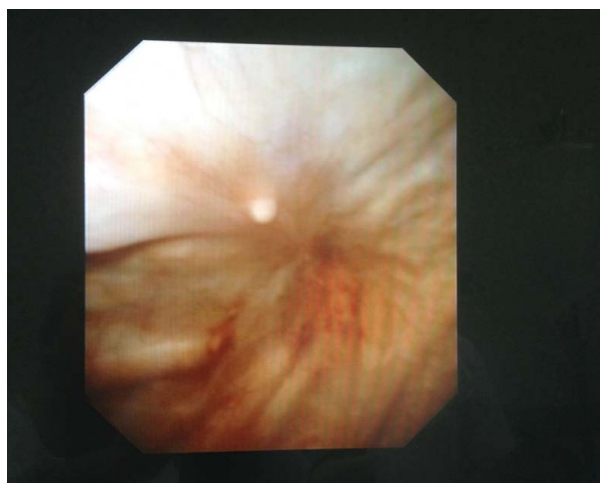


Рис. 5. Цистоскопическая картина места рецидива опухоли в мочевом пузыре после проведенной химиотерапии.

Fig. 5. Cystoscopic pattern of tumor recurrence in the bladder after conducted chemotherapy.

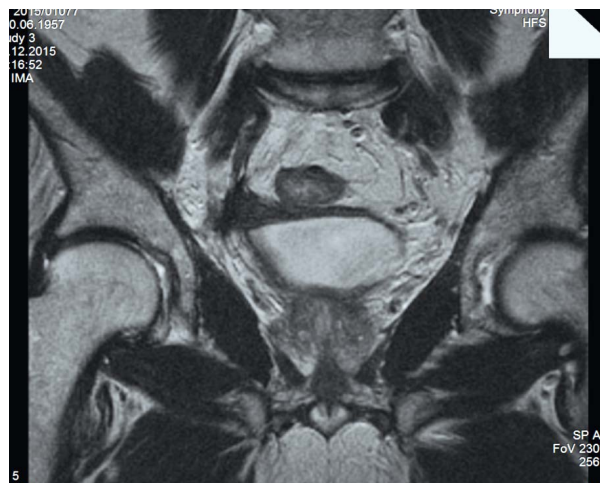


Рис. 6. МРТ-картина места рецидива после проведенной химиотерапии

Fig. 6. MRI picture of the place of relapse after chemotherapy.

08.2016 г. — начат 1-й курс полихимиотерапии с редукцией дозы на 50% препарата цисплатина в связи с повышенными уровнями мочевины и креатинина. Последующие циклы химиотерапии проводились без редукции дозы с учетом отсутствия токсичности и хорошей переносимости лечения.

10.2016 г. — проведена биопсия образования под ультразвуковым контролем для определения морфологического строения опухоли и выявления лечебного патоморфоза. При морфологическом исследовании в биопсийном материале обнаружена фиброзная строма уротелиального рака. Лечебного

патоморфоза в полученных раковых клетках не выявлено. Рецидивная опухоль оказалась нечувствительной к проведенной химиотерапии (рис. 9).

С учетом полученных данных и ввиду отсутствия отдаленных метастазов была выбрана активная хирургическая тактика после обсуждения с радиологами, химиотерапевтами и онкохирургами при лечении данного пациента.

Пациенту 21.11.2016 г. проведены передняя нижняя резекция прямой кишки, трансверзостомия, удаление рецидивной опухоли, а также резекция и пересадка левого мочеточника.

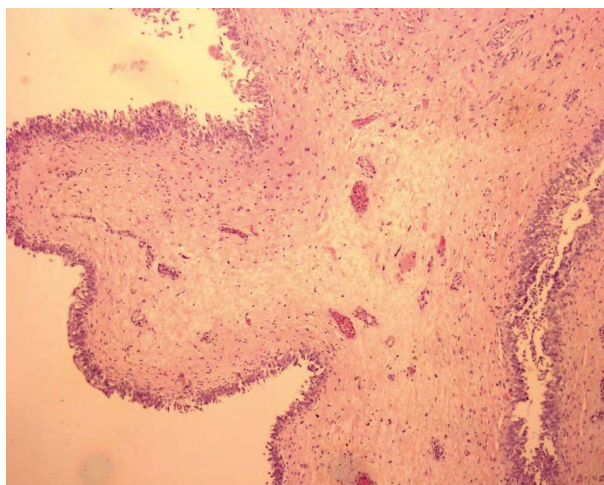


Рис. 7. Фрагмент стенки мочевого пузыря, покрытый уротелием, в пределах исследованного материала опухоли не обнаружено. Окраска гематоксилин-эозин, $\times 4$.

Fig. 7. A fragment of the bladder wall, covered with urothelium, was not detected within the investigated material of the tumor. Staining of hematoxylin-eosin, $\times 4$.

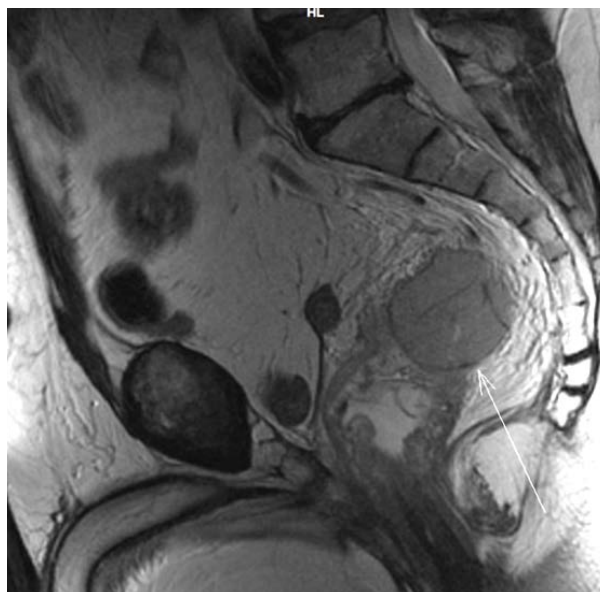


Рис. 8. Рецидив опухоли в малом тазу (МРТ-картина).

Fig. 8. Recurrence of a tumor in the small pelvis (MRI picture)

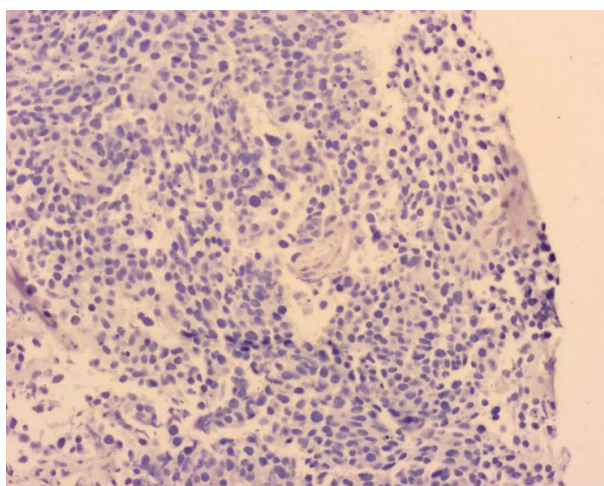


Рис. 9. Фрагмент фиброзной стромы с инвазивным ростом уротелиального рака. Окраска гематоксилин-эозин, $\times 10$.

Fig. 9. Fragment of fibrous stroma with invasive growth of urothelial cancer. Color of hematoxylin-eosin, $\times 10$.

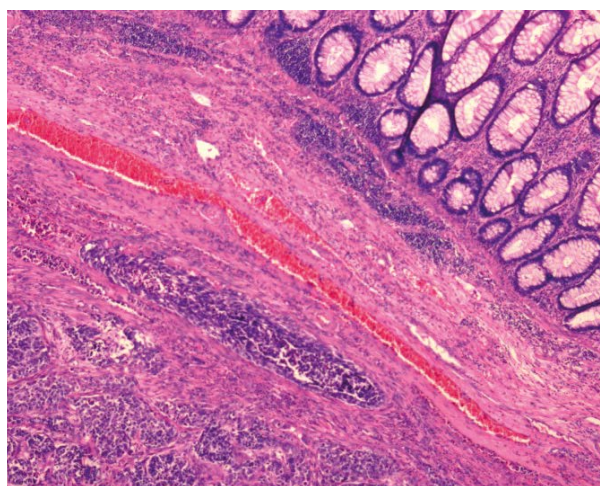


Рис. 10. Метастазы уротелиального рака в брыжейке.

Fig. 10. Metastases of urothelial cancer in the mesentery.

В морфологическом заключении: стенка моче-точника без признаков опухолевого роста. В обла-сти макроскопически описанного узлового обра-зования — инвазивный рост уротелиального рака высокой степени злокачественности с очагами некроза. Опухоль распространяется на мышечный и подслизистый сло-и стенки кишки с очаговым изъ-язвлением слизистой. Имеется фокус позитивно-го латерального края резекции. Дистальный край резекции кишки без признаков опухолевого роста. В 4 из 6 лимфатических узлов мезоректума, в 3 лим-фатических узлах брыжейки толстой кишки (в том числе апикальном) метастазы рака аналогичного строения (рис. 10).

В дальнейшем пациент наблюдался амбулатор-но. Время наблюдения составило 2 мес. При кон-трольном обследовании 01.2017, по данным УЗИ органов брюшной полости, МРТ печени, выявлено метастатическое поражение печени (рис. 11).

Принято решение о продолжении химиотерапии в связи с неоперабельностью метастазов печени (множественное поражение). С учетом нечувстви-тельности клеток опухоли к препаратам платины предложено проведение 2-й линии химиотерапии препаратом винфлюнин, который является новым препаратом в лечении инвазивного уротелиально-го рака.

С 01.2017 начато проведение химиотерапии пре-паратом винфлюнин 590 мг. Пациент получил 5 ци-клов лечения, которое переносил удовлетворитель-но. Редукция дозы не проводилась.

Смерть пациента наступила от прогрессирования (метастазирование в печень) 05.2017.

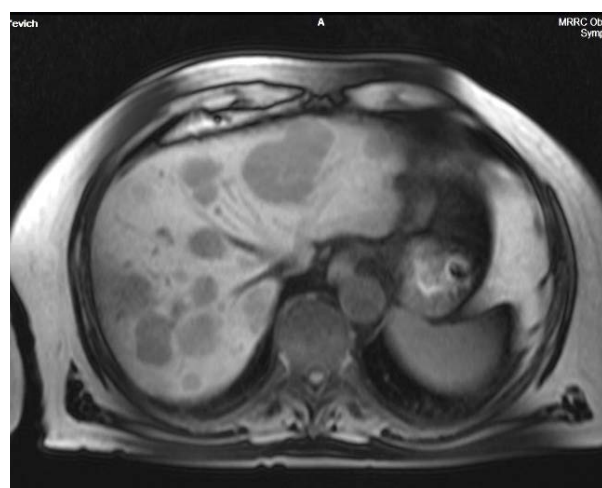


Рис. 11. МРТ-картина метастазов в печени.

Fig. 11. MRI picture of metastases in the liver.

ОБСУЖДЕНИЕ

Актуальность проблемы лечения инвазивно-го рака верхних мочевыводящих путей остается неоспоримой, невзирая на относительно неболь-шую заболеваемость в популяции [1]. Это связано с агрессивным течением заболевания. Более чем в половине выявленных случаев опухоль носит ин-вазивный характер и часто рецидивирует [3].

Лечение инвазивного УРВМП, к сожалению, в на-стоящее время является до конца не решенной про-блемой.

В мире не накоплен достаточный материал для определения наиболее оправданной тактики лече-ния больных с данной нозологией. Однако общие мировые тенденции в отношении опухолей раз-личного генеза в виде более частого применения хирургических методов лечения даже при диссеми-нированных процессах и применение новых пре-паратов для лечения данных нозологий помогают удлинить жизнь пациентов, улучшить их качество жизни [16, 17].

На приведенном в данной статье примере инва-зивного УРВМП можно показать, что применение хирургических методов лечения является методом выбора и позволяет удлинить безрецидивную про-должительность жизни пациентов. Общий пери-од наблюдения составил 25 мес. В данном случае применение хирургических методов лечения по-зволило продлить безрецидивное течение болезни до 13 мес, что также являлось фактором улучшения качества жизни пациента.

Целесообразность проведения адъювантной хи-миотерапии после радикального хирургического вмешательства при УРВМП до конца не определена во всем мире. Адъювантная химиотерапия позво-ляет добиться снижения развития рецидива до 50% случаев, но, к сожалению, незначительно влияет на общую выживаемость [20].

Внедрение новых препаратов остается диску-табельным, но проводимые в настоящее время международные исследования смогут дать более четкую оценку целесообразности применения этих препаратов. В вышеописанном клиническом при-мере мы отметили удлинение безрецидивного те-чения заболевания в течение 6 мес. Проведенная химиотерапия 1-й линии дала полный ответ в месте локального рецидива. Однако при удалении реци-дива в малом тазу нами не было выявлено лечеб-ного патоморфоза в раковых клетках, что говорит о зарождении нового пула клеток, нечувствитель-ных к проведенной химиотерапии. Проведение 2-й линии химиотерапии не привело к лечебному эф-фекту. Смерть пациента наступила от прогрессиро-

вания. Период лечения и наблюдения с момента начала лечения до смерти пациента составил 25 мес. Безрецидивный период наблюдения после 1-й линии химиотерапии составил 6 мес.

Целесообразность проведения хирургического лечения уротелиального рака в случаях рецидива заболевания или химиотерапии данной нозологии остается спорной. Выбор того или иного метода лечения зависит от степени злокачественности раковых клеток, наличия отдаленных метастазов, а также опыта хирургов клиники, в которой проводится лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай, с одной стороны, свидетельствует об эффективности проводимого комбинированного лечения УРВМП с приме-

нением 1-й линии химиотерапии, с другой стороны, он демонстрирует агрессивность течения данного заболевания, что требует дальнейших исследований на пути лечения УРВМП.

Оптимальное определение тактики и схемы лечения для каждого пациента является индивидуальным, оно должно учитывать клинические особенности каждого больного в соответствии с почечной функцией и наличием сопутствующих заболеваний.

Более активная тактика ведения в отношении рецидивных опухолей данной локализации оправдана, она удлиняет продолжительность и улучшает качество жизни пациентов.

Апробация новых химиопрепаратов является одним из ведущих направлений в настоящее время, прежде всего с целью определения их лечебной эффективности в отношении лечения данной нозологии.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2016. 250 с. Доступно по: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/>
2. 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. DOI: 10.21870/0131–3878–2017–26–2–26–40
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2015. CA Cancer J Clin. 2015 Jan-Feb;65 (1):5–29. DOI: 10.3322/caac.21254.
4. Матвеев В. Б., Волкова М. И., Афонин С. В., Романов В. А. Опухоли верхних мочевыводящих путей: 23-летний опыт одной клиники. Онкоурология. 2011;2:39–45.
5. Cosentino M, Palou J, Gaya JM, Breda A, Rodriguez-Faba O, Villavicencio-Mavrich H. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. World J Urol. 2013 Feb;31 (1):141–5. DOI: 10.1007/s00345–012–0877–2.
6. Crivelli JJ, Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, Rink M, Shariat SF. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. Eur Urol. 2014 Apr;65 (4):742–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.010
7. Grollman AP, Shibutani S, Moriya M, Miller F, Wu L, Moll U, et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Jul 17;104 (29):12129–34. DOI: 10.1073/pnas.0701248104
8. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, Berthon N, Villers A, Biserte J, Rouprêt M. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. BJU Int. 2009 Nov;104 (10):1436–40. DOI: 10.1111/j.1464–410X.2009.08838.x.
9. Brierley JD, et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. Oxford, 2017.
10. Moch H, et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. Lyon, France, 2016.
11. Волкова М. И., Матвеев В. Б., Медведев С. В., Носов Д. А., Фигурин К. М., Хмелевский Е. В., Черняев В. А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком мочевого пузыря. М., 2014.
12. Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, Compérat E, Cowan N, Gontero P, et al. Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma. EAU Guidelines. 2017.
13. Seisen T, Granger B, Colin P, Léon P, Utard G, Renard-Penna R, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol. 2015 Jun;67 (6):1122–1133. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.035
14. Sakano S, Matsuyama H, Kamiryo Y, Hayashida S, Yamamoto N, Kaneda Y, et al. Impact of variant histology on disease aggressiveness and outcome after nephroureterectomy in Japanese patients with upper tract urothelial carcinoma. Int J Clin Oncol. 2015 Apr;20 (2):362–8. DOI: 10.1007/s10147–014–0721–3.
15. Li WM, Shen JT, Li CC, Ke HL, Wei YC, Wu WJ, et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. Eur Urol. 2010 Jun;57 (6):963–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.12.032.
16. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Cancer. 2009 Mar 15;115 (6):1224–33. DOI: 10.1002/cncr.24135
17. Park J, Habuchi T, Arai Y, Ohyama C, Inoue T, Hatakeyama S, et al. Reassessment of prognostic heterogeneity of pT3 renal pel-

vic urothelial carcinoma: analysis in terms of proposed pT3 sub-classification systems. *J Urol.* 2014 Oct;192 (4):1064–71. DOI: 10.1016/j.juro.2014.04.001

18. Fang D, Li XS, Xiong GY, Yao L, He ZS, Zhou LQ. Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int.* 2013;91 (3):291–6. DOI: 10.1159/000350508

19. Vassilakopoulou M, de la Motte Rouge T, Colin P, Ouzzane A, Khayat D, Dimopoulos MA, et al. Outcomes after adjuvant chemotherapy in the treatment of high-risk urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UC): results from a large multi-

center collaborative study. *Cancer.* 2011 Dec 15;117 (24):5500–8. DOI: 10.1002/cncr.26172

20. Leow JJ, Martin-Doyle W, Fay AP, Choueiri TK, Chang SL, Bellmunt J. A Systematic Review and Meta-analysis of Adjuvant and Neoadjuvant Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol.* 2014 Sep;66 (3):529–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.03.003.

21. Galsky MD, Krega S, Lin CC, Hahn N, Ecke TH, Moshier E, et al. Cisplatin-based combination chemotherapy in septuagenarians with metastatic urothelial cancer. *Urol Oncol.* 2014 Jan;32 (1):30. e15–21. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.11.001

References

1. The state of cancer care in Russia in 2015. Edited by Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Moscow, 2016, 250 p. Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/> (In Russian).

2. 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. DOI: 10.21870/0131–3878–2017–26–2–26–40 (In Russian).

3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015 Jan-Feb;65 (1):5–29. DOI: 10.3322/caac.21254.

4. Matveev VB, Volkova MI, Afonin SV, Romanov VA. Upper urinary tract tumors: 23-year experience of a clinic. *Cancer Urology.* 2011;2;39–45. (In Russian).

5. Cosentino M, Palou J, Gaya JM, Breda A, Rodriguez-Faba O, Villavicencio-Mavrich H. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol.* 2013 Feb;31 (1):141–5. DOI: 10.1007/s00345–012–0877–2.

6. Crivelli JJ, Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, Rink M, Shariat SF. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2014 Apr;65 (4):742–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.010

7. Grollman AP, Shibutani S, Moriya M, Miller F, Wu L, Moll U, et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Jul 17;104 (29):12129–34. DOI: 10.1073/pnas.0701248104

8. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, Berthon N, Villers A, Biserte J, Rouprêt M. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int.* 2009 Nov;104 (10):1436–40. DOI: 10.1111/j.1464–410X.2009.08838.x.

9. Brierley JD, et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. Oxford, 2017.

10. Moch H, et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. Lyon, France, 2016.

11. Volkova MI, Matveev VB, Medvedev SV, Nosov DA, Figurin KM, Khmelevskii EV, Chernyaev VA. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bol'nykh rakom mochevogo puzyrya

[Diagnosis and treatment of bladder cancer: clinical practice guidelines]. Moscow, 2014. (In Russian).

12. Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, Compérat E, Cowan N, Gontero P, et al. Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma. EAU Guidelines. 2017.

13. Seisen T, Granger B, Colin P, Léon P, Utard G, Renard-Penna R, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol.* 2015 Jun;67 (6):1122–1133. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.035

14. Sakano S, Matsuyama H, Kamiryo Y, Hayashida S, Yamamoto N, Kaneda Y, et al. Impact of variant histology on disease aggressiveness and outcome after nephroureterectomy in Japanese patients with upper tract urothelial carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2015 Apr;20 (2):362–8. DOI: 10.1007/s10147–014–0721–3.

15. Li WM, Shen JT, Li CC, Ke HL, Wei YC, Wu WJ, et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur Urol.* 2010 Jun;57 (6):963–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.12.032.

16. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer.* 2009 Mar 15;115 (6):1224–33. DOI: 10.1002/cncr.24135

17. Park J, Habuchi T, Arai Y, Ohya C, Inoue T, Hatakeyama S, et al. Reassessment of prognostic heterogeneity of pT3 renal pelvic urothelial carcinoma: analysis in terms of proposed pT3 sub-classification systems. *J Urol.* 2014 Oct;192 (4):1064–71. DOI: 10.1016/j.juro.2014.04.001

18. Fang D, Li XS, Xiong GY, Yao L, He ZS, Zhou LQ. Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int.* 2013;91 (3):291–6. DOI: 10.1159/000350508

19. Vassilakopoulou M, de la Motte Rouge T, Colin P, Ouzzane A, Khayat D, Dimopoulos MA, et al. Outcomes after adjuvant chemotherapy in the treatment of high-risk urothelial carcinoma

of the upper urinary tract (UUT-UC): results from a large multi-center collaborative study. *Cancer*. 2011 Dec 15;117 (24):5500–8. DOI: 10.1002/cncr.26172

20. Leow JJ, Martin-Doyle W, Fay AP, Choueiri TK, Chang SL, Bellmunt J. A Systematic Review and Meta-analysis of Adjuvant and Neoadjuvant Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carci-

noma. *Eur Urol*. 2014 Sep;66 (3):529–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.03.003.

21. Galsky MD, Krege S, Lin CC, Hahn N, Ecke TH, Moshier E, et al. Cisplatin-based combination chemotherapy in septuagenarians with metastatic urothelial cancer. *Urol Oncol*. 2014 Jan;32 (1):30. e15–21. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.11.001

Информация об авторах:

Клименко Александр Анатольевич, к. м. н., старший научный сотрудник, врач-уролог отделения урологии Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Костюк Игорь Петрович, заместитель директора по хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Карякин Олег Борисович, д. м. н., профессор, заведующий урологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мозеров Сергей Алексеевич, д. м. н., заведующий клинико-морфологическим отделом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Шавладзе Зураб Николаевич, к. м. н., заместитель директора центра по амбулаторно-диагностической работе, заведующий отделением лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Заборский Иван Николаевич, научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Чайков Владимир Сергеевич, научный сотрудник, врач-онколог отделения урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Тарасова Мария Эдуардовна, младший научный сотрудник КПО с дневным стационаром и научной группой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about authors:

Alexander A. Klimenko, MD, PhD, senior researcher, urologist of the department of urology, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Igor P. Kostyuk, deputy director of surgery, National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Oleg B. Karyakin, MD, PhD, DSc, professor, head of the urological department, National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Sergey A. Moserov, MD, PhD, DSc, head of clinical and morphological department, National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Zurab N. Shavladze, MD, PhD, deputy director of the center for outpatient diagnostics, head of the radiation diagnostics department, National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Ivan N. Zaborsky, researcher of the department of urology, National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Vladimir S. Chaykov, researcher, oncologist, department of urology, National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Maria E. Tarasova, junior researcher of CPD with a day hospital and a scientific group, National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation



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, info@rpmj.ru;
 - через online форму на сайте журнала www.rpmj.ru;

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.

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.

Адрес редакции
«Исследования и практика в медицине»
125284, Москва, 2-й Боткинский проезд,3

Извещение	Форма №ПД-4 ООО «КВАЗАР» 7720500514 ИНН получателя платежа в ПАО «Сбербанк России» г. Москва наименование банка получателя платежа Номер кор./сч. банка получателя платежа 40702810338000098972 номер счета получателя платежа БИК 044525225 30101810400000000225 Годовая подписка на журнал «Исследования и практика в медицине» том 5 №2 2018, том 5 №3 2018, том 5 №4 2018 г. наименование платежа Ф.И.О. плательщика _____ Адрес плательщика _____ Сумма платежа 6000 руб. 00 коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп. Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен. Подпись плательщика _____
	Кассир
Форма №ПД-4 ООО «КВАЗАР» 7720500514 ИНН получателя платежа в ПАО «Сбербанк России» г. Москва наименование банка получателя платежа Номер кор./сч. банка получателя платежа 40702810338000098972 номер счета получателя платежа БИК 044525225 30101810400000000225 Годовая подписка на журнал «Исследования и практика в медицине» том 5 №2 2018, том 5 №3 2018, том 5 №4 2018 г. наименование платежа Ф.И.О. плательщика _____ Адрес плательщика _____ Сумма платежа 6000 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 _____	



ИРВИН 2

- РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
- ДИСТРИБУЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
- ДИСТРИБУЦИЯ ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ

Ключевые направления:

- Кардиология
- Онкология и онкогематология
- Диабет и эндокринология
- Офтальмология
- Нефрология
- Неврология и психиатрия



www.irwin2.ru



+7 (495) 800-77-87



III Национальный конгресс Онкология репродуктивных органов

31 мая — 2 июня 2018, Москва
Гостиница «Рэдиссон Славянская»



Раннее выявление рака репродуктивных органов. Чья всё-таки сфера ответственности? • Хирургия «быстрого пути» (fast-track) — мода или насущная потребность? • Опыт внедрения программ скрининга РМЖ. Трудности врачей неонкологического профиля: пути преодоления • Эпигенетическая модификация генома как основа канцерогенеза при РМЖ • Гиперплазия эндометрия: всегда предполагать рак! От дифференциальной диагностики к программе действий • Выбор тактики при CIN I и II. Допустима ли политика невмешательства? Каковы показания к хирургическому лечению? • Онкофертильность при злокачественных новообразованиях яичников: оставить шанс на материнство возможно • Доброкачественные и предраковые (VIN и VaIN) заболевания вульвы и влагалища. Что нового в мировых клинических рекомендациях? • Радиотерапия рака влагалища: по-прежнему ведущий метод? Преемственность в ведении пациента с раком простаты • Потенциал и доказательная база ультразвуковой и криоабляции в лечении рака простаты • Способы и возможности борьбы с гиперактивностью детрузора при заболеваниях предстательной железы • Мужская фертильность после лечения рака яичка, сперматогенез после химиотерапии • Роль циркумизии в раковой заболеваемости мужчин и женщин • Вакцинация мальчиков от ВПЧ: за и против • Мастер-класс «Видеоэндоскопия в онкогинекологии»



Тел.: +7 (499) 346 3902; e-mail: info@praesens.ru.
Сайт: praesens.ru; группа ВКонтакте: vk.com/praesens;
группа в Фейсбуке: facebook.com/stpraesens;
профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens.

Только для медицинских работников

StatusPraesens
Profmedia



Онкопатруль



Комплексное решение проблемы анемии!

МНН: эпоэтин альфа

+

МНН: железа [III] гидроксид
сахарозный комплекс

Эральфон®
эпоэтин альфа

Эра новой жизни!



Ликферр100®
Настоящее железо!



Препарат рекомбинантного эритропоэтина человека
Средство для профилактики и лечения анемии:

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



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

Эффективное средство для лечения анемии:

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

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

Регистрационное удостоверение: ЛСР-008006/10 от 12.08.2010



На правах рекламы



КОМБИНАЦИЯ

Комбинация ОПДИВО® + ЕРВОЙ® –
первая и единственная комбинация
иммуно-онкологических препаратов
для лечения меланомы ^{1,*}

■ Значительное увеличение: ^{2,**}

- общей выживаемости
- медианы выживаемости без прогрессирования
- частоты объективных ответов

Независимо от статуса BRAF и уровня экспрессии PD-L1 ²

■ Большинство иммуно-опосредованных НР: ²

- купировались с помощью рекомендованных протоколов лечения и не отличались от НР при монотерапии ОПДИВО® или ЕРВОЙ®
- не выявлено новых видов НР

* Зарегистрированная в РФ

** vs ЕРВОЙ®

НР – нежелательные реакции

Краткая информация о препарате ОПДИВО® [†]

ОПДИВО® Рег. номер: ЛП-004026-14.12.2017. **Торговое наименование:** ОПДИВО®. **МНН:** ниволумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит: ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. **Механизм действия:** ниволумаб – человеческое моноклональное антитело, блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **Показания:** в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, независимо от мутации в гене BRAF, в качестве монотерапии местнораспространенного или метастатического мелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у взрослых после предшествующей химиотерапии, в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии, в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) после предшествующей аутологичной трансплантации стволовых клеток (аутоТСК) и терапии с использованием брентуксимаба ведотина, в качестве монотерапии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) после предшествующей терапии на основе препаратов платины, в качестве монотерапии распространенного неоперабельного или метастатического рака мочевого пузыря после предшествующей платиносодержащей терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** тяжелые аутоиммунные заболевания; нарушение функции печени и почек. **Способ применения и режим дозирования:** ОПДИВО® вводят в виде 60-минутной или 30-минутной внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. Неоперабельная или метастатическая меланнома: в качестве монотерапии – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели; в комбинации с ипилимумабом – ОПДИВО® в дозе 1 мг/кг с последующим в/в введением

ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 недели после последнего совместного введения. Затем – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Местнораспространенный или метастатический НМРЛ: 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Распространенный ПКР: 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина: 3 мг/кг каждые 2 недели. Рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи: 3 мг/кг каждые 2 недели. Распространенный неоперабельный или метастатический рак мочевого пузыря: 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. **Побочные действия:** при применении ОПДИВО® или ОПДИВО® в комбинации с ипилимумабом чаще всего отмечались иммуноопосредованные побочные реакции. **Особые указания:** исследований у беременных женщин не проводилось. ОПДИВО® или ОПДИВО® в комбинации с ипилимумабом может вызывать тяжелые, в том числе с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия. Пациенты должны находиться под непрерывным контролем (как минимум 5 месяцев после введения последней дозы), так как нежелательные реакции, обусловленные воздействием ОПДИВО® или ипилимумаба, могут развиваться в любой момент во время применения или после отмены терапии (см. Инструкцию). **Форма выпуска:** концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 10 мл или 4 мл во флакон. **Срок годности:** 2 года. **Владелец РУ:** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США.

Информация о нежелательных явлениях следует сообщать в компанию Бристол-Майерс Сквибб по тел. +7 800 250-12-12, medinfo.russia@bms.com

[†] Подробная информация изложена в Инструкции по применению лекарственного препарата.

1. Инструкция по применению препарата для медицинского применения ОПДИВО® (ЛП-004026-14.12.2017). 2. J. D. Wolchok et al. N Engl J Med 2017;377:1345-56



ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064 Россия, Москва, ул. Земляной Вал, 9
Тел. +7 495 755-92-67
www.b-ms.ru



КОМБИНАЦИЯ