



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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH'N PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 5

№2

2018

Москва

«Моё здоровье» - это социальная программа, которая существенно сокращает затраты на лечение

Низкие цены на лекарственные препараты для пациентов стали возможны благодаря объединению скидочных и льготных программ производителей лекарственных средств. Участие в программе дает возможность любому жителю России получить доступ к качественным препаратам рядом с его домом.

Если ваш пациент - участник программы «МОЕ ЗДОРОВЬЕ», то выписывая ему эффективный препарат, Вам не нужно рекомендовать более дешевый аналог.

Если ваш пациент - участник программы «МОЕ ЗДОРОВЬЕ», то назначая терапию, вы можете быть уверенными, что пациент не прервет лечение из-за высокой стоимости лекарственных препаратов.



Участник программы «МОЕ ЗДОРОВЬЕ» получает скидку до 70% на широкий ассортимент товаров, и более чем 250 лекарственных препаратов и товаров для здоровья, которые можно заказать на сайте www.moezdorovie.ru и и быстро получить в ближайшей аптеке.



>13 000

аптек-партнеров, где пациент сможет приобрести препараты

Как обеспечить пациенту полноценное лечение по доступной цене?

При назначении препарата [порекомендуйте](#) Вашему пациенту [проверить](#) на сайте www.moezdorovie.ru, участвуют ли выписанные препараты в программе доступного лечения «МОЕ ЗДОРОВЬЕ». Вы можете быть уверенными, что ваши пациенты получат максимальную скидку на препарат на всей территории России.

01

02

Пройдя простую [регистрацию](#) по номеру телефона на сайте moezdorovie.ru пациент станет участником программы доступного лечения «МОЕ ЗДОРОВЬЕ» и сможет приобретать лекарственные препараты со скидками до 70% и накапливать бонусные баллы в размере 1% от покупки.

03

Получить лекарственные препараты по программе очень просто - пациент [оформляет заказ](#) на сайте www.moezdorovie.ru с доставкой на следующий день [в ближайшую аптеку](#) или [покупает](#) препарат [без предварительного заказа](#) в любой аптеке-партнере программы (найти адреса аптек и проверить наличие товара возможно на сайте программы www.moezdorovie.ru).



ПЕРВЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ

23-28 сентября 2018 г., Москва



КАПРИН АНДРЕЙ ДМИТРИЕВИЧ

Профессор, д.м.н., академик РАН,
генеральный директор ФГБУ
«Национальный медицинский
исследовательский центр радиологии»
Минздрава России

Проведение мероприятий, нацеленных на повышение уровня знаний врачей и качества медицинской помощи при решении конкретных задач в лечении онкологических заболеваний, представляется особенно важным. Несмотря на стремительное развитие медицины в области радиологии и онкологии, даже в экономически развитых странах эти проблемы остаются актуальными и требуют глубокого изучения.

С одной стороны, лучевая терапия постоянно обогащается новыми технологиями планирования и реализации облучения. С другой – лучевая терапия немыслима сегодня вне сочетания с самыми современными цитостатиками, таргетной, иммунной, генной терапией.

В связи с этим я рад пригласить Вас на Первый Международный Форум Онкологии и Радиологии, который пройдет в Москве в сентябре 2018 года.

Только объединив усилия мы сможем сделать настоящий прорыв в решении насущных проблем!

МЕРОПРИЯТИЯ В РАМКАХ ФОРУМА



ШКОЛА ESTRO EUROPEAN SOCIETY FOR RADIOTHERAPY & ONCOLOGY

МОСКВА / 23-25 сентября / 2018



RATRO
Российская Ассоциация
терапевтических радиационных
онкологов

КОНГРЕСС RATRO

Российской ассоциации
терапевтических радиационных
онкологов

МОСКВА / 25-26 сентября / 2018



III МЕЖДУНАРОДНЫЕ ЧТЕНИЯ ПАМЯТИ А.Ф. ЦЫБА

«Современные технологии в ядерной
медицине: диагностика и лечение»

ОБНИНСК / 27 сентября / 2018

КОНГРЕСС ПО РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КОНГРЕСС ПО ОНКООРТОПЕДИИ

КОНГРЕСС ПО ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОЙ ОНКОХИРУРГИИ

КОНГРЕСС ПО ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ХИРУРГИИ

КОНГРЕСС «ВОПРОСЫ ПАТОМОРФОЛОГИИ»

КОНГРЕСС ОРГАНИЗАТОРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ОНКОЛОГИИ

VII ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ФОТОДИАГНОСТИКА»

КОНГРЕСС ПО НЕЙРООНКОЛОГИИ

КОНГРЕСС «СЕСТРИНСКОЕ ДЕЛО»

КОНГРЕСС «НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ И ЛЕЧЕБНОЙ ЭНДОСКОПИИ. БРОНХОЛОГИЯ В ОНКОЛОГИИ, ФТИЗИАТРИИ И ПУЛЬМОНОЛОГИИ»

КОНГРЕСС «НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ И ЛЕЧЕБНОЙ ЭНДОСКОПИИ ОПУХОЛЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ»

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Отель «Рэдиссон Славянская»

Адрес: г. Москва, площадь Европы, д. 2.

ОРГАНИЗАТОРЫ



ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



МНИОИ
им. П.А.Герцена



Научно-исследовательский
институт урологии
им. Н.А. Лопаткина



Медицинский
радиологический
научный центр им. А.Ф. Цыба



Технический
организатор
«СТО Конгресс»



МБК Московский
биомедицинский
кластер

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
Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Ivan P. Dudanov, Prof., Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Medicine), Petrozavodsk, Russia
Vsevolod N. Galkin, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Inna P. Ganshina, Ph. D., 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
Irina V. Kolyadina, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Oleg E. Konovalov, 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
Aleksey N. Vachev, Prof., Dr. Sci (Medicine), Samara, 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 Vladimirskaya,
111401, Moscow, Russia

EDITORIAL OFFICE

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

Submitted for publication 30.05.2018
Printed by «P-Center»
13, Akademika Koroljova,
129515, Moscow, Russia

Registered by
the Federal Service for Supervision
of Communications, Information
Technology
and Communications.
PI № FS 77-58913, 05.08.2014 print
EL №FS 77-58914, 05.08. 2014 online

Circulation of 1000 copies, quarterly.
Free price.

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



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
Балыкова Л. А., чл.-корр. РАН, д. м.н., профессор, Саранск, Россия
Болотина Л.В., д.м.н., Москва, Россия
Вальков М. Ю., д. м.н., профессор, Архангельск, Россия
Вачёв А.Н., д.м.н., профессор, Самара, Россия
Виксанович А., д. м.н., профессор, Белград, Сербия
Галкин В. Н., д. м.н., профессор, Москва, Россия
Ганьшина И.П., к.м.н., 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
Колядина И.В., д.м.н., профессор, Москва, Россия
Коновалов О.Е., 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-я Владимирская, д. 31, стр. 2

АДРЕС РЕДАКЦИИ

125284, Россия, Москва,
2-й Боткинский проезд, д. 3
E-mail: info@rpmj.ru
Телефон: +7 495 741-9010
www.rpmj.ru

Подписано в печать 30.05.2018
Отпечатано в типографии «П-Центр»
129515 Москва,
ул. Академика Королева, д. 13.

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.



Оригинальные статьи

Хирургия

- Результаты применения Nd:YAG-лазера и электрокоагулятора
в хирургии легочных метастазов
Ю.А.Рагулин, Е.И.Смоленов, В.С.Усачев 10

- Антеградная лазерная папиллотомия под контролем
видеохоледохоскопии у больных со стенозом большого
дуоденального сосочка, осложненным механической желтухой
Н.В.Левченко, В.В.Хрячков, Р.Р.Шавалиев, Д.П.Кислицин 19

- Оптимальные методы ликвидации механической желтухи при
распространенном раке головки поджелудочной железы
Т.Г.Геворкян, И.А.Файнштейн 26

Онкология

- Раково-эмбриональный антиген в прогнозировании лечебного
патоморфоза опухоли после неoadъювантной химиолучевой
терапии у больных раком прямой кишки
*Д.В.Ерыгин, Н.Г.Минаева, С.А.Иванов, Н.Ю.Двинских, Н.Ю.Новиков, Б.А.Бердов,
А.А.Невольских, А.А.Карпов, Ю.Ю.Михалева, И.А.Евтехов, Л.О.Петров* 36

Андрология

- Изменение уровня тестостерона при эндоскопических операциях
на предстательной железе
*Е.А.Ефремов, С.Ю.Шеховцов, Д.С.Меринов, А.О.Бутов,
Ю.В.Кастрикин, Т.И.Гараев* 48

- Реабилитационный эффект коррекции эректильной дисфункции
у больных, перенесших радикальную простатэктомию по поводу
рака предстательной железы
*А.Т.Асратов, И.В.Виноградов, Б.Р.Гвасалия, А.А.Качмазов, А.Г.Кочетов,
Ю.В.Самсонов, Н.В.Ситников, А.О.Толкачев, А.А.Костин* 56

Медицинская генетика

- Генетическое ассоциативное исследование роли полиморфизма
G-105A гена *SEPS1* при мужском бесплодии
Н.Г.Кульченко, Г.И.Мяндина, Альхеджой Хасан 65

Неврология

- Роль дисплазии соединительной ткани в возникновении
нетравматического субарахноидального кровоизлияния в молодом
возрасте
Е.В.Петрова, Т.Ф.Попова, И.А.Грибачева, Г.К.Тайтубаева 72

Спортивная медицина

- Влияние биоакустической стимуляции дыхательной системы
спортсменов на жизненную емкость легких
Г.Г.Ерофеев 80

Original Articles

Surgery

Results of pulmonary metastases resection
with the Nd: YAG laser and electrocautery
Yu.A.Ragulin, E.I.Smolenov, V.S.Usachev 10

Antegrade laser papillotomy under the control of video choledochoscopy
in patients with stenosis of the large duodenal papilla complicated
with mechanical jaundice
N.V.Levchenko, V.V.Khryachkov, R.R.Shavaliyev, D.P.Kislitsin 19

Optimal methods for elimination of obstructive jaundice with advanced
cancer of the pancreas head
T.G.Gevorkyan, I.A.Faynshteyn 26

Oncology

Cancer-embryonic antigen in predicting therapeutic tumor
pathomorphism after neoadjuvant chemoradiotherapy
in patients with rectal cancer
*D.V.Erygin, N.G.Minaeva, S.A.Ivanov, N.Yu.Dvinskikh, N.Yu.Novikov, B.A.Berdov,
A.A.Nevolsky, A.A.Karpov, Yu.Yu.Mikhalev, I.A.Evtekhov, L.O.Petrov* 36

Andrology

Change in testosterone levels in endoscopic operations
on the prostate gland
*E.A.Efremov, S.Yu.Shekhovtsov, D.S.Merinov, A.O.Butov,
Yu.V.Kastrikin, T.I.Garaev* 48

Rehabilitation effect of correction of erectile dysfunction
in patients who underwent radical prostatectomy
for prostate cancer
*A.T.Asratov, I.V.Vinogradov, B.R.Gvasaliya, A.A.Kachmazov, A.G.Kochetov,
Yu.V.Samsonov, N.V.Sitnikov, A.O.Tolkachev, A.A.Kostin* 56

Medical Genetics

Association-genetic study of polymorphism G-105A SEPS1 gene
in male infertility
N.G.Kul'chenko, G.I.Myandina, Alhedjoj Hasan 65

Neurology

The role of disposition of connecting tissue
in the rise of nontraumatic subarachnoidal hemorrhage
in young age
E.V.Petrova, T.F.Popova, I.A.Gribacheva, G.K.Taitubayeva 72

Sports Medicine

Influence of bioacoustic stimulation of the respiratory system
of sportsmen on life-capacity of lungs
G.G.Erofeev 80

Обзоры	Возможности современных методов абляции при нерезектабельном местно-распространенном раке поджелудочной железы <i>Л.И.Москвичева, Л.О.Петров, Д.В.Сидоров</i> 86
Обмен опытом	Отсроченная реконструкция молочной железы с использованием тканевого экспандера <i>А.Д.Зикиряходжаев, Е.А.Рассказова, А.Ю.Тукмаков</i> 100
	Медико-социальная характеристика пациентов с частичной вторичной адентией, осложненной и не осложненной зубочелюстными аномалиями <i>Н.А.Ахмедова</i> 114
Клинические наблюдения	Успешное лечение диссекции внутренней сонной артерии <i>В.В.Зеленин, О.И.Кудрявцев, Д.В.Меркулов, О.П.Вербицкий, В.В.Ахметов, И.П.Дуданов</i> 121
	Современное лечение метастатической меланомы: от стандартов к индивидуализированному подходу в реальной клинической практике <i>Н.В.Жукова, Р.В.Орлова, Н.Ю.Антимоник, С.И.Кутукова, Н.П.Беляк, Н.В.Попова, С.П.Эрдниева</i> 130
	Роль компьютерной томографии в диагностике ретроперитонеального фиброза <i>А.О.Руднев, М.Н.Максим, В.Б.Вишгородский, А.В.Кирюшин, С.Я.Котанс</i> 141

Review

- The possibilities of modern methods of ablation in non-resectable locally advanced pancreatic cancer
L.I.Moskvicheva, L.O.Petrov, D.V.Sidorov 86

Clinical and Laboratory Observations

- Delayed breast reconstruction with using a tissue expander
A.D.Zikiryakhodzhayev, E.A.Rasskazova, A.Yu.Tukmakov..... 100

- Medical and social characteristics of patients with partial secondary adentities, complicated and uncomplicated dentofacial anomalies
N.A.Akhmedova 114

Clinical Case Reports

- Successful treatment of dissection of the internal carotid artery
V.V.Zelenin, O.I.Kudryavtsev, D.V.Merkulov, O.P.Verbitskiy, V.V.Akhmetov, I.P.Dudanov 121

- Modern treatment of metastatic melanoma: from standards to an individualized approach in real clinical practice
N.V.Zhukova, R.V.Orlova, N.Yu.Antimonik, S.I.Kutukova, N.P.Belyak, N.V.Popova, S.P.Erdniev 130

- The role of computed tomography in the diagnosis of retroperitoneal fibrosis
A.O.Rudnev, M.N.Maxim, V.B.Vizhgorodsky, A.V.Kiryushin, S.Ya.Kotans 141



РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ Nd:YAG-ЛАЗЕРА И ЭЛЕКТРОКОАГУЛЯТОРА В ХИРУРГИИ ЛЕГОЧНЫХ МЕТАСТАЗОВ

Ю.А.Рагулин, Е.И.Смоленов, В.С.Усачев

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность использования различных способов хирургического вмешательства при метастатическом поражении легких по исходам операций, частоте послеоперационных осложнений и выживаемости больных.

Пациенты и методы. В исследование включены 97 пациентов с изолированными легочными метастазами, получивших хирургическое лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба в период с 1 января 2004 г. по 1 января 2016 г., среди которых мужчин было 47 (48,4%), женщин – 50 (51,6%). Средний возраст пациентов составил 46,5 лет (от 16 до 75). Больные были разделены на группы в зависимости от метода воздействия на легочную паренхиму: в группу А включены пациенты ($n = 44$), у которых применяли Nd:YAG (неодимовый иттрий-алюминий-гранат) лазер с длиной волны 1318 нм на легочной паренхиме, в группе В ($n = 53$) резекцию легкого осуществляли электрокоагулятором.

Результаты. Суммарно была выполнена 151 операция: группа А – 75 и группа В – 76 соответственно. При использовании лазера число удаленных очагов в среднем составило 8,14 (95% доверительный интервал (ДИ): 5,2–11,1), также 87 очагов было интраоперационно выпарено при их малых размерах (1–2 мм). При применении электрокоагулятора среднее число удаленных очагов – 4,9 (95% ДИ: 3,72–6,0, $p = 0,047$). Средняя продолжительность хирургического вмешательства составила 146 и 113 мин в группах А и В соответственно ($p < 0,01$). Осложнения в группе А зарегистрированы у 9 больных (12%), у 19 пациентов (25%) – в группе В. Показатели однолетней, трехлетней и пятилетней выживаемости составили 83,7%, 49,7% и 36,6% соответственно.

Заключение. Использование Nd:YAG-лазера с длиной волны 1318 нм при метастазэктомии легких является безопасным и эффективным методом, особенно у пациентов с множественным метастатическим поражением легочной паренхимы.

Ключевые слова:

онкология, хирургия, легочная метастазэктомия, Nd:YAG-лазер, 1318 нм, лазер, электрокоагулятор

Оформление ссылки для цитирования статьи

Рагулин Ю.А., Смоленов Е.И., Усачев В.С. Результаты применения Nd:YAG-лазера и электрокоагулятора в хирургии легочных метастазов. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(2): 10-18. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-1

Для корреспонденции

Смоленов Евгений Игоревич, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4
E-mail: e.smolenov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>

Информация о финансировании. Исследования проведены без финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 13.02.2018 г., принята к печати 30.05.2018 г.

RESULTS OF PULMONARY METASTASES RESECTION WITH THE Nd: YAG LASER AND ELECTROCAUTERY

Yu.A.Ragulin, E.I.Smolenov, V.S.Usachev

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

Purpose. To assess the effectiveness of various techniques of surgery of pulmonary metastases based on the outcomes of surgery interventions, frequency of postoperative complications and overall survival of patients.

Patients and methods. Ninety-seven patients with suspected lung metastases of known primary malignancies (47 men and 50 women, mean age of 46,5 years) were retrospectively included in two study groups between 1 January 2004 and 1 January 2016 and underwent pulmonary surgery with the Nd: YAG laser of the 1318 nm wavelength (Group A, $n = 44$) or with the electrocautery (Group B, $n = 53$).

Results. A total of 151 operations were performed: 75 in Group A, 76 in Group B. The mean number of resected pulmonary lesions was 8,2 (95% CI: 5,2–11,1) in group A and 4,9 (95% CI: 3,7–6,0, $p = 0,047$) in group B. Additionally 87 lesions were evaporated due to small sizes (1–2 mm) in Group A. The mean time of surgery was 146 minutes in Group A and 113 minutes in Group B ($p < 0,01$).

Post-surgery complications were diagnosed after 9 and 19 of interventions in Groups A and B, respectively. The most common complications were pneumonia, pneumothorax and subcutaneous emphysema. The number of Grade III complications according to Clavien-Dindo classification was 2 and 3 in Groups A and B, respectively. The survival rates were computed for all patients: the one-year, three-year and five-year survival rates were 83,7%, 49,7% and 36,7%, respectively.

Conclusion. The Nd:YAG laser with wavelength of 1318 nm allow extensive parenchymal resections without an increase in post-surgery complications and may have advantages in pulmonary metastasectomy, especially in patients with multiple pulmonary lesions.

Keywords:

oncology, surgery, pulmonary metastasectomy, Nd:YAG laser, 1318 nm, electrocautery

For citation

Ragulin Yu.A., Smolenov E.I., Usachev V.S. Results of pulmonary metastases resection with the Nd: YAG laser and electrocautery. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(2): 10–18. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-1

For correspondence

Evgeniy I. Smolenov, researcher of department of radiation and surgical treatment of thoracic diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 10 Marshala Zhukova str., Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russia
E-mail: e.smolenov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>

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 13.02.2018, accepted for publication 30.05.2018

Легкие являются наиболее часто поражаемым органом при метастазировании большинства злокачественных опухолей. История хирургического лечения метастазов в легких насчитывает более ста лет. Впервые метастазэктомия была выполнена в 1892 г., когда Weinlechner резецировал легкое по поводу двух случайно выявленных очагов поражения во время удаления саркомы грудной стенки [1]. За последние десятилетия в арсенале торакальных хирургов появилось множество способов воздействия на легочную ткань, таких как электрокоагуляция, термо- и криоабляция, лазеры и др., но, как и прежде, при резекции легкого чаще всего используются механические сшивающие аппараты [2–4].

Работа всех лазеров, несмотря на их многообразие, характеризуется общими особенностями – монохроматичностью, когерентностью (согласованностью) и коллимированностью («параллельностью» пучка). Это позволяет высокой световой энергии концентрироваться на небольшом объеме и воздействовать на живые ткани различными эффектами (термические, биологические и др.) [5]. Первое упоминание лазера в торакальной хирургии датируется 1985 г., когда LoCicero et al. начали использовать CO₂-лазер с длиной волны 10,6 мкм [6]. Параллельно A.Rolle начал изучать возможности неодимового иттрий-алюминий-гранат (Nd:YAG) лазера с длинами волны 1064 и 1318 нм. Лазер с длиной волны 1318 нм обладает более высокой степенью поглощения (в 10 раз) в воде, в то же время световой волны достаточно для выполнения достаточной режущей функции и коагуляции, хотя у лазера с длиной волны 1064 нм она выше [7, 8]. В данной работе проведен сравнительный анализ применения Nd:YAG-лазера с длиной волны 1318 нм и электрокоагулятора при выполнении легочных метастазэктомий на основе интраоперационных показателей и послеоперационного периода, оценены отдаленные результаты лечения.

Цель исследования – провести анализ эффективности хирургического лечения с использованием электрокоагулятора и Nd:YAG-лазера с длиной волны 1318 нм на основании исходов оперативного вмешательства, частоты послеоперационных осложнений и выживаемости больных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены больные, получившие хирургическое лечение в МРНЦ им. А.Ф.Цыба в период с 1 января 2004 г. по 1 января 2016 г. по поводу метастатического поражения легких. Пациентам выполнены неанатомические (прецизионные) резекции легких с лечебной целью. При определении показаний к хирургическому лечению

использовали стандартные критерии для больных с метастатическим поражением легкого: возможность радикального удаления всех внутрилегочных метастазов, контроль над первичным очагом, отсутствие внелегочных метастазов, функциональные резервы пациента, позволяющие перенести хирургическое вмешательство. Решение о проведении хирургического лечения на легком принималось на мультидисциплинарном консилиуме. В зависимости от метода воздействия на легочную паренхиму пациенты были разделены на группы: в группу А попали пациенты, у которых применялся Nd:YAG-лазер с длиной волны 1318 нм, в группу В – электрокоагулятор. Все больные проанализированы по следующим критериям:

- возраст;
- пол;
- показатель времени безрецидивной выживаемости (время появления очагов в легком от момента хирургического лечения первичной опухоли);
- стадия первичной опухоли (согласно классификации TNM 7^{го} издания);
- распространенность поражения (одностороннее/билатеральное);
- количество очагов в легком: солитарный (1)/единичные(2–3)/множественные (4 и более);
- продолжительность операции, количество удаленных очагов, время нахождения дренажей и количество отделяемого по ним;
- частота послеоперационных осложнений, согласно классификации Clavien-Dindo.

После проведенного хирургического лечения на легком пациентам проводили контрольные обследования, включающие выполнение компьютерной томографии органов грудной клетки каждые 3 мес в течение 1 года и 1 раз в 6 мес в последующем.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в анализ включены 97 больных, среди которых мужчин было 47 (48,4%), женщин – 50 (51,6%). Средний возраст пациентов составил $46,5 \pm 14,8$ лет (95% доверительный интервал (ДИ): 43,59–49,52). Почти всем пациентам (95,8%) проведено хирургическое вмешательство в качестве основного компонента лечения первичной опухоли. Комбинированное или комплексное лечение первичного очага выполнено 79 (81,4%) пациентам. Время до появления очагов в легком от момента завершения радикального лечения первичного очага составляло

более 3 лет у 17 пациентов, от 12 до 36 мес – у 35 больных, интервал менее 12 мес – у 45. У 30 пациентов метастазы были выявлены синхронно (табл. 1).

Первичные опухоли у 37 (38,1%) пациентов представлены саркомами костей или мягких тканей,

эпителиальные опухоли диагностированы у 52 (53,6%) пациентов, у 3 (3,1%) больных первичной опухолью являлась меланома кожи, в 5 (5,1%) случаях имел место первично-множественный рак (две злокачественные опухоли) (табл. 2).

Таблица 1. Характеристика пациентов Table 1. Characteristics of patients		
Показатель	Группа А (n = 44)	Группа В (n = 53)
Возраст, лет	42,5 (от 16 до 66)	49,8 (от 19 до 75)
Пол		
мужской, n (%)	21 (47,7)	26 (49,0)
женский, n (%)	23 (52,3)	27 (51,0)
Безрецидивная выживаемость, мес		
0 месяцев (IV стадия)	12	18
менее 12 мес	8	7
12–36 мес	17	18
более 36 мес	7	10
Методы, используемые при лечении первичной опухоли		
операция, n (%)	41 (93,1)	52 (98,1)
лучевая терапия, n (%)	28 (63,6)	29 (54,7)
медикаментозная терапия, n (%)	30 (68,1)	40 (75,4)
комбинированное/комплексное лечение, n (%)	35 (79,5)	44 (83,0)
Поражение		
одностороннее, n (%)	20 (45,4)	37 (69,8)
билатеральное, n (%)	24 (54,6)	16 (32,1)

Таблица 2. Гистогенез первичной опухоли в группах Table 2. Histogenesis of primary tumor in groups		
Первичная опухоль	Группа А (n = 44)	Группа В (n = 53)
Саркомы костей и мягких тканей	18 (40,9%)	19 (35,8%)
остеосаркома	9	6
синовиальная саркома	2	4
хондросаркома	2	–
лейомиосаркома	1	4
нейролеммома	2	–
злокачественная фиброзная гистиоцитома	–	2
другие	2	3
Эпителиальные опухоли	21 (47,8%)	31 (58,5%)
голова и шея	7	7
прямая кишка	5	5
матка	3	5
почка	3	8
легкое	2	1
мочевой пузырь	1	–
молочная железа	–	5
Меланома	3 (6,8%)	–
Первично-множественный рак	2 (4,5%)	3 (5,7%)

Хирургическая техника

Все операции были проведены под эндотрахеальным наркозом с использованием двухпросветной интубационной трубки и однологочной вентиляции. У всех пациентов, включенных в анализ, хирургическим доступом являлась боковая торакотомия в IV–VI межреберье, интраоперационно проводилась бимануальная пальпация легкого. Лазерное воздействие на легочную паренхиму осуществлялось с помощью Nd:YAG-лазера с длиной волны 1318 нм или при помощи электрокоагулятора. Дефекты легочной паренхимы дополнительно ушивались. В случае двустороннего метастатического поражения операции на контралатеральном легком были выполнены с интервалом 4–6 нед. В случае повторных оперативных вмешательств у одного пациента использовался один тип воздействия на легочную ткань (лазер или электрокоагулятор).

Непосредственные результаты

Включенным в анализ пациентам была выполнена 151 операция. Поэтапная двусторонняя метастазэктомия выполнена у 37 пациентов; трем пациентам операция на контралатеральном легком не выполнялась в связи с прогрессированием заболевания. Всем больным выполнено органосохраняющее хирургическое вмешательство – прецизионная резекция, применение лазерного воздействия на легочную паренхиму было в 75 случаях, в 76 случаях использовался электрокоагулятор.

В группе с использованием Nd:YAG-лазера с длиной волны 1318 нм количество удаленных очагов в среднем составило 8,14 (95% ДИ: 5,2–11,1), дополнительно, в связи с малыми размерами (1–2 мм), 87 очагов было интраоперационно выпарено. Весь

удаленный материал (566 очагов) был направлен на морфологическое исследование, по результатам которого в 464 резецированных очагах подтвердилось метастатическое поражение. Доля верифицированных метастазов составила 7,1 очажка на одну операцию (95% ДИ: 3,78–10,58). Солитарные или единичные метастазы были удалены в ходе 39 (52%) операций. У 7 пациентов метастатическое поражение не подтвердилось, еще у 2 пациентов морфологическое исследование позволило выявить синхронно туберкулез и метастатическое поражение.

В группе В, с применением электрокоагулятора, количество удаленных очагов составило 372, из которых 276 являлись метастатическими очагами. Среднее количество верифицированных очагов – 4,24 (95% ДИ: 2,9–5,5). Солитарные или единичные метастазы были удалены в ходе 43 (57,8%) операций. У 11 пациентов метастатическое поражение не подтвердилось. Данные с исходами хирургических вмешательств представлены в таблице 3.

Осложнения оценивались согласно классификации Clavien–Dindo. В группе с применением неодимового лазера они были диагностированы у 12,0% пациентов ($n = 9$): два осложнения IIIa степени (пневмоторакс, требующий повторного дренирования плевральной полости в обоих случаях) и 7 осложнений I и II степени (6 случаев пневмонии и 1 случай пневмонии с абсцедированием). В группе с использованием электрокоагулятора количество послеоперационных осложнений составило 25% ($n = 19$): в одном случае потребовалось повторное хирургическое вмешательство (степень IIIb), осложнения степени IIIa зафиксированы в 2 случаях, и у 16 больных диагностировано осложнение степени I или II (7 случаев пневмонии и 2 случая подкожной эмфиземы) (рис. 1).

Таблица 3. Непосредственные результаты
 Table 3. Immediate results

Показатель	Группа А ($n = 75$)	Группа В ($n = 76$)	
Время операции, мин (95% ДИ)	146 (134; 159)	113 (102; 125)	$p < 0,01$
Общее число удаленных очагов	611	372	$p > 0,05$
Среднее число удаленных очагов во время операции (95% ДИ)	8,1 (5,2; 11,1)	4,9 (3,7; 6,0)	$p = 0,04$
Время нахождения дренажных трубок, сут (95% ДИ)	2,4 (2,3; 2,6)	2,6 (2,3; 3,0)	$p > 0,05$
Средний объем экссудата в 1-е сутки, мл (95% ДИ)	302 (273; 331)	253 (224; 281)	$p = 0,01$
Средний объем экссудата во 2-е сутки, мл (95% ДИ)	192 (159; 225)	182 (140; 225)	$p > 0,05$

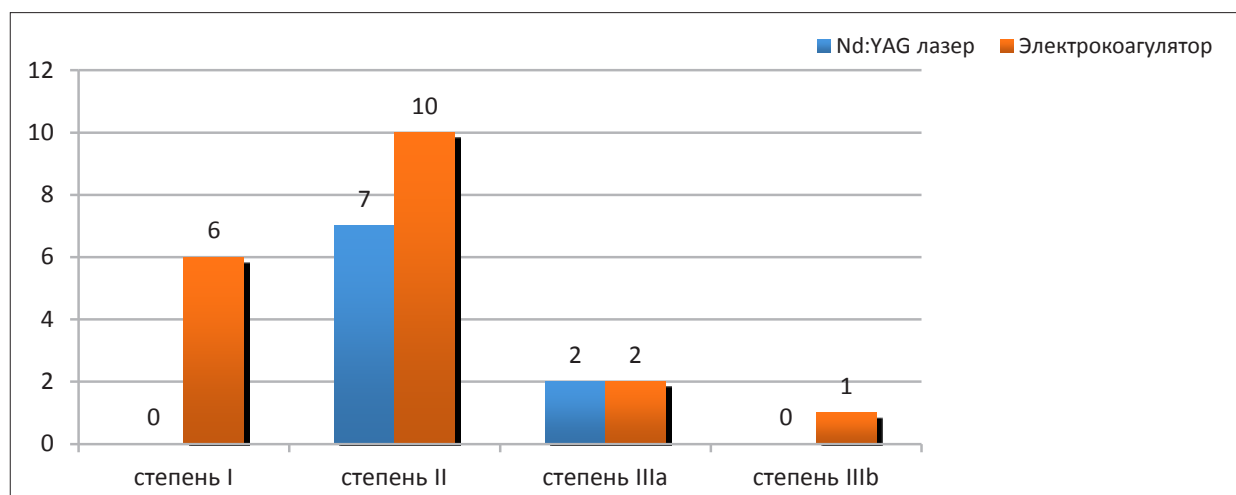


Рис. 1. Частота осложнений по классификации Clavien-Dindo.

Fig. 1. The frequency of complications in the Clavien-Dindo classification.

Отдаленные результаты

Медиана периода наблюдения составила 39,1 мес (диапазон 3–166 мес; 95% ДИ: 32,1–46,1). В анализ выживаемости были включены 79 пациентов с подтвержденным метастатическим поражением по результатам морфологического заключения (37 пациентов из группы А, 42 – из группы В). Показатели 1-летней, 3-летней и 5-летней выживаемости составили 83,7%, 49,7% и 36,65% соответственно, медиана выживаемости – 34,3 мес ($p = 0,058$).

При анализе общей выживаемости, в зависимости от распространенности метастатического процесса, наиболее благоприятный прогноз имеют пациенты с солитарным очагом: 5-летняя выживаемость – 55,6%, у пациентов с 2 и более очагами – 28,6% соответственно. Медиана выживаемости составила 90 мес у пациентов с солитарным очагом и 26,2 мес у больных с единичными и множественными поражениями ($p = 0,056$) (рис. 2).

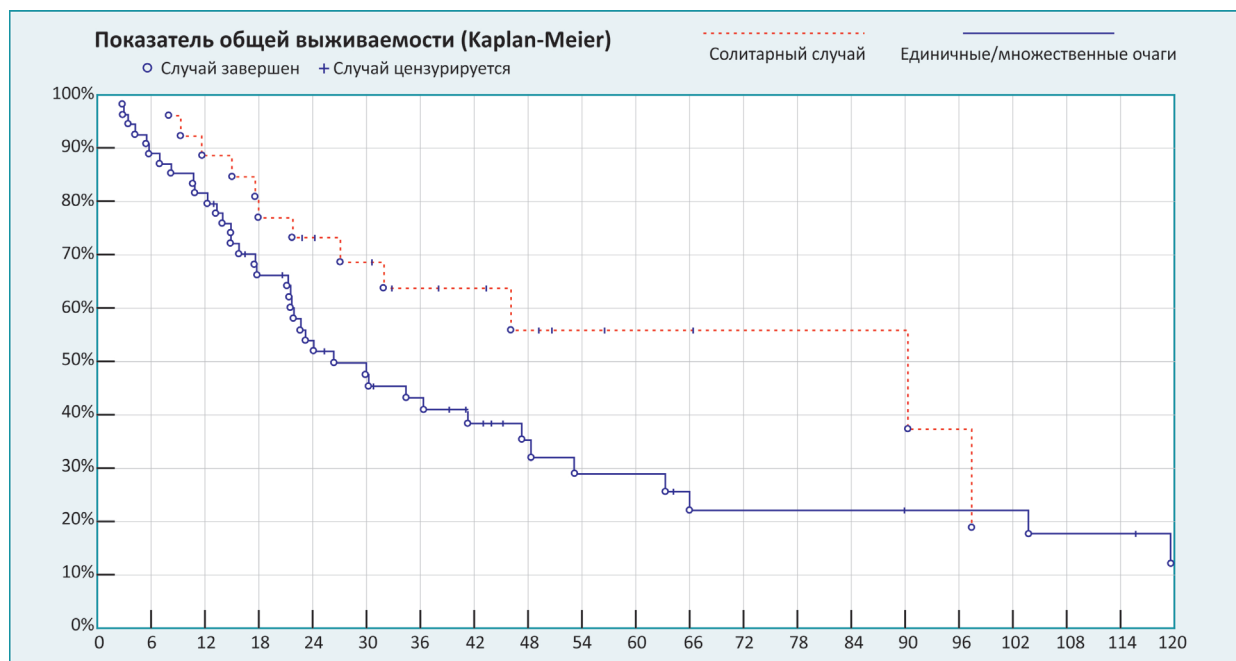


Рис. 2. Показатели общей выживаемости пациентов в зависимости от распространенности процесса.

Fig. 2. Indices of overall survival in patients, depending on the prevalence of the process.

У 16 пациентов (36,3%) в группе А при динамическом наблюдении было диагностировано появление очагов в легком. У 7 пациентов обнаружено синхронное появление интра- и внелегочных метастазов, поэтому данным пациентам повторное хирургическое вмешательство на легком не проводилось. Трем пациентам не проводилось повторных хирургических вмешательств по причине общего состояния. В группе с применением электрокоагулятора у 17 пациентов (32%) за время наблюдения диагностировано появление «рецидивных» метастазов в легкие. У 10 пациентов повторные операции не выполнялись в связи с наличием внелегочных метастазов или общесоматического состояния пациента.

Шести пациентам из группы А (13,6%) и семи из группы В (16,4%) были выполнены повтор-

ные вмешательства на легком, у всех пациентов по результатам морфологического исследования верифицированы метастатические очаги в легких. Четырём пациентам было выполнено от 2 операций по поводу «рецидивного» процесса в легком. В случае повторных оперативных вмешательств у пациентов использовался один тип воздействия на легочную ткань (лазер или электрокоагулятор).

Медиана выживаемости составляет 8 мес у пациентов, не оперированных по поводу «рецидивных» метастазов, и 20 мес – в группе с повторными метастазэктомиями, однако приведенные данные не являются статистически достоверными по причине малой выборки и различного гистогенеза первичного очага ($p = 0,5$).

Таблица 4. Характеристика пациентов, оперированных по поводу «рецидивных» метастазов
Table 4. Characteristics of patients operated on for "relapsing" metastases

Первичный гистогенез опухоли	Количество удаленных очагов при метастазэктомии	Безрецидивная выживаемость, мес	Количество ре-операций	Продолжительность жизни после повторной операции, мес
Группа с применением Nd:YAG-лазера				
саркома	6	8	2	10
саркома	3	7	1	15
прямая кишка	1	16	1	16
саркома	7	4	1	19
саркома	9	10	3	20
саркома	2	12	4	42
Группа с применением электрокоагулятора				
саркома	3	9	1	9
саркома	1	27	2	11 жив
саркома	1	8	1	15 жив
прямая кишка	1	9	1	21 жив
голова и шея	4	22	1	26
почка	2	13	1	26 жив
саркома	6	2	1	32

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Растущие надежды на возможности хирургического вмешательства подтверждаются повышением показателей выживаемости при радикально выполненной операции, и при планировании лечения больных с метастатическим поражением легких необходимо рассматривать хирургию как вариант улучшения результатов лечения. Тем не менее, до сих пор не опубликованы данные рандомизированных исследований, достоверно подтверждающие увеличение выживаемости после проведенной метастазэктомии. Рандомизированное контролируемое испытание PulMiCC продолжает набор пациентов [9], но и после представления результатов мы можем не получить всех ответов на вопросы, касающиеся легочных метастазэктомий. Из-за отсутствия данных рандомизированных исследований выбор стратегии лечения пациента варьируется в различных центрах и базируется лишь на клиническом опыте. Основная цель данной работы состояла в оценке результатов легочных метастазэктомий с применением лазерного воздействия на легочную паренхиму в нашем учреждении. Исследование является ретроспективным

с индивидуальным решением о хирургическом лечении. Несмотря на 75 выполненных операций с применением лазерного воздействия и 76 в группе с электрокоагулятором, данного количества пока недостаточно для ответов с достаточной статистической достоверностью.

Важным аспектом изучения проблемы метастазэктомий является оценка результатов лечения больных с учетом гистотипа и проводимого системного лечения, это, в свою очередь, определяет необходимость продолжения исследований в более однородных когортах больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При изолированном метастатическом поражении легких хирургическое вмешательство необходимо рассматривать как один из основных компонентов лечения. Применение Nd:YAG-лазера является безопасным способом воздействия на легочную паренхиму, которому свойственен низкий риск развития послеоперационных осложнений. Использование данной хирургической технологии наиболее оправдано в случае множественного метастатического поражения легких.

Список литературы

1. Weinlechner J. Tumoren an der Brustwand und deren Behandlung. Resection der Rippenöffnung der Brusthöhle und partielle Entfernung der Lunge. Wien Med Wochenschr. 1882;32:589-591.
2. Vogl TJ, Eckert R, Naguib NN, Beeres M, Gruber-Rouh T, Nour-Eldin NA. Thermal Ablation of Colorectal Lung Metastases: Retrospective Comparison Among Laser-Induced Thermotherapy, Radiofrequency Ablation, and Microwave Ablation. Am J Roentgenol. 2016;207(6):1340-1349. DOI: 10.2214/AJR.15.14401
3. Petre EN, Jia X, Thornton RH, Sofocleous CT, Alago W, Kemeny NE, Solomon SB. Treatment of pulmonary colorectal metastases by radiofrequency ablation. Clin Colorectal Cancer. 2013 Mar;12(1):37-44. DOI:10.1016/j.clcc.2012.07.003
4. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Паршин В.Д., Пикин О.В. Современная идеология хирургического лечения метастатических опухолей легких. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2009;9:4-12.
5. Соколов В.В., Каприн, А.Д., Гейниц А.В., Лепехин Н.М.,

Присеко Ю.С. Особенности излучения современных лазеров для медико-биологических исследований. Лазерная медицина. 2014;18(1):42-53.

6. LoCicero J, Hartz RS, Frederiksen JW, Michaelis LL. New applications of the laser in pulmonary surgery: hemostasis and sealing of air leaks. Ann Thoracic Surg. 1985;40:546-550.
7. Rolle A, Pereszlenyi A. Laser resection of lung metastasis. Multimed Man Cardiothorac Surg. 2005 Jan 1; 2005(628):mmcts.2004.000570. DOI: 10.1510/mmcts.2004.000570
8. Rolle A, Pereszlenyi A, Koch R, Bis B, Baier B. Laser resection technique and results of multiple lung metastasectomies using a new 1,318 nm Nd:YAG laser system. Lasers Surg Med. 2006 Jan;38 (1):26-32. DOI: 10.1002/lsm.20259
9. Migliore M, Milošević M, Lees B, Treasure T, Di Maria G. Finding the evidence for pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: the PulMicc trial. Future Oncol. 2015;11(2 Suppl):15-18. DOI:10.2217/fon.14.207

References

1. Weinlechner J. Tumoren an der Brustwand und deren Behandlung. Resektion der Rippenöffnung der Brusthöhle und partielle Entfernung der Lunge. Wien Med Wochenschr. 1882;32:589-591.
2. Vogl TJ, Eckert R, Naguib NN, Beeres M, Gruber-Rouh T, Nour-Eldin NA. Thermal Ablation of Colorectal Lung Metastases: Retrospective Comparison Among Laser-Induced Thermotherapy, Radiofrequency Ablation, and Microwave Ablation. Am J Roentgenol. 2016;207(6):1340-1349. DOI: 10.2214/AJR.15.14401
3. Petre EN, Jia X, Thornton RH, Sofocleous CT, Alago W, Kemeny NE, Solomon SB. Treatment of pulmonary colorectal metastases by radiofrequency ablation. Clin Colorectal Cancer. 2013 Mar;12(1):37-44. DOI:10.1016/j.clcc.2012.07.003
4. Chissov VI, Trakhtenberg AKh, Parshin VD, Pikin OV. Surgical treatment of metastatic lung lesions: state of art. Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova (Journal Surgery named after N.I. Pirogov). 2009;9:4-12. (In Russian).
5. Sokolov VV, Kaprin AD, Geynits AV, Lepehin NM, Priseko YS. Peculiarities of light beam in modern lasers which are used for medico-biological researches. Laser Medicine. 2014;18(1):42-53. (In Russian).
6. LoCicero J, Hartz RS, Frederiksen JW, Michaelis LL. New applications of the laser in pulmonary surgery: hemostasis and sealing of air leaks. Ann Thoracic Surg. 1985;40:546-550.
7. Rolle A, Pereszlenyi A. Laser resection of lung metastasis. Multimed Man Cardiothorac Surg. 2005 Jan 1;2005(628):mmcts.2004.000570. DOI: 10.1510/mmcts.2004.000570
8. Rolle A, Pereszlenyi A, Koch R, Bis B, Baier B. Laser resection technique and results of multiple lung metastasectomies using a new 1,318 nm Nd:YAG laser system. Lasers Surg Med. 2006 Jan;38 (1):26-32. DOI: 10.1002/lsm.20259
9. Migliore M, Milošević M, Lees B, Treasure T, Di Maria G. Finding the evidence for pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: the PulMicc trial. Future Oncol. 2015;11(2 Suppl):15-18. DOI:10.2217/fon.14.207

Информация об авторах:

Рагулин Юрий Александрович, к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5352-9248>

Смоленов Евгений Игоревич, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>

Усачев Владимир Сергеевич, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4304-0139>

Information about authors:

Yuri A. Ragulin, MD, PhD, head of the department of radiation and surgical treatment of thoracic diseases, A Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5352-9248>

Evgeniy I. Smolenov, researcher of department of radiation and surgical treatment of thoracic diseases, A Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>

Vladimir S. Usachev, researcher of department of radiation and surgical treatment of thoracic diseases, A Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4304-0139>



АНТЕГРАДНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ПАПИЛЛОТОМИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ ВИДЕОХОЛЕДОХОСКОПИИ У БОЛЬНЫХ СО СТЕНОЗОМ БОЛЬШОГО ДУОДЕНАЛЬНОГО СОСОЧКА, ОСЛОЖНЕННЫМ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

Н.В.Левченко^{1,2}, В.В.Хрячков¹, Р.Р.Шавалиев^{1,2}, Д.П.Кислицин^{1,3}

¹ БУВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», 628011, Российская Федерация, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40

² БУ ХМАО-Югры «Няганская окружная больница», 628181, Российская Федерация, Нягань, ул. Загородных, д. 12

³ БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», 628012, Российская Федерация, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40

Резюме

Цель исследования. Провести анализ эффективности YAG:Ho-лазера при лапароскопическом лечении стеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК), осложненного механической желтухой.

Пациенты и методы. Работа основана на проспективном анализе 31 пациента, проходившего лечение в БУ ХМАО-Югры «Няганская окружная больница». Для выполнения антеградной лазерной папиллотомии использовали лазерную установку, оснащенную высокоэнергетическим YAG:Ho-лазером, эндовидеохирургические комплексы и фиброхоледохоскоп. Во время лапароскопической холецистэктомии выполнялись интраоперационная холедохоскопия и антеградная лазерная папиллотомия.

Результаты. Лазерная папиллотомия успешно произведена у 31 (100%) больного с доброкачественным стенозом БСДПК, из них у 15 пациентов (48,4%) стеноз БСДПК сочетался с холедохолитиазом, который в 9 (29,0%) случаях был выявлен интраоперационно. Для оптимального проведения холедохоскопии предложено направляющее устройство для холедохоскопа (патент РФ на полезную модель № 149055 от 12.05.2014).

Все оперативные вмешательства, включая литотрипсию, выполнены лапароскопически, показаний для конверсии не было.

Заключение. Полученные результаты показывают высокую эффективность применяемой методики, отсутствие осложнений и летальных исходов. Антеградная лазерная папиллотомия эффективна даже в тех ситуациях, когда эндоскопическая ретроградная папиллосфинктеротомия технически сложна или невыполнима.

Ключевые слова:

стеноз большого дуоденального сосочка, холедохоскопия, гольмиевый лазер, антеградная лазерная папиллотомия

Оформление ссылки для цитирования статьи

Левченко Н.В., Хрячков В.В., Шавалиев Р.Р., Кислицин Д.П. Антеградная лазерная папиллотомия под контролем видеохоледохоскопии у больных со стенозом большого дуоденального сосочка, осложненным механической желтухой. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(2): 19-25. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-2

Для корреспонденции

Шавалиев Рафаэль Рафикович, врач-хирург хирургического отделения №1 БУ ХМАО-Югры «Няганская окружная больница»
Адрес: 628181, Российская Федерация, Нягань, ул. Загородных, д. 12
E-mail: rshavaliy@mail.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Коллектив авторов выражает признательность администрации БУ ХМАО-Югры «Няганская окружная больница» в лице главного врача Догадина С.М. за всестороннюю поддержку в проведении исследования.

Статья поступила 16.01.2018 г., принята к печати 30.05.2018 г.

ANTEGRADE LASER PAPILOTOMY UNDER THE CONTROL OF VIDEO CHOLEDOCHOSCOPY IN PATIENTS WITH STENOSIS OF THE LARGE DUODENAL PAPILLA COMPLICATED WITH MECHANICAL JAUNDICE

N.V.Levchenko^{1,2}, V.V.Khryachkov¹, R.R.Shavaliyev^{1,2}, D.P.Kislitsin^{1,3}

¹ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, 40 Mira str., Khanty-Mansiysk 628011, Russian Federation

² The Nyagan District Hospital, 12 Zagorodnykh str., Nyagan' 628181, Russian Federation

³ District Clinical Hospital, 40 Kalinina str., Khanty-Mansiysk 628012, Russian Federation

Abstract

Purpose. To analyze the efficacy of the YAG:Ho laser in laparoscopic treatment of large duodenal papilla (LPA) stenosis complicated by mechanical jaundice.

Patients and methods. The work is based on a prospective analysis of 31 patients undergoing treatment in the KhMAO-Ugra BU "Nyagan District Hospital". To perform antegrade laser papillotomy, a laser setup equipped with high-energy YAG: Ho laser, endovideosurgical complexes and a fibrocholedochoscope was used. During laparoscopic cholecystectomy, intraoperative choledochoscopy and antegrade laser papillotomy were performed.

Results. Laser papillotomy was successfully performed in 31 (100%) patients with benign stenosis of LDP, among them in 15 patients (48.4%) the stenosis of LDP was combined with choledocholithiasis, which was detected intraoperatively in 9 (29.0%) cases. For optimal conduction of choledochoscopy, a guide device for a choledochoscope has been proposed (RF patent for utility model No. 149055 dated May 12, 2014).

All surgical interventions, including lithotripsy, were performed laparoscopically, there was no indication for conversion.

Conclusion. The received results show high efficiency of the applied technique, absence of complications and lethal outcomes. Antegrade laser papillotomy is effective even in those situations where endoscopic retrograde papillosphincterotomy is technically difficult or impracticable.

Keywords:

stenosis of the large duodenal papilla, choledochoscopy, holmium laser, antegrade laser papillotomy

For citation

Levchenko N.V., Khryachkov V.V., Shavaliyev R.R., Kislitsin D.P. Antegrade laser papillotomy under the control of video choledochoscopy in patients with stenosis of the large duodenal papilla complicated with mechanical jaundice. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(2): 19-25.

DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-2

For correspondence

Rafael' R. Shavaliyev, surgical doctor of the surgical Department №1, The Nyagan District Hospital

Address: 12 Zagorodnykh str., Nyagan' 628181, Russian Federation

E-mail: rshavaliyev@mail.ru

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Acknowledgement. The collective of authors expresses gratitude to administration of BU KhMAO-Ugra "Nyagansk district hospital" and personally to chief doctor Doganin S.M. for all-round support in conducting the study.

The article was received 16.01.2018, accepted for publication 30.05.2018

Одними из актуальных проблем абдоминальной хирургии остаются диагностика и лечение стеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК) [1–7]. Лечение стеноза БСДПК на настоящем этапе развития хирургии многовариантно. У каждого способа имеются как достоинства, так и недостатки, поэтому требуются рациональные тактические подходы и поиск новых технических решений для восстановления пассажа желчи. Для лечения стеноза БСДПК из малоинвазивных методик сегодня наиболее распространенной является эндоскопическая ретроградная папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) [8–14]. При выполнении ЭПСТ могут возникнуть сложности с позиционированием режущей струны папиллотомы в нужном направлении, а также существует возможность кровотечения из зоны папиллосфинктеротомии при недостаточной диатермокоагуляции. В свою очередь, избыточная диатермокоагуляция может стать причиной выраженного отека БСДПК и развития острого панкреатита. Недостаточная длина разреза способна привести к рестенозированию, в то время как избыточная – к перфорации двенадцатиперстной кишки (ДПК) [14, 15].

По литературным данным, распространенность осложнений после ЭПСТ составляет 1–13%. При этой процедуре частота панкреонекроза – 0,5–1,3%, частота перфорации задней стенки ДПК – 0,5%, летальность – 0,1–1% [5, 16–19]. Парафатериальные дивертикулы представляют сложности, а в некоторых случаях делают невозможным выполнение ЭПСТ.

Благодаря высокоэнергетическому лазерному излучению (ВЭЛИ) систему можно использовать для лечения широкого спектра урологических и хирургических заболеваний [20]. На сегодняшний день YAG:Ho-лазер является самым эффективным лазером для папиллотомии и дробления камней, а также самым эффективным инструментом для контактной лазерной литотрипсии, в сравнении и с контактной пневматической литотрипсией, и с контактной ультразвуковой литотрипсией. Благодаря заданным параметрам, энергия излучения YAG:Ho поглощается в воде и водосодержащих тканях, приводя к быстрому рассеиванию тепла. Удобство применения данного лазера заключается в том, что при излучении 2100 нм он может быть передан через кварцевые световоды, что дает возможность для эндоскопической хирургии.

Применяемые лазерные световоды 200 и 365 мкм могут быть проведены через каналы гибких эндоскопов (назофарингеальных, холедохифиброскопов и др.). Длительность импульса и мощность YAG:Ho-лазера обеспечивают отличную фрагмен-

тацию камней всех типов независимо от их состава. При использовании постоянного орошения ирригационной жидкости излучение YAG:Ho-лазера проникает в ткань лишь на глубину 0,4 мм и производит термическое повреждение ткани на расстоянии 0,5–1 мм, благодаря этому лазер может использоваться для высокоточного рассечения и коагуляции тканей. Еще одним преимуществом YAG: Ho-лазера является хорошая визуализация с тканью, т.к. при его использовании фактически не образуются пузырьки пара (в отличие от других лазерных излучений), что не нарушает визуализацию рабочей поверхности.

Цель исследования – улучшение результатов лечения больных со стенозом БСДПК, осложненным механической желтухой, путем разработки и внедрения интраоперационной антеградной лазерной папиллотомии (АЛПТ) во время лапароскопической интраоперационной холедохоскопии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положен анализ результатов лечения 31 пациента, находившегося на стационарном лечении в отделении общей хирургии БУ ХМАО-Югры «Няганская окружная больница» с 2010 по 2017 гг. со стенозом БСДПК, осложненным механической желтухой, которым была выполнена АЛПТ. Возраст пациентов варьировал от 25 до 79 лет.

Всем пациентам при госпитализации в стационар выполнялось клинично-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (билирубин с фракциями, глюкоза, общий белок, мочевины, креатинин), фиброэзофагогастродуоденоскопию с осмотром БСДПК и взятием биопсии при необходимости, УЗИ органов брюшной полости (печени, желчного пузыря, внепеченочных желчных протоков, поджелудочной железы), ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, консультацию терапевта. При наличии показаний проводились компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Назначался осмотр терапевта.

При УЗИ до операции признаки внутрипеченочной гипертензии были обнаружены у 11 (35,5%) больных, у 6 (19,3%) был выявлен холедохолитиаз. При дуоденоскопии у 3 (9,7%) пациентов найдены парапапиллярные дивертикулы ДПК. Сопутствующая патология была представлена заболеваниями сердечно-сосудистой системы (35,5%), описторхозом (16,1%) и ожирением различной степени (83,9%).

Интраоперационную холедохоскопию проводили всем больным с обоснованным подозрением или доказанным стенозом БСДПК, с холедохолитиазом, при наличии механической желтухи в момент операции или в анамнезе, с холангитом, с признаками расширения желчных протоков по данным УЗИ, при обнаружении расширенных протоков во время операции. Показанием к АЛПТ считали сужение просвета БСДПК менее 3 мм.

Для выполнения АЛПТ использовали эндовидеохирургические комплексы Stryker (США) и Karl Storz (Германия), фиброхоледохоскоп Karl Storz (Германия), а также лазерную установку Coherent (США), оснащенную высокоэнергетическим YAG:Ho-лазером.

Методика проведения операции состоит в следующем. Операционный доступ осуществляется из четырех разрезов передней брюшной стенки, через которые проводят троакары с оптической системой и инструментами, и полностью соответствует лапароскопической холецистэктомии. Для уменьшения влияния пневмоперитонеума на гемодинамику у пожилых пациентов или с сопутствующей субкомпенсированной сердечной патологией, операции выполняют при внутрибрюшном давлении не более 10 мм рт. ст. Для улучшения доступа к элементам гепатодуоденальной связки операционный стол наклоняют на 15–25 градусов влево, а его головной конец приподнимают на 15–25 градусов. Параумбиликальный троакар №1 (10 мм) используют для введения лапароскопа, при этом используется скошенная 30 градусная оптика. Эпигастральный троакар №2 (10 мм) используют для введения «рабочих» инструментов – диссектора, зажима, иглодержателя. Троакар №3 (5 мм) используют для введения «рабочих» инструментов – диссектора, зажима, холедохоскопа и дренажа холедоха. Холедохоскопия выполнялась холедохоскопом фирмы Karl Storz с внешним диаметром рабочей части 11,5 Fr (3,8 мм) (Германия). Троакар №4 (5 мм) используют для введения зажима, с помощью которого осуществляются тракция желчного пузыря и дренирование брюшной полости. Через один из троакаров и разрез стенки пузырного протока или стенки холедоха в просвет холедоха заводятся фиброхоледохоскоп.

Проводили лапароскопическую интраоперационную холангиоскопию. При этом оценивали размеры общего печеночного и общего желчного протоков, особенно его терминальный отдел. После получения данных о патологии внепеченочных желчных протоков принимали решение о дальнейшей тактике и объеме оперативного вмешательства.

При подтверждении стеноза БСДПК при холедохоскопии к БСДПК подводится гибкий лазерный световод по рабочему каналу фиброхоледохоскопа. Под визуальным контролем, используя высокоэнергетическое излучение YAG:Ho-лазера, выполняют папиллотомию. Процедура происходит в импульсном режиме с частотой 10–15 Гц и энергией 0,5–5,0 Дж.

После адекватной папиллотомии фиброхоледохоскоп беспрепятственно проникает в просвет ДПК. После папиллотомии и при литотрипсии выполняли контрольную холедохоскопию. При восстановлении адекватного пассажа желчи в ДПК и отсутствии признаков холангита пузырный проток клипировали и производили лапароскопическую холецистэктомию по стандартной методике. При наличии признаков холангита после удаления холедохоскопа устанавливали дренаж в просвет холедоха.

Для ушивания раны общего желчного протока использовали узловый викриловый шов. После проверки герметичности ушивания холедохотомического отверстия, путем введения в дренажную трубку физиологического раствора, производили холецистэктомию по стандартной методике. Операцию завершали дренированием подпеченочного пространства.

Мы отдаем предпочтение дренированию холедоха через пузырный проток. В случаях отключенного желчного пузыря и облитерации пузырного протока устанавливаем дренаж через холедохотомическое отверстие, которое ушивается до дренажа.

На основании полученного опыта нами предложено направляющее устройство для холедохоскопа (патент РФ на полезную модель №149055, приоритет от 12.05.2014, регистрация в Государственном реестре полезных моделей РФ от 21.11.2014), которое значительно облегчает проведение холедохоскопии [21].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лазерная папиллотомию успешно произведена у 31 (100%) больного со стенозом БСДПК, из них у 15 (48,4%) стеноз БСДПК сочетался с холедохолитиазом, который в 9 (29,0%) случаях был выявлен интраоперационно. Все оперативные вмешательства выполнены лапароскопически, показаний для конверсии не было.

У 3 пациентов мы столкнулись с расположением БСДПК в дивертикуле. Эффективность выполнения АЛПТ у больных с парафатериальными дивертикулами составила 100% (3 из 3 случаев). У 2 из них стеноз БСДПК сочетался с холедохолитиазом, обоим проведены АЛПТ и литотрипсия. Во всех случаях

достигнут желаемый результат. Летальных исходов не было. У 5 пациентов было отмечено осложнение – повышение уровня амилазы крови, которое удалось купировать консервативной терапией.

Одним из наиболее технически сложных этапов в процессе лазерной папиллотомии, как показал накопленный опыт, является проведение фиброхоледохоскопа через пузырный проток. Значительно усложняют выполнение этой манипуляции анатомические особенности пузырного протока, такие как протяженность, извитость хода, облитерация просвета и угол впадения в холедох. Необходима мобилизация пузырного протока. Когда его просвет сужен, непроходим для фиброхоледохоскопа, то в супрадуоденальном отделе холедоха выполняется холедохотомия. Необходимо учитывать, что длина разреза не должна превышать диаметр фиброхоледохоскопа.

В 7 из 31 наблюдения не удалось провести фиброхоледохоскоп через пузырный проток. В этих случаях он вводился через холедохотомическое отверстие. Дренажирование холедоха выполнялось через пузырный проток в 16 (51,6%) случаях, только одному пациенту (3,22%) было произведено дренирование холедоха через холедохотомическое отверстие.

Осложнений выполненных манипуляций и летальных исходов у больных после лапароскопических вмешательств не было.

При выполнении лапароскопических манипуляций в брюшной полости не исключается возможность повреждения наружной оболочки фиброхоледохоскопа. В некоторых случаях возникают трудности, которые обусловлены анатомическим

строением и пространственным расположением внепеченочных желчевыводящих путей и фиброхоледохоскопа. Они связаны с углом введения холедохоскопа, что приводит к перегибу или S-образному изгибу его гибкой части и затруднению управления им, а иногда – к его повреждению.

Таким образом, нами продемонстрировано техническое решение – лапароскопический способ лечения стеноза БСДПК с помощью YAG:Ho-лазера. Данная методика позволила во всех случаях выполнить адекватную папиллотомию лазерным световодом, проведенным через рабочий канал холедохоскопа, введенного в холедох через пузырный проток или холедохотомическое отверстие.

ВЫВОДЫ

Лапароскопическая лазерная папиллотомия при стенозе БСДПК под контролем фиброхоледохоскопа позволяет добиться одномоментного выполнения санации холедоха, папиллотомии, достичь малой травматичности операции, избежать повреждения терминального отдела холедоха за счет прицельного подведения лазерного излучения, сокращения периода реабилитации. АЛПТ эффективна даже в тех ситуациях, когда ЭПСТ невыполнима (пара- или интрадивертикулярное расположение БСДПК, выраженная деформация двенадцатиперстной кишки и др.).

Применение лазерных технологий в лапароскопическом лечении стеноза БСДПК позволяет расширить показания к их использованию и уменьшить частоту конверсий.

Список литературы

1. Андреев А.Л., Рыбин Е.П., Учваткин Е.Г., Филин А.С. и др. Комбинированная эндоскопическая хирургия желчнокаменной болезни, осложненной заболеваниями терминального отдела общего желчного протока. Вестник хирургии им. И.И.Грекова. 1997;156(3):30-4.
2. Ветшев П.С. Механическая желтуха: причины и диагностические подходы (лекция). Анналы хирургической гепатологии. 2011;16(3):50-7.
3. Гальперин Э.И., Ветшев П.С. Руководство по хирургии желчных путей. М.: Видар-М, 2009, 568 с.
4. Глебов К.Г., Котовский А.Е., Дюжева Т.Г. Критерии выбора конструкции эндопротеза для эндоскопического стентирования желчных протоков. Анналы хирургической гепатологии. 2014;19(2):55-65.
5. Пархисенко Ю.А., Жданов А.И., Пархисенко В.Ю., Калашник Р.С. Механическая желтуха: современные взгляды на проблему диагностики и хирургического лечения. Украинский журнал хірургії. 2013;3(22):202-14.
6. Catheline J-M, Turner R, Rizk N, Barrat C, Buenos P, Champault G. Evaluation of the biliary tree during laparoscopic cholecystectomy: laparoscopicultrasound versus intraoperative cholangiography: a prospective study of 150 cases. Surg Laparosc Endosc. 1998 Apr;8(2):85-91.
7. Golden WE, Cleves MA, Johnston JC. Laparoscopic cholecystectomy in the geriatric population. J Am Geriatr Soc. 1996 Nov;44(11):1380-3.
8. Ермолов А.С., Иванов П.А., Благовестнов Д.А., Демченко С.С., Новосел С.Н., Алмакаев Ф.Р. Тактика лечения острого холецистита, осложненного холедохолитиазом. Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. 2014;1:10-4.

9. Михайлулов С.В., Моисеенкова Е.В., Мисроков М.М. Особенности течения панкреонекроза на фоне камня большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014;24(6):29-35.
10. Парфенов И.П., Ярош А.Л., Сергеев О.С., Солошенко А.В., Карпачев А.А. Прогнозирование острого билиарного панкреатита при ущемленном конкременте большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Анналы хирургической гепатологии. 2010;15(2):87-91.
11. Славин Л.Е. Лапароскопическая холецистэктомия. Практическая медицина. 2010;41:30-5.
12. Старков Ю.Г., Стрекаловский В.П., Григорян Р.С., Ризаев К.С. и др. Антеградная папиллосфинктеротомия во время лапароскопической холецистэктомии. Анналы хирургической гепатологии. 2001;6(1):99-106.
13. Voitk A. Its outpatient cholecystectomy safe for the hingerri-selective patient. Surg Endosc. 1997 Dec;11(12):1147-9.
14. Wojtuń S, Gil J, Zyśko B. The use of endoscopic method in treatment of strictures of biliary tree. Pol Merkur Lekarski. 2007 May;22(131):477-81.
15. Бебуришвили А.Г., Мандриков В.В., Зюбина Е.Н., Туровец М.И. и др. Профилактика острого панкреатита при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах

у пациентов с высоким риском его развития. Эндоскопическая хирургия. 2014;20(1):69-70.

16. Красильников Д.М., Захарова А.В., Миргасимова Д.М., Нигматзянов Р.И. Комплексное лечение больных с механической желтухой. Практическая медицина. 2014;5(81):71-74.
17. Майстренко Н.А., Стукалов В.В. Холедохолитиаз. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2000. 285 с.
18. Шаповальянц С.Г., Ардасенов Т.Б., Фрейдович Д.А., Мыльников А.Г., Паньков А.Г., Будзинский С.А., Никонов А.А. Проблемы современной диагностики холедохолитиаза. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011;2:22-9.
19. Bagnato V. J. Laparoscopic choledohoscopy and choledoholotomy. Surg Laparosc Endosc. 1993 Jun;3(3):164-6.
20. Гейниц А.В., Максименков А.В., Саакян О.В., Яфаров А.Р. Желчнокаменная болезнь – современные возможности хирургического лечения (обзор литературы). Лазерная медицина. 2010;14(4):49-59.
21. Хрячков В.В., Левченко Н.В., Шавалиев Р.Р. Патент 149055 РФ. Направляющее устройство для холедохоскопа. 12.05.2014. URL: <http://poleznayamodel.ru/model/14/149055.html> (дата обращения 15.09.2016).

References

1. Andreev AL, Rybin EP, Uchvatkin EG, Filin AS, et al. Kombinirovannaya endoskopicheskaya khirurgiya zhelchnokamennoi bolezni, oslozhnennoi zabolevaniyami terminal'nogo otdela obshchego zhelchnogo protoka. Vestnik khirurgii imeni I.I.Grekova. 1997;156(3):30-4. (In Russian).
2. Vetshev RS. Bstructive jaundice: caused and diagnostic approaches (lecture). Annaly khirurgicheskoy gepatologii (Annals of Surgical Hepatology). 2011;16(3):50-7. (In Russian).
3. Gal'perin EI, Vetshev PS. Rukovodstvo po khirurgii zhelchnykh putei [Manual of surgery of the biliary tract]. Moscow: "Vidar-M" Publ., 2009, 568 p. (In Russian).
4. Glebov KG, Kotovskiy AE, Dyuzheva TG. Criteria for the Choice of Construction of Endoprosthesis for Endoscopic Biliary Stenting. Annaly khirurgicheskoy gepatologii (Annals of Surgical Hepatology). 2014;19(2):55-65. (In Russian).
5. Parkhisenko YuA, Zhdanov AI, Parkhisenko VYu, Kalashnik RS Obstructive Jaundice – Modern Views on the Problem of Diagnosis and Surgical Treatment. Ukrainian Journal of Surgery. 2013;3(22):202-14. (In Russian).
6. Catheline J-M, Turner R, Rizk N, Barrat C, Buenos P, Champault G. Evaluation of the biliary tree during laparoscopic cholecystectomy: laparoscopicultrasound versus intraoperative cholangiography: a prospective study of 150 cases. Surg Laparosc Endosc. 1998 Apr;8(2):85-91.

7. Golden WE, Cleves MA, Johnston JC. Laparoscopic cholecystectomy in the geriatric population. J Am Geriatr Soc. 1996 Nov;44(11):1380-3.
8. Ermolov AS, Ivanov PA, Blagovestnov DA, Demchenko SS, Novosel SN, Almakaev FR. Tactics of treatment of the acute cholecystitis complicated by choledocholithiasis. Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova (Journal Surgery named after N.I. Pirogov). 2014;1:10-4. (In Russian).
9. Mikhaylusov SV, Moiseyenkova YeV, Misrokov MM. Course of pancreatic necrosis on a background of major duodenal papilla stone. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2014;24(6):29-35. (In Russian).
10. Parfenov IP, Jarosh AL, Sergeev OS, Soloshenko AV, Karpachev AA. Forecasting of Acute Biliary Pancreatitis Development in Impacted Ampullary Stone. Annaly khirurgicheskoy gepatologii (Annals of Surgical Hepatology). 2010;15(2):87-91. (In Russian).
11. Slavin LE. Laparoscopic cholecystectomy. Practical Medicine. 2010;41:30-5. (In Russian).
12. Starkov YuG, Strekalovskii VP, Grigoryan PC, Rizaev KS, et al. Antegradnaya papillosfinkterotomiya vo vremya laparoskopicheskoi kholetsistektomii. Annaly khirurgicheskoy gepatologii (Annals of Surgical Hepatology). 2001;6(1):99-106. (In Russian).
13. Voitk A. Its outpatient cholecystectomy safe for the hingerri-selective patient. Surg Endosc. 1997 Dec;11(12):1147-9.

14. Wojtuń S, Gil J, Zyśko B. The use of endoscopic method in treatment of strictures of biliary tree. *Pol Merkur Lekarski*. 2007 May;22(131):477-81.
15. Beburishvili AG, Mandrikov VV, Zyubina EN, Turovets MI, et al. Profilaktika ostrogo pankreatita pri endoskopicheskikh transpapillyarnykh vmeshatel'stvakh u patsientov s vysokim riskom ego razvitiya. *Endoskopicheskaya khirurgiya (Endoscopic Surgery)*. 2014;20(1):69-70. (In Russian).
16. Krasilnikov DM, Zakharova AV, Mirgasimova DM, Nigmatzyanov RI. Comprehensive treatment of patients with obstructive jaundice. *Practical Medicine*. 2014;5(81):71-74. (In Russian).
17. Maistrenko N.A., Stukalov V.V. Kholedokholitiaz [Chole-docholithiasis]. St.Petersburg: "ELBI-SPb" Publ., 2000. 285 p. (In Russian).
18. Shapoval'yants SG, Ardasenov TB, Freydovich DA, Mylnikov AG, Pan'kov AG, Budzinsky SA, Nikonov AA. Problems of modern diagnostics of choledocholithiasis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2011;2:22-9. (In Russian).
19. Bagnato V. J. Laparoscopic choledohoscopy and choledoholi-totomy. *Surg Laparosc Endosc*. 1993 Jun;3(3):164-6.
20. Geynits AV, Maximenkov AV, Saakjan OV, Yafarov AR. Cholelithiasis - modern possibilities of surgical treatment (liter-ature review). *Laser Medicine*. 2010;14(4):49-59. (In Russian).
21. Khryachkov VV, Levchenko NV, Shavaliyev RR. 149055 patent of the Russian Federation. Guide device for the choledochoscope. 12.05.2014. URL: <http://poleznayamodel.ru/model/14/149055.html> (accessed 15.09.2016). (In Russian).

Информация об авторах:

Левченко Николай Владимирович, к.м.н., врач-хирург хирургического отделения №1 БУ ХМАО-Югры «Няганская окружная больница»

Хрячков Валерий Васильевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии БУВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»

Шавалиев Рафаэль Рафикович, врач-хирург хирургического отделения №1 БУ ХМАО-Югры «Няганская окружная больница»

Кислицин Дмитрий Петрович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной хирургии БУВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», заведующий хирургическим отделением №1 БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», главный внештатный хирург Департамента здравоохранения ХМАО-Югры Тюменская область

Information about authors:

Nikolai V. Levchenko, MD, PhD, surgical doctor of the surgical department №1, Nyagan District Hospital

Valerii V. Khryachkov, MD, PhD, DSc, professor of hospital surgery chair, Khanty-Mansiysk State Medical Academy

Rafael' R. Shavaliyev, surgical doctor of the surgical Department №1, The Nyagan District Hospital

Dmitrii P. Kisilitsin, MD, PhD, associate professor, head of the department of hospital surgery Khanty-Mansiysk State Medical Academy, head of the surgical department of District Clinical Hospital, chief freelance surgeon of the department of health KHAMAO-Yugra Tyumen region



ОПТИМАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛИКВИДАЦИИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ 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, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, 115478, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Цель исследования. Разработка и оценка эффективности обоснованных и безопасных методов паллиативных хирургических вмешательств при механической желтухе распространенного рака головки поджелудочной железы.

Пациенты и методы. В исследование включены 272 пациента с распространенным раком головки поджелудочной железы и осложнением этого процесса в виде механической желтухи, которым были выполнены различные объемы вмешательств по отведению желчи. Для выполнения желчной декомпрессии были использованы мини-инвазивные (141 больной) и лапаротомные вмешательства (131 больной).

Результаты. При мини-инвазивных методиках было значительно больше послеоперационных осложнений, чем при открытых операциях. Количество ранних осложнений после проведения открытых хирургических вмешательств по желчеотведению (9,2%) меньше, чем после мини-инвазивных (37,6%), причем эта разница определяется за счет осложнений, обусловленных выполненным вмешательством (4,6% по сравнению с 31,9%). Осложнения после хирургических вмешательств во всех случаях купировались консервативно, тогда как после мини-инвазивных вмешательств для ликвидации осложнений у 1,4% больных потребовалось выполнить повторные мини-инвазивные вмешательства.

Заключение. Анализ выживаемости в зависимости от конкретного способа желчной декомпрессии показал лучшие показатели общей 6-, 9-месячной и одногодичной выживаемости для всех видов открытых оперативных способов ликвидации механической желтухи по сравнению с мини-инвазивными методами.

Ключевые слова:

распространенный рак головки поджелудочной железы, паллиативные вмешательства по отведению желчи

Оформление ссылки для цитирования статьи

Геворкян Т.Г., Файнштейн И.А. Оптимальные методы ликвидации механической желтухи при распространенном раке головки поджелудочной железы. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(2): 26-35. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-3

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, д. 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, отделения рентгенохирургических методов лечения, отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, на базе которых были пролечены больные и достигнуты представленные результаты лечения.

Статья поступила 29.03.2018 г., принята к печати 30.05.2018 г.

OPTIMAL METHODS FOR ELIMINATION OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE WITH ADVANCED CANCER OF THE PANCREAS HEAD

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. Development and evaluation of the effectiveness of sound and safer methods of palliative surgery with obstructive jaundice advanced pancreatic head cancer.

Patients and methods. The study included 272 patients with advanced pancreatic head cancer and the complication of this process in the form of mechanical jaundice, which had various volumes of bile-excreting procedures. Minimally invasive (141 patients) and laparotomic interventions (131 patients) were used to perform biliary decompression.

Results. With mini-invasive techniques, there were significantly more postoperative complications than with open surgery. The number of early complications after open surgery for biliary excretion (9.2%) is less than after minimally invasive (37.6%), and this difference is determined by complications caused by the performed intervention (4.6% compared with 31.9%). Complications after surgical interventions in all cases were stopped conservatively, whereas after minimally invasive interventions, in order to eliminate complications, 1.4% of patients required repeated mini-invasive interventions.

Conclusion. Survival analysis according to the particular bile decompression method showed the best indicators of overall 6, 9-month and one-year survival rate for all types of open surgical methods eliminate jaundice compared with minimally invasive techniques.

Keywords:

common cancer of the pancreatic head, palliative intervention allotted bile

For citation

Gevorkyan T.G., Faynshteyn I.A. Optimal methods for elimination of obstructive jaundice with advanced cancer of the pancreas head. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(2): 26–35. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-3

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 29.03.2018, accepted for publication 30.05.2018

В настоящее время для паллиативного лечения рака головки поджелудочной железы (РГПЖ) применяют традиционные хирургические, мини-инвазивные методы, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [1–5].

Разные группы исследователей рекомендуют многообразные методы разрешения механической желтухи, в ряде исследований показаны преимущества и недостатки предложенных методов, но до сих пор не существует стандартного подхода к данной проблеме [6–10].

В периодической литературе значительное внимание уделяется применению и обоснованию преимуществ мини-инвазивных вмешательств (МИНВ) [11]. В то же время недостаточно освещены вопросы их сочетания с традиционными хирургическими вмешательствами [5, 8, 12] и определения четких показаний к выбору метода паллиативного вмешательства при дистальной механической желтухе опухолевого генеза [11].

Цель исследования – разработка и оценка эффективности обоснованных и безопасных методов паллиативных хирургических вмешательств при механической желтухе распространенного РГПЖ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 272 пациента с распространенным РГПЖ и осложнением этого процесса в виде механической желтухи (у 256), которым были выполнены различные объемы вмешательств по отведению желчи. Для выполнения желчной декомпрессии были использованы мини-инвазивные и лапаротомные вмешательства. При этом выполняли как наружное, так и внутреннее отведение желчи. Из них у 256 больных (94,1%) производили лечение на фоне развившейся механической желтухи, а у 16 (5,9%) – превентивно во время операций при попытке радикального вмешательства.

В группу I включен 141 пациент с синдромом механической желтухи при РГПЖ, которые подверглись лечению с применением мини-инвазивных вмешательств. Под этим термином мы понимаем комплекс мероприятий, направленных на устранение желчной гипертензии путем восстановления наружного или внутреннего желчеоттока без выполнения оперативного вмешательства лапаротомным или лапароскопическим доступом. К таким вмешательствам мы относили эндоскопические и чрескожные декомпрессионные методики.

Во II группу включен 131 больной с механической желтухой (МЖ), которым сразу же на первом этапе, по срочным показаниям, выполняли традиционные оперативные вмешательства без применения

мини-инвазивных методов декомпрессии желчных путей. Под термином «традиционное оперативное лечение» мы подразумеваем наложение билиодигестивных анастомозов, дренирование желчного пузыря или желчного протока, в основном, лапаротомным доступом.

Полученные данные были проанализированы по продолжительности и объему кровопотери после открытых хирургических вмешательств и мини-инвазивных методик, по осложнениям, по срокам пребывания в стационаре и выживаемости.

Наружное отведение желчи произведено у 94 больных (34,6%), внутреннее – у 178 больных (65,4%).

Мини-инвазивные способы желчной декомпрессии выполнены 141 больному (51,8%) I группы. Из них у 107 больных – как паллиативное вмешательство для ликвидации МЖ, а у 34 – с целью желчной декомпрессии перед планируемым радикальным вмешательством.

Показаниями служили следующие состояния:

- а) МЖ у операбельных больных по данным первичного обследования;
- б) неоперабельный опухолевый процесс.

1. Чрескожно-чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС) выполнена у 118 больных, из них у 71 выполнено наружное дренирование (26,1%), а у 47 – наружно-внутреннее дренирование (17,3%). ЧЧХС являлось технически простым малоинвазивным вмешательством для желчной декомпрессии. При длительной желтухе и холангите, как правило, ограничивались только наружным дренированием. В последующем после разгрузки желчеотводящих путей и купирования холангита производилось внутреннее дренирование при отсутствии врастания опухоли в общий желчный проток. При умеренной желтухе выполнялось одномоментное наружно-внутреннее дренирование.

2. Чрескожно-чреспеченочная холецистостомия (ЧЧХос) выполнена у 14 больных (5,1%). По сравнению с ЧЧХС технически проста в выполнении. Необходимым условием является функционирование пузырного протока (косвенно об этом говорило его расширение).

3. Ретроградная холангиостомия (РХС) выполнена у 9 больных (3,3%). Противопоказанием являлось врастание опухоли в общий желчный проток, определяемое при ретроградной холангиографии. При клинической картине холангита, для исключения попадания инфицированной желчи в желудочно-кишечный тракт, после установки стента проксимальный конец выводили трансназально.

Лапаротомные способы желчной декомпрессии выполнены 131 больному (48,2%).

Показаниями служили следующие состояния:

- а) МЖ, при которой возможности стационара не позволяли выполнять мини-инвазивные методы желчеотведения или радикальные операции у потенциально операбельных больных;
- б) превентивно у неоперабельных больных при попытке радикального вмешательства;
- в) технические ограничения для выполнения миниинвазивных методов желчной декомпрессии.

Противопоказаниями к открытым вмешательствам служили:

- а) тяжелая сопутствующая патология;
- б) осложнения основного заболевания (печеночная недостаточность, холангит, сепсис, метаболические нарушения).

Выполнены следующие оперативные вмешательства:

1. Холедоходуоденостомия (ХДС) выполнена 20 больным (7,4%), из них у 7 выполнена холецистэктомия.

2. Холедохоеюностомия (ХЕС) выполнена 31 больному (11,4%) из которых у 27 – с выполнением холецистэктомии. У 6 больных сформирован межкишечный анастомоз по Брауну, у 9 – по Ру и у 16 – другие способы формирования межкишечного соустья. ХЕС нами считался наиболее оптимальным видом соустья для внутреннего отведения желчи при нерезектабельном РГПЖ. Необходимым условием для его формирования был адекватный доступ к структурам ворот печени.

3. Холецистоеюностомия (ХолЕС) выполнена 71 больному (26,1%). Среди них у 46 межкишечный анастомоз сформирован по Брауну, у 3 – по Ру, а у 22 – нет информации об этом. Нами использовался этот метод в случаях, когда доступ к общему желчному протоку был прикрыт опухолевой инфильтрацией или состояние больного не позволяло выполнять ХЕС, которая является более сложной и продолжительной операцией. Однако необходимым условием для ХолЕС являлось функционирование пузырного протока, т.е. при дистальном блоке.

4. Открытое дренирование общего желчного протока (холедоха) по Керру (ОДХ) выполнено у 4 больных (1,5%), из них у 3 больных выполнена холецистэктомия. Использовалась при невозможности выполнять внутренние способы отведения желчи после лапаротомии.

5. Открытое дренирование желчного пузыря (ОДЖП) выполнено 5 больным (1,8%). Является наиболее простой операцией по сравнению с ОДХ и выполнялось при невозможности проведения последней.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продолжительность и объем кровопотери при хирургических вмешательствах

При выполнении открытых хирургических вмешательств по отведению желчи время операции колебалась от 70 до 190 мин, Ме = 140 (ИР = 110...160) мин, объем интраоперационной кровопотери колебался от 100 до 500 мл, Ме = 300 (ИР = 200...300) мл. В зависимости от конкретного вида вмешательства указанные параметры представлены в таблице 1.

Таблица 1. Средняя продолжительность и объем кровопотери при операциях по отведению желчи
Table 1. Average duration and volume of blood loss during bile diversion operations

Вид вмешательства	Продолжительность операции, медиана, в мин	Кровопотеря, медиана, в мл
ХДС	125 (ИР 80...170)	350 (ИР 300...400)
ХЕС	155 (ИР 120...165)	250 (ИР 100...300)
ХолЕС	130 (ИР 110...150)	300 (ИР 200...300)
Устранение МЖ	120 (ИР 110...150)	300 (ИР 100...300)
Устранение МЖ и ДН	150 (ИР 130...170)	300 (ИР 200...350)
Итого	150 (ИР 110...160)	300 (ИР 100...300)

При сравнительном анализе продолжительности и объема кровопотери, в зависимости от способа ликвидации МЖ, статистически значимой разницы не выявлено.

Время пребывания в стационаре после вмешательств по желчеотведению

Средние сроки пребывания в стационаре после вмешательств по желчеотведению после открытых операций составили $33,25 \pm 3,59$, а после мини-инвазивных – $18,8 \pm 3,27$ ($p < 0,008$) дней. В зависимости от вида вмешательства указанный показатель представлен в таблице 2.

Послеоперационные койко-дни после ХЕС статистически достоверно больше по сравнению с НЧХС, ХолЕС и ХДС. Данные статистически значимы, $p = 0,046$.

Анализ ранних и поздних операционных осложнений.

Послеоперационные осложнения в целом встречались у 123 больных (45,2%). Среди них были выделены две группы осложнений:

А) осложнения, обусловленные желчеотведением (ОЖ);

Б) осложнения, обусловленные прогрессированием (ОП).

Распределение осложнений в зависимости от метода желчной декомпрессии описаны в таблице 3.

Наибольшее количество осложнений в группе мини-инвазивных вмешательств составляли: миграция/закупорка стента (МДЖП – 35,71%) и холангиты (ЧЧХС – 20,34% и РХС – 22,22%), также холангиты были и при открытых хирургических вмешательствах, но только при ХДС – 15%, в остальных случаях такие осложнения отсутствовали. Достаточно высокий уровень механической желтухи на фоне прогрессирования в обеих группах: 28,57% – МДЖП (группа I) и 22,55% – ХолЕС, 20% – ОДЖП (группа II). Много осложнений и при открытом дренировании холедоха (группа II).

Госпитальные осложнения

В раннем послеоперационном периоде (госпитальный период) осложнения возникали у 65 больных (23,9%), которые представлены следующим образом.

а) Кровотечения у 17 больных.

– Гемобилия у 7 больных после ЧЧХС – 3 больных оперированы в объеме ХЕС, из них 1 умер от пост-

геморрагических осложнений, у 2 больных после эндоваскулярной эмболизации, у 1 – остановлено консервативно и 1 больной умер от постгеморрагической анемии.

– Кровотечение по причине разрыва капсулы печени у 5 больных после ЧЧХС – все они оперированы в экстренном порядке, в 1 случае удалось ушить повреждение капсулы и сохранить ЧЧХС, у 1 больного выполнена ХЕС и превентивно сформирована гастроэнтеростомия, в 3 случаях выполнена ХолЕС. После повторных вмешательств 3 из 5 больных умерли в стационаре по причине гнойно-хирургических и постгеморрагических осложнений.

– Кровотечение из двенадцатиперстной кишки, вызванное опухолевой инфильтрацией стенки у 5 больных, после ЧЧХС (3), ХЕС (1) и холедохогастростомии (1) – в 5 случаях купировано консервативно.

б) Гнойно-хирургические осложнения встречались у 15 больных: у 4 из них были выполнены лапаротомные способы желчеотведения, а у 12 – малоинвазивные. Среди них – у 8 больных пневмония или реактивный плеврит после ЧЧХС, 1 из которых умер, у 4 больных – поддиафрагмальный абсцесс после ЧЧХС (3) и РХС (1), у 2 больных послеоперационный панкреатит после формирования билиодигестивных анастомозов, у 1 больного абсцесс печени, который затем умер от сепсиса.

в) МЖ в ранних сроках появлялась у 12 больных после различных видов мини-инвазивных дренирований и была обусловлена выпадением дренажа у 4 больных, миграцией или закупоркой – у 8 больных. В 2 случаях из них (после мини-инвазивной и лапароскопической холецистостомии) потребовалось выполнение операции в объеме ХЕС.

г) Холангит непосредственно после желчной декомпрессии отмечался практически при всех наблюдениях, однако у 12 больных плохо купировался антибактериальной терапией – 11 больных после ЧЧХС и 1 больной после ХДС.

д) Осложнения, обусловленные прогрессированием основного заболевания, наблюдались у 9 больных, 5 из них умерли в сроках от 3 до 17 сут по причине полиорганной недостаточности (4) и тромбоэмболии легочной артерии (1), а у 4 из них наблюдались осложнения иного характера, не являющиеся принципиальными для данной работы.

Таблица 2. Среднее количество койко-дней после проведения желчеотведения
Table 2. Average number of bed days after bile removal

Вид вмешательства		Койко-день	P
1	Наружная ЧЧХС	15,2 ± 3,5	$P_{1-2} < 0,05$
2	Наружно-внутренняя ЧЧХС	17,8 ± 7,8	
3	РХС	10,0 ± 4,2	$P_{2-4} < 0,05$
4	ХЕС	45,4 ± 6,6	
5	ХолЕС	28,2 ± 4,1	$P_{2-5} < 0,05$
6	ХДС	21,0 ± 3,2	

Таблица 3. Осложнения после ликвидации механической желтухи
Table 3. Complications after the elimination of obstructive jaundice

Осложнения: госпитальные/постгоспитальные		Способ ликвидации механической желтухи (абс. число/%)							
		Мини-инвазивные			открытые хирургические				
		ЧЧХС	МДЖП	РХС	ХЕС	ХолЕС	ХДС	ОДЖП	ОДХ
	Не было	57	3	5	25	45	11	3	0
		48,31	21,43	55,56	80,65	63,38	55,00	60,00	0
Обусловленное желчеотведением	Миграция/закупорка стента	10	5	2	–	–	–	–	2
		8,48	35,71	22,22	–	–	–	–	50,00
	Гемобилия после стентирования	7	–	–	–	–	–	–	–
		5,93	–	–	–	–	–	–	–
	Разрыв печени после стентирования	5	–	–	–	–	–	–	–
		4,24	–	–	–	–	–	–	–
	Плеврит, пневмония	8	–	–	–	–	–	–	–
		6,78	–	–	–	–	–	–	–
	Холангит	24	1	2	–	–	3	–	–
		20,34	7,14	22,22	–	–	15,00	–	–
	Поддиафрагмальный абсцесс	2	1	–	–	–	–	–	1
		1,70	7,14	–	–	–	–	–	25,00
Обусловленное прогрессированием	Дуоденальное кровотечение из растущей опухоли	5	–	–	1	1	2	–	–
		4,24	–	–	3,23	1,41	10,00	–	–
	Печеночно-почечная недостаточность на фоне прогрессирования	3	–	–	1	1	–	1	–
		2,54	–	–	3,23	1,41	–	20,00	–
	Механическая желтуха на фоне прогрессирования	1	4	1	2	16	3	1	–
		0,85	28,57	11,11	6,45	22,55	15,00	20,00	–
	Дуоденальная непроходимость на фоне прогрессирования	6	1	–	2	5	2	–	2
		5,09	7,14	–	6,45	7,04	10,00	–	25,00
	Другие	4	–	–	1	4	–	–	–
		3,39	–	–	3,23	5,63	–	–	–
	Всего больных	118	14	9	31	71	20	5	4
		100	100	100	100	100	100	100	100
	Общее количество осложнений	78	12	5	7	27	10	2	5

Примечание: количество пациентов с осложнениями и процентное соотношение значительно выше из-за того, что у большинства больных было несколько осложнений.

Постгоспитальные поздние осложнения

Осложнения в позднем послеоперационном периоде после желчеотведения встречались у 82 больных (30,2%) и представлены следующим образом.

а) МЖ, обусловленная прогрессированием заболевания, – у 29 больных (9,4%) после хирургических методов желчеотведения: вследствие распространения опухоли на общий желчный проток, метастазирования в лимфоузлы ворот печени или смешанный генез из-за множественных метастазов в печень. В связи с этим повторно оперированы 24 больных, из которых 4 больным выполнена ХЕС, а 20 больным – мини-инвазивные методы желчеотведения. Остальные 5 больных не оперированы из-за тяжести состояния на фоне прогрессирования заболевания. После повторных вмешательств в стационаре 2 больных умерли из-за осложнений, обусловленных прогрессированием заболевания, и 1 больной умер из-за гнойно-хирургических осложнений после ЧЧХС.

б) Дуоденальная непроходимость, обусловленная прогрессированием заболевания, т.е. врастание опухоли в двенадцатиперстную кишку, возникла у 18 больных (6,6%). Из них у 7 больных после мини-инвазивных методов желчеотведения, у 11 – после хирургических методов. По этой причине

16 больных оперированы в объеме различных вариантов гастрозентеростомии, а неоперированными остались 2 больных из-за тяжести состояния. После повторного вмешательства умер 1 больной по причине осложнений, обусловленных прогрессированием заболевания.

в) Дуоденальное кровотечение из участка опухолевой инфильтрации возникало у 4 больных (1,5%) – у 3 купировано консервативно, 1 больной оперирован в объеме гастрозентеростомии.

г) МЖ, не связанная с прогрессированием, – у 8 больных (2,9%) после мини-инвазивных методов желчеотведения, из них у 6 больных произведена замена холангиостом, у 2 больных выполнена ХЕС.

д) Повторные эпизоды холангита отмечались у 20 больных (7,4%). Среди них – 18 больных после мини-инвазивных методов желчеотведения и 2 больных после ХДС. В 1 случае произведена переустановка холангиостомы.

е) В 3 случаях (1,1%) осложнения были обусловлены различными проявлениями прогрессирования заболевания, например, печеночной недостаточностью с МЖ смешанного генеза при метастатическом поражении печени. У одного из них диагностирована язвенная перфорация двенадцатиперстной кишки, произведена операция в объеме ушивания дефекта кишки.

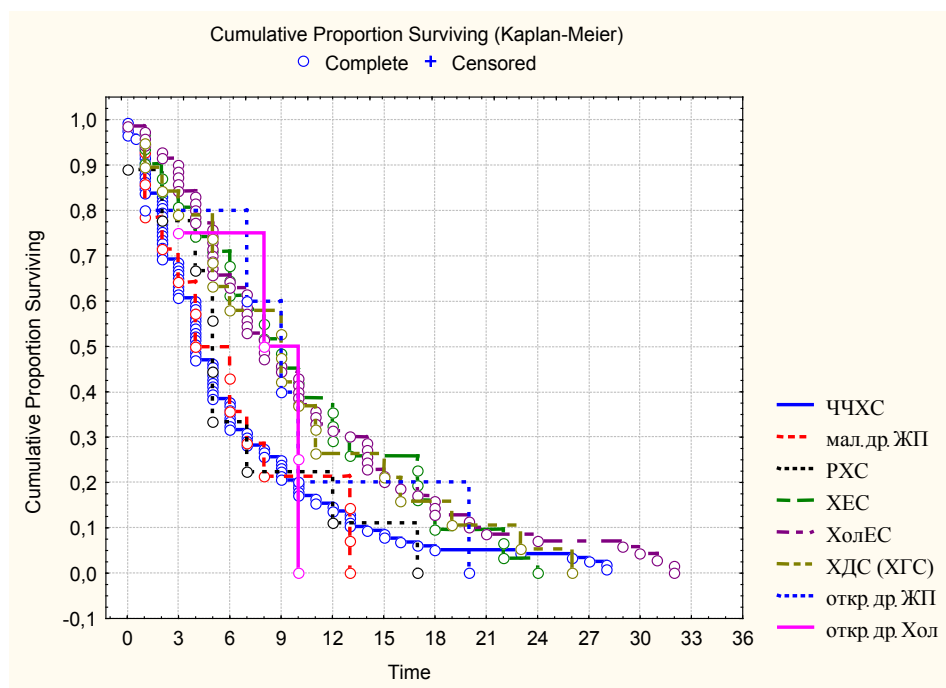


Рис. 1. Выживаемость в зависимости от конкретного способа ликвидации МЖ.

Fig. 1. Survival depending on the specific method of elimination of MJ.

Анализ отдаленных результатов по ликвидации МЖ.

Выживаемость в зависимости от вида вмешательства.

А) Анализ выживаемости в зависимости от конкретного способа желчной декомпрессии показал лучшие показатели общей 6-, 9-месячной и одно-годовой выживаемости для всех видов открытых

оперативных способов ликвидации МЖ по сравнению с малоинвазивными методами ($p < 0,01$). Указанные данные отражены на рисунках 1 и 2.

Б) Проведен анализ выживаемости для двух групп больных, у которых отведение желчи в первой группе выполнено внутрь (в двенадцатиперстную кишку), а во втором – наружу (рис. 3).

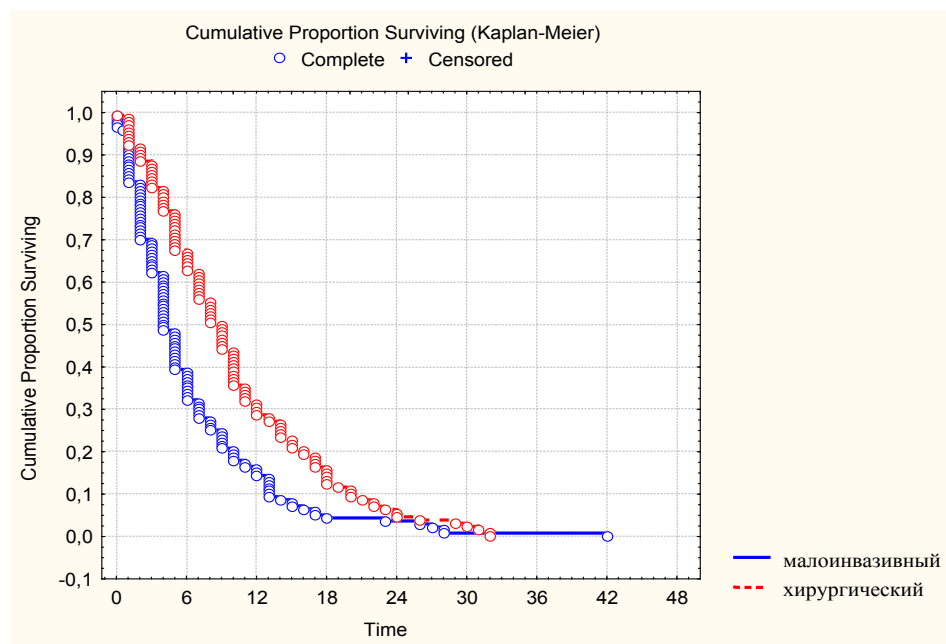


Рис. 2. Выживаемость в группах с малоинвазивным и открытым методом желчной декомпрессии.

Fig. 2. Survival in groups with minimally invasive and open bile decompression.

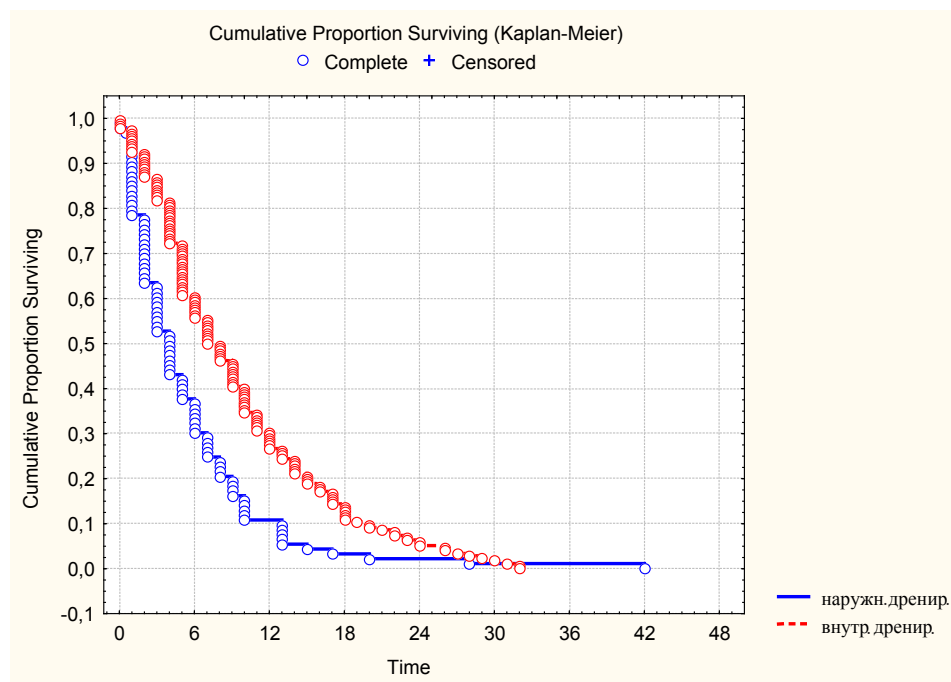


Рис. 3. Выживаемость в зависимости от желчеотведения (наружу-внутри).

Fig. 3. Survival depending on bile (outside-inside).

Полученные данные свидетельствуют о достоверно лучшей 6-, 9-, 12- и 18-месячной общей выживаемости в группе, где желчь дренировалась в двенадцатиперстную кишку ($p < 0,01$).

Таким образом, при сравнительном анализе продолжительности и объема кровопотери, в зависимости от мини-инвазивного или открытого способов ликвидации МЖ, статистически значимой разницы не выявлено. В то же время средние сроки пребывания в стационаре после вмешательств по желчеотведению после мини-инвазивных вмешательств по сравнению с открытыми статистически значительно меньше – в 1,7 раза. Послеоперационные койко-дни после наружно-внутренней ЧЧХС статистически достоверно больше по сравнению с наружной ЧЧХС, ХолЕС и ХЕС. При мини-инвазивных методиках было значительно больше послеоперационных осложнений, чем при открытых операциях. Количество ранних осложнений после проведения открытых хирургических вмешательств по желчеотведению (9,2%) меньше, чем после мини-инвазивных (37,6%), причем эта разница определяется за счет осложнений, обусловленных выполненным вмешательством (4,6% по сравнению с 31,9%). Осложнения после хирургических вмешательств во всех случаях купировались консервативно, тогда как после мини-инвазивных вмешательств для ликвидации осложнений у 1,4% больных потребовалось выполнить повторные мини-инвазивные вмешательства.

Анализ выживаемости в зависимости от конкретного способа желчной декомпрессии показал лучшие показатели общей 6-, 9-месячной и одногодичной выживаемости для всех видов открытых оперативных способов ликвидации МЖ по сравнению с малоинвазивными методами, при этом полу-

ченные данные свидетельствуют о достоверно лучшей 6-, 9-, 12- и 18-месячной общей выживаемости в группе, где желчь дренировалась в двенадцатиперстную кишку.

ВЫВОДЫ

1. Мини-инвазивные способы желчной компрессии выполняются в большинстве случаев при ликвидации МЖ, эти методы достаточно многообразны, возможность их сочетанного применения требует дифференцированного подхода к выбору оптимального метода в каждой конкретной клинической ситуации.

2. Наиболее эффективными методами желчной декомпрессии при открытых оперативных вмешательствах являются ХДС, ХЕС, использование которых свидетельствует о достоверно лучшей 6-, 9-, 12- и 18-месячной общей выживаемости в группах, где желчь дренировалась в двенадцатиперстную кишку, в отличие от ОДХ и ОДЖП, где желчь дренировалась наружу.

3. Летальность после мини-инвазивных и открытых паллиативных вмешательств при РГПЖ статистически достоверно не различаются, но ранние послеоперационные осложнения чаще возникали после мини-инвазивных операций – в 44,4%, против 16,7% – после открытых, а осложнения в отдаленные сроки развивались соответственно в 26,7% и 9%.

4. Анализ выживаемости в зависимости от конкретного способа желчной декомпрессии показал лучшие показатели общей 6-, 9-месячной и одногодичной выживаемости для всех видов открытых оперативных способов ликвидации МЖ по сравнению с мини-инвазивными методами.

Список литературы

1. Борисов А.Е., ред. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей. Т. 1. СПб., 2003.
2. Гальперин Э.И., Ветшев П.С. Чрескожные чреспеченочные вмешательства на желчных протоках. Руководство по хирургии желчных путей. М., 2006.
3. Жерлов Г.К., Карпович А.В., Зыков Д.В., Красноперов А.В., Демаков М.В. Арефлюксный гепатикоюноанастомоз при раке внепеченочных желчных протоков и головки поджелудочной железы. Хирургия. 2009;3:17-22.
4. Котельников А.Г., Патютко Ю.И., Трякин А.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных опухолей поджелудочной железы. М., 2014.

5. Kim EH, Kim HJ, Oh HC. The usefulness of percutaneous transhepatic cholangioscopy for identifying malignancies in distal common corrected. bile duct strictures. J Korean Med Sci. 2008 Aug;23(4):579-85. DOI: 10.3346/jkms.2008.23.4.579.
6. Асмарян А.Г., Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Елтышев Н.А., Кунда М.А. Сравнительная оценка различных методов декомпрессии желчных протоков при механической желтухе, вызванной опухолями панкреатобилиарной зоны, применяемых перед лучевой терапией. Вестник РНЦР МЗ РФ. 2013;13:42-9.
7. Земляной В.П., Непомнящая С.Л., Рыпкин А.К. Билиарная декомпрессия при механической желтухе опухолевого генеза. Практическая онкология. 2004;2(5):86-93.

8. Шевченко Ю.Л., Ветшев П.С., Стойко Ю.М., Левчук А.Л., Бардаков В.Г., Степанюк И.В. Хирургическая тактика при синдроме механической желтухи. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2009;4(1):10-3.
9. Lee S, Park J, Yoon W. Optimal biliary drainage for inoperable Klatskin's tumors based on Bismuth type. World J Gastroenterol. 2007 Aug 7;13(29):3948-55.
10. Mansfield SD, Sen G, Oppong K, Jacques BC, O'Suilleabhain CB, Manas DM, Charnley RM. Increase in serum bilirubin levels in obstructive jaundice secondary to pancreatic and periampullary

malignancy – implications for timing of resectional surgery and use of biliary drainage. HPB (Oxford). 2006;8(6):442-5. DOI: 10.1080/13651820600919860.

11. Барванян Г.М., Белоликов М.И., Камерзан П.В., Поселянинов А.С. Паллиативные желчеотводящие вмешательства при раке головки поджелудочной железы и периапулярной зоны. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2016;11(1):37-41.
12. Hwang SI, Kim HO, Son BH, Yoo CH, Kim H, Shin JH. Surgical palliation of unresectable pancreatic head cancer in elderly patients. World J Gastroenterol. 2009 Feb 28;15(8):978-82.

References

1. Borisov AE, ed. Rukovodstvo po khirurgii pecheni i zhelchevyvodyashchikh putei [Manual of surgery of the liver and biliary tract]. Vol. 1. St.Petersburg, 2003. (In Russian).
2. Gal'perin EI, Vetshev PS. Chreskozhnye chrespechenochnye vmeshatel'stva na zhelchnykh protokakh. Rukovodstvo po khirurgii zhelchnykh putei [Percutaneous transhepatic interventions on the bile ducts. Manual of surgery of the biliary tract]. Moscow, 2006. (In Russian).
3. Zherlov GK, Karpovich AV, Zykov DV, Krasnoperov AV, Demakov MV. Antireflux hepaticojejunostomy in treatment of cancer of the head of pancreas or extrahepatic bile-ducts. Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova (Journal Surgery named after N.I. Pirogov). 2009;3:17-22. (In Russian).
4. Kotel'nikov AG, Patyutko Yul, Tryakin AA. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic cancer. Moscow, 2014. (In Russian).
5. Kim EH, Kim HJ, Oh HC. The usefulness of percutaneous transhepatic cholangioscopy for identifying malignancies in distal common corrected. bile duct strictures. J Korean Med Sci. 2008 Aug;23(4):579-85. DOI: 10.3346/jkms.2008.23.4.579.
6. Asmaryan HG, Kharchenko VP, Chkhikvadze VD, Eltishev NA, Kunda MA. The comparative assessment of various methods of biliary decompression in obstructive jaundice caused by tumors of the pancreatobiliary zone, applied before radiation therapy. Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology

of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 2013;13:42-9. (In Russian).

7. Zemlyanoi VP, Nepomnyashchaya SL, Rypkin AK. Biliarnaya dekompressiya pri mekhanicheskoi zheltukhe opukholevogo geneza. Practical Oncology. 2004;2(5):86-93. (In Russian).
8. Shevchenko YuL, Vetshev PS, Stoyko JuM, Levchuk AL, Bardakov VG, Stepanjuk IV. Surgical approach in case of obstructive jaundice syndrome. Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. 2009;4(1):10-3. (In Russian).
9. Lee S, Park J, Yoon W. Optimal biliary drainage for inoperable Klatskin's tumors based on Bismuth type. World J Gastroenterol. 2007 Aug 7;13(29):3948-55.
10. Mansfield SD, Sen G, Oppong K, Jacques BC, O'Suilleabhain CB, Manas DM, Charnley RM. Increase in serum bilirubin levels in obstructive jaundice secondary to pancreatic and periampullary malignancy – implications for timing of resectional surgery and use of biliary drainage. HPB (Oxford). 2006;8(6):442-5. DOI: 10.1080/13651820600919860.
11. Barvanjan GM, Belolikov MI, Kamerzan PV, Poseljaninov AS. Choice of palliative biliary decompression method in low malignant obstructive jaundice. Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. 2016;11(1):37-41. (In Russian).
12. Hwang SI, Kim HO, Son BH, Yoo CH, Kim H, Shin JH. Surgical palliation of unresectable pancreatic head cancer in elderly patients. World J Gastroenterol. 2009 Feb 28;15(8):978-82.

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



РАКОВО-ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ АНТИГЕН В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЛЕЧЕБНОГО ПАТОМОРФОЗА ОПУХОЛИ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

Д.В.Ерыгин, Н.Г.Минаева, С.А.Иванов, Н.Ю.Двинских, Н.Ю.Новиков, Б.А.Бердов, А.А.Невольских, А.А.Карпов,
Ю.Ю.Михалева, И.А.Евтехов, Л.О.Петров

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»
Министерства здравоохранения РФ, 249031, Российская Федерация, Калужская область, Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10

Резюме

Цель исследования. Оценка прогностической значимости раково-эмбрионального антигена (РЭА) у больных раком прямой кишки и корреляции его исходного уровня со степенью лечебного патоморфоза после неоадъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ).

Материалы и методы. Проведена оценка информативности показателей РЭА у 179 больных раком прямой кишки (РПК), определяемого до и после предоперационной ХЛТ в суммарной очаговой дозе (СОД) 50 Гр.

Результаты. Анализ результатов, представленных в работе, показал, что у всех пациентов ХЛТ вызвала достоверно значимое снижение уровня РЭА (–71%) через 10 нед после ее окончания ($p < 0,001$). В ходе патоморфологического исследования после неоадъювантного лечения I степень патоморфоза опухоли зафиксирована у 4,5% больных, II – 38,5%, III – 45%, IV – 12% (степень патоморфоза не связана с клинической стадией и степенью дифференцировки РПК). Выявлено, что пациенты с III и IV степенью лечебного патоморфоза исходно имели уровень РЭА ниже, по сравнению с больными со степенью I–II. Клиническое прогрессирование заболевания диагностировано в 24% случаев (43/179). Отмечено, что у больных с IV степенью лечебного патоморфоза опухоли ни в одном случае не было выявлено рецидива РПК.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали, что проблема индивидуального прогнозирования эффективности комбинированного лечения РПК остается весьма актуальной, достаточно сложной и еще не совсем решенной. Однако можно полагать, что использование такого показателя как РЭА в мониторинге больных РПК после проведенного лечения может служить критерием чувствительности РПК к ХЛТ. Исходно низкий уровень антигена может рассматриваться как позитивный фактор ответной реакции опухоли на проводимое лечение и безрецидивную выживаемость больных местно-распространенным РПК.

Ключевые слова:

рак прямой кишки, раково-эмбриональный антиген, химиолучевая терапия, лечебный патоморфоз

Оформление ссылки для цитирования статьи

Ерыгин Д.В., Минаева Н.Г., Иванов С.А., Двинских Н.Ю., Новиков Н.Ю., Бердов Б.А., Невольских А.А., Карпов А.А., Михалева Ю.Ю., Евтехов И.А., Петров Л.О. Раково-эмбриональный антиген в прогнозировании лечебного патоморфоза опухоли после неоадъювантной химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(2): 36-47. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-4

Для корреспонденции

Ерыгин Дмитрий Валерьевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ
Адрес: 249031, Российская Федерация, Калужская область, Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10
E-mail: erigind@mail.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.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Наталье Сергеевне Сергеевой за помощь в работе над написанием статьи.

Статья поступила 22.03.2018 г., принята к печати 30.05.2018 г.

CANCER-EMBRYONIC ANTIGEN IN PREDICTING THERAPEUTIC TUMOR PATHOMORPHISM AFTER NEOADJUVANT CHEMORADIO THERAPY IN PATIENTS WITH RECTAL CANCER

D.V.Erygin, N.G.Minaeva, S.A.Ivanov, N.Yu.Dvinskikh, N.Yu.Novikov, B.A.Berdov, A.A.Nevolskikh, A.A.Karpov,
Yu.Yu.Mikhalev, I.A.Evtekhov, L.O.Petrov

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

The purpose of the study was to evaluate the prognostic significance of carcinoembryonic antigen in patients with rectal cancer and correlate its baseline with the degree of therapeutic pathomorphosis after neoadjuvant chemoradiotherapy.

Materials and methods. An estimate of the informative value of carcinoembryonic antigen (CEA) indices in 179 patients with colorectal cancer determined before and after preoperative chemoradiotherapy (CRT) in SOD 50 Gy.

Results. Analysis of the results presented in the study showed that in all patients, CRT caused a significant decrease in the level of CEA (–71%) 10 weeks after its end ($p < 0.001$). In the course of the pathomorphological study, after the neoadjuvant treatment, the first degree of tumor pathomorphosis was recorded in 4.5% of patients, II – 38.5%, III – 45%, IV – 12% (the degree of pathomorphosis is not related to the clinical stage and the degree of differentiation of colorectal cancer). It was revealed that patients with III and IV degrees of therapeutic pathomorphosis initially had a CEA level lower, in comparison with patients with grade I-II. Clinical progression of the disease is diagnosed in 24% of cases (43/179). It was noted that in patients with the IV degree of therapeutic pathomorphosis of the tumor, no recurrence of the rectal cancer was detected in either case.

Conclusion. The results of the study showed that the problem of individual prediction of the effectiveness of combined treatment of the rectal cancer remains very relevant, rather complicated and yet not completely solved. However, it can be assumed that the use of such an indicator as CEA in monitoring patients after the treatment, can serve as a criterion for the sensitivity of colorectal cancer to CRT. Initially low antigen level can be considered as a positive factor of tumor response to ongoing treatment and disease-free survival of patients with locally advanced rectal cancer.

Keywords:

rectal cancer, carcinoembryonic antigen, chemoradiotherapy, therapeutic pathomorphosis

For citation

Yerygin D.V., Minaeva N.G., Ivanov S.A., Dvinskikh N.Yu., Novikov N.Yu., Berdov B.A., Nevolskikh A.A., Karpov A.A., Mikhaleva Yu.YU., Evtekhov I.A., Petrov L.O. Cancer-embryonic antigen in predicting therapeutic tumor pathomorphosis after neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(2): 36-47. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-4

For correspondence

Dmitry V. Erygin, MD, PhD, leading researcher of the Department of radiation and surgical treatment of abdominal diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 10 Marshala Zhukova str., Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russian Federation
E-mail: erigind@mail.ru

Information about funding. This work was carried out within the framework 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.

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

Acknowledgement. The authors express their gratitude to Natalya Sergeevna Sergeeva for the help in writing the article.

The article was received 22.03.2018, accepted for publication 30.05.2018

Рак прямой кишки (РПК) за последние 10–20 лет неуклонно наращивает свое присутствие в структуре онкологических заболеваний Российской Федерации [1].

На сегодняшний день это одна из наиболее распространенных опухолей в мире, занимающая 4-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований [2]. 10–15% пациентов с впервые диагностированным РПК имеют прогностически значимое неблагоприятное местное и регионарное распространение опухоли [3, 4]. Местно-распространенный РПК – это ограниченная в подвижности или неподвижная опухоль с вовлечением или разрушением собственной фасции, без явных признаков отдаленного метастазирования [5]. Из-за встания опухоли в прилегающие ткани выполнение радикальной операции связано с высоким риском местного рецидива. Для максимально возможного снижения риска развития локального рецидива и отдаленного метастазирования пациентам с местно-распространенным РПК рекомендовано применение предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ) в составе комбинированного лечения [6, 7]. Предоперационная ХЛТ, по сравнению с послеоперационной ХЛТ, улучшает местный контроль за заболеванием и имеет преимущество в отношении токсичности [8, 9].

Ответ опухоли на неоадьювантную ХЛТ варьирует среди пациентов с местно-распространенным РПК. В среднем 40% пациентов имеют частичный ответ, 8–20% пациентов достигают полного ответа ко времени операции, 20% опухолей демонстрирует устойчивость к ХЛТ [10, 11]. Показано, что успешность ответа на ХЛТ связана с продолжительностью безрецидивной выживаемости [12]. В связи с этим необходимо прогнозировать ответ на неоадьювантную ХЛТ так, чтобы она была проведена тем пациентам, кто сможет достигнуть полного или частичного ответа, и не проводилась пациентам с устойчивостью к ней. В настоящий момент идет поиск прогностических клинических и биологических маркеров ответа на неоадьювантную терапию [13, 14].

В настоящее время наиболее широко используемым маркером при мониторинге пациентов с колоректальным раком (КРР) является раково-эмбриональный антиген (РЭА) [15]. Измерение предоперационного РЭА рекомендовано National Comprehensive Cancer Network и European group on tumor markers [15, 16]. Повышенное содержа-

ние опухолевого маркера в крови больных КРР до лечения сопряжено с плохим отдаленным прогнозом заболевания [17–19]. А снижение уровня антигена после радикальной операции связывают с улучшением безрецидивной и общей выживаемости больных [21–23]. Регулярное тестирование РЭА в послеоперационный период зарекомендовало себя как удобный маркер для детекции рецидива [24–26]. В нескольких исследованиях было показано, что снижение уровня антигена после неоадьювантного лечения при местно-распространенном РПК ассоциируется с улучшением безрецидивной и общей выживаемости больных [27–30]. Однако подобные исследования не проводились на пациентах с местно-распространенной формой РПК, проходящих лечение на территории РФ.

В настоящей работе был проведен анализ ассоциации уровня РЭА до и после ХЛТ с течением заболевания. При оценке снижения РЭА после операции также учитывалась степень лечебного патоморфоза в связи с тем, что на данный момент лечебный патоморфоз является золотым стандартом оценки ответа опухоли на неоадьювантную терапию [31]. Все это позволило уточнить связь показателей РЭА с отдаленными результатами лечения и прогнозом клинического течения РПК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с января 2003 г. по июль 2016 г. у 179 больных местно-распространенным РПК было проведено комбинированное лечение с исследованием уровня РЭА в сыворотке крови. Данная работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России за 2015–2016 гг. и первую половину 2017 г., промежуточные итоги выполнения которых нашли отражение в обобщающей публикации [32].

Критерии включения пациентов в данное исследование: морфологически подтвержденная аденокарцинома прямой кишки, локализация опухоли в нижне- и среднеампулярном отделе прямой кишки, проведение предоперационной ХЛТ.

Возраст пациентов колебался от 30 до 79 лет (медиана 60 лет). Большинство больных (108/179; 60%) – лица мужского пола. Клиническая характеристика больных РПК представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РПК
Table 1. Clinical characteristics of patients with RC

Критерии анализа	Количество больных	
	n = 179	%
Мужчины/женщины	108/71	
Средний возраст	59,3 ± 9,8	
Стадия II (cT ₃₋₄ N0M0)	20	10
Стадия III (cT ₃₋₄ N1-2M0)	137	77
Стадия IV (cT ₃₋₄ N1-2M1)	22	12
Аденокарцинома	165	92
Муцинозная аденокарцинома	14	8
Степень дифференцировки опухоли G1	43	24
Степень дифференцировки опухоли G2	122	68
Степень дифференцировки опухоли G3	14	8

Перед ХЛТ всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее в себя оценку распространенности первичного процесса: пальцевое ректальное исследование, ректоскопию, колоноскопию, рентгенографию грудной клетки, КТ грудной, брюшной полости и малого таза, МРТ малого таза. Определение концентрации РЭА в сыворотке крови больных проводилось на иммуноферментном анализаторе TOSOH AIA-21 с использованием наборов ST AIA-PACK CEA фирмы Tosoh Bioscience (Бельгия, Япония) до начала лечения и непосредственно перед операцией. Рекомендуемый производителем пороговый уровень РЭА – 5,4 нг/мл.

Для определения уровня статистической значимости выявленных различий количественных показателей были использованы методы математической статистики: при сравнении независимых групп использован непараметрический тест Манна-Уитни; для сравнения зависимых групп – критерий Вилкоксона. Статистически достоверными признавали различия между сравниваемыми величинами при уровне значимости $p < 0,05$.

Лучевая терапия

На первом этапе лечения всем больным проводилась конвенциональная лучевая терапия на область малого таза с применением четырехпольной методики облучения в положении больного лежа на животе. Использовалось оборудование с низкой энергией пучка (<8MeV). В зону 95%-ной изодозы включали первичную опухоль и основные лимфатические коллекторы: лимфатические узлы параректальной клетчатки, пресакральные лимфо-

узлы вдоль дистальной части общей подвздошной артерии и вдоль внутренней подвздошной артерии и лимфоузлы в средней части obturatorной ямки. Лучевая терапия проводилась методикой классического фракционирования дозы в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр ежедневно, пять дней в неделю, до суммарной очаговой дозы (СОД) 50 Гр.

Химиотерапия

Применялись три режима химиотерапии в сочетании с лучевой терапией: 5-фторурацил, капецитабин или оксалиплатина + капецитабин. 5-Фторурацил вводился в дозе 500 мг/м² в сутки, в виде длительной 120-часовой инфузии, и лейковорин 20 мг/м² болюсно пять раз в неделю, во время 1-й и 5-й недель лучевой терапии. Капецитабин вводили перорально в дозе 825 мг/м² 2 раза в день, в течение всего периода лучевой терапии. Химиотерапия в режиме CapOx: оксалиплатина 50 мг/м², внутривенно в 1, 8, 22, 29-й дни и капецитабин в дозе 825 мг/м² 2 раза в день с 1-го по 14-й и с 22-го по 33-й дни лучевой терапии.

Хирургическое лечение

Операция выполнялась через 6–10 нед после завершения предоперационной ХЛТ. Все операции были выполнены квалифицированными, опытными колоректальными хирургами. Объем операции заключался в высоком лигировании нижних брыжеечных сосудов, выполнении тотальной мезоректумэктомии с сохранением вегетативной нервной системы.

Всем пациентам с III стадией заболевания в последующем проводилась адъювантная химиотерапия.

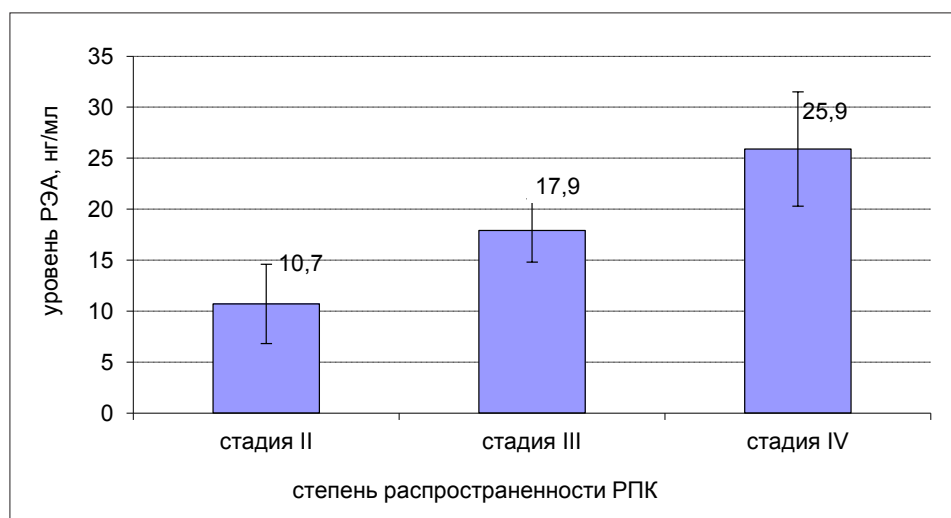


Рис. 1. Показатели РЭА в крови больных РПК до лечения с учетом степени распространенности опухоли.

Fig. 1. Indicators of CEA in the blood of patients with PC before treatment, taking into account the prevalence of the tumor.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уровень РЭА в крови больных до лечения составил $18,1 \pm 2,5$ нг/мл (медиана – 7,0 нг/мл). Выявлена прямая зависимость степени повышения РЭА от стадии РПК (рис. 1). При анализе исходного уровня РЭА выявлены (по критерию Манна–Уитни) статистически значимые различия ($p < 0,05$) между подгруппами с разной степенью распространенности опухоли.

Повышение маркера наблюдалось в 40%, 61% и 86% случаев у больных со стадией заболевания II, III, IV соответственно (табл. 2).

Через 6–10 нед после окончания предоперационной ХЛТ отмечено статистически значимое снижение РЭА (–71%) в общей группе больных до $5,3 \pm 0,56$ нг/мл (медиана 2,8 нг/мл), $p < 0,0001$ (рис. 2).

В ходе патоморфологического исследования после неoadъювантного лечения проведена оценка степени лечебного патоморфоза в опухоли по Г.А. Лавниковой (рис. 3).

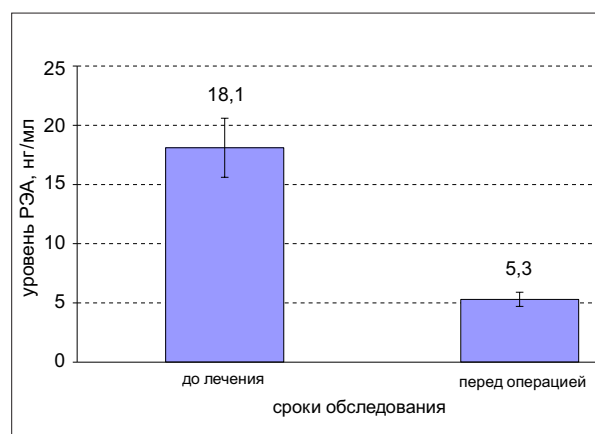


Рис. 2. Динамика изменения уровня РЭА в крови больных РПК общей группы после неoadъювантной ХЛТ.

Fig. 2. Dynamics of changes in the level of CEA in the blood of patients with RC of the general group after neoadjuvant CRT.

Таблица 2. Частота повышения РЭА в зависимости от клинической стадии РПК
Table 2. The frequency of increase in CEA depending on the clinical stage of the RC

Клиническая стадия РПК (сTNM)	РЭА > 5,4 нг/мл	
	n	%
Общая группа (сT ₃₋₄ N1-2M1), n = 179	111	62
Стадия II (сT ₃₋₄ N0M0), n = 20	8	40
Стадия III (сT ₃₋₄ N1-2M0), n = 137	84	61
Стадия IV (сT ₃₋₄ N1-2M1), n = 22	19	86

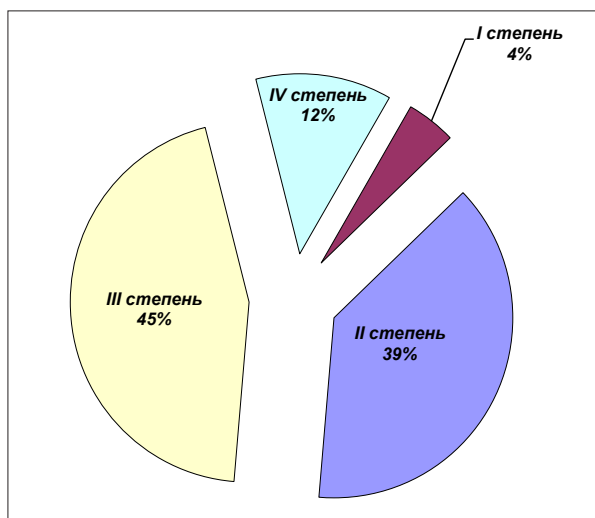


Рис. 3. Распределение больных РПК с учетом степени лечебного патоморфоза опухоли после неoadъювантной ХЛТ.

Fig. 3. Distribution of patients with RC, taking into account the degree of therapeutic pathomorphism of the tumor after neoadjuvant CRT.

В результате проведенного неoadъювантного лечения зафиксировано статистически значимое снижение показателей РЭА во всех подгруппах ($p < 0,01$), сгруппированных по степени патоморфоза опухоли (рис. 4).

Анализ данных, приведенных на этом рисунке, наглядно демонстрирует, что больные с более выраженной реакцией опухоли на лечебное воздействие (III–IV степень патоморфоза) исходно имели более низкий уровень РЭА по сравнению с пациентами, у которых зарегистрирован патоморфоз I–II степени. Различия статистически высоко значимы ($p = 0,0087$).

Статистически значимое снижение показателей РЭА во всех группах больных свидетельствует об эффективности ХЛТ и взаимосвязи исходного уровня РЭА и ответной реакции опухоли на проведенное лечение. Анализ показателей РЭА с учетом степени патоморфоза по критерию Манна–Уитни подтвердил это положение: у пациентов с IV степенью лечебного патоморфоза имелось более выраженное снижение уровня маркера по сравнению с больными со II и III степенью ($p = 0,005$ и $p = 0,002$ соответственно) (табл. 3).

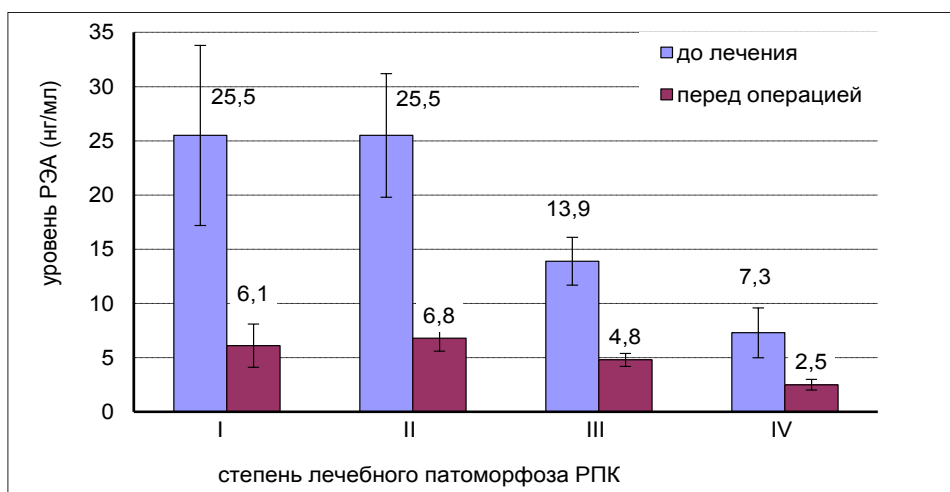


Рис. 4. Динамика изменений уровня РЭА в крови больных РПК после неoadъювантной терапии с учетом степени лечебного патоморфоза опухоли.

Fig. 4. Dynamics of changes in the level of CEA in the blood of patients with PKD after neoadjuvant therapy, taking into account the degree of therapeutic pathomorphism of the tumor.

Таблица 3. Показатели РЭА до и после ХЛТ в крови больных РПК в зависимости от степени лечебного патоморфоза опухоли
Table 3. Parameters of CEA before and after CRT in the blood of patients with RC, depending on the degree of therapeutic pathomorphism of the tumor

Уровень РЭА, нг/мл	Всего, $n = 179$ (100%)	Степень лечебного патоморфоза опухоли			
		I $n = 8$ (5%)	II $n = 69$ (39%)	III $n = 80$ (45%)	IV $n = 22$ (12%)
До лечения	$18,1 \pm 2,5$	$25,5 \pm 8,3$	$25,5 \pm 5,9$	$13,9 \pm 2,2$	$7,3 \pm 2,3$
Медиана	6,9	27,2	8,4	7,7	2,8
Перед операцией	$5,3 \pm 0,56$	$6,1 \pm 2,0$	$6,8 \pm 1,2$	$4,8 \pm 0,64$	$2,5 \pm 0,5$
Медиана	2,8	2,7	3,4	2,8	1,8
Критерий p Вилкоксона	$p < 0,0001$	$p = 0,015$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p = 0,003$

Нами был проведен анализ исходных показателей РЭА с учетом его референсных значений (5,4 нг/мл) в соответствии со стадией заболевания и степенью лечебного патоморфоза опухоли (табл. 4, 5).

Определено, что вероятность достичь значимой (III–IV) степени патоморфоза опухоли достоверно выше при исходно нормальных значениях РЭА. Среди пациентов с исходно повышенным уровнем РЭА, чем выше уровень РЭА, тем ниже вероятность развития III–IV степени патоморфоза.

Нами была проведена оценка степени лечебного патоморфоза опухоли с учетом стадии заболевания (табл. 6).

Выявлено, что вероятность достижения IV степени патоморфоза уменьшается с увеличением стадии опухолевого процесса. Соответственно, вероятность развития I–II степени патоморфоза возрастает со стадией заболевания. Третья степень лечебного патоморфоза в исследуемой группе встречается чаще всего, и вероятность ее развития не зависит от стадии опухолевого процесса.

Наиболее важным критерием эффективности лечения является частота локального и системного

прогрессирования заболевания, а также безрецидивная выживаемость пациентов (табл. 7).

Местные рецидивы были диагностированы у 5 пациентов (3%), рецидивы в сочетании с отдаленными метастазами – у 8 пациентов (4%), отдаленные метастазы – у 30 больных (17%). Особо следует отметить, что у больных с IV степенью лечебного патоморфоза ни в одном случае не было выявлено прогрессирования заболевания. При сравнении частоты метастазирования различия между группами с I и IV степенью патоморфоза статистически достоверны ($p < 0,05$).

Многофакторный анализ показал, что наиболее значимыми факторами негативного прогноза течения заболевания явились лишь метастатическое поражение лимфатических узлов до операции, 1–2-я степень лечебного патоморфоза и интраоперационная перфорация кишки (табл. 8).

Выявлено, что 5-летняя безрецидивная выживаемость радикально оперированных больных при I–II степени патоморфоза составила $41,6 \pm 12,0\%$, при III–IV – $66,8 \pm 7,5\%$ (метод Каплан–Мейера), $p = 0,025$.

Таблица 4. Распределение больных по стадии РПК и уровню РЭА до лечения
Table 4. Patients distribution at the stage of PTC and the level of CEA before treatment

Стадия	n	Доля случаев (в %)	
		РЭА – в норме	РЭА – повышен
II	20	60% (n = 12)	40% (n = 8)
III	137	38,7% (n = 53)	61,3% (n = 84)
IV	22	13,6% (n = 3)	86,4% (n = 17)

Таблица 5. Распределение больных по степени патоморфоза опухоли и уровню РЭА до лечения
Table 5. The distribution of patients by the degree of tumor pathomorphism and the level of CEA before treatment

Степень патоморфоза	Доля случаев (%)	
	РЭА – в норме	РЭА – повышен (в скобках РЭА ср)
I–II (n = 77)	28,6%	71,4% (34,44)
III (n = 80)	40%	60% (21,13)
IV (n = 22)	64%	36% (16,32)

Таблица 6. Распределение больных по стадии заболевания и степени патоморфоза опухоли
Table 6. Distribution of patients by stage of disease and degree of tumor pathomorphism

Стадия	Патоморфоз (%)		
	I–II	III	IV
II (n = 20)	25	55	20
III (n = 137)	44	44	12
IV (n = 22)	50	41	9

Таблица 7. Лечебный патоморфоз РПК и результаты лечения в динамике наблюдения
Table 7. Therapeutic pathomorphism of the RPC and the results of treatment in the dynamics of observation

Состояние пациентов	Степень лечебного патоморфоза				
	I n = 8 (%)	II n = 69 (%)	III n = 80 (%)	IV n = 22 (%)	Всего n = 179 (%)
Без прогрессирования	4 (50)	50 (72)	60 (75)	22 (100)	136 (76)
Метастазы	3 (38)	13 (19)	14 (18)	–*	30 (17)
Метастазы и рецидивы	–	4 (6)	4 (5)	–	8 (4)
Рецидивы	1 (12)	2 (3)	2 (2)	–	5 (3)

Таблица 8. Многофакторный анализ результатов лечения больных РПК
Table 8. Multifactor analysis of the results of treatment of patients with RC

Факторы негативного прогноза	p	OR	ДИ
Состояние регионарных лимфоузлов			
ypN-	0,026	2,254	1,104–4,601
ypN+			
Степень патоморфоза			
I–II ст.	0,039	2,142	1,039–4,415
III–IV ст.			
Интраоперационная перфорация кишки			
Да	0,003	4,003	1,785–8,978
Нет			

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На сегодняшний день предложено множество серологических маркеров (РЭА, СА19-9, СА242, ТИМР-1, suPAR, цитокератины, антитела к p53, плоидность ДНК, RAS-экспрессия и др.), определение которых в сыворотке крови занимает важное место в диагностике, оценке эффективности лечения и наблюдении больных РПК [19, 20]. Наиболее изученным и признанным всеми экспертными группами является РЭА, широко используемый для оценки распространенности опухолевого процесса, мониторинга и раннего выявления рецидива РПК.

Большинство исследований больных КРР были сосредоточены на определении прогностической важности РЭА в предоперационном периоде, где высокая концентрация антигена была связана с увеличением риска рецидива заболевания. В результате послеоперационный мониторинг РЭА стал важным диагностическим звеном в раннем выявлении возврата заболевания после радикальной операции и оценке ответа опухоли на химиотерапию у пациентов с метастатическим КРР [25, 28, 33].

В исследовании Park Y.A. в 2006 г. [34] было показано, что увеличение концентрации РЭА после радикального хирургического лечения в предоперационном и раннем послеоперационном периоде, как правило, свидетельствовало о вероятности достаточно быстрого системного прогрессирования заболевания и низкой выживаемости больных РПК.

В целом ряде исследований была изучена ценность показателя РЭА до и после неoadъювантной ХЛТ. При этом было показано, что он может выступать как в качестве показателя оценки ответа опухоли на лечебное воздействие, так и при построении прогноза результатов лечения [22, 23, 27, 28]. Несмотря на то что однофакторный анализ показал, что концентрация РЭА > 2,5 нг/мл до ХЛТ была связана с более низкой частотой регрессии опухоли и степенью выраженности лечебного патоморфоза, тем не менее, при многофакторном анализе эти данные не имели статистической значимости. Высокий уровень РЭА > 5,0 нг/мл до ХЛТ связывали с плохим ответом опухоли на предоперационную ХЛТ, предполагая, что данный пороговый уровень концентрации маркера может служить ценным клиническим показателем патологического ответа опухоли на неoadъювантную ХЛТ [21, 23, 27].

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с. Доступно по: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2016.pdf>

В нашем исследовании было установлено, что патоморфоз в опухоли после ХЛТ был наиболее выражен у больных с исходно низким уровнем РЭА (медиана 2,8 нг/мл). Наличие у пациентов до лечения повышенного уровня РЭА (медиана 8,4 нг/мл) связано со слабым ответом опухоли на неoadъювантное воздействие (различия статистически значимые, $p = 0,004$). Анализ динамики показателей РЭА не позволил нам проследить вероятностную связь полного клинического и патологического ответа опухоли на предоперационную ХЛТ при многофакторном анализе.

Следует отметить, что на сегодняшний день полная регрессия опухоли после неoadъювантного лечения является мощным прогностическим фактором, позитивно влияющим на безрецидивную выживаемость больных [27, 28, 29, 30]. В нашей работе ни в одном случае у больных с полной регрессией опухоли после радикальной операции не было зафиксировано прогрессирования заболевания. Проведенное нами исследование подтвердило прогностическую значимость полного патологического ответа после предоперационной химиолучевой терапии на непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Таким образом, достижение выраженного лечебного патоморфоза (III–IV степени) в процессе неoadъювантного лечебного воздействия на опухоль является важным фактором, влияющим на прогноз результатов комбинированного лечения больных РПК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Положительная динамика РЭА может служить критерием чувствительности РПК к ХЛТ, а исходно низкий уровень антигена – предиктор хорошего ответа опухоли на проведенное лечение. Показатель РЭА менее 2,8 нг/мл до ХЛТ может рассматриваться как позитивный фактор ответной реакции опухоли на проводимое лечение и безрецидивную выживаемость больных местно-распространенным РПК. Показатель РЭА более 8,4 нг/мл до ХЛТ может быть принят как независимый негативный прогностический фактор безрецидивной выживаемости больных местно-распространенным РПК после комбинированного лечения.

2. Cancer Today. M. Ervik, F. Lam, J. Ferlay, L. Mery, I. Soerjomataram, F. Bray. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2016. Available from: <http://gco.iarc.fr/today> [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00135-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00135-x)

3. Campos FG, Calijuri-Hamra MC, Imperiale AR, Kiss DR, Nahas SC, Cecconello I. Locally advanced colorectal cancer: results of surgical treatment and prognostic factors. *Arq Gastroenterol*. 2011 Oct-Dec;48(4):270-5.
4. Glimelius B. Which rectal cancers are locally advanced? *Oncology (Williston Park)*. 2012 Aug;26(8):743, 746, 751-2.
5. Бердов Б.А., Ерыгин Д.В., Невольских А.А. Местно-распространенный и прогностически неблагоприятный рак прямой кишки (определение понятий и методики лечения). Тезисы конференции «Современные аспекты диагностики и лечения колоректального рака», 2015, с. 36.
6. Ерыгин Д.В., Бердов Б.А., Невольских А.А., Титова Л.Н., Смирнова С.Г. Неоадьювантная химиолучевая терапия местно-распространенного рака прямой кишки. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2015;4(1):13-20. DOI: 10.17116/onkolog20154113-20
7. Rodel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, et al.; German Rectal Cancer Study Group. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug;16(8):979-89. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00159-X
8. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative Chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 1;30(16):1926-33. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.1836.
9. Lim SB, Choi HS, Jeong SY, Kim DY, Jung KH, Hong YS, et al. Optimal surgery time after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers. *Ann Surg*. 2008 Aug;248(2):243-51. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31817fc2a0.
10. Park JJ, You YN, Agarwal A, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Eng C, et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1770-6. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.7901
11. Daye D, Tanaka I, Jain R, Tai MC, Taguchi A. Predictive and prognostic molecular biomarkers for response to neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer. *Int J Mol Sci*. 2017 Mar 7;18(3). pii: E573. DOI: 10.3390/ijms18030573.
12. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, Hohenberger W, Beissbarth T, Hess C, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol*. 2014 May 20;32(15):1554-62. doi: 10.1200/JCO.2013.54.3769
13. Бердов Б.А., Невольских А.А., Неборак Ю.Т. Латеральный край резекции как фактор прогноза при раке прямой кишки. *Сибирский онкологический журнал*. 2010;5:5-10.
14. Lim SH, Chua W, Henderson C, Ng W, Shin JS, Chantrill L, et al. Predictive and prognostic biomarkers for neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Oct;96(1):67-80. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.05.003.
15. Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, Nicolini A, Kalousová M, Holubec L, Sturgeon C. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer*. 2014 Jun 1;134(11):2513-22. DOI: 10.1002/ijc.28384.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 2.2018. Fort Washington, PA: NCCN; 2018
17. Becerra AZ, Probst CP, Tejani MA, Aquina CT, González MG, Hensley BJ, et al. Evaluating the prognostic role of elevated preoperative carcinoembryonic antigen levels in colon cancer patients: results from the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol*. 2016 May;23(5):1554-61. DOI: 10.1245/s10434-015-5014-1.
18. Colloca G, Venturino A, Vitucci P. Pre-treatment carcinoembryonic antigen and outcome of patients with rectal cancer receiving neo-adjuvant chemo-radiation and surgical resection: a systematic review and meta-analysis. *Med Oncol*. 2017 Sep 7;34(10):177. DOI: 10.1007/s12032-017-1037-8.
19. Ryan JE, Warrier SK, Lynch AC, Ramsay RG, Phillips WA, Heriot AG. Predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2016 Mar;18(3):234-46. DOI: 10.1111/codi.13207.
20. Kim NK, Hur H. New perspectives on predictive biomarkers of tumor response and their clinical application in preoperative chemoradiation therapy for rectal cancer. *Yonsei Med J*. 2015 Nov;56(6):1461-77. DOI: 10.3349/ymj.2015.56.6.1461
21. Filiz AI, Sucullu I, Kurt Y, Karakas DO, Gulec B, Akin ML. Persistent high postoperative carcinoembryonic antigen in colorectal cancer patients--is it important? *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(4):287-94.
22. Jeong S, Nam TK, Jeong JU, Kim SH, Kim K, Jang HS, et al. Postoperative carcinoembryonic antigen level has a prognostic value for distant metastasis and survival in rectal cancer patients who receive preoperative chemoradiotherapy and curative surgery: a retrospective multi-institutional analysis. *Clin Exp Metastasis*. 2016 Dec;33(8):809-816. DOI: 10.1007/s10585-016-9818-6
23. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, Tufts L, Jimenez-Rodriguez R, Cercek A, et al. Association of preoperative and postoperative serum carcinoembryonic antigen and colon cancer outcome. *JAMA Oncol*. 2018 Mar 1;4(3):309-315. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.4420.
24. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, Korde L, Loprinzi CL, Minsky BD, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 10;31(35):4465-70. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.7442.
25. Verberne CJ, Zhan Z, van den Heuvel E, Grossmann I, Doorbos PM, Havenga K, et al. Intensified follow-up in colorectal cancer patients using frequent Carcino-Embryonic Antigen (CEA) measurements and CEA-triggered imaging: Results of the randomized "CEAwatCh" trial. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Sep;41(9):1188-96. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.06.008.
26. Shinkins B, Primrose JN, Pugh SA, Nicholson BD, Perera R, James T, Mant D. Serum carcinoembryonic antigen trends

for diagnosing colorectal cancer recurrence in the FACS randomized clinical trial. *Br J Surg.* 2018 May;105(6):658-662. DOI: 10.1002/bjs.10819.

27. Perez RO, São Julião GP, Habr-Gama A, Kiss D, Proscurshim I, Campos FG, et al. The role of carcinoembryonic antigen in predicting response and survival to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2009 Jun;52(6):1137-43. doi: 10.1007/DCR.0b013e31819ef76b.

28. Jang NY, Kang SB, Kim DW, Kim JH, Lee KW, Kim IA, Kim JS. The role of carcinoembryonic antigen after neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2011 Feb;54(2):245-52. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181fcee68.

29. Kim CW, Yu CS, Yang SS, Kim KH, Yoon YS, Yoon SN, et al. Clinical significance of pre-to post-chemoradiotherapy s-CEA reduction ratio in rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection. *Ann Surg Oncol.* 2011 Nov;18(12):3271-7. DOI: 10.1245/s10434-011-1740-1

30. Sung SY, Son SH, Kay CS, Lee YS. Prognosis can be predicted more accurately using pre-and postchemoradiotherapy carcinoembryonic antigen levels compared to only prechemoradiotherapy carcinoembryonic antigen level in locally advanced rectal cancer patients who received neoadjuvant chemora-

diotherapy. *Medicine (Baltimore).* 2016 Mar;95(10):e2965. DOI: 10.1097/MD.0000000000002965.

31. Ryan JE, Warrier SK, Lynch AC, Heriot AG. Assessing pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2015 Oct;17(10):849-61. DOI: 10.1111/codi.13081

32. 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

33. Wallin U, Rothenberger D, Lowry A, Luepker R, Mellgren A. CEA—a predictor for pathologic complete response after neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2013 Jul;56(7):859-68. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31828e5a72.

34. Park YA, Lee KY, Kim NK, Baik SH, Sohn SK, Cho CW. Prognostic effect of perioperative change of serum carcinoembryonic antigen level: a useful tool for detection of systemic recurrence in rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2006 May;13(5):645-50. DOI: 10.1245/ASO.2006.03.090

References

1. The state of cancer care in Russia in 2016. Edited by A.D.Kaprin, V.V.Starinskii, G.V.Petrova. Moscow, 2017, 236 p. Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2016.pdf> (In Russian).

2. Cancer Today. M. Ervik, F. Lam, J. Ferlay, L. Mery, I. Soerjomataram, F. Bray. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2016. Available from: <http://gco.iarc.fr/today> [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00135-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00135-x)

3. Campos FG, Calijuri-Hamra MC, Imperiale AR, Kiss DR, Nahas SC, Ceconello I. Locally advanced colorectal cancer: results of surgical treatment and prognostic factors. *Arq Gastroenterol.* 2011 Oct-Dec;48(4):270-5.

4. Glimelius B. Which rectal cancers are locally advanced? *Oncology (Williston Park).* 2012 Aug;26(8):743, 746, 751-2.

5. Berdov BA, Erygin DV, Nevolskih AA. Locally advanced and prognostically unfavorable colorectal cancer (definition of concepts and treatment methods). Proceedings of the conference “Modern aspects of the diagnosis and treatment of colorectal cancer”, 2015, p. 36. (In Russian).

6. Erygin DV, Berdov BA, Nevol'skikh AA, Titova LN, Smirnova SG. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gerzena (P.A. Herzen Journal of Oncology)* 2015;4(1):13-20. DOI: 10.17116/onkolog20154113-20

7. Rodel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, et al.; German Rectal Cancer Study Group. Oxaliplatin

added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Aug;16(8):979-89. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00159-X

8. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative Chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 1;30(16):1926-33. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.1836.

9. Lim SB, Choi HS, Jeong SY, Kim DY, Jung KH, Hong YS, et al. Optimal surgery time after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers. *Ann Surg.* 2008 Aug;248(2):243-51. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31817fc2a0.

10. Park IJ, You YN, Agarwal A, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Eng C, et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2012 May 20;30(15):1770-6. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.7901

11. Dayde D, Tanaka I, Jain R, Tai MC, Taguchi A. Predictive and prognostic molecular biomarkers for response to neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer. *Int J Mol Sci.* 2017 Mar 7;18(3). pii: E573. DOI: 10.3390/ijms18030573.

12. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, Hohenberger W, Beissbarth T, Hess C, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol.* 2014 May 20;32(15):1554-62. doi: 10.1200/JCO.2013.54.3769

13. Nevolskikh AA, Berdov BA, Neborak YuT, Silatyeva NK, Lantsov DS. Lateral resection margin as a prognostic factor in rectal cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2010;5:5-10. (In Russian).
14. Lim SH, Chua W, Henderson C, Ng W, Shin JS, Chantrill L, et al. Predictive and prognostic biomarkers for neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Oct;96(1):67-80. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.05.003.
15. Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, Nicolini A, Kalousova M, Holubec L, Sturgeon C. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer*. 2014 Jun 1;134(11):2513-22. DOI: 10.1002/ijc.28384.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 2.2018. Fort Washington, PA: NCCN; 2018
17. Becerra AZ, Probst CP, Tejani MA, Aquina CT, González MG, Hensley BJ, et al. Evaluating the prognostic role of elevated pre-operative carcinoembryonic antigen levels in colon cancer patients: results from the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol*. 2016 May;23(5):1554-61. DOI: 10.1245/s10434-015-5014-1.
18. Colloca G, Venturino A, Vitucci P. Pre-treatment carcinoembryonic antigen and outcome of patients with rectal cancer receiving neo-adjuvant chemo-radiation and surgical resection: a systematic review and meta-analysis. *Med Oncol*. 2017 Sep 7;34(10):177. DOI: 10.1007/s12032-017-1037-8.
19. Ryan JE, Warrier SK, Lynch AC, Ramsay RG, Phillips WA, Heriot AG. Predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2016 Mar;18(3):234-46. DOI: 10.1111/codi.13207.
20. Kim NK, Hur H. New perspectives on predictive biomarkers of tumor response and their clinical application in preoperative chemoradiation therapy for rectal cancer. *Yonsei Med J*. 2015 Nov;56(6):1461-77. DOI: 10.3349/ymj.2015.56.6.1461
21. Filiz AI, Sucullu I, Kurt Y, Karakas DO, Gulec B, Akin ML. Persistent high postoperative carcinoembryonic antigen in colorectal cancer patients—is it important? *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(4):287-94.
22. Jeong S, Nam TK, Jeong JU, Kim SH, Kim K, Jang HS, et al. Postoperative carcinoembryonic antigen level has a prognostic value for distant metastasis and survival in rectal cancer patients who receive preoperative chemoradiotherapy and curative surgery: a retrospective multi-institutional analysis. *Clin Exp Metastasis*. 2016 Dec;33(8):809-816. DOI: 10.1007/s10585-016-9818-6
23. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, Tufts L, Jimenez-Rodriguez R, Cercek A, et al. Association of preoperative and postoperative serum carcinoembryonic antigen and colon cancer outcome. *JAMA Oncol*. 2018 Mar 1;4(3):309-315. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.4420.
24. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, Korde L, Loprinzi CL, Minsky BD, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 10;31(35):4465-70. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.7442.
25. Verberne CJ, Zhan Z, van den Heuvel E, Grossmann I, Doorbos PM, Havenga K, et al. Intensified follow-up in colorectal cancer patients using frequent Carcino-Embryonic Antigen (CEA) measurements and CEA-triggered imaging: Results of the randomized "CEAwatch" trial. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Sep;41(9):1188-96. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.06.008.
26. Shinkins B, Primrose JN, Pugh SA, Nicholson BD, Perera R, James T, Mant D. Serum carcinoembryonic antigen trends for diagnosing colorectal cancer recurrence in the FACS randomized clinical trial. *Br J Surg*. 2018 May;105(6):658-662. DOI: 10.1002/bjs.10819.
27. Perez RO, São Julião GP, Habr-Gama A, Kiss D, Proscurshim I, Campos FG, et al. The role of carcinoembryonic antigen in predicting response and survival to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2009 Jun;52(6):1137-43. doi: 10.1007/DCR.0b013e31819ef76b.
28. Jang NY, Kang SB, Kim DW, Kim JH, Lee KW, Kim IA, Kim JS. The role of carcinoembryonic antigen after neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2011 Feb;54(2):245-52. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181fcee68.
29. Kim CW, Yu CS, Yang SS, Kim KH, Yoon YS, Yoon SN, et al. Clinical significance of pre-to post-chemoradiotherapy s-CEA reduction ratio in rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection. *Ann Surg Oncol*. 2011 Nov;18(12):3271-7. DOI: 10.1245/s10434-011-1740-1
30. Sung SY, Son SH, Kay CS, Lee YS. Prognosis can be predicted more accurately using pre-and postchemoradiotherapy carcinoembryonic antigen levels compared to only prechemoradiotherapy carcinoembryonic antigen level in locally advanced rectal cancer patients who received neoadjuvant chemoradiotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(10):e2965. DOI: 10.1097/MD.0000000000002965.
31. Ryan JE, Warrier SK, Lynch AC, Heriot AG. Assessing pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2015 Oct;17(10):849-61. DOI: 10.1111/codi.13081
32. 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
33. Wallin U, Rothenberger D, Lowry A, Luepker R, Mellgren A. CEA—a predictor for pathologic complete response after neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2013 Jul;56(7):859-68. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31828e5a72.
34. Park YA, Lee KY, Kim NK, Baik SH, Sohn SK, Cho CW. Prognostic effect of perioperative change of serum carcinoembryonic antigen level: a useful tool for detection of systemic recurrence in rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2006 May;13(5):645-50. DOI: 10.1245/ASO.2006.03.090

Информация об авторах:

Ерыгин Дмитрий Валерьевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ

Минаева Наталья Георгиевна, к.б.н., старший научный сотрудник отделения «in vitro» радионуклеидной диагностики Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ

Иванов Сергей Анатольевич, д.м.н., заместитель генерального директора по работе с филиалами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ

Двинских Нина Юрьевна, к.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ

Новиков Николай Юльевич, д.м.н., старший научный сотрудник патологоанатомического отделения Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ

Бердов Борис Александрович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ

Невольских Алексей Алексеевич, д.м.н., заместитель главного врача Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ

Карпов Александр Анатольевич, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ

Михалева Юлия Юрьевна, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ

Евтехов Илья Алексеевич, клинический ординатор отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ

Петров Леонид Олегович, к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ

Information about authors:

Dmitry V. Erygin, MD, PhD, leading researcher of the Department of radiation and surgical treatment of abdominal diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Natalia G. Minaeva, PhD, senior researcher of the "in vitro" 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

Sergey Ivanov, PhD, MD, DSc, Deputy General Director for work with branches, National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Nina Yu. Dvinskikh, MD, PhD, head of the pathology Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Nikolay Yu. Novikov, PhD, MD, DSc, senior researcher of the pathology Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Boris A. Berdov, PhD, MD, DSc, Professor, head of the Department of radiation and surgical treatment of diseases of the abdominal region, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Alexey A. Nevelskikh, MD, Deputy chief physician, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Alexander A. Karpov, researcher, Department of radiation and surgical treatment of abdominal diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Julia Yu. a. Mikhalev, researcher of the Department of radiation and surgical treatment of diseases of the abdominal region, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Ilya A. Evtekhov, clinical resident of the Department of radiation and surgical treatment of abdominal diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Leonid O. Petrov, MD, PhD, head of the Department of radiation and surgical treatment of abdominal diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation



ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ТЕСТОСТЕРОНА ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ НА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Е.А.Ефремов^{1,2}, С.Ю.Шеховцов¹, Д.С.Меринов^{1,2}, А.О.Бутов¹, Ю.В.Кастрикин¹, Т.И.Гараев²

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 105425, Российская Федерация, Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4

Резюме

На сегодняшний день проведены единичные исследования, в которых показано снижение уровня тестостерона у пациентов в результате урологических операций. Установлено, что низкий уровень тестостерона оказывает негативное влияние на соматическое и психическое состояние мужчин. Также выявлено, что низкий уровень тестостерона увеличивает вероятность развития послеоперационных осложнений.

Цель исследования. Изучение изменения уровня тестостерона при плазменной абляции предстательной железы. **Пациенты и методы.** Были обследованы 47 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, которым была выполнена плазменная абляция простаты. Все пациенты были разделены на 3 группы: I группа (14 человек) – пациенты с нормальным дооперационным уровнем общего тестостерона (выше 12 нмоль/л), IIА группа (17 человек) – пациенты с дооперационным дефицитом тестостерона, получавшие заместительную гормональную терапию (ЗГТ) за 2 нед до оперативного вмешательства и в течение всего срока послеоперационного наблюдения и IIБ группа (16 человек) – пациенты с дооперационным дефицитом тестостерона, не получавшие терапии. Всем больным, помимо стандартных общеклинических обследований, было проведено исследование крови на показатель ОТ (общего тестостерона), ЛГ (лютеинизирующего гормона), ГСПГ (глобулина, связывающего половые гормоны). Уровень свободного тестостерона рассчитывался по номограмме Вермюлена, также было проведено тестирование с помощью опросников AMS и МИЭФ-5.

Результаты. Снижение уровня ОТ в результате операции было отмечено у всех пациентов. Спустя месяц после операции ни в одной из групп не было зафиксировано возвращения значений ОТ к изначальному уровню. Однако в группе пациентов, которым проводилась ЗГТ, к 30-м суткам была отмечена нормализация уровня ОТ (12,1 нмоль/л и более).

Также была проведена оценка ранних и поздних послеоперационных осложнений во всех 3 группах. В группе пациентов с дефицитом тестостерона, не получавших ЗГТ, количество осложнений оказалось достоверно выше. В группе пациентов, получавших ЗГТ, было отмечено улучшение общего состояния и эректильной функции, подтвержденное результатами опросников AMS и МИЭФ-5.

Заключение. Выполнение плазменной абляции предстательной железы приводит к значительному снижению уровня тестостерона в крови. Выполнение такого рода операций на фоне ДТ (дефицита тестостерона) негативно сказывается на клиническом течении раннего послеоперационного периода, развитии осложнений и общем состоянии больного. Предоперационная диагностика и коррекция дефицита тестостерона являются важными составляющими, позволяющими минимизировать количество рисков и осложнений в результате хирургических вмешательств, а также улучшить качество жизни и ускорить послеоперационную реабилитацию пациентов.

Ключевые слова:

ТУР простаты, плазменная абляция простаты, гиперплазия предстательной железы, общий тестостерон, дефицит тестостерона, гипогонадизм, заместительная гормональная терапия

Оформление ссылки для цитирования статьи

Ефремов Е.А., Шеховцов С.Ю., Меринов Д.С., Бутов А.О., Кастрикин Ю.В., Гараев Т.И. Изменение уровня тестостерона при эндоскопических операциях на предстательной железе. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(2): 48-55. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-5

Для корреспонденции

Бутов Алексей Олегович, аспирант кафедры урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Адрес: 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, д. 1

E-mail: al_vasenov@mail.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 28.02.2018 г., принята к печати 30.05.2018 г

CHANGE IN TESTOSTERONE LEVELS IN ENDOSCOPIC OPERATIONS ON THE PROSTATE GLAND

E.A.Efremov^{1,2}, S.Yu.Shekhovtsov¹, D.S.Merinov^{1,2}, A.O.Butov¹, Yu.V.Kastrikin¹, T.I.Garaev²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

² N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology –

Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 51/4, 3rd Parkovaya str., Moscow, 105425, Russian Federation

Abstract

To date, there have been single studies showing a decrease in testosterone levels in patients as a result of urologic surgeries. It was found that a low level of testosterone has a negative impact on the physical and mental state of men. It was also found that a low level of testosterone increases the likelihood of postoperative complications.

Purpose. Study the changes in testosterone levels in prostate plasma ablation.

Patients and methods. 47 patients with benign prostatic hyperplasia who underwent plasma ablation of the prostate were examined. All patients were divided into 3 groups: Group I (14 patients) – patients with a normal preoperative level of testosterone (above 12 nmol/L), IIA group (17 patients) – patients with preoperative testosterone deficiency receiving HRT 2 weeks before surgery and during the entire period of postoperative follow-up and IIB group (16 patients) – patients with preoperative testosterone deficiency who did not receive therapy. In addition to standard general clinical examinations, all patients had a blood test for total testosterone, luteinizing hormone, sex hormone binding globulin. The level of free testosterone was calculated from the nomogram of Vermeulen, also testing was carried out using questionnaires AMS and IIEF-5.

Results. The decrease in the level of testosterone as a result of the operation was noted in all patients. A month after the operation, none of the groups recorded a return of testosterone values to the original level. However, in the group of patients undergoing HRT, normalization of the testosterone level (12.1 nmol/L and more) was noted by 30 days.

Also, early and late postoperative complications were assessed in all three groups. In the group of patients with testosterone deficiency who did not receive HRT, the number of complications was significantly higher.

In the group of patients receiving HRT, there was an improvement in the general condition and erectile function, confirmed by the results of the AMS and IIEF-5 questionnaires.

Conclusion. Performing plasma ablation of the prostate gland on a par with other methods of endoscopic surgery of the prostate gland leads to a significant decrease in the level of testosterone in the blood. Performing such operations against a background of testosterone deficiency adversely affects the clinical course of the early postoperative period, the development of complications and the general condition of the patient. Preoperative diagnosis and correction of testosterone deficiency is an important component that allows minimizing the number of risks and complications resulting from surgical interventions, as well as improving the quality of life and accelerating post-operative rehabilitation of patients.

Keywords:

TURP, plasma ablation of prostate, prostatic hyperplasia, testosterone, testosterone deficiency, hypogonadism, hormone replacement therapy

For citation

Efremov E.A., Shekhovtsov S.Yu., Merinov D.S., Butov A.O., Kastrikin Yu.V., Garaev T.I. Change in testosterone levels in endoscopic operations on the prostate gland. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(2): 48-55. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-5

For correspondence

Alexey O. Butov, graduate student of urology, andrology and oncurology department of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU)
Address: 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation
E-mail: al_vasenov@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 28.02.2018, accepted for publication 30.05.2018

Одним из актуальных вопросов современной урологии и андрологии является динамика изменений уровня тестостерона в зависимости от оперативных вмешательств. Как известно, тестостерон (ТС) является основным мужским половым гормоном, и нормальные концентрации крайне важны для адекватного функционирования мужского организма.

На сегодняшний день большинство медицинских сообществ развитых стран (Европейская ассоциация урологов, Канадский фонд мужского здоровья, Американское общество эндокринологов, Международное общество старения мужчин) придерживаются единого мнения о границе нормального уровня общего тестостерона (ОТ) и его дефиците. Нормой принято считать показатель общего тестостерона ОТ выше 12 нмоль/л, ниже – его дефицитом [1–8]. Дефицит тестостерона сопровождается рядом негативных явлений, таких как утрата либидо, уменьшение мышечной массы и мышечной силы, снижение плотности костной ткани, повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [9–11].

В литературе имеются единичные исследования изменения уровня ТС у пациентов, прооперированных по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

В диссертационной работе «Эректильная дисфункция у пациентов, перенесших трансуретральные эндоскопические оперативные вмешательства на предстательной железе по поводу доброкачественной гиперплазии» Е.А.Ефремовым в 2005 г. было отмечено, что при трансуретральной резекции предстательной железы и трансуретральной вапоризации предстательной железы отмечается значительное снижение уровня ОТ в крови [12].

В 2013 г. А.В.Сигаев и соавт. провели оценку изменения уровня ОТ при трансуретральных резекциях предстательной железы и его влияния на течение послеоперационного периода. В результате исследования было доказано, что ОТ снижается как у пациентов с исходно нормальным, так и сниженным уровнем ОТ. Возврат уровня ОТ к показателям, близким к исходным, отмечался примерно спустя месяц, однако у пациентов со сниженным дооперационным ОТ (ниже 12 нмоль/л) частота послеоперационных осложнений была в 2–3 раза выше, чем у пациентов с нормальными дооперационными значениями [13].

В 2016 г. А.Г.Мартов и соавт. оценили влияние биоплярной трансуретральной резекции на изменение уровня ТС у пациентов с возрастным андрогенным дефицитом. Для исследования были отобраны 60 пациентов с дефицитом ТС. Половина из них получали терапию препаратом ТС до операции и в течение 12 нед после. В результате было отмечено,

что в группе пациентов, получавших терапию препаратом ТС (I группа), количество осложнений в виде послеоперационного кровотечения было достоверно ниже и составило 3%, в группе больных без заместительной гормональной терапии (ЗГТ) (группа II) – 10%, развитие простатитов в I группе – 6%, во II – 13%. Также было отмечено улучшение качества жизни и эректильной функции, что было подтверждено опросниками AMS, МИЭФ-5 [14].

Цель данного исследования – изучение изменения уровня тестостерона при плазменной абляции предстательной железы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы 47 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, которым была выполнена плазменная абляция простаты. Всем больным были выполнены стандартные общеклинические, лабораторные исследования и функциональные обследования, необходимые для выполнения операции. Кроме того, всем больным было выполнено исследование ОТ, ЛГ (лютеинизирующего гормона) и ГСПГ (глобулина, связывающего половые гормоны) в крови иммуноферментным методом. Уровень ОТ, ЛГ и ГСПГ в крови оценивался за 2 нед и за 1 сут до операции и на 3, 10, 30-е сутки после выполнения оперативного вмешательства. Уровень свободного тестостерона (СТ) рассчитывался по номограмме Вермюлена. Также всем пациентам было проведено тестирование с помощью опросников AMS и МИЭФ-5.

Больные были разделены на 2 группы: в I группу (14 пациентов) вошли пациенты с уровнем ОТ крови более 12,1 нмоль/л, во II группу (33 пациента) – менее 12,1 нмоль/л.

Пациенты II группы были также разделены на 2 подгруппы: IIA и IIB. IIA подгруппе (17 пациентов) за 2 нед до оперативного вмешательства было проведено исследование уровня ОТ, ЛГ и ГСПГ, по результатам которого был диагностирован дефицит тестостерона (ДТ) и начата ЗГТ смесью эфиров тестостерона 1 раз в 10 дней, контроль уровня ОТ, ЛГ и ГСПГ был проведен за 1 сут до оперативного вмешательства. Во IIB подгруппу (16 пациентов) вошли пациенты с ДТ, не получавшие ЗГТ.

IIB подгруппа пациентов не получала терапии по следующим причинам: у 7 пациентов уровень ОТ находился в серой зоне и не было выявлено сильно выраженных симптомов по шкале AMS, 9 пациентов отказались от проведения терапии.

Всем пациентам была выполнена плазменная абляция предстательной железы.

Статистическая обработка проводилась по критерию Стьюдента с использованием программы SPSS Statistics 17.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Снижение уровня ОТ в результате плазменной абляции предстательной железы было отмечено у всех пациентов. Динамика изменений уровня ОТ представлена на рисунке 1. По результатам проведенных анализов было выявлено значительное снижение уровня ОТ у всех пациентов в раннем послеоперационном периоде. Причем снижение уровня ОТ продолжалось до 10-го дня. В I группе ОТ снизился на 19,05%, во IIA подгруппе – 35,01%, во IIB подгруппе – на 10,81%.

Максимальное снижение ОТ отмечено во IIA подгруппе, что, по всей видимости, обусловлено недостаточным временным периодом (2 нед до операции) для насыщения организма при ДТ.

Данные представлены на рисунке 1.

Повышение уровня ЛГ было отмечено у пациентов I и IIB групп. За время наблюдения в I группе уровень ЛГ вырос на 32,7%, во IIB – на 15,2%. У пациентов IIA группы было отмечено снижение уровня ЛГ на 42,3%, что объясняется ответом организма на ЗГТ.

Динамика изменений уровня ЛГ представлена на рисунке 2.

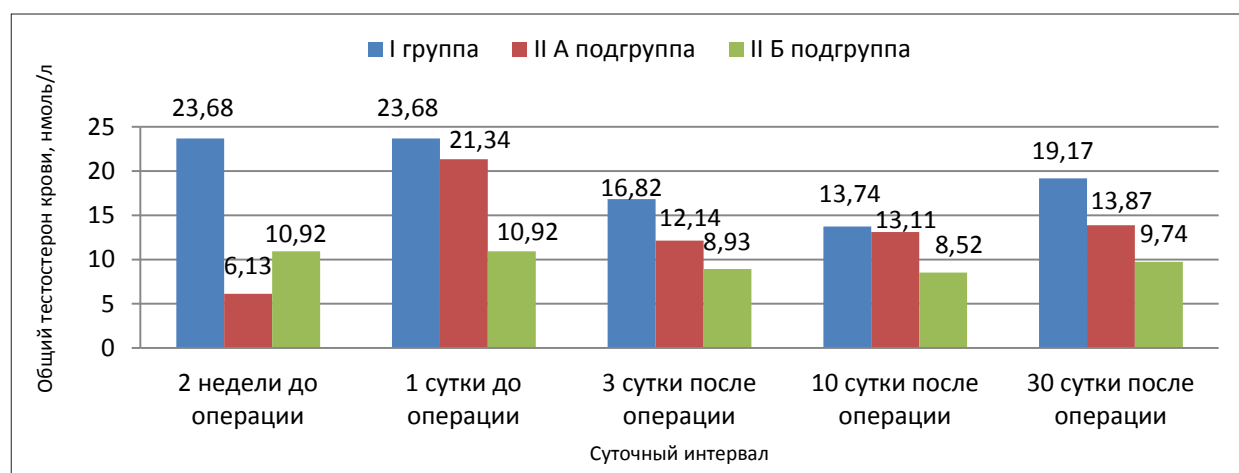


Рис. 1. Динамика изменений уровня общего тестостерона крови.

Fig. 1. Dynamics of changes in the level of total testosterone in blood.

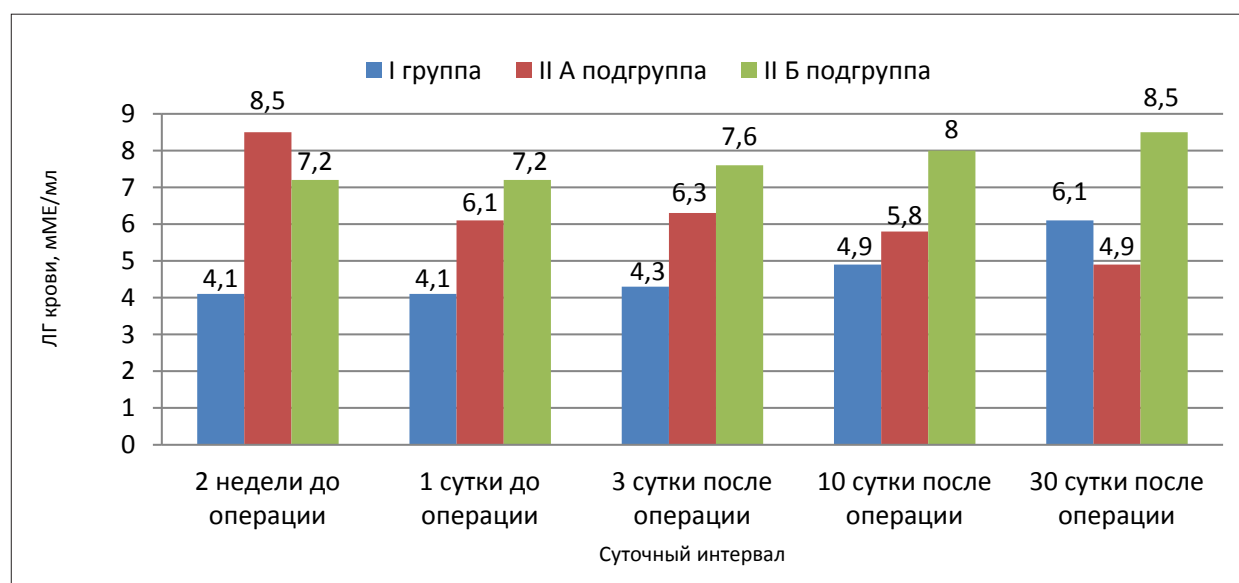


Рис. 2. Динамика изменений уровня ЛГ крови.

Fig. 2. Dynamics of changes in blood LH level.

При анализе уровня ГСПГ у пациентов всех групп достоверных различий обнаружено не было ($p > 0,05$).

Динамика изменений уровня ГСПГ представлена на рисунке 3.

Снижение уровня СТ ниже норы за время наблюдения было отмечено во всех группах, но в I и IIA к

30-м суткам был отмечен его подъем до нормальных значений (более 243 пмоль/л).

Динамика изменений уровня СТ представлена на рис. 4.

Спустя месяц после операции ни в одной из групп не было зафиксировано возвращения значений ТС к изначальному уровню.

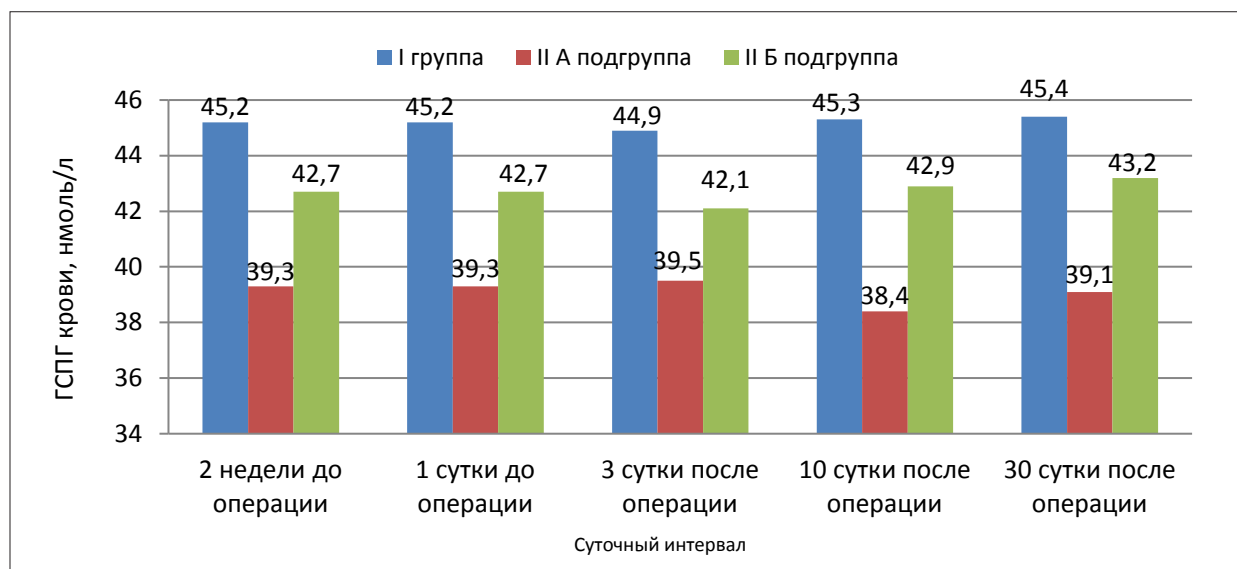


Рис. 3. Динамика изменений уровня ГСПГ крови.

Fig. 3. Dynamics of changes in the level of SHBG in blood.

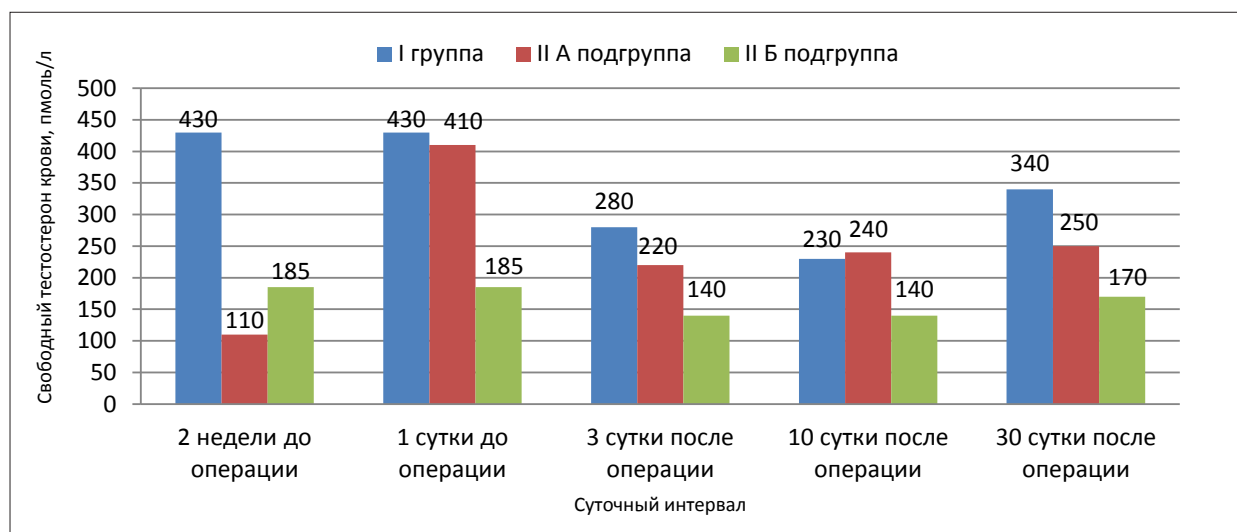


Рис. 4. Динамика изменений уровня свободного тестостерона крови.

Fig. 4. Dynamics of changes in the level of free testosterone in blood.

Однако в группе пациентов, которым проводилась ЗГТ, к 30-м суткам была отмечена нормализация уровня ТС (12,1 нмоль/л и более).

Таким образом, снижение уровня ОТ обусловлено снижением СТ в результате экзогенного воздействия на предстательную железу, в результате отмечается компенсаторное повышение уровня ЛГ. Уровень ГСПГ достоверно не изменяется ($p > 0,05$).

Также была проведена оценка ранних и поздних послеоперационных осложнений в данных группах. В I группе было обнаружено 2 (14,2%) случая кровотечения из зоны абляции с тампонадой мочевого пузыря, 1 (7,1%) случай задержки мочеиспускания при удалении уретрального катетера, 1 (7,1%) случай острого эпидидимоорхита, 2 (14,2%) случая сохранения стойкой ургентной симптоматики.

Во IIA подгруппе было зафиксировано 3 (17,6%) случая кровотечения из зоны операции с тампонадой мочевого пузыря, 1 (5,8%) случай задержки мочеиспускания при удалении уретрального катетера, 2 (11,7%) случая сохранения стойкой ургентной симптоматики (императивные позывы к мочеиспусканию).

Во IIB подгруппе было выявлено 4 (25%) случая кровотечения из зоны операции с тампонадой мочевого пузыря, 3 (18,7%) случая задержки мочеиспускания при удалении уретрального катетера,

1 (6,2%) случай острого пиелонефрита, 1 (6,2%) случай острого эпидидимоорхита, 2 (12,5%) случая сохранения стойкой ургентной симптоматики (императивные позывы к мочеиспусканию), 2 (12,5%) случая клинических проявлений инфравезикальной обструкции.

Таким образом, в I группе было 6 осложнений (42,8%), во IIA подгруппе – 6 (35,2%), во IIB – 13 (81,2%), что указывает на важную роль нормального дооперационного уровня ОТ (к моменту оперативного вмешательства уровни ОТ в I и IIA группах были приблизительно одинаковы).

При оценке качества жизни и эректильной функции было выявлено достоверное различие у пациентов IIA подгруппы. Так, суммарный балл по шкале AMS у пациентов до начала терапии и проведения оперативного вмешательства составлял $52,64 \pm 2,78$ балла, а к моменту 30-х суток – $34,88 \pm 2,52$ балла ($p < 0,01$). Также пациенты, получавшие терапию препаратами ТС, отметили улучшение качества эректильной функции, что подтверждалось при сравнении результатов опросника МИЭФ-5: $13,52 \pm 1,62$ баллов до начала терапии и $18,82 \pm 1,13$ ($p < 0,01$) после.

Данные всех групп пациентов по результатам опросников AMS и МИЭФ-5 представлены в таблице.

Таблица. Оценка качества жизни и эректильной дисфункции у пациентов
Table. Assessment of quality of life and erectile dysfunction in patients

	I гр. до операции	I гр. после операции	IIA гр. до операции	IIA гр. после операции	IIB гр. до операции	IIB гр. после операции
AMS	$32,42 \pm 1,78$	$32,5 \pm 1,01$	$52,64 \pm 2,78^*$	$34,88 \pm 2,52^*$	$54,68 \pm 2,33$	$54,06 \pm 2,2$
МИЭФ-5	$21,28 \pm 1,13$	$20,71 \pm 0,91$	$13,52 \pm 1,62^*$	$18,82 \pm 1,13^*$	$15,12 \pm 1,5$	$15,06 \pm 1,06$

*Статистически достоверные различия до и после операции, $p < 0,01$.

ВЫВОДЫ

Выполнение плазменной абляции предстательной железы приводит к значительному снижению уровня ТС в крови. Выполнение такого рода операций на фоне ДТ негативно сказывается на клиническом течении раннего послеоперационного

периода, развитии осложнений и общем состоянии больного. Предоперационная диагностика и коррекция ДТ являются важными составляющими, позволяющими минимизировать количество рисков и осложнений в результате хирургических вмешательств, а также улучшить качество жизни и ускорить послеоперационную реабилитацию пациентов.

Список литературы

1. Коган М.И., Воробьев С.В., Хрипун И.А., Белоусов И.И., Ибишев Х.С. Тестостерон: от сексуальности к метаболическому контролю. Ростов-на-Дону: Феникс, 2017, 239 с.
2. Nguyen CP, Hirsch MS, Moeny D, Kaul S, Mohamoud M, Joffe HV. Testosterone and "Age-Related Hypogonadism" — FDA Concerns. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):689-91. DOI: 10.1056/NEJMp1506632
3. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S, Punab M. EAU 2015 guidelines on male hypogonadism. *European Association of Urology*; 2015. ISBN 978-90-79754-83-0. Available from: http://uroweb.org/wp-content/uploads/18-Male-Hypogonadism_LR1.pdf
4. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;95(6):2536-59. DOI: 10.1210/jc.2009-2354
5. Rosner W, Vesper H; Endocrine Society; American Association for Clinical Chemistry; American Association of Clinical Endocrinologists; Androgen Excess/PCOS Society, et al. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Oct;95(10):4542-8. DOI: 10.1210/jc.2010-1314
6. Yeap BB, Grossmann M, McLachlan RI, Handelsman DJ, Wittert GA, Conway AJ, et al. Endocrine Society of Australia position statement on male hypogonadism (part 1): assessment and indications for testosterone therapy. *Med J Aust*. 2016 Aug 15;205(4):173-8.
7. Seftel AD, Kathrins M, Niederberger C. Critical Update of the 2010 Endocrine Society Clinical Practice Guidelines for Male

- Hypogonadism: A Systematic Analysis. *Mayo Clin Proc*. 2015 Aug;90(8):1104-15. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.06.002.
8. Diver MJ, Imtiaz KE, Ahmad AM, Vora JP, Fraser WD. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Jun;58(6):710-7.
9. Lunenfeld B, Nieschlag E. Testosterone therapy in aging male. *Aging Male*. 2007 Sep;10(3):139-53. DOI: 10.1080/13685530701485998
10. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. Под ред. Э.Нишлага, Г.М.Бере. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005, 554 с.
11. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. Влияние тестостерона на соматическое здоровье мужчин. *РМЖ*. 2015;23(11):606-9.
12. Ефремов Е.А. Эректильная дисфункция у пациентов, перенесших трансуретральные эндоскопические оперативные вмешательства на предстательной железе по поводу доброкачественной гиперплазии. Автореферат дисс. ...канд. мед. наук. М., 2005, с. 13-14.
13. Сигаев А.В., Митусов В.В., Киреев А.Ю., Коган М.И. Влияет ли гипогонадизм на результаты трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы? *Вестник урологии*. 2013;(2):21-26. DOI: 10.21886/2308-6424-2013-0-2-21-26
14. Мартов А.Г., Ераков Д.В. Возрастной андрогенный дефицит и доброкачественная гиперплазия предстательной железы: как улучшить реабилитацию пациентов после трансуретральных операций? *Урология*. 2016;6:110-7.

References

1. Kogan MI, Vorob'ev SV, Khripun IA, Belousov II, Ibishev KhS. Testosterone: ot seksual'nosti k metabolicheskomu kontrolyu [Testosterone: From Sexuality to Metabolic Control]. *Rostov-on-don: "Feniks" Publ.*, 2017, 239 p. (In Russian).
2. Nguyen CP, Hirsch MS, Moeny D, Kaul S, Mohamoud M, Joffe HV. Testosterone and "Age-Related Hypogonadism" — FDA Concerns. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):689-91. DOI: 10.1056/NEJMp1506632
3. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S, Punab M. EAU 2015 guidelines on male hypogonadism. *European Association of Urology*; 2015. ISBN 978-90-79754-83-0. Available from: http://uroweb.org/wp-content/uploads/18-Male-Hypogonadism_LR1.pdf
4. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;95(6):2536-59. DOI: 10.1210/jc.2009-2354

5. Rosner W, Vesper H; Endocrine Society; American Association for Clinical Chemistry; American Association of Clinical Endocrinologists; Androgen Excess/PCOS Society, et al. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Oct;95(10):4542-8. DOI: 10.1210/jc.2010-1314
6. Yeap BB, Grossmann M, McLachlan RI, Handelsman DJ, Wittert GA, Conway AJ, et al. Endocrine Society of Australia position statement on male hypogonadism (part 1): assessment and indications for testosterone therapy. *Med J Aust*. 2016 Aug 15;205(4):173-8.
7. Seftel AD, Kathrins M, Niederberger C. Critical Update of the 2010 Endocrine Society Clinical Practice Guidelines for Male Hypogonadism: A Systematic Analysis. *Mayo Clin Proc*. 2015 Aug;90(8):1104-15. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.06.002.
8. Diver MJ, Imtiaz KE, Ahmad AM, Vora JP, Fraser WD. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Jun;58(6):710-7.

9. Lunenfeld B, Nieschlag E. Testosterone therapy in aging male. *Aging Male*. 2007 Sep;10(3):139-53. DOI: 10.1080/13685530701485998
10. Andrologiya. Muzhskoe zdorov'e i disfunktsiya reproduktivnoi sistemy [Andrology. Men's health and dysfunction of the reproductive system]. Edited by E.Nishlag, G.M.Bere. Moscow, 2005, 554 p. (In Russian).
11. Gamidov SI, Ovchinnikov RI, Popova AY. Vliyanie testosterona na somaticheskoe zdorov'e muzhchin. *RMJ (Russian Medical Journal)*. 2015;23(11):606-9. (In Russian).
12. Efremov EA. Erectile dysfunction in patients who underwent transurethral endoscopic surgery on the prostate gland for benign hyperplasia. *Diss. Moscow*, 2005, pp. 13-14. (In Russian).
13. Sigaev AV, Mitusov VV, Kireev AY, Kogan MI. Does hypogonadism on results transurethral resection of benign prostatic hyperplasia? *Herald Urology*. 2013;(2):21-26. DOI: 10.21886/2308-6424-2013-0-2-21-26 (In Russian).
14. Martov AG, Ergakov DV. Age-related androgen deficiency and benign prostatic hyperplasia: how to improve the rehabilitation of patients after transurethral surgery? *Urology*. 2016;6:110-7. (In Russian).

Информация об авторах:

Ефремов Евгений Александрович, д.м.н., профессор кафедры урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», заведующий отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Шеховцов Сергей Юрьевич, д.м.н., заведующий кафедрой урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», директор научного клинического центра ОАО «РЖД»

Меринов Дмитрий Станиславович, к.м.н., доцент кафедры урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», заведующий отделом эндоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Бутов Алексей Олегович, аспирант кафедры урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Кастрикин Юрий Васильевич, аспирант кафедры урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Гараев Турал Ильяс оглы, клинический ординатор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about authors:

Evgeniy A. Efremov, MD, PhD, DSc, professor of urology, andrology and oncology department of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), head of the department of andrology and human reproduction of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Sergey Yu. Shekhovtsov, MD, PhD, DSc, head of urology, andrology and oncology department of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), director of the Scientific Clinical Center of JSCo «Russian Railways»

Dmitriy S. Merinov, MD, PhD, associate professor of urology, andrology and oncology department of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), head of department of endourology of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Alexey O. Butov, graduate student of urology, andrology and oncology department of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU)

Yuriy V. Kastrikin, graduate student of urology, andrology and oncology department of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU)

Tural Ilias ogly Garaev, clinical ordinator of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation



РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ КОРРЕКЦИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ РАДИКАЛЬНУЮ ПРОСТАТЭКТОМИЮ ПО ПОВОДУ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Т.Асратов¹, И.В.Виноградов², Б.Р.Гвасалия³, А.А.Качмазов⁴, А.Г.Кочетов³, Ю.В.Самсонов¹, Н.В.Ситников³, А.О.Толкачев¹, А.А.Костин¹

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава РФ, 125284, Российская Федерация, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Министерства обороны РФ, 143420, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п/о Архангельское, пос. Новый – госпиталь

⁴ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава РФ, 105425, Российская Федерация, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 4

Резюме

Цель исследования. Исследование влияния развития эректильной дисфункции (ЭД) у больных раком предстательной железы (РПЖ) после радикальной простатэктомии (РПЭ) на оценку этими больными качества жизни и своего психологического состояния и влияние на эти параметры лечения ЭД путем имплантации протеза полового члена.

Материалы и методы. Материал исследования составил анализ данных анкетирования 30 больных РПЖ с развившейся после РПЭ стойкой ЭД до и после фаллопротезирования. В отдаленном послеоперационном периоде (2–3 года) пациентам ($n = 30$) со стойкой ЭД, желающим восстановить сексуальную функцию, был установлен 3-компонентный протез полового члена. Группу сравнения составили 38 пациентов, обследованных через 3 года после РПЭ. Второй группой сравнения были 28 больных, обследованных до оперативного лечения. Анкетирование пациентов проводили с помощью опросника МИЭФ-5, характеризующего состояние сексуальной функции, и психологического теста Спилбергера–Ханина – для оценки тревожности.

Результаты. Показано, что сумма баллов ситуационной тревожности после фаллопротезирования уменьшилась с $32,4 \pm 3,6$ до $17,4 \pm 1,5$ балла ($p = 3,74^{-5}$), а личностной тревожности – с $43,7 \pm 2,2$ до $33,0 \pm 1,2$ балла ($p = 1,71^{-5}$); причем эти различия статистически высокодостоверны. Соответственно, в позитивную сторону смещалась оценка половой функции (все пациенты подтвердили удовлетворенность восстановленной половой функцией).

Заключение. Результаты свидетельствуют о высокой реабилитационной эффективности коррекции ЭД, развившейся после РПЭ, путем установки фаллопротеза.

Ключевые слова:

рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, эректильная дисфункция, фаллопротезирование, самооценка сексуальной жизни, оценка психологического статуса (тревожности)

Оформление ссылки для цитирования статьи

Асратов А.Т., Виноградов И.В., Гвасалия Б.Р., Качмазов А.А., Кочетов А.Г., Самсонов Ю.В., Ситников Н.В., Толкачев А.О., Костин А.А. Реабилитационный эффект коррекции эректильной дисфункции у больных, перенесших радикальную простатэктомию по поводу рака предстательной железы. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(2): 56-64. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-6

Для корреспонденции

Асратов Асатулла Турсунович, аспирант Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Адрес: 125284, Российская Федерация, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
E-mail: dr.asad1982@yandex.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 03.03.2018 г., принята к печати 30.05.2018 г..

REHABILITATION EFFECT OF CORRECTION OF ERECTILE DYSFUNCTION IN PATIENTS WHO UNDERWENT RADICAL PROSTATECTOMY FOR PROSTATE CANCER

A.T.Asratov¹, I.V.Vinogradov², B.R.Gvasaliya³, A.A.Kachmazov⁴, A.G.Kochetov³, Yu.V.Samsonov¹, N.V.Sitnikov³,
A.O.Tolkachev¹, A.A.Kostin¹

¹ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

³ A.A. Vishnevsky 3 Central Military Clinical Hospital Ministry of Defense of the Russian Federation, Novyi – gosptal' p/o Arkhangel'skoe, Krasnogorsk district, Moscow region, 143420, Russian Federation

⁴ N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 51/4, 3rd ul. Parkovaya, Moscow, 105425, Russian Federation

Abstract

Purpose. To investigate the effect of the development of erectile dysfunction (ED) in patients with prostate cancer after radical prostatectomy (RPE) on the assessment of these patients' quality of life and their psychological state and the influence on these parameters of ED treatment by implantation of the prosthesis of the penis.

Materials and methods. The material of the study was analysis of the questionnaire data of 30 patients with PC with the postoperative ED before the postoperative period and after the falloprosthesis. In the long-term postoperative period (2–3 years) patients ($n = 30$) with an ED stand, who wanted to restore sexual function, were installed a 3-component prosthesis of the penis. The comparison group consisted of 38 patients, examined 3 years after RPE. The second comparison group consisted of 28 patients who were examined prior to surgical treatment. The questioning of patients was carried out using the questionnaire MIEF-5, which characterizes the state of sexual function, and the psychological test of Spielberger-Khanin for assessing anxiety.

Results. It was shown that the sum of the points of situational anxiety after prosthetics of the penis decreased from 32.4 ± 3.6 to 17.4 ± 1.5 points ($p = 3.74^{-5}$), and personal anxiety – from 43.7 ± 2.2 to 33.0 ± 1.2 points ($p = 1.71^{-5}$); and, these differences are statistically highly reliable. Accordingly, the evaluation of sexual function shifted in a positive direction (all patients confirmed satisfaction with the restored sexual function).

Conclusion. The results attest to the high rehabilitation efficiency of correction of ED, which developed after RP, by installing a falloprosthesis.

Keywords:

prostate cancer, radical prostatectomy, erectile dysfunction, prosthetics of the penis, self-esteem of sexual life, evaluation of psychological status (anxiety)

For citation

Asratov A.T., Vinogradov I.V., Gvasaliya B.R., Kachmazov A.A., Kochetov A.G., Samsonov Yu.V., Sitnikov N.V., Tolkachev A.O., Kostin A.A. Rehabilitation effect of correction of erectile dysfunction in patients who underwent radical prostatectomy for prostate cancer. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(2): 56–64. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-6

For correspondence

Asad T. Asratov, post-graduate student, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation
E-mail: dr.asad1982@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 03.04.2018, accepted for publication 30.05.2018

Радикальная простатэктомия (РПЭ) является основным методом лечения локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы (РПЖ). В настоящее время используется несколько вариантов этой операции, включая открытую позадилобную, лапароскопическую и роботизированную РПЭ. При всех вариантах выполнения РПЭ эта операция дает хорошие результаты с точки зрения онкологии.

РПЭ обеспечивает лучшие показатели выживаемости больных в возрасте 65–80 лет и тех, которые имеют опухоль низкого или среднего риска прогрессирования [1, 2]. У больных с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет РПЭ имеет преимущества при любой стадии РПЖ [3]. Однако, наряду с хорошими онкологическими результатами, эта операция часто приводит к развитию таких осложнений, как недержание мочи и эректильная дисфункция (ЭД), что существенно ухудшает качество жизни этих больных в послеоперационном периоде. При этом ожидаемого уменьшения частоты этих осложнений после внедрения малоинвазивных технологий (лапароскопическая или робот-ассистированная РПЭ) не произошло [4]. Через 1 год после операции выраженная/умеренная ЭД сохранялась у 59% и 61% больных после робот-ассистированной и открытой РПЭ, а недержание мочи у 11% и 14% больных соответственно [5].

При анкетировании больных, перенесших РПЭ, о сохранении эректильной функции сообщили 32,1% пациентов, однако почти половина из них использовали вспомогательные средства. У 67,9% была значительная ЭД, причем из них 25,3% пациентов безуспешно применяли вспомогательные средства [6].

Развитие ЭД после РПЭ негативно сказывается на психологическом состоянии больных и оценке ими качества своей жизни. Уже само по себе установление диагноза РПЖ ведет у ряда больных к развитию депрессивного состояния, что обнаруживается более чем у половины обследованных больных [7, 8]. Ситуация усугубляется у больных с ЭД, развившейся после РПЭ. В отдаленном периоде после РПЭ 70–92% больных сообщают об ухудшении сексуальной функции, а 20–58% – о полном прекращении половой жизни. Более половины длительно живущих больных с РПЖ имели депрессивный синдром, и в 96,1% он был связан с ЭД [9]. В связи с этим констатируется, что у больных с нарушенной сексуальной функцией после РПЭ, которые отказались от попыток ее восстановить, отмечена более высокая частота развития депрессии, чувства смущенности и низкой самооценки, что сочетается с низкой оценкой

качества жизни и психологического состояния [10].

Соответственно, встает задача сексуальной реабилитации этих пациентов, что должно способствовать улучшению их психоэмоционального состояния. Медикаментозная терапия с помощью ингибиторов ФДЭ-5, хотя и оказывает определенное положительное действие у больных с нерезко выраженной ЭД [11, 12], но у большинства больных требуется оперативное лечение – имплантация протеза полового члена различной конструкции, что позволяет в большинстве случаев добиться положительного результата [13, 14].

Несмотря на то что проблеме оценки и коррекции психологического состояния больных РПЖ придается большое значение [7, 15], вопрос о роли терапии осложнений РПЭ (в том числе ЭД) в реабилитации таких больных является мало исследованным. Мы предприняли целенаправленное исследование влияния развития ЭД у больных РПЖ после РПЭ на оценку этими больными качества жизни, своего психоэмоционального состояния и влияние на эти параметры лечения ЭД путем имплантации протеза полового члена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материал исследования составил анализ анкет 30 больных РПЖ с развившейся после РПЭ стойкой ЭД до и после фаллопротезирования. Больные были оперированы в МНИОИ им. П.А. Герцена путем открытой или лапароскопической РПЭ. В отдаленном послеоперационном периоде (2–3 года) пациенты со стойкой ЭД, желающие восстановить сексуальную функцию, были оперированы в 3-м Центральном военном клиническом госпитале им. А.А. Вишневского Минобороны России (25 пациентов) и Дорожной клинической больнице им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» (5 больных) с установкой 3-компонентного протеза полового члена. Группу сравнения составили 38 пациентов, обследованных через 3 года после РПЭ, которых не беспокоило ухудшение половой функции в связи с возможностью медикаментозной коррекции или сознательного отказа от половой жизни. У всех пациентов исследуемой группы и группы сравнения был стабильный послеоперационный период без данных за рецидив РПЖ.

Второй группой сравнения были 28 больных, обследованных до оперативного лечения. Данные их обследования служили ориентиром для определения изменений, вызванных самой РПЭ и развитием ЭД.

Анкетирование пациентов проводили с помощью опросника МИЭФ-5, характеризующего состояние сексуальной функции, и психологического теста Спилбергера (в модификации Ханина) оценки состояния тревожности.

Оценку состояния половой функции по МИЭФ-5 проводили по следующим параметрам: 21–25 баллов – ЭД отсутствует; 16–20 баллов – ЭД легкой степени; 11–15 баллов – ЭД умеренной степени; 5–10 баллов – резко выраженная ЭД.

Опросник Спилбергера–Ханина дает возможность дифференцированно измерять тревожность и как свойство личности («личностная тревожность»), и как состояние (или реакцию) организма, возникающее в ответ на стрессорное раздражение («ситуативная, или реактивная, тревожность») [16]. Расчет показателей проводили в баллах по предложенной авторами схеме, в соответствии с которой наличие 20–30 баллов соответствует низкому уровню тревожности, 31–45 баллов – среднему уровню тревожности, а 46 баллов и более – высокому уровню тревожности.

Цифровые данные, полученные в ходе анализа клинических данных, обрабатывали с использованием методов непараметрической и вариационной статистики с помощью компьютерных программ Excel 2007 и Statistica 8.0. Усредненные значения в группах выражали в виде средней и ошибки средней ($M \pm m$). Достоверность различий между группами оценивали с использованием критерия Стьюдента t , а выраженность корреляционных связей между отдельными показателями – при помощи коэффициента корреляции Спирмена r . Достоверными считали различия при $p < 0,05$ и менее.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наш анализ показал, что до проведения оперативного лечения, по данным опросника МИЭФ-5,

у 32,1% больных эректильная функция была полностью сохранена (21–25 баллов), у 28,6% наблюдались расстройства половой функции легкой степени (16–20 баллов), у 10,7% – умеренные расстройства (11–15 баллов) и у 28,6% наблюдалась выраженная ЭД (5–10 баллов).

Оценка психоэмоционального статуса этих больных показала, что у подавляющего числа больных он был повышен до среднего или высокого уровня: у 67,9% в отношении ситуационной тревожности (СТ), которая в данных условиях характеризует выраженность стрессового состояния пациента, и у 96,4% в отношении личностной тревожности (ЛТ), отражающей индивидуальные психологические особенности реакции человека на стресс.

Проведенный корреляционный анализ выявил, что ухудшение психологического состояния пациентов до операции РПЭ не связано с наличием или отсутствием у них ЭД (табл. 1), а обусловлено, по всей видимости, установлением диагноза злокачественного заболевания, что отмечалось в ряде научных публикаций [7, 8]. Хотя в отношении ЛТ выявилась тенденция к увеличению психологического дискомфорта больных с ЭД, однако статистической значимости эта тенденция не достигла.

Таким образом, до проведения оперативного лечения ЭД не является существенным фактором, определяющим самооценку качества здоровья пациентом и его психоэмоционального состояния, а значительно более важным фактором может служить неопределенность прогноза лечения.

Иная ситуация имеет место в отдаленном послеоперационном периоде у больных со стойко сохраняющейся ЭД. При анкетировании этих больных через 2–3 года после РПЭ сумма баллов по опроснику МИЭФ-5 колебалась в пределах 5–9 баллов, то есть практически у всех пациентов независимо от их возраста развилось состояние, соответствующее выраженной ЭД.

Таблица 1. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи ЭД и выраженности тревожности состояния больных РПЖ
Table 1. Results of the correlation analysis of the relationship between ED and the severity of anxiety in patients with PC

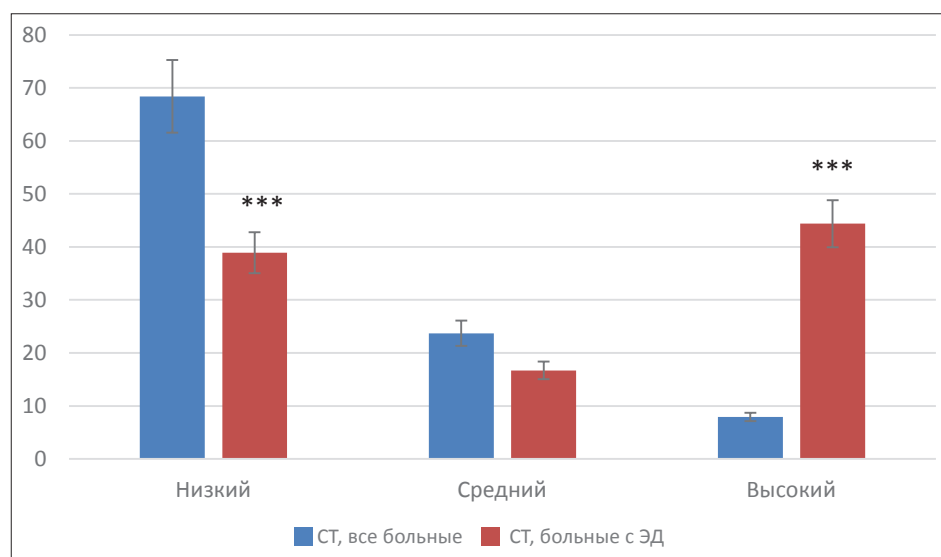
Показатели в сопоставляемых группах больных	Коэффициент корреляции Спирмена	Степень достоверности p
СТ (без ЭД и с выраженной ЭД)	0,005	$>0,05$
ЛТ (без ЭД и с выраженной ЭД)	0,203	$>0,05$

Оценка психологического статуса у таких пациентов показала, что по сравнению с общей популяцией больных, обследованных в аналогичном отдаленном периоде, они имеют значительно достоверно более высокий уровень тревожности, как ситуационной, так и личностной. Если во всей группе больных низкий уровень ситуационной тревожности имели 68,4% пациентов, то у больных с ЭД – лишь 38,9%. В то же время доля больных с высоким уровнем тревожности составила 7,9% и 44,4% соответственно (рис. 1А).

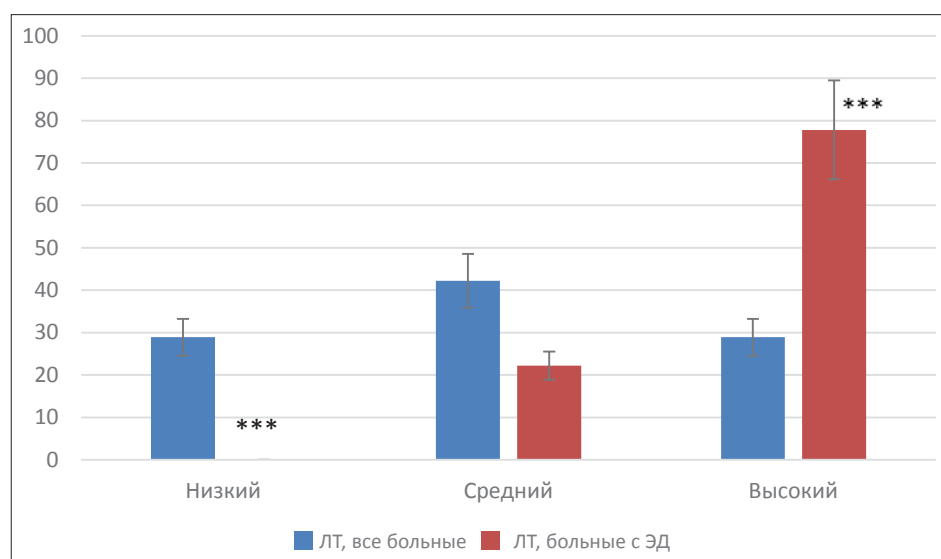
В отношении уровня личностной тревожности ситуация была аналогичной. У всей группы больных, обследованных через 3 года, низкий уровень

личностной тревожности выявлен у 28,9%, а в группе больных с ЭД таких пациентов не было. Высокий уровень тревожности выявлен у 28,9% и 77,8% больных соответственно (рис. 1Б).

Таким образом, стойкое сохранение ЭД у больных в отдаленном периоде после РПЭ на фоне стабильной онкологической ситуации начинает принимать важное значение в психоэмоциональном состоянии данных пациентов. При этом высокий уровень тревожности должен вызывать опасения в отношении развития депрессивного состояния у указанных больных и, по мнению ряда специалистов, требует психологической, а иногда – психиатрической помощи [7, 15].



А



Б

Рис. 1. Влияние стойкой ЭД на уровень ситуационной (А) и личностной тревожности (Б) у больных РПЖ в отдаленном периоде после РПЭ.

Fig. 1. The influence of persistent ED on the level of situational (A) and personal anxiety (B) in patients with PC in the long-term after RPE.

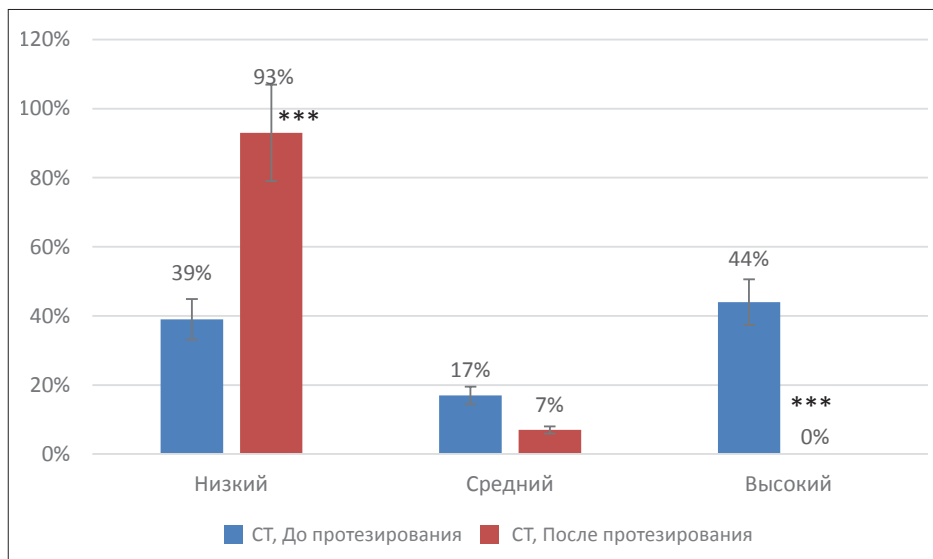
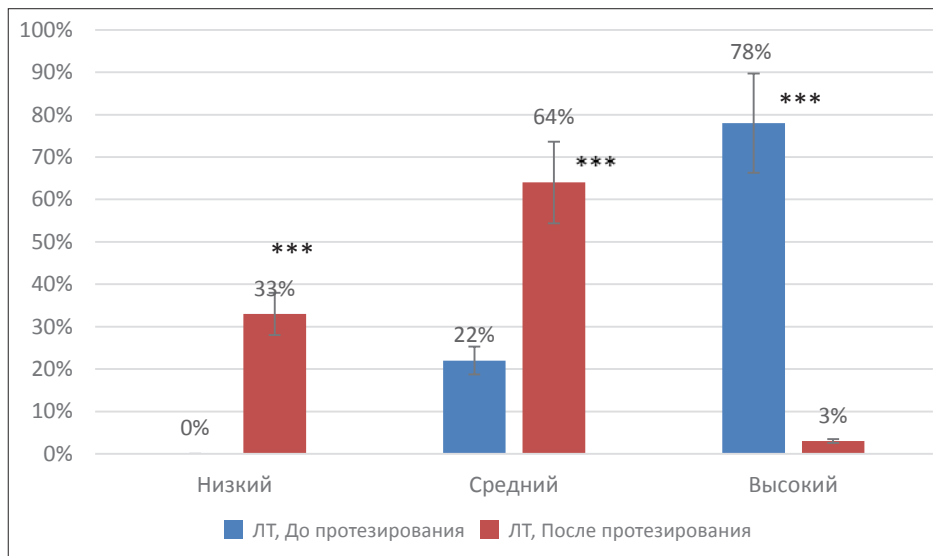


Рис. 2. Влияние фаллопротезирования на уровень ситуационной (А) и личностной тревожности (В) у больных с ЭД, развившейся после РПЭ.

Fig. 2. Effect of falloprosthesis on the level of situational (A) and personal anxiety (B) in patients with ED, developed after RPE.

А



В

С другой стороны, ситуацию может изменить коррекция развившихся расстройств сексуальной функции, в том числе коррекция ЭД путем фаллопротезирования. При сравнении данных анкетирования пациентов до и после установки им 3-компонентного протеза в половой член мы получили сведения о высокой реабилитационной способности этой терапии. Все пациенты подтвердили удовлетворенность восстановленной половой функцией. Ни у кого из них не возникло существенных послеоперационных осложнений, способных ухудшить половую жизнь. При этом существенно улучшились показатели психоэмоционального здоровья этих пациентов.

Сумма баллов СТ после фаллопротезирования уменьшилась с $32,4 \pm 3,6$ до $17,4 \pm 1,5$ балла

($p = 3,74^{-5}$), а ЛТ – с $43,7 \pm 2,2$ до $33,0 \pm 1,2$ балла ($p = 1,71^{-5}$). Эти различия статистически высокодоверны.

Детальный анализ продемонстрировал, что лишь у 7% сохранился средний уровень СТ (31–34 балла), да и то он был ближе к нижней границе этого диапазона, чем к верхней (44 балла), тогда как у 93% этих пациентов уровень тревожности стал низким (30 баллов и меньше). Несколько меньшие изменения зарегистрированы в отношении ЛТ. Полная нормализация психологического статуса (30 баллов и менее) произошла у 33% пациентов, а у 64% отмечен средний уровень тревожности (31–44 балла) и лишь у 1 пациента сохранился высокий уровень ЛТ, по-видимому, связанный с другими психогенными факторами (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наше исследование показало, что у большинства больных после установления диагноза РПЖ развивается стрессовое состояние, проявляющееся в повышении уровня тревожности [7, 8, 15]. При этом наличие у пациентов ЭД на этом этапе лечения незначительно влияло на психологическое состояние больных. Уровень СТ возрастал в той же степени, что и во всей группе обследованных больных, а уровень ЛТ, хотя и возрастал у ряда больных, но в целом различия с группой сравнения не достигали статистической значимости.

После РПЭ у многих больных, не имевших ранее ЭД, она развивалась, а у имевших проблему с половой жизнью она усугублялась, причем даже при использовании нервосберегающего варианта операции. Через 1, 2 и 3 года после РПЭ ЭД сохранялась у 55, 49 и 47% всех прооперированных больных, а после билатеральной нервосберегающей операции через 3 года половая активность стала невозможной у 34,3% пациентов, у которых до операции проблем с сексуальной жизнью не было [17]. При этом вероятность сохранения потенции зависела от исходного состояния сексуальной функции. Она достоверно выше при отсутствии исходных нарушений и уменьшается по мере нарастания их тяжести. Через 2 года после РПЭ потенция была сохранена у 83,3% с исходным отсутствием нарушений, у 54,5% больных – при исходно умеренных сексуальных расстройствах, у 50,0% пациентов – с расстройствами средней степени и лишь у 20,7% больных – с выраженной дооперационной сексуальной дисфункцией [18].

В отличие от предоперационного периода, в отдаленном периоде на фоне стабильной онкологической ситуации наличие стойкой ЭД приобретает выраженное негативное значение в отношении психоэмоционального состояния. Доля больных с высоким уровнем СТ в группе с ЭД превышала таковую в общей группе почти в 6 раз, а с высоким уровнем ЛТ – практически в 2,5 раза. При этом

следует учитывать, что при высоком уровне тревожности велика вероятность развития депрессивного состояния, а иногда и суицидальных попыток [9, 10].

Эти данные свидетельствуют о необходимости проведения реабилитационных мероприятий у этой категории больных, что согласуется с мнением ряда авторов [19, 20]. С одной стороны, они связаны с оказанием психологической поддержки, а иногда и психиатрической помощи, и имеются публикации об эффективности этих мероприятий [21–23], а с другой – с мероприятиями по восстановлению возможности половой жизни. Из больных с развившейся после операции ЭД 34,2% хотели бы улучшить сексуальную функцию [6].

Ряду пациентов помогает медикаментозная терапия ингибиторами ФДЭ-5 как в таблетированной форме, так и в виде гелей для введения в уретру или интракавернозных инъекций [11, 12]. При ее неэффективности используют хирургическое лечение – имплантацию протеза полового члена, что позволяет в подавляющем большинстве случаев восстановить половую функцию [13, 14].

Результаты нашего исследования показали, что этот метод позволяет восстановить нарушенную половую функцию и в подавляющем большинстве наблюдений нормализовать психологическое состояние этих больных. Лишь у 1 из 30 больных после фаллопротезирования сохранился высокий уровень ЛТ, что не было связано с половой функцией пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты убедительно свидетельствуют о высокой реабилитационной эффективности коррекции ЭД, развившейся после РПЭ, путем установки фаллопротеза. У мужчин, для которых важно сохранение сексуальной жизни при стабильной онкологической ситуации, эта операция приводит к нормализации их качества жизни и психоэмоционального состояния.

Литература/References

1. Wong YN, Mitra N, Hudes G, Localio R, Schwartz JS, Wan F, et al. Survival associated with treatment vs observation of localized prostate cancer in elderly men. JAMA. 2006 Dec 13;296(22):2683-93. DOI: 10.1001/jama.296.22.2683
2. Abdollah F, Sun M, Schmitges J, Tian Z, Jeldres C, Briganti A,

et al. Cancer-specific and other-cause mortality after radical prostatectomy versus observation in patients with prostate cancer: competing-risks analysis of a large North American population-based cohort. Eur Urol. 2011 Nov;60(5):920-30. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.039.

3. Tewari A, Divine G, Chang P, Shemtov MM, Milowsky M, Nanus D, Menon M. Long-term survival in men with high grade prostate cancer: a comparison between conservative treatment, radiation therapy and radical prostatectomy – a propensity scoring approach. *J Urol.* 2007 Mar;177(3):911-5. DOI: 10.1016/j.juro.2006.10.040
4. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 12;9:CD009625. DOI: 10.1002/14651858.CD009625.pub2.
5. Ong WL, Evans SM, Spelman T, Kearns PA, Murphy DG, Millar JL. Comparison of oncological and health-related quality of life outcomes between open and robot-assisted radical prostatectomy for localised prostate cancer – findings from the population-based victorian prostate cancer registry. *BJU Int.* 2016 Oct;118(4):563-9. DOI: 10.1111/bju.13380
6. Haahr MK, Azawi NH, Andersen LG, Carlson S, Lund L. A retrospective study of erectile function and use of erectile aids in prostate cancer patients after radical prostatectomy in Denmark. *Sex Med.* 2017 Sep;5(3):e156-e162. DOI: 10.1016/j.esxm.2017.06.003
7. Draeger DL, Harke NN, Sievert KD, Protzel C, Hakenberg OW. Psychosocial stress in patients with prostate cancer; Experiences by using psychooncological screening questionnaires. *Urologe A.* 2017 Nov;56(11):1445-1449. DOI: 10.1007/s00120-017-0458-5
8. Lin HY, Lai HL, Chen CI, Huang CY. Depression and health-related quality of life and their association with resourcefulness in survivors of prostate cancer. *Arch Psychiatr Nurs.* 2017 Aug;31(4):407-413. DOI: 10.1016/j.apnu.2017.04.014.
9. Lehto US, Tenhola H, Taari K, Aromaa A. Patients' perceptions of the negative effects following different prostate cancer treatments and the impact on psychological well-being: a nationwide survey. *Br J Cancer.* 2017 Mar 28;116(7):864-873. DOI: 10.1038/bjc.2017.30
10. Chambers SK, Chung E, Wittert G, Hyde MK. Erectile dysfunction, masculinity, and psychosocial outcomes: a review of the experiences of men after prostate cancer treatment. *Transl Androl Urol.* 2017 Feb;6(1):60-68. DOI: 10.21037/tau.2016.08.12.
11. Patel HR, Ilo D, Shah N, Cuzin B, Chadwick D, Andrianne R, et al. Effects of tadalafil treatment after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: quality of life, psychosocial outcomes, and treatment satisfaction results from a randomized, placebo-controlled phase IV study. *BMC Urol.* 2015 Apr 12;15:31. DOI: 10.1186/s12894-015-0022-9.
12. Della Camera PA, Morselli S, Cito G, Tasso G, Laruccia N, Cocci A, et al. Topical alprostadil (Vitaros®) in the treatment of erectile dysfunction after non-nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy. *Urologia.* 2017 Sep 22;0. DOI: 10.5301/uj.5000267
13. Antonini G, Busetto GM, De Berardinis E, Giovannone R, Vicini P, Del Giudice F, et al. Minimally invasive infrapubic inflatable penile prosthesis implant for erectile dysfunction: evaluation of efficacy, satisfaction profile and complications. *Int J Impot Res.* 2016 Jan-Feb;28(1):4-8. DOI: 10.1038/ijir.2015.33
14. Gentile G, Franceschelli A, Massenio P, Tuccio A, Cocci A, Dive-nuto L, et al. Patient's satisfaction after 2-piece inflatable penile prosthesis implantation: An Italian multicentric study. *Arch Ital Urol Androl.* 2016 Mar 31;88(1):1-3. DOI: 10.4081/aiua.2016.1.1.
15. Bock D, Angenete E, Bjartell A, Carlsson S, Steineck G, Stranne J, et al. Habits and self-assessed quality of life, negative intrusive thoughts and depressed mood in patients with prostate cancer: a longitudinal study. *Scand J Urol.* 2017 Oct;51(5):353-359. DOI: 10.1080/21681805.2017.1326523.
16. Истратова О.Н., Эксакусто Т.В. Психодиагностика. Коллекция лучших тестов. Ростов-на-Дону: «Феникс», 2015, 375 с. / Istratova ON, Eksakusto TV. Psikhodiagnostika. Kollekt-siya luchshikh testov. Rostov-na-Donu: "Feniks" Publ., 2015, 375 p. (In Russian).
17. Pompe RS, Tian Z, Preisser F, Tennstedt P, Beyer B, Michl U, et al. Short- and long-term functional outcomes and quality of life after radical prostatectomy: Patient-reported outcomes from a tertiary high-volume center. *Eur Urol Focus.* 2017 Dec;3(6):615-620. DOI: 10.1016/j.euf.2017.08.001
18. Alenizi AM, Zorn KC, Bienz M, Rajih E, Hueber PA, Al-Hathal N, et al. Erectile function recovery after robotic-assisted radical prostatectomy (RARP): long term exhaustive analysis across all pre-operative potency categories. *Can J Urol.* 2016 Oct;23(5):8451-8456.
19. Thorsteinsdottir TK, Valdimarsdottir H, Stranne J, Wilderäng U, Haglind E, Steineck G. Thinking about one's own death after prostate-cancer diagnosis. *Support Care Cancer.* 2018 May;26(5):1665-1673. DOI: 10.1007/s00520-017-3986-z
20. Huber J, Maatz P, Muck T, Keck B, Friederich HC, Herzog W, Ihrig A. The effect of an online support group on patients' treatment decisions for localized prostate cancer: An online survey. *Urol Oncol.* 2017 Feb;35(2):37.e19-37.e28. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.09.010.
21. Derogar M, Dahlstrand H, Carlsson S, Bjartell A, Hugosson J, Axén E, et al. Preparedness for side effects and bother in symptomatic men after radical prostatectomy in a prospective, non-randomized trial, LAPPRO. *Acta Oncol.* 2016 Dec;55(12):1467-1476. DOI: 10.1080/0284186X.2016.1213415
22. Ernstmann N, Weissbach L, Herden J, Winter N, Ansmann L. Patient-physician communication and health-related quality of life of patients with localised prostate cancer undergoing radical prostatectomy – a longitudinal multilevel analysis. *BJU Int.* 2017 Mar;119(3):396-405. DOI: 10.1111/bju.13495.
23. Rath HM, Ullrich A, Otto U, Kerschgens C, Raida M, Hagen-Aukamp C, et al. Psychosocial and physical outcomes of in- and outpatient rehabilitation in prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. *Support Care Cancer.* 2016 Jun;24(6):2717-26. DOI: 10.1007/s00520-016-3076-7.

Информация об авторах:

Асратов Асатулла Турсунович, аспирант Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Виноградов Игорь Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической андрологии РУДН

Гвасалия Бадри Роинович, д.м.н., заведующий отделением, ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Министерства обороны РФ, профессор кафедры клинической андрологии РУДН

Качмазов Александр Александрович, к.м.н., заведующий отделением онкологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Кочетов Александр Геннадьевич, д.м.н., врач-уролог высшей категории, начальник урологического центра, ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Министерства обороны РФ

Самсонов Юрий Владимирович, к.м.н., ведущий научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в онкологии (РЦИТЭО), Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава РФ

Ситников Николай Васильевич, д.м.н., заведующий отделением, 43-е онкоурологическое отделение, ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Министерства обороны РФ, врач-уролог высшей категории, заслуженный врач РФ

Толкачев Александр Олегович, младший научный сотрудник Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Костин Андрей Александрович, д.м.н., профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Information about authors:

Asad T. Asratov, post-graduate student, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Igor' V. Vinogradov, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of clinical andrology, RUDN University

Badri R. Gvasalia, MD, PhD, DSc, head of the department, «A.A. Vishnevsky 3 Central Military Clinical Hospital» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, professor of the department of clinical andrology RUDN

Aleksandr A. Kachmazov, MD, PhD, head of oncology department of the N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Aleksandr G. Kochetov, MD, PhD, DSc, head of the urological center, «A.A. Vishnevsky 3 Central Military Clinical Hospital» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, urologist of the highest category

Yuriy V. Samsonov, MD, PhD, leading scientific employee of Russian Center of Information Technologies and Epidemiological Researches in Oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Nikolay V. Sitnikov, MD, PhD, DSc, head of the department, 43 oncology department, «A.A. Vishnevsky 3 Central Military Clinical Hospital» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, urologist of the highest category, Honored Doctor of the Russian Federation

Aleksandr O. Tolkachev, junior researcher P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Andrey A. Kostin, MD, PhD, DSc, professor, first deputy director general of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation



ГЕНЕТИЧЕСКОЕ АССОЦИАТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ПОЛИМОРФИЗМА *G-105A* ГЕНА *SEPS1* ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ

Н.Г.Кульченко, Г.И.Мяндина, Альхеджой Хасан

ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Почти 30 млн мужчин во всем мире являются бесплодными. Порядка 15–30% случаев тяжелых форм патоспермии у мужчин обусловлены генетическими факторами.

Цель исследования. Изучить влияние полиморфизма *G-105A* (rs28665122) гена *SEPS1* на развитие патоспермии среди мужчин с бесплодием Московского региона.

Пациенты и методы. Было обследовано 138 мужчин. Все пациенты были поделены на 2 группы: первая ($n = 70$) – пациенты с патоспермией, вторая (контрольная) – фертильные мужчины ($n = 68$). Всем больным проводили клиническое обследование: анализ спермограммы, определение гормонального профиля, УЗИ органов мошонки. Мы проводили генетический анализ ДНК лейкоцитов периферической крови у пациентов обеих групп. Все образцы ДНК изучали на распределение полиморфизма *G-105A* (rs28665122) гена *SEPS1* с использованием методов полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Результаты. Все пациенты 1-й группы страдали тяжелой формой бесплодия. Из них у 26 (37,14%) пациентов была зафиксирована астенозооспермия, у 23 (32,85%) мужчин – тератозооспермия, у 21 (30,0%) – азооспермия. Клинические исследования пациентов 1-й группы не выявили каких-либо грубых отклонений от нормы, поэтому было зафиксировано идиопатическое бесплодие. Исследования распределения полиморфизма гена *SEPS1* показали, что среди пациентов с патоспермией носители аллеля *-105A* (генотипы *GA+AA*) встречаются почти в 2 раза чаще, чем в контрольной группе фертильных мужчин (48,57% и 27,94% соответственно, $p < 0,001$).

Заключение. Полиморфизм *G-105A* гена *SEPS1* может быть использован для скрининга бесплодия у мужчин.

Ключевые слова:

мужское бесплодие, генетические факторы, ген *SEPS1*, полиморфизм *G-105A*

Оформление ссылки для цитирования статьи

Кульченко Н.Г., Мяндина Г.И., Альхеджой Хасан. Генетическое ассоциативное исследование роли полиморфизма *G-105A* гена *SEPS1* при мужском бесплодии. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(2): 65-71. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-7

Для корреспонденции

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

Адрес: 117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

E-mail: kle-kni@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

Информация о финансировании. Публикация подготовлена при поддержке Программы РУДН «5-100».

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 20.03.2018 г., принята к печати 30.05.2018 г.

ASSOCIATION-GENETIC STUDY OF POLYMORPHISM *G-105A SEPS1* GENE IN MALE INFERTILITY

N.G.Kul'chenko, G.I.Myandina, Alhedjoj Hasan

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

Abstract

About 30 million men in the world are infertile. Genetic factors are the cause of 15-30% of cases of pathospermia.

Purpose. To study the influence of polymorphism *G-105A* (rs28665122) of *SEPS1* gene on the development of pathospermia among men with infertility in Moscow region.

Patients and methods. There were examined 138 men. All patients were divided on 2 groups: the first ($n = 70$) – patients with pathospermia, the second (control) – fertile men ($n = 68$). All patients underwent clinical examination: analysis of spermograms, determination of hormonal profile, ultrasound of scrotum organs. We performed a genetic analysis of peripheral blood leukocyte DNA in patients of both groups. All DNA samples were studied for the presence of polymorphism *G-105A* (rs28665122) *SEPS1* gene using polymerase chain reaction methods and the analysis of restriction fragments length polymorphism (PCR-RFLP).

Results. All patients of the first group suffered from severe infertility. Of these, 26 (37.14%) men had asthenozoospermia, 23 (32.85%) men with teratozoospermia, 21 (30.0%) - azoospermia. A clinical study of patients of the first group did not reveal any serious deviations from the norm, so we were installed they idiopathic infertility. Our study of gene polymorphism *SEPS1* showed that patients with pathospermia have allele -105A (genotypes GA+AA) a twice as often as in the control group of fertile men (48.57% и 27.94%, respectively, $p < 0.001$).

Conclusion. Polymorphism *G-105A SEPS1* gene may be used for screening of infertility in men.

Keywords:

male infertility, genetic factor, gene *SEPS1*, *G-105A* polymorphism

For citation

Kul'chenko N.G., Myandina G.I., Alhedjoj Hasan. Association-genetic study of polymorphism *G-105A SEPS1* gene in male infertility. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(2): 65-71. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-7

For correspondence

Nina G. Kulchenko, MD, PhD, urologist, doctor of ultrasonic diagnostics, senior lectures of the departments of histology, cytology and embryology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)
Address: 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation
E-mail: kle-kni@mail.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

Information about funding. The publication was prepared with support of the "RUDN University Program 5-100".

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

The article was received 20.03.2018, accepted for publication 30.05.2018

Отсутствие детей в браке встречается приблизительно у 15% супружеских пар [1–4]. По данным Agarwal A. et al., почти 30 млн мужчин во всем мире являются бесплодными, причем самое большое их количество зарегистрировано в Центральной и Восточной Европе (8–12%) [4]. Бесплодие у мужчин в 40–50% случаев может быть связано с нарушениями количественных и/или качественных показателей эякулята [5–7]. Многочисленные исследования убедительно свидетельствуют о значимости генетических факторов в развитии и функции мужской репродуктивной системы [5, 7, 8]. Регуляция сперматогенеза контролируется генетически [9, 10]. Более 2000 генов человека вовлечены процессы регуляции гормонального гомеостаза, деления и формирования половых клеток [5, 6, 7, 11]. У инфертильных пациентов генетический фактор бесплодия регистрируется в 15–30% случаев [11, 12]. По мнению российских исследователей, тяжелые формы патоспермии почти в 30% случаев обусловлены генетическими факторами [7, 9]. В настоящее время наиболее изученными генетическими нарушениями у мужчин являются [7, 8, 9, 13]:

- аномалии в общем наборе хромосом у мужчины, например синдром Клайнфельтера (наличие лишней X хромосомы в кариотипе больного);
- делеция Y-хромосомы, захватывающая локус AZF (Azoospermia factor region);
- мутации гена CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) – трансмембранного регулятора муковисцидоза;
- делеция гена SRY (Sex-determining RegionY), который расположен в коротком плече Y-хромосомы (Yp11.3). При мутации в указанном гене фенотип будет женским при мужском кариотипе 46 XY (синдром Свайера);
- изменение структуры ДНК (фрагментация) – наличие одноцепочечных и двухцепочечных разрывов ДНК, неправильная упаковка хроматина и др.

Анализ степени изученности проблемы бесплодия у мужчин показывает недостаточный уровень исследований генетических причин нарушений сперматогенеза, приводящих к различным формам патоспермии и, как следствие, к бесплодию. В частности, на сегодняшний день имеются данные о влиянии воспалительных процессов на развитие

ряда патологических состояний, в том числе и нарушения репродуктивной функции. Согласно современным данным, порядка 25 генов кодируют синтез селеноцистеинсодержащих белков – селенопротеинов, которые вовлечены в многочисленные внутриклеточные процессы, включая регуляцию окислительно-восстановительного гомеостаза клеток [12, 14]. Селенопротеин S относится к группе мембранных протеинов, которые контролируют стрессовый ответ на активацию воспалительного каскада в эндоплазматическом ретикулуме, и защищает функциональную целостность эндоплазматической сети от разрушающих воздействий окислительного стресса [14]. В ряде работ зарубежных авторов была выявлена корреляция полиморфизма *G-105A* (rs28665122) гена селенопротеина *SEPS1* с усилением экспрессии цитокинов и развитием патологических состояний воспалительного генеза, связанных с риском возникновения преждевременных родов у женщин [15], а также риском развития онкологических и аутоиммунных заболеваний среди населения некоторых азиатских и европейских популяций [5, 8]. Например, данные, полученные при изучении роли полиморфизма *G-105A* гена *SEPS1* и риска развития аутоиммунного заболевания в Португалии, показали, что частота носителей аллеля-105 A в группе пациентов статистически достоверно выше, чем в контрольной группе, и составляет 46,2% и 28,1% соответственно ($p < 0,001$) [16].

В работе Wang Y. et al. была отмечена связь между полиморфизмом *G-105A* гена селенопротеина *SEPS1* и риском развития преждевременных родов [15]. Авторы ретроспективно проанализировали связь полиморфизма *G-105A SEPS1* у женщин с детьми, рожденными на разных сроках гестации ($n = 569$): менее 28 нед, менее 32 нед и 33–36 нед беременности. Исследователи зафиксировали, что носители аллеля A гена *SEPS1* встречаются в 36,0%, 18,6% и 16,2% случаях соответственно ($p < 0,001$). Исследователи полагают, что полиморфизм *G-105A* гена *SEPS1* вызывает увеличение продукции цитокинов, участвующих в воспалительных реакциях, оказывающих повреждающее действие на клетки [15]. Поскольку сперматогенез является комплексным и многоступенчатым процессом, в котором участвуют продукты множества генов, ответственных за определенные клеточные процессы, представляется весьма актуальным изучение ассоциации полиморфизма *G-105A* (rs28665122) гена *SEPS1* с развитием патоспермии.

Цель исследования: изучить влияние полиморфизма *G-105A* (rs28665122) гена *SEPS1* на развитие патоспермии среди мужчин с бесплодием Московского региона.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы 70 пациентов с жалобами на отсутствие беременности у супруги. Группу сравнения составили 68 фертильных мужчин, имеющих одного и более детей. Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 18 до 50 лет, установленный факт бесплодия без применения контрацепции супругой, отсутствие женского фактора бесплодия у партнерши, отсутствие в анамнезе двусторонних поражений яичек, отсутствие обструкции семявыносящих протоков.

Все пациенты проходили предварительное клиническое обследование: сбор жалоб, анамнеза, обследование объективного и урологического статуса, анализ спермограммы (ВОЗ, 2010), исследование гормонального профиля, определение кариотипа и наличия делеций AZF-региона Y-хромосомы, мутации гена *CFTR*.

УЗИ предстательной железы и органов мошонки выполняли по стандартной методике на аппарате «VolusonE 8» GE с конвексным датчиком частотой 2,5–6,0 МГц и линейным датчиком с частотой 5,5–7,5 МГц [17].

Для генетического анализа выделяли геномную ДНК из лейкоцитов периферической крови наборами «ДНК-экспресс-кровь» производства «Синтол». Все образцы ДНК изучали на наличие полимор-

физма *G-105A* (rs28665122) гена *SEPS1* с использованием методов полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для ПЦР-анализа с целью выявления участка, содержащего полиморфизм *G-105A* гена *SEPS1*, использовали амплификатор «Терцик» (ДНК-технологии). Гомозиготам GG соответствует фрагмент ДНК 370 н.п., гомозиготам AA – фрагменты 233 и 137 н.п. Гетерозиготы AG имеют все три фрагмента.

Статистическую обработку материала проводили с использованием электронных таблиц Excel и программы Statistica 6.0. При этом проводили сравнение средних значений показателей в ходе однофакторного дисперсионного анализа с последующими попарными сравнениями. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациентов 1-й группы составил 30 ± 2 лет, средний возраст мужчин группы контроля – 29 ± 4 года ($p > 0,05$).

Все пациенты 1-й группы страдали тяжелой формой бесплодия. Из них у 26 (37,14%) человек была зафиксирована астенозооспермия (прогрессивно-подвижные сперматозоиды – $11,5 \pm 9,7\%$), у 23 (32,85%) мужчин – тератозооспермия (патологические формы сперматозоидов – $97 \pm 2,3\%$), у 21 (30,0%) – азооспермия.

Объем эякулята у пациентов 1-й группы был $3,4 \pm 1,2$ мл, 2-й – $4,6 \pm 0,8$ ($p > 0,05$). Агглютинации и агрегации сперматозоидов в обеих группах не было выявлено.

Сравнение пациентов по основным параметрам спермограммы представлено на рисунке 1.

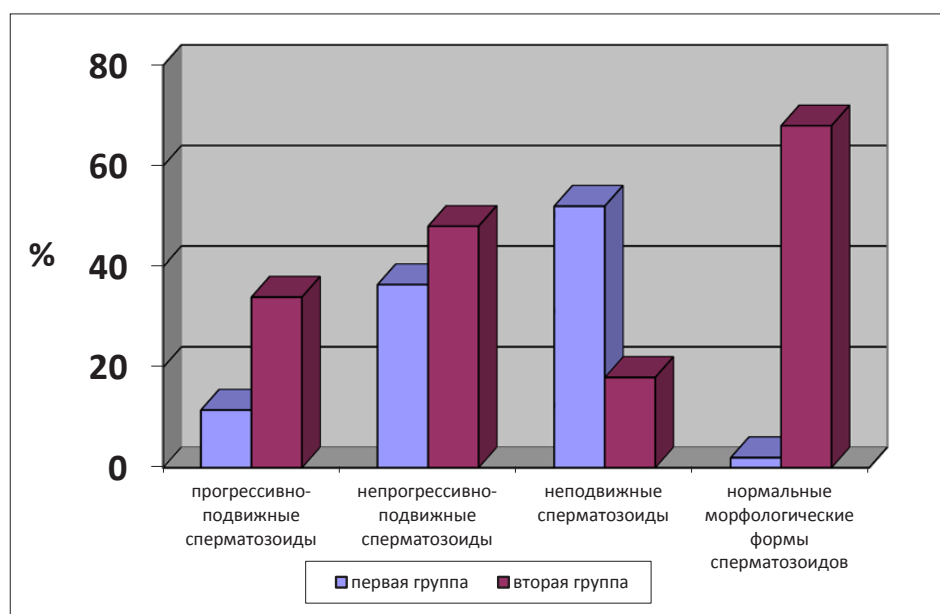


Рис. 1. Сравнение пациентов по основным параметрам спермограммы 1-й и 2-й групп наблюдения.

Fig. 1. Comparison of patients according to the main parameters of the spermogram of the first and second observation groups.

Результаты клинического исследования (биохимический анализ крови, гормоны сыворотки крови, анализ секрета простаты и т.д.) пациентов обеих групп не выявили каких-либо грубых отклонений от нормы. Генетические исследования показали, что все пациенты обеих групп имели нормальный мужской кариотип 46,XY. Среди пациентов не было выявлено AZF делеций и мутаций гена *CFTR*. Инструментальные методы исследования (УЗИ) у мужчин обеих групп отклонений в структуре и кровоснабжения яичка не выявили ($p > 0,05$). Всем пациентам первой группы исследования был установлен клинический диагноз – идиопатическое бесплодие.

Согласно базе данных <http://browser:1000genomes.org/index.html>, частоты аллелей G-105A (rs28665122) гена *SEPS1* составляют для Европы 0,86–0,14. В европейских популяциях частота аллеля -105A варьирует от 13,4% до 14,0%. В наших исследованиях частота аллеля -105A в группе фертильных мужчин составляет 14,7%, что согласуется с частотой этого аллеля в Европе. Распределения генотипов GG, GA и AA в контрольной группе фертильных мужчин составляют 72,05% (95% ДИ 42,1–86,4), 26,47% (95% ДИ 21,4–49,4) и 1,4% (95% ДИ 0,06–10,2) и соответствуют равновесию Харди–Вайнберга. Наблюдаемые и ожидаемые частоты распределения полиморфизма G-105A гена *SEPS1* в группе фертильных мужчин Московского региона не отличаются от среднепопуляционных для европейских популяций ($p = 0,85$).

Распределение частот генотипов гена и аллелей гена *SEPS1* среди пациентов с бесплодием и фертильных мужчин Московского региона представлено в таблице 1.

В группе мужчин с патоспермией аллельное распределение полиморфизма G-105A гена *SEPS1* статистически значимо отличалось от распределения генотипов в группе фертильных мужчин ($p < 0,001$). Генотип GG выявлен у 36 пациентов с патоспермией, что составило 51,42 (95% ДИ 42,4–72,2), генотип GA выявлен у 32 пациентов, то есть 45,7% (95% ДИ 27,8–68,7), генотип AA – у двух пациентов, что составило 2,8% (95% ДИ 0,08–9,2). Частота носителей аллеля -105A в группе мужчин с патоспермией (генотипы GA + AA) выявлена у 34 пациентов и составила 48,57% (95% ДИ 27,8–64,7), а в группе фертильных мужчин – у 19 человек, то есть 27,94% (95% ДИ 22,1–49,4). В группе мужчин с патоспермией статистически достоверно повышается частота носителей аллеля -105A гена *SEPS1* по сравнению с частотой носителей в группе фертильных мужчин ($p < 0,001$). Среди пациентов с бесплодием частота минорного аллеля -105A гена *SEPS1* статистически достоверно выше, чем в группе здоровых мужчин ($p < 0,005$), и составила 25,72%.

При оценке шансов развития бесплодия установлено, что у пациентов с генотипом GA шанс развития патоспермии в 2,4 раза (95% ДИ 1,44–4,09) выше, чем у носителей генотипа GG.

Изучение молекулярно-генетических изменений, лежащих в основе сперматогенеза, является актуальным направлением современной медицины в решении вопроса о причинах идиопатического бесплодия у мужчин. Этиологию мужского бесплодия нельзя объяснить наличием аллельных вариантов в отдельных локусах. Комплексный и многоэтапный процесс сперматогенеза контролируется множеством генов,

Таблица 1. Частоты генотипов и аллелей гена SEPS1 среди пациентов с бесплодием и фертильных мужчин Московского региона
Table 1. The frequencies of genotypes and alleles of the gene SEPS1 among patients with infertility and fertile men of the Moscow region

Полиморфизм SEPS1 G-105A генотип	Инфертильные мужчины, абс. (%)	Фертильные мужчины, абс. (%)	χ^2	p
GG	36 (51,42)	49 (72,05)	14,33	$p < 0,001$
GA	32 (45,71)	18 (26,47)		
AA	2 (2,8)	1 (1,4)		
Носители (генотипы GA+AA)	34 (48,57)	19 (27,94)	15,28	$p < 0,001$
Частота аллеля -105A	25,72	14,7	9,667	$p < 0,005$
Частота аллеля -105G	74,28	85,3		

следовательно, полиморфизмы многих генов становятся одним из ключевых факторов, способных определять нормальное течение сперматогенеза и качество спермы. Генетические вариации в генах, кодирующих селенопротеины, могут приводить к снижению или нарушению регуляции внутриклеточной ферментативной активности, нарушать детоксикацию активных форм кислорода и, как следствие, способствовать повышению уровня цитокинов, которые вызывают повреждение клеток сперматогенеза. Для изучения других генетических факторов, влияющих на развитие идиопатического мужского бесплодия, необходимы комплексные многоцентровые исследования ассоциаций аллельных полиморфизмов многих генов, способных объяснить весь многоступенчатый характер нарушения процессов сперматогенеза. Несомненно, идиопатическое бесплодие у мужчин является результатом целой серии генетических изменений, и дальнейшие исследования должны выявить ключевые события для объяснения клинических особенностей этого процесса.

Таким образом, мужской фактор бесплодия тесно связано с общебиологической проблемой механизма генетического контроля и регуляции сперматогенеза. Данные нашего исследования демонстрируют прямую связь полиморфизма *G-105A* гена *SEPS1* с риском развития патоспермии у мужчин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные нами исследования показали, что носительство аллеля -105A гена *SEPS1* ассоциируется с развитием патоспермии и, как следствие, идиопатического бесплодия у мужчин Московского региона.

В настоящее время перспективой дальнейшей разработки темы является изучение особенностей влияния полиморфизма *G-105A* гена *SEPS1* на развитие патоспермии на большем количестве пациентов.

Список литературы

1. Ефремов Е.А., Касатонова Е.В., Мельник Я.И., Симаков В.В. Антиоксидантная терапия при подготовке мужчины к методам вспомогательных репродуктивных технологий. Эффективная фармакотерапия. 2015;49:14-22.
2. Чалый М.Е., Ахведиани Н.Д., Харчилава Р.Р. Мужское бесплодие. Урология. 2016;S1:2-17.
3. Каприн А.Д., Круглов Д.П., Костин А.А., Семин А.В. Инфекционные аспекты бесплодия. Андрология и генитальная хирургия. 2009;2:101-102.
4. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. Reprod Biol Endocrinol. 2015 Apr 26;13:37. DOI: 10.1186/s12958-015-0032-1.
5. Aston KI. Genetic susceptibility to male infertility: news from genome-wide association studies. Andrology. 2014 May;2(3):315-21. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2014.00188.x
6. Круглов Д.П., Костин А.А., Каприн А.Д., Семин А.В. Социальные аспекты идиопатического бесплодия. Андрология и генитальная хирургия. 2009;2:171-3.
7. Божedomов В.А. Мужской фактор бездетного брака – пути решения проблемы. Урология. 2016;S1:28-34.
8. Braham S, Elghezal H, Ghedir H, Landolsi H, Amara A. Cytogenetic and molecular aspects of absolute teratozoospermia: comparison between polymorphic and monomorphic forms. Urology. 2011 Dec;78(6):1313-9. DOI: 10.1016/j.urol.2011.08.064
9. Курило Л.Ф. Хромосомные заболевания органов половой системы. Клиническая и экспериментальная морфология. 2015;1(13):48-59.
10. Anawalt BD. Approach to male infertility and induction

- of spermatogenesis. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Sep;98(9):3532-42. DOI: 10.1210/jc.2012-2400.
11. Ferlin A, Raicu F, Gatta V, Zuccarello D, Palka G, Foresta C. Male infertility: Role of genetic background. Reprod Biomed Online. 2007 Jun;14(6):734-45.
12. Mao H, Cui R, Wang X. Association analysis of selenoprotein S polymorphisms in Chinese Han with susceptibility to gastric cancer. Int J Clin Exp Med. 2015 Jul 15;8(7):10993-9.
13. Виноградов И.В., Виноградова Л.М., Базанов П.А., Юткин Е.В. Лечение мужского бесплодия, обусловленного высокой степенью фрагментации ДНК сперматозоидов. Проблемы репродукции. 2014;3:62-72.
14. Gao Y, Hannan NR, Wanyonyi S, Konstantopoulou N, Pagnon J, Feng HC, et al. Activation of the selenoprotein *SEPS1* gene expression by pro-inflammatory cytokines in HepG2 cells. Cytokine. 2006;33(5):246-51. DOI: 10.1016/j.cyt.2006.02.005
15. Wang Y, Yang X, Zheng Y, Wu ZH, Zhang XA, Li QP, et al. The *SEPS1 G-105A* polymorphism is associated with risk of spontaneous preterm birth in a Chinese population. PLoS One. 2013 Jun 11;8(6):e65657. DOI: 10.1371/journal.pone.0065657
16. Santos LR, Duraes C, Mendes A, Prazeres H, Avelos MI, Moreira CS. A polymorphism in the promoter region of selenoprotein S gene (*SEPS1*) contributes to Hashimoto's thyroid susceptibility. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Apr;99(4):E719-23. DOI: 10.1210/jc.2013-3539.
17. Громов А.И., Буйлов В.М. Лучевая диагностика и терапия в урологии: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011, 544 с.

References

1. Yefremov YeA, Kasatonova YeV, Melnik YaI, Simakov VV. Antioxidant Therapy during Preparing Men for Applying of Assisted Reproductive Technologies. Effective Pharmacotherapy. 2015;49:14-22. (In Russian).
2. Chalyi ME, Akhvlediani ND, Kharchilava RR. Male infertility. Urology. 2016;S1:2-17. (In Russian).
3. Kaprin AD, Kruglov DP, Kostin AA, Semin AV. Infektsionnye aspekty besplodiya. Andrology and Genital Surgery. 2009;2: 101-102. (In Russian).
4. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. Reprod Biol Endocrinol. 2015 Apr 26;13:37. DOI: 10.1186/s12958-015-0032-1.
5. Aston KI. Genetic susceptibility to male infertility: news from genome-wide association studies. Andrology. 2014 May;2(3):315-21. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2014.00188.x
6. Kruglov DP, Kostin AA, Kaprin AD, Semin AV. Sotsial'nye aspekty idiopaticheskogo besplodiya. Andrology and Genital Surgery. 2009;2:171-3. (In Russian).
7. Bozhedomov VA. The male factor in childless marriage – problemsolving strategies. Urology. 2016;S1:28-34. (In Russian).
8. Brahem S, Elghezal H, Ghedir H, Landolsi H, Amara A. Cytogenetic and molecular aspects of absolute teratozoospermia: comparison between polymorphic and monomorphic forms. Urology. 2011 Dec;78(6):1313-9. DOI: 10.1016/j.urol.2011.08.064
9. Kurilo LF. Chromosomal diseases of the reproductive organs. Клиническая и экспериментальная морф The Journal Of Clinical And Experimental Morphology. 2015;1(13):48-59. (In Russian).
10. Anawalt BD. Approach to male infertility and induction of spermatogenesis. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Sep;98(9):3532-42. DOI: 10.1210/jc.2012-2400.
11. Ferlin A, Raicu F, Gatta V, Zuccarello D, Palka G, Foresta C. Male infertility: Role of genetic background. Reprod Biomed Online. 2007 Jun;14(6):734-45.
12. Mao H, Cui R, Wang X. Association analysis of selenoprotein S polymorphisms in Chinese Han with susceptibility to gastric cancer. Int J Clin Exp Med. 2015 Jul 15;8(7):10993-9.
13. Vinogradov IV, Vinogradova LM, Bazanov PA, Iutkin EV. Treatment of male infertility due to sperm DNA fragmentation. Problemy reproduktiv (Russian Journal of Human Reproduction). 2014;3:62-72. (In Russian).
14. Gao Y, Hannan NR, Wanyonyi S, Konstantopolous N, Pagnon J, Feng HC, et al. Activation of the selenoprotein SEPS1 gene expression by pro-inflammatory cytokines in HepG2 cells. Cytokine. 2006;33(5):246-51. DOI: 10.1016/j.cyt.2006.02.005
15. Wang Y, Yang X, Zheng Y, Wu ZH, Zhang XA, Li QP, et al. The SEPS1 G-105A polymorphism is associated with risk of spontaneous preterm birth in a Chinese population. PLoS One. 2013 Jun 11;8(6):e65657. DOI: 10.1371/journal.pone.0065657
16. Santos LR, Duraes C, Mendes A, Prazeres H, Avelos MI, Moreira CS. A polymorphism in the promoter region of selenoprotein S gene (SEPS1) contributes to Hashimoto's thyroid susceptibility. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Apr;99(4):E719-23. DOI: 10.1210/jc.2013-3539.
17. Gromov AI, Builov VM. Luchevaya diagnostika i terapiya v urologii [Radiation diagnostics and therapy in urology]. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ., 2011, 544 p. (In Russian).

Информация об авторах:

Кульченко Нина Геннадьевна, к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

Мяндина Галина Ивановна, д.б.н., профессор кафедры биологии и общей генетики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Альхеджой Хасан, аспирант кафедры биологии и общей генетики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Information about authors:

Nina G. Kulchenko, MD, PhD, urologist, doctor of ultrasonic diagnostics, senior lectures of the departments of histology, cytology and embryology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

Galina I. Myandina, PhD, DSc in Biology, professor, department of biology and general genetics, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Alhedjoj Hasan, post-graduate student, department of biology and general genetics, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)



РОЛЬ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ НЕТРАВМАТИЧЕСКОГО СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Е.В.Петрова, Т.Ф.Попова, И.А.Грибачева, Г.К.Тайтубаева

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», 630091, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52

Резюме

Цель исследования. Выявление возможного влияния системного дисморфогенеза соединительной ткани на формирование и особенности течения нетравматического субарахноидального кровоизлияния в молодом возрасте с дальнейшей разработкой алгоритма скринингового физикального обследования больных с повышенным риском аневризматического кровоизлияния.

Пациенты и методы. Группа обследованных больных, перенесших субарахноидальное кровоизлияние (САК) в возрасте до 45 лет (78 чел.), группа сравнения – больные САК от 45 лет (47 чел.). Методы: неврологический осмотр, определение конституциональных типов, оценка степени выраженности фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани (ДСТ) по сумме баллов, общеклинические лабораторные, нейровизуализационный, статистический. С целью определения признаков соединительнотканной патологии у всех больных с САК общий осмотр включал определение конституции, роста, веса с определением индекса Кетле. Также уделялось внимание наличию видимых мелких сосудов на лице, груди и других участках тела, телеангиоэктазий, ангиом, деформаций грудной клетки, сколиоза, плоскостопия, арахнодактилии, диастаза прямых мышц живота, грыж передней брюшной стенки. Среди множества недифференцированных фенотипических признаков ДСТ выделялись внешние (изменение кожи и ее дериватов, изменение костей, суставов, позвоночника, особенности строения рук и ног, особенности строения ушной раковины, глаз, полости рта, краниоцефальные признаки) и внутренние (наличие добавочных хорд, пролапсов клапанов сердца, нефроптоза и аномалий развития почек).

Результаты. При обследовании 78 больных с субарахноидальным кровоизлиянием молодого возраста выявлены факторы риска его развития (незамкнутый Виллизиев круг (86,6%), патологическая извитость сосудов головного мозга (81,6%), диспластические изменения в сердце (68,3%) и почках (63,3%), которые достоверно отличались от группы сравнения (артериальная гипертензия – 97,8%; болезни сердца (ИБС, мерцательная аритмия) – 53,2%; гиперхолестеринемия – 97,8%). Показано значение системного диспластического изменения соединительной ткани в формировании и течении САК в молодом возрасте. Выявлены конституционально-анатомические и функциональные особенности, характерные для внешних и внутренних фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани в разных возрастных группах. Показана роль дополнительных сосудистых факторов риска на течение САК.

Заключение. Комплексное изучение признаков дисплазии соединительной ткани как фактора риска развития аневризм с клиническим проявлением в виде САК в молодом возрасте может быть использовано в клинической практике для своевременного выявления и хирургического лечения аневризм без признаков САК. Полученные данные в дальнейшем могут стать основой для разработки алгоритма скринингового физикального обследования больных с повышенным риском аневризматического кровоизлияния.

Ключевые слова:

субарахноидальное кровоизлияние, молодой возраст, дисплазия соединительной ткани, факторы риска

Оформление ссылки для цитирования статьи

Петрова Е.В., Попова Т.Ф., Грибачева И.А., Тайтубаева Г.К. Роль дисплазии соединительной ткани в возникновении нетравматического субарахноидального кровоизлияния в молодом возрасте. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(2): 72-79. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-8

Для корреспонденции

Грибачева Ирина Алексеевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Адрес: 630091, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52
E-mail: irengri@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8477-7746>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 05.02.2018 г., принята к печати 30.05.2018 г.

THE ROLE OF DISPOSITION OF CONNECTING TISSUE IN THE RISE OF NONTRAUMATIC SUBARACHNOIDAL HEMORRHAGE IN YOUNG AGE

E.V.Petrova, T.F.Popova, I.A.Gribacheva, G.K.Taitubayeva

Novosibirsk State Medical University, 52 Krasnyi prospekt, Novosibirsk 630091, Russian Federation

Abstract

Purpose. To identify possible effects of systemic dysmorphogenesis of connective tissue on the formation and characteristics of the course of nontraumatic subarachnoid hemorrhage at a young age, with further development of an algorithm for screening physical examination of patients with an increased risk of aneurysmal hemorrhage.

Patients and methods. A group of examined patients who underwent SAH under the age of 45 years were 78 people. Methods: neurological examination according to a conventional scheme using traditional methods with assessment of the main functional systems and determining the depth of their damage, determination of constitutional types, assessment of the degree of phenotypic manifestation of DCT by the sum of scores, general clinical laboratory, neuroimaging, and statistical.

In order to determine the signs of connective tissue pathology in all patients with SAH, the general examination included determining the constitution, height, weight with the definition of the Kettle index. Attention was also paid to the presence of visible small vessels on the face, chest and other parts of the body, telangiectasias, angiomas, thoracic cell deformities, scoliosis, flat feet, arachnodactyly, diastase of the rectus abdominis muscles, hernia of the anterior abdominal wall. Among the many undifferentiated phenotypic signs of DCT, external (changes in the skin and its derivatives, changes in bones, joints, spine, features of the structure of the hands and feet, peculiarities of the structure of the auricle, eyes, oral cavity, cranioccephalic features) and internal (the presence of additional chords, heart valve prolapses, nephroptosis and kidney development abnormalities).

Results. When examining 78 patients with subarachnoid hemorrhage at a young age, the risk factors for its development were revealed (non-closed Willisian circle (86.6%), pathological tortuosity of the cerebral vessels (81.6%), dysplastic changes in the heart (68.3%) and kidneys (63.3%), which significantly differed from the comparison group (arterial hypertension – 97.8%, heart disease (IHD, atrial fibrillation) – 53.2%, hypercholesterolemia – 97.8%.) The value of systemic dysplastic change in connective tissue in the formation and flow of SAC at young age is shown. The constitutional-anatomical and functional features, characteristic for external and internal phenotypic signs of connective tissue dysplasia in different age groups, are revealed, and the role of additional vascular risk factors in the course of SAH are found.

Conclusion. The complex study of connective tissue dysplasia as a risk factor for the development of aneurysms with a clinical manifestation in the form of SAH at a young age can be used in clinical practice for the timely detection and surgical treatment of aneurysms without signs of SAH. The obtained data can become a basis for developing an algorithm for screening physical examination of patients with an increased risk of aneurysmal hemorrhage.

Keywords:

subarachnoid hemorrhage, young age, connective tissue dysplasia, risk factors

For citation

Petrova E.V., Popova T.F., Gribacheva I.A., Taitubayeva G.K. The role of disposition of connecting fabric in the rise of nontraumatic subarachnoid blood diseases in young age. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(2): 72–79. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-8

For correspondence

Irina A. Gribacheva, MD, PhD, DSc, professor of the neurological department, Novosibirsk State Medical University
Address: 52 Krasnyi prospekt, Novosibirsk 630091, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8477-7746>
E-mail: irengri@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 05.02.2018, accepted for publication 30.05.2018

Субарахноидальное кровоизлияние (САК) — одна из часто встречающихся форм сосудистой внутричерепной патологии, его распространенность составляет от 10 до 14 человек на 100 тыс. населения, по данным Клинических рекомендаций по неврологии и нейрохирургии 2015 г. Наибольшую распространенность представляет вариант САК аневризматической этиологии, в связи с чем данная форма острого нарушения мозгового кровообращения углубленно и всесторонне изучалась в рамках нейрохирургической проблемы. Между тем интерес неврологов к этой патологии не ослабевает. С одной стороны, это связано с тем, что в условиях свершившегося САК далеко не всегда удается выявить аневризму, с другой — оперативному лечению препятствуют вазоспазм, сопутствующая патология, а также тяжелое течение болезни с выраженными общемозговыми нарушениями. Обращает на себя внимание тот факт, что САК достаточно часто встречается в молодом возрасте относительно других форм острого мозгового инсульта, и это требует логичного объяснения. В связи с этим и ввиду широкой распространенности диспластических феноменов особый интерес вызывают неврологические синдромы и заболевания, ассоциированные с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) [1–4]. Важно отметить, что морфогенетическая функция соединительной ткани обеспечивает формирование структуры органов и тканей в эмбриогенезе. Частота единичных внешних диспластических фенотипических признаков чрезвычайно высока и достигает 94% [5, 6]. Основной причиной патологии сосудистой стенки у лиц молодого возраста является ДСТ, которая чаще всего проявляется патологией эластического каркаса сосудов [2, 7–9]. Интракраниальные артериальные аневризмы как проявления сосудистого синдрома ДСТ характеризуются формированием множественных аневризм интракраниальных артерий и повторных САК, связанных с разрывом аневризм [10]. Локализация аневризм чаще всего наблюдается в местах отхождения ветвей от базилярной артерии или в месте изгибов артерии [6, 11, 12].

Учитывая возможность использования внешних и внутренних маркеров ДСТ [13–17] в разработке системы ранней диагностики аневризм, мы провели комплексное изучение ДСТ как фактора риска развития аневризм и изучили ее влияние на клинические проявления аневризм.

Цель исследования: выявление возможного влияния системного дисморфогенеза соединительной ткани на формирование и особенности течения нетравматического субарахноидального кровоизлияния в молодом возрасте с дальнейшей разработкой алгоритма скринингового физикального обследования больных с повышенным риском аневризматического кровоизлияния.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Группа обследованных больных, перенесших САК в возрасте до 45 лет, составила 78 человек, среди которых было 34 (43,6%) женщины и 44 (56,4%) мужчины. Средний возраст составил $38,9 \pm 2,1$ лет. После повторной рандомизации эта группа была подразделена на больных с фенотипическими признаками ДСТ (60 чел. — 76,9%) и без таковых (18 чел. — 23,1%) — группа сравнения. Группу контроля составили пациенты старшей возрастной группы (больные САК от 45 лет, 47 чел., средний возраст $67,7 \pm 4,96$). Неврологический осмотр проводился по общепринятой схеме с использованием традиционных методов с оценкой основных функциональных систем и определением глубины их повреждения. Степень тяжести состояния оценивалась по классификации W.Hunt и R.Hess, которая сопоставима с показателями количественной оценки нарушения сознания по шкале Глазго [18]. Так, I–II степень тяжести состояния по классификации W.Hunt и R.Hess соответствует 15 баллам по шкале комы Глазго, III степень тяжести — 14–13 баллам, IV степень тяжести — 12–9 баллам, V степень тяжести — 8–4 баллам. Определяемое при компьютерной томографии (КТ) количество крови, излившейся в субарахноидальное пространство, имеет прогностическую ценность в отношении постгеморрагического ангиоспазма, для чего использовали классификацию, предложенную в 1980 г. C.M.Fisher, J.P.Kistler, J.M.Davis [19]. Частота аневризматического поражения составляла 98,6% в группе молодых пациентов и объяснялась диспластикозависимой дезорганизацией стенки сосудов с образованием аневризмы.

С целью определения признаков соединительнотканной патологии у всех больных с САК общий осмотр включал определение конституции, роста, веса с определением количественного индекса Кетле (показатель рассчитывался по формуле $ИМТ = \text{Масса тела, кг} / \text{длина тела, м}^2$ с оценкой по классификации значений, предложенной ВОЗ), росто-весового показателя (РВП рассчитывался по формуле: $РВП = \text{Масса тела, кг} / \text{Рост, см} \times 100 \%$) и качественного индекса Пинье ($ИП = ДТ - (МТ/100 + ОГК)$, где ДТ — длина тела; МТ — масса тела; ОГК — окружность грудной клетки). Снижение РВП на 20% и более (при норме 37–40%) указывает на астенический вариант телосложения. При проведении осмотра уделялось также внимание наличию деформаций грудной клетки (килевидная, плоская, воронкообразная), сколиоза, грудного кифоза, плоскостопия, натоптышей, арахнодактилии, диастаза прямых мышц живота, грыж передней брюшной стенки, гипермобильности суставов (по критериям Булбена), растяжимости кожи (складка над ключицей

3 см и более) и другим фенотипическим признакам, имеющим балльную оценку по шкале Л.Фоминой (в модификации А.Клеменова). Среди множества недифференцированных фенотипических признаков ДСТ выделялись внешние (изменение кожи и ее дериватов, изменение костей, суставов, позвоночника, особенности строения глаз, патология зрения – миопия, краниоцефальные признаки – форма черепа) и внутренние (наличие добавочных хорд, пролапсов клапанов сердца, нефроптоз и аномалий развития почек), согласно Российским рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани» (2012) [6]. Для количественной оценки применялась балльная оценка системного вовлечения соединительной ткани, согласно которой, каждому признаку присваивалось определенное количество баллов. Для внешних фенотипических признаков диагностически значимое число – 12 баллов и более, для внутренних – диагностически значимо вовлечение трех и более органов [6, 7, 20].

Для проверки статистических гипотез о различиях относительных частот, средних значений признака в двух независимых выборках использовались критерий Манна–Уитни, двусторонний точный критерий Фишера, критерий Пирсона. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), критический уровень значимости принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний уровень расстройства сознания у обследованных больных составил $12,7 \pm 0,6$ балла. Установлено, что почти половина больных (48,1%) по шкале W.Hunt и R.Hess имели III и IV степень тяжести. Столько же примерно (51,9%) составляют в совокупности крайние позиции тяжести САК, то есть I–II и V степени тяжести.

Для полноты исследования было проведено сравнение клинической степени тяжести течения САК по W.Hunt и R.Hess и тяжести САК по КТ-признакам (Fisher C., 1980). Установлена корреляционная связь между клинической степенью тяжести САК и КТ-признаками тяжести кровоизлияния ($r = 0,57$).

При неврологическом осмотре особое внимание уделялось больным, у которых САК протекало с осложнением в виде вазоспазма, подтвержденного данными КТ и доплерографии с неврологическим дефицитом. Таких оказалось 78,3% в основной группе и 97,8% в группе сравнения ($p < 0,05$).

При изучении множества фенотипических признаков ДСТ и микроаномалий (таблица) в группе больных с САК (использовался утвержденный учебно-методической комиссией на кафедре неврологии НГМУ унифицированный протокол обследования) обращало на себя внимание, что наиболее яркие,

Таблица. Внешние и внутренние фенотипические признаки ДСТ у больных с САК
Table. External and internal phenotypic signs of CTD in patients with SAN

Признаки	Группы			<i>p</i> между клиническими группами (Fisher exact <i>p</i> , two-tailed с поправкой Бонферрони)		
	<i>n</i> = 125					
	Основная группа <i>n</i> = 60 {1}	Группа сравнения <i>n</i> = 18 {2}	Группа контроля <i>n</i> = 47 {3}	{1–2}	{1–3}	{2–3}
Внешние фенотипические признаки ДСТ						
Изменение кожи и ее дериватов	47 78,3%	1 5,6%	4 8,5%	0,0001	0,0001	0,3625
Особенности костно-суставной системы	16 26,6%	1 5,6%	3 6,4%	0,0034	0,0022	0,2871
Особенности строения полости рта и зубов	7 11,6%	1 5,6%	1 2,1%	0,0312	0,0413	0,3172
Особенности строения глаз	4 6,7%	0 0,0%	0 0,0%	0,9252	0,8755	1,0000
Особенности строения ушных раковин	10 16,6%	1 5,6%	1 2,1%	0,0051	0,0001	0,3172
Краниоцефальные признаки	8 13,3%	1 5,6%	1 5,6%	0,0075	0,0001	0,3172
Внутренние фенотипические признаки ДСТ						
Диспластическое сердце	41 68,3%	2 11,1%	3 6,4%	0,0001	0,0001	0,0500
Патология почек, включая нефроптоз	38 63,3%	2 11,1%	5 10,6%	0,0001	0,0001	0,8517

бросающиеся в глаза стигмы касались изменений кожи и ее дериватов, изменений костно-суставной системы (скелета, костей, суставов и позвоночника). Кроме того, выявлялись особенности строения ушных раковин, полости рта и зубов, глазных яблок, краниоцефальные признаки. Наряду с внешними фенотипическими признаками, согласно Национальным рекомендациям [4, 6], оценивались висцеральные проявления НДСТ (таблица), которые отличаются определенной условностью диагностических критериев и не имеют количественного выражения в баллах, однако крайне важен сам факт наличия или отсутствия их. Имеющиеся авторские шкалы используются преимущественно в педиатрической практике, и в проводимом исследовании не представлялось возможным полностью экстраполировать их на взрослую популяцию. В данной работе, как и других работах кардиологической, пульмонологической, нефрологической направленности, изучавших взрослое население, оценивались только те висцеральные аномалии, которые встречались среди обследованного контингента больных. У больных с САК при анализе ультразвукового исследования сердца и почек, изучении их функционального состояния были выявлены достоверно чаще встречающиеся (в сравнении с группой сравнения) клинические проявления синдрома ДСТ со стороны внутренних органов, такие как наличие добавочных хорд, пролапсы клапанов сердца, нефроптоз, аномалии развития почек и другие. Обращало на себя внимание, что в группе больных с САК в молодом возрасте по сравнению с контрольной группой (САК у больных старшей возрастной группы) внешние и внутренние фенотипические признаки ДСТ встречались достоверно чаще. Особое место занимал нефроптоз – 62,8% (в контрольной группе этот показатель составил 6,5% – $p < 0,001$), это позволяет подтвердить данные Г.И.Нечаевой [8, 9], которые относят нефроптоз с последующим формированием фибромускулярной дисплазии почечных артерий к основному механизму возникновения артериальной гипертензии у молодых.

Степень выраженности фенотипических проявлений ДСТ оценивалась по сумме баллов, согласно шкале Л.А.Фоминой в модификации А.В.Клеменова (2015) [20]. В соответствии со шкалой и значимостью фенотипических признаков ДСТ выделялись три степени ДСТ: легкая (12–17 баллов), умеренная (18–22 балла) и тяжелая (более 23 баллов).

В основной группе пациентов с тяжелой степенью дисплазии было 13 (21,7%) при среднем значении баллов $28,31 \pm 2,64$, с умеренной степенью – 32 (53,3%) со средним баллом $20,47 \pm 3,75$, легкая

степень определена у 15 (25,0%) пациентов, средний балл составил у них $14,21 \pm 2,69$. В группе сравнения пациентов с тяжелой и средней степенью не было, у 4 (8,5%) больных диагностирована легкая степень ДСТ, что достоверно отличалось от основной группы ($p < 0,005$).

В рамках выявления признаков ДСТ был проведен анализ распределения больных по вариантам конституции. При анализе полученных данных обращало на себя внимание преобладание в группе больных с САК молодого возраста астенического (48,7%) и нормостенического (35,9%) вариантов (всего 84,6%) по сравнению с группой сравнения, у которых преобладали гиперстенический (60,0%) и нормостенический (33,3%) варианты (всего 93,3%) ($p < 0,05$). Наиболее ассоциированным с вероятностью развития САК у лиц молодого возраста был неклассифицированный фенотип. В группе сравнения у мужчин и женщин достоверно чаще встречалась избыточная масса тела (среднее значение индекса Кетле у больных основной группы составило $21,75 \pm 2,91$, в группе сравнения – $29,34 \pm 3,87$ соответственно, $p < 0,005$). ИП в основной группе – $36 \pm 3,21$, в группе сравнения – $8,0 \pm 2,43$, $p < 0,005$; РВП в основной группе – $29,43 \pm 4,12$ и $54,87 \pm 5,32$ в группе сравнения, $p < 0,005$.

Для комплексного рассмотрения клинической значимости краниовертебральных аномалий (КВА), изучение которых не предусмотрено Национальными руководствами [4, 6, 21], но которые имеют безусловное значение при наличии цереброваскулярной патологии, оценивались количественные и качественные нарушения краниовертебрального перехода. Обследовано 63 пациента с выявленными КВА. Оценивались окципитальные дисплазии – первичные дефекты развития затылочной кости: платибазия – 49,2%, базилярная импрессия – 30,2%, манифестация затылочных позвонков – 15,8% и субокципитальные дисплазии (дефекты развития атланта и аксиса, образование проатланта, ассимиляция атланта, аплазия и щели дуги атланта, аплазия и гипоплазия зуба аксиса, зубовидная кость, конкреция двух шейных позвонков) в сумме составили 14,3%, что в совокупности с манифестацией затылочных позвонков составило 30,1%. Образование костных перемычек Киммерле было выявлено в 17,5%. Результатом нарушения анатомического соотношения между черепом и верхнешейными позвонками являлись уменьшение размеров задней черепной ямки, изменение позвоночно-основного угла ($58,1\%$), деформация и сужение большого затылочного отверстия (15,1%). Одновременно с костными дизэмбриогенетическими

изменениями у 21 (33,3%) пациента выявлялась аномалия развития ромбовидного мозга – синдром Арнольда–Киари. Нарушение костной геометрии создавало неблагоприятные условия функционирования органов задней черепной ямки, не только таких как ствол и мозжечок, но и ликворопроводящих путей с развитием синдрома внутричерепной гипертензии (58,1%). Установлены поражения сосудов вертебробазилярного бассейна разной степени выраженности, которые сочетались с аномалиями краниовертебрального перехода, встречающимися у 28,6% [13]. Чаще других встречалась гипоплазия или аплазия (7,9%) позвоночной артерии, патологическая извитость и петлеобразование (15,9%), что имело достоверные отличия от группы сравнения и группы контроля ($p = 0,0043$). При ретроспективном анализе у всех этих пациентов выявлялись такие симптомы, как тяжесть в голове, повышенная утомляемость, ухудшение слуха, снижение остроты зрения, беспричинные и частые головокружения, нарушение тонких движений и координации, что свидетельствует о формировании ранних признаков хронической церебральной ишемии с развитием органической симптоматической астении, а затем и мелкоочагового поражения головного мозга с вертебробазилярным клиническим проявлением. Однако следует отметить, что в контрольной группе данных изменений найдено не было ($p < 0,005$). При этом в основной группе сумма неврологического дефицита также была больше по сравнению с контрольной и составляла соответственно $14,9 \pm 1,02$ и $9,3 \pm 1,02$ ($\chi^2 = 109,3$, $p < 0,001$, $r = 0,487$). Полученные результаты дополнили уже имеющиеся данные литературы [10, 20–23].

Учитывая тот факт, что краниовертебральные аномалии являются диспластическими признаками поражения основания черепа и верхнешейных отделов позвоночника, проанализирована частота сочетаний краниовертебральных аномалий с другими признаками ДСТ в обеих группах. Установлено, что у больных с КВА с такой же частотой, что и у больных с САК в молодом возрасте, выявляются основные внешние и внутренние диспластические признаки ($p > 0,05$). Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать различные варианты краниовертебральных аномалий как самостоятельный дополнительный фактор стигмации у больных с САК в молодом возрасте в структуре полисистемного диспластического поражения соединительной ткани.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что факторами риска, обуславливающими развитие САК у лиц молодого возраста,

явились незамкнутый Виллизиев круг (86,6%), патологическая извитость сосудов головного мозга (81,6%), диспластические изменения в сердце (68,3%) и почках (63,3%). У пациентов старшей возрастной группы эти факторы риска выявлялись редко: незамкнутый Виллизиев круг (14,9%), патологическая извитость сосудов головного мозга (36,1%), диспластические изменения в сердце (17,0%) и почках (10,6%), что достоверно отличалось от основной группы ($p < 0,005$).

Также установлено, что факторами риска, осложняющими течение САК и обуславливающими неблагоприятное течение и исход у лиц в старшей возрастной группе, в порядке убывания являются артериальная гипертензия – 97,8%; болезни сердца (ИБС, мерцательная аритмия) – 53,2%; гиперхолестеринемия – 97,8%. Для основной группы роль указанных факторов риска была минимальна (6,7%; 3,3% и 1,6% соответственно; $p < 0,005$).

Таким образом, диспластические изменения достоверно чаще выявлялись у лиц молодого возраста, сосудистые факторы риска многократно чаще встречаются в старшей возрастной группе ($p < 0,005$). Выявление диспластического фенотипа с наличием внешних, висцеральных и особенно краниальных признаков у лиц молодого возраста ассоциировано с возможностью существования клинически не манифестируемых аневризм, что необходимо для выделения группы риска с последующим целенаправленным углубленным обследованием пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе показано значение системного диспластического изменения соединительной ткани в формировании и течении САК в молодом возрасте. Выявлены конституционально-анатомические и функциональные особенности, характерные для внешних и внутренних фенотипических признаков ДСТ в разных возрастных группах. Показана роль дополнительных сосудистых факторов риска в течении САК. Комплексное изучение признаков ДСТ как фактора риска развития аневризм с клиническим проявлением в виде САК в молодом возрасте может быть использовано в клинической практике для своевременного выявления, ангиографического исследования и возможного хирургического лечения аневризм без признаков САК, что обсуждается в литературе [6, 11, 12, 24]. Полученные данные в дальнейшем могут стать основой для разработки алгоритма скринингового физикального обследования больных с повышенным риском аневризматического кровоизлияния на амбулаторном неврологическом приеме.

Список литературы

1. Дисплазия соединительной ткани. Под ред. Т.И.Кадуриной, В.Н.Горбуновой. СПб.: Элби, 2009, 714 с.
2. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В., Лунева Е.Б., Парфенова Н.Н., Лобанов М.Ю., и др. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы. Российский кардиологический журнал. 2013;4(102):38-44.
3. Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии. Донецк: ИД «Заславский», 2009, 361 с.
4. Клеменов А.В. Наследственные нарушения соединительной ткани: путь к диагнозу. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016;11(2):358-69. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11078
5. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу. Вестник Ивановской медицинской академии. 2014;19(3):5-11.
6. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. Российский кардиологический журнал. Приложение 1. 2012;4(96):32.
7. Нестеренко З.В. Феномен дисплазии соединительной ткани. Украинский медицинский альманах. 2008;4:105-9.
8. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: БЛАНКОМ, 2007, 188 с.
9. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Демина Г.И., Готов А.В. Диспластикозависимая и ассоциированная патология почек – один из механизмов формирования артериальной гипертензии при дисплазии соединительной ткани. Консилиум. 2002;1:15-18.
10. Лебедева Е.Р., Колотвинов В.С., Сакович В.П., Медведева С.Ю. Системная дисплазия соединительной ткани и клинические проявления интракраниальных аневризм. Нейрохирургия. 2013;2:42-8.
11. Jaja BNR, Saposnik G, Lingsma HF, Macdonald E, Thorpe KE, Mamdani M, et al. Development and validation of outcome prediction models for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the SAHIT multinational cohort study. BMJ. 2018 Jan 18;360:j5745. DOI: 10.1136/bmj.j5745.
12. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2010 Aug;41(8):e519-36. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.581975.
13. Луцка А.А., Раткин И.К., Никитин М.Н. Краниовертебральные повреждения и заболевания. Новосибирск, 1998, 235 с.
14. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Швецова Е.В. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана. Томск: Сибирский издательский дом, 2003, 144 с.
15. The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndroms. American Journal of Medical Genetics Part C 2017.- №8 (26).- 175 p.
16. Kirk JH, Ansell BM, Bywaters EGL. The hypermobility syndrome. Ann Rheum Dis. 1967 Sep;26(5):419-25.
17. Mitral Valve: Floppy Mitral Valve, Mitral Valve Prolapse, Mitral Valvular Regurgitation. Ed by H.Boudoulas, Ch.F.Wooley. NY: Futura Publishing Company, 2000, 754 p. DOI: doi.org/10.1016/S0300-8932(00)75299-7
18. Hunt W, Hess R. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurisms. Neurosurgery 1968;28:14-20. DOI: doi.org/10.3171/jns.1968.28.1.0014
19. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. The correlation of cerebral vasospasm and the amount of subarachnoid blood detected by computerized cranial tomography after aneurism rupture. Cerebral Arterial Spasm. Wilkins RH ed. Baltimore 1980;397-408.
20. Клеменов А.В. Номенклатура и алгоритм диагностики наследственных нарушений соединительной ткани. Клиницист. 2015;1:43-9. DOI:10.17650/1818-8338-2015-1-42-49
21. Дисплазия соединительной ткани. Клинические рекомендации. Российское научное медицинское общество терапевтов, 2017, 180 с. Доступно по: https://www.rn-mot.ru/public/uploads/2018/RNMOT/Клинические%20рекомендации_ДСТ%20сайт%2016.02.18г_.pdf
22. Лубягина А.В. Значение факторов риска хронической церебральной ишемии в молодом возрасте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2005, 23 с.
23. Попова Т.Ф., Грибачева И.А. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании ранней хронической церебральной ишемии. Сибирский медицинский журнал. 2011;26(3-2):42-6.
24. Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid Hemorrhage. N Engl J Med. 2017 Jul 20;377(3):257-266. DOI: 10.1056/NEJMc1605827

References

1. Displaziya soedinitel'noi tkani [Dysplasia of connective tissue]. Edited by T.I.Kadurina, V.N.Gorbunova. St.Petersburg: «Elbi» Publ., 2009, 714 p. (In Russian).
2. Zemtsovskiy EV, Malev EG, Reeva SV, Luneva EB, Parfenova NN, Lobanov MYu, et al. Diagnostics of inherited connective tissue disorders: achievements and future directions. Russian Journal of Cardiology. 2013;4(102):38-44. (In Russian).
3. Evtushenko SK, Lisovskii EV, Evtushenko OS. Displaziya soedinitel'noi tkani v nevrologii i pediatrii [Dysplasia of connective tissue in neurology and pediatrics]. Donetsk: Publishing house «Zaslavskii», 2009, 361 p. (In Russian).
4. Klemenov AV. Hereditary connective tissue disorders: unresolved questions and controversial issues. Medical news of the North Caucasus. 2016;11(2):358-69. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11078 (In Russian).
5. Kadurina TI, Abbakumova LN. Connective tissue dysplasia: way to diagnosis. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2014;19(3):5-11. (In Russian).
6. Hereditary disorders of connective tissue. Russian recommendations. All-Russian Scientific Society of Cardiology. Russian Journal of Cardiology. Приложение 1. 2012;4 S1(96):32. (In Russian).
7. Nesterenko ZV. Fenomen displazii soedinitel'noi tkani. Ukraïnskii medichnii al'manakh. 2008;4:105-9. (In Russian).

8. Nechaeva GI, Viktorova IA. Displaziya soedinitel'noi tkani: terminologiya, diagnostika, taktika vedeniya patsientov [Dysplasia of connective tissue: terminology, diagnosis, tactics of patient management]. Omsk: «BLANKOM» Publ., 2007, 188 p. (In Russian).
9. Nechaeva GI, Viktorova IA, Demina GI, Glotov AV. Displastikozavisimaya i assotsirovannaya patologiya pochek – odin iz mekhanizmov formirovaniya arterial'noi gipertenzii pri displazii soedinitel'noi tkani. Konsilium. 2002;1:15-18. (In Russian).
10. Lebedeva ER, Kolotvinov VS, Sakovich VP, Medvedeva SJu. Systematic dysplasia of connective tissue and clinical manifestation of intracranial aneurysms. The Russian Journal of Neurosurgery (Neirokhirurgiya). 2013;2:42-8. (In Russian).
11. Jaja BNR, Saposnik G, Lingsma HF, Macdonald E, Thorpe KE, Mamdani M, et al. Development and validation of outcome prediction models for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the SAHIT multinational cohort study. BMJ. 2018 Jan 18;360:j5745. DOI: 10.1136/bmj.j5745.
12. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2010 Aug;41(8):e519-36. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.581975.
13. Lutsik AA, Ratkin IK, Nikitin MN. Kraniovertebral'nye povrezhdeniya i zaboлевaniya [Craniovertebral injury and disease]. Novosibirsk, 1998, 235 p. (In Russian).
14. Yakovlev VM, Karpov RS, Shvetsova EV. Soedinitel'notkan'naya displaziya mitral'nogo klapana [Connective tissue dysplasia of the mitral valve]. Tomsk, 2003, 144 p. (In Russian).
15. The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndroms. American Journal of Medical Genetics Part C 2017.- №8 (26).- 175 p.
16. Kirk JH, Ansell BM, Bywaters EGL. The hypermobility syndrome. Ann Rheum Dis. 1967 Sep;26(5):419-25.
17. Mitral Valve: Floppy Mitral Valve, Mitral Valve Prolapse, Mitral Valvular Regurgitation. Ed by H.Boudoulas, Ch.F.Wooley. NY: Futura Publishing Company, 2000, 754 p. DOI: doi.org/10.1016/S0300-8932(00)75299-7
18. Hunt W, Hess R. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. Neurosurgery 1968;28:14-20. DOI: doi.org/10.3171/jns.1968.28.1.0014
19. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. The correlation of cerebral vasospasm and the amount of subarachnoid blood detected by computerized cranial tomography after aneurism rupture. Cerebral Arterial Spasm. Wilkins RH ed. Baltimore 1980;397-408.
20. Klemenov AV. Hereditary connective tissue disorders: nomenclature and diagnostic algorithm. Klinitsist (The Clinician). 2015;1:43-9. DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-42-49 (In Russian).
21. Hereditary disorders of connective tissue. Clinical recommendations. All-Russian Scientific medical Society of therapist, 2017, 180 p. Available at: https://www.rnmot.ru/public/uploads/2018/RNMOT/Клинические%20рекомендации_ДСТ%20сайт%2016.02.18r_.pdf (In Russian).
22. Lubyagina AV. Znachenie faktorov riska khronicheskoi tserebral'noi ishemii v molodom vozraste [The significance of risk factors for chronic cerebral ischemia at a young age]. Diss. Novosibirsk, 2005, 23 p. (In Russian).
23. Popova TF, Gribacheva IA. Implication of the dysplasia of connective tissue in elaboration of chronicle cerebral ischemia. Siberian Medical Journal. 2011;26(3-2):42-6. (In Russian).
24. Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid Hemorrhage. N Engl J Med. 2017 Jul 20;377(3):257-266. DOI: 10.1056/NEJMc1605827

Информация об авторах:

Петрова Екатерина Валенуровна, аспирант кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3839-655X>

Попова Татьяна Фёдоровна, д.м.н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2543-422X>

Грибачева Ирина Алексеевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8477-7746>

Тайтубаева Гульнар Кусаиновна, аспирант кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5987-6838>

Information about authors:

Ekaterina V. Petrova, postgraduate student of the neurological department, Novosibirsk State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3839-655X>

Tat'yana F. Popova, MD, PhD, DSc, professor of the neurological department, Novosibirsk State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2543-422X>

Irina A. Gribacheva, MD, PhD, DSc, professor of the neurological department, Novosibirsk State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8477-7746>

Gul'nar K. Taitubaeva, postgraduate student of the neurological department, Novosibirsk State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5987-6838>



ВЛИЯНИЕ БИОАКУСТИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ СПОРТСМЕНОВ НА ЖИЗНЕННУЮ ЕМКОСТЬ ЛЕГКИХ

Г.Г.Ерофеев

Федеральное медико-биологическое агентство России, 123182, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние биоакустической стимуляции дыхательной системы у спортсменов на величину жизненной емкости легких.

Материалы и методы. Для технической реализации биоакустической стимуляции дыхательной системы использовалась биотехническая система, содержащая блок акустического интерферометра, систему управления интерферометром и систему регистрации параметров звукового поля. В исследовании принимали участие девять спортсменов – добровольцы-испытатели: мужчины в возрасте от 19 до 31 года, вид спорта – лыжные гонки, спортивный разряд – первый взрослый, которые проходили тренировку с использованием биоакустической стимуляции по следующей методике: трехкратно по 3 мин каждое воздействие, с интервалом между воздействиями, равным одной минуте. Перед началом каждого воздействия медицинским персоналом проводился опрос самочувствия спортсмена, измерение частоты сердечных сокращений и насыщения крови кислородом, а также определение жизненной емкости легких. Во время воздействия велся постоянный контроль самочувствия, частоты сердечных сокращений и насыщения крови кислородом, а замеры жизненной емкости легких проводились после каждого стимулирующего воздействия.

Результаты. Восемь из девяти добровольцев увеличили жизненную емкость легких, по субъективным ощущениям все добровольцы отмечали ощущение более глубоких вдохов после воздействия, ощущение легкости дыхания и отсутствие одышки после тренировок впоследствии. Спортсмены, принимавшие участие на более ранних этапах исследования, отметили, что эффект стимуляции имеет выраженный характер по субъективным оценкам ощущения легкости дыхания, большей глубины вдоха, большего объема дыхания сразу и в течение 3 дней после трехкратного воздействия в течение одного сеанса.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о существенных потенциальных возможностях биоакустической стимуляции дыхательной системы спортсменов для повышения функциональных резервов организма, определяемого приростом величины жизненной емкости легких. Важным для практики спортивной медицины является то, что прирост жизненной емкости легких происходит после однодневного курса биоакустической стимуляции дыхательной системы, сохраняется в течение 3 дней и более после стимуляции и сопровождается субъективными оценками более легкого дыхания.

Ключевые слова:

функциональные резервы организма, биоакустическая стимуляция, стимуляция дыхательной системы, жизненная емкость легких, спортивная медицина, адаптационные возможности организма

Оформление ссылки для цитирования статьи

Ерофеев Г.Г. Влияние биоакустической стимуляции дыхательной системы спортсменов на жизненную емкость легких. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(2): 80-85. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-9

Для корреспонденции

Ерофеев Геннадий Григорьевич, к.м.н., начальник отдела организации научных исследований, Федеральное медико-биологическое агентство России
Адрес: 123182, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30
E-mail: gniiivm-s@ya.ru

Информация о финансировании. Автор сообщает об отсутствии источника финансирования исследования

Конфликт интересов. Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 02.03.2018 г., принята к печати 30.05.2018 г

INFLUENCE OF BIOACOUSTIC STIMULATION OF THE RESPIRATORY SYSTEM OF SPORTSMEN ON LIFE-CAPACITY OF LUNGS

G.G.Erofeev

Federal Medical Biological Agency of Russia, 30 Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russian Federation

Abstract

Purpose. To study the influence of bioacoustic stimulation of the respiratory system in athletes on the value of vital capacity of the lungs.

Materials and methods. For technical realization of bioacoustics stimulation of the respiratory system, a biotechnical system, containing a block of an acoustic interferometer, an interferometer control system, and a system for recording sound field parameters, was used. The study involved nine athletes test volunteers: men aged 19 to 31 years, a sport – skiing, a sports category – the first adult, who underwent a training using bioacoustics stimulation in the following way: three times for three minutes each exposure, with an interval between exposures equal to one minute. Before the beginning of each exposure, the medical staff conducted a survey of the athlete's well-being, measurement of the heart rate and blood saturation with oxygen, and determination of the vital capacity of the lungs. During the exposure, a constant control of health, heart rate and blood saturation with oxygen was conducted, and measurements of the vital capacity of the lungs were carried out after each stimulating effect.

Results. Eight of the nine volunteers increased the vital capacity of the lungs, according to subjective sensations, all volunteers noted a feeling of deeper breaths after exposure, a feeling of lightness of breath and absence of shortness of breath after training afterwards. Athletes who participated in earlier stages of the study noted that the effect of stimulation is pronounced in terms of subjective assessments of a feeling of lightness of breath, a greater depth of inspiration, a greater volume of breathing at once, and within 3 days after three-fold exposure during one session.

Conclusion. The results of the study testify to the significant potential possibilities of bioacoustics stimulation of the respiratory system of athletes to increase the functional reserves of the body, determined by the increase in the vital capacity of the lungs. Important for the practice of sports medicine is that the increase in vital capacity of the lungs occurs after a one-day course of bioacoustics stimulation of the respiratory system, persists for 3 or more days after stimulation and is accompanied by subjective estimates of easier breathing.

Keywords:

functional reserves of the body, bioacoustics stimulation, stimulation of the respiratory system, vital capacity of the lungs, sports medicine, adaptive capabilities of the body

For citation

Erofeev G.G. Influence of bioacoustic stimulation of the respiratory system of sportsmen on life-capacity of lungs. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(2): 80–85. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-9

For correspondence

Gennadiy G. Erofeev, MD, PhD, head of department organization of scientific research, Federal Medical Biological Agency of Russia
Address: 30 Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russian Federation
E-mail: gniivm-s@ya.ru

Information about funding. The author reports that there is no funding source for the study.

Conflict of interest. Author report no conflict of interest.

The article was received 02.03.2018, accepted for publication 30.05.2018

Приоритетным направлением повышения функциональных резервов дыхательной системы спортсменов в настоящее время является применение нелекарственных технологий [1–4]. К числу таковых относятся инновационные технологии, основанные на биоакустической стимуляции дыхательной системы [5, 6].

Способ биоакустической стимуляции дыхательной системы базируется на взаимодействии высокоинтенсивной звуковой волны с респираторным трактом человека на резонансных (индивидуально подобранных) частотах [7, 8]. В результате биоакустической стимуляции дыхательной системы возникает эффект открытия резервных альвеол и увеличения площади поперечного сечения альвеолярных ходов и дыхательных бронхиол, что обуславливает увеличение жизненной емкости легких [7, 9, 10].

При воздействии высокоинтенсивными звуками низкой частоты на резонансных частотах давление в падающей волне полностью переносится по воздушным каналам на всю глубину воздушной полости и приводит к раскрытию альвеол: этого невозможно достичь за счет подачи воздуха даже под высоким давлением, так как напор воздуха испытывает сопротивление по всем воздушным каналам [11, 12]. Чем меньше диаметр каналов – тем больше сопротивление потоку воздуха, поэтому стимулирующий воздушный поток до альвеол не доходит, а звуковая волна такого сопротивления на резонансных частотах не испытывает, поэтому давление звуковой волны проходит до альвеол (и способствует их раскрытию) [9].

Реакции дыхательной системы на акустическое воздействие изменяются в зависимости от его частоты и интенсивности и, кроме того, зависят от индивидуальных физиологических и антропометрических характеристик человека [13–15]. К респираторным реакциям можно отнести вибрацию грудной клетки и диафрагмы с основной частотой воздействия, изменение глубины и ритма дыхания, прекращение экскурсии грудной клетки без нарушения газообмена в легких [6, 16].

Для контроля и персонификации стимулирующего акустического воздействия необходимы измерения акустического импеданса дыхательной системы, теоретической основой которых являются модельные представления о резонансном звукопоглотителе (резонатор Гельмгольца) [8, 9, 12]. Теоретические основы реализации таких измерений в медико-биологической практике разработаны в последние несколько лет, что открывает новые возможности применения биоакустической стимуляции дыхательной системы в задачах восстановительной и спортивной медицины [5, 6, 12].

Цель исследования – изучить влияние биоакустической стимуляции дыхательной системы у спортсменов на величину жизненной емкости легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для технической реализации биоакустической стимуляции дыхательной системы использовалась биотехническая система, содержащая блок акустического интерферометра, систему управления интерферометром и систему регистрации параметров звукового поля [5, 9, 12, 17, 18].

В исследовании принимали участие девять спортсменов – добровольцев-испытателей (коды: БС1, БС2, БС3, БС4, БС5, БС6, БС7, БС8, БС9): мужчины в возрасте от 19 до 31 года, вид спорта – лыжные гонки, спортивный разряд – первый взрослый, которые проходили тренировку с использованием биоакустической стимуляции по следующей методике: трехкратно по 3 мин каждое воздействие, с интервалом между воздействиями, равным 1 мин.

Перед началом каждого воздействия медицинским персоналом проводился опрос самочувствия спортсмена, измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин) и насыщения крови кислородом (S_pO_2 , %), а также определение жизненной емкости легких (ЖЕЛ, л). Во время воздействия велся постоянный контроль самочувствия, ЧСС и S_pO_2 , а замеры ЖЕЛ проводились после каждого стимулирующего воздействия.

Для определения показателей ЖЕЛ использовался спирометр сухой портативный (Rudolf Riester, Германия), позволяющий регистрировать ЖЕЛ с точностью до 0,1 л. Регистрация показателей ЖЕЛ осуществлялась при нахождении добровольца в положении сидя. Доброволец выполнял два предварительных спокойных вдоха-выдоха, затем делал глубокий вдох и спокойный полный выдох через мундштук спирометра. Выполнялись три измерения ЖЕЛ, из которых выбирался лучший результат.

Насыщение крови кислородом и частоту сердечных сокращений (ЧСС) во время биоакустической стимуляции определяли медицинским пульсоксиметром марки «Armed YX300». Во время измерения S_pO_2 датчик пульсоксиметра находился на указательном пальце левой руки добровольца.

Заключение о самочувствии спортсменов делалось на основании опросника «Самочувствие-Активность-Настроение» (Доскин В.А., Лаврентьева Н.А., Мирошников М.П., Шарай В.Б., 1973).

Для статистической обработки результатов биоакустической стимуляции использована программа Statistica: достоверность различий средних арифметических значений показателей в сопоставляемых

группах оценивалась с применением непараметрического критерия Уилкоксона. Величина уровня статистической значимости p принята равной 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты измерений параметров звукового поля при биоакустической стимуляции дыхательной системы показали, что уровни звукового давления не превышали 130 дБ в заданном диапазоне частот 238 Гц, а разброс в уровнях звукового давле-

ния по частоте не превышает 3 дБ. Таким образом, стимулирующий сигнал отвечал требованиям безопасности.

Значения показателей ЧСС и S_pO_2 , в процессе биоакустической стимуляции находились в пределах физиологической нормы.

В таблице 1 приведены индивидуальные данные динамического изменения ЖЕЛ у обследуемых спортсменов.

В таблице 2 представлены данные абсолютного значения прироста по показателю ЖЕЛ и в процентах.

Таблица 1. Индивидуальная динамика жизненной емкости легких (ЖЕЛ, л) у обследованных спортсменов
Table 1. Individual dynamics of the vital capacity of the lungs (VCL, L) in the examined athletes

Воздействие Код спортсмена	Фон	Величина ЖЕЛ после биоакустического воздействия, л		
		Первое воздействие	Второе воздействие	Третье воздействие
БС1	3,5	3,7	3,7	3,7
БС2	4,5	4,6	4,8	5,2
БС3	5,5	5,4	5,5	5,8
БС4	4,7	4,8	4,8	4,9
БС5	5,3	5,4	5,0	4,9
БС6	4,7	4,5	4,6	4,5
БС7	5,7	5,9	6,0	6,0
БС8	5,5	5,6	5,6	5,7
БС9	4,7	4,9	4,9	4,9

Таблица 2. Значения жизненной емкости легких у обследованных спортсменов при использовании биоакустической стимуляции
Table 2. The values of the vital capacity of the lungs in the examined athletes using bioacoustic stimulation

Код спортсмена	Исходное значение ЖЕЛ, л	ЖЕЛ сразу после стимуляции		ЖЕЛ через 3 дня после стимуляции, л
		Величина, л	Прирост, л (%)	
БС1	3,5	3,7	0,2 (5,7)	3,7
БС2	4,5	5,2	0,7 (15,6)	5,0
БС3	5,5	5,8	0,3 (5,5)	5,6
БС4	4,7	4,9	0,2 (4,3)	4,8
БС5	5,3	5,4	0,1 (1,9)	5,3
БС6	4,7	4,5	-0,2 (-4,3)	4,7
БС7	5,7	6,0	0,3 (5,3)	5,9
БС8	5,5	5,7	0,2 (3,6)	5,6
БС9	4,7	4,9	0,2 (4,3)	4,9

Восемь из девяти добровольцев увеличили ЖЕЛ (ЖЕЛ измерялась сразу после третьего воздействия), но один доброволец продемонстрировал снижение показателя ЖЕЛ, что, по-видимому, обусловливается индивидуальной реакцией на сканирующий частотный режим либо некорректностью определения фонового значения ЖЕЛ. В среднем по группе отмечено увеличение ЖЕЛ на 4,6% относительно фоновых значений.

По субъективным ощущениям все добровольцы (включая добровольца со снижением ЖЕЛ) отмечали ощущение более глубоких вдохов после воздействия, ощущение легкости дыхания и отсутствие одышки после тренировок впоследствии.

Двое добровольцев проходили стимуляцию на фоне затрудненного дыхания, обусловленного начальными признаками простудного заболевания. После стимуляции они отметили улучшение дыхания, увеличение его глубины, отхождение мокроты.

Спортсмены, принимавшие участие на более ранних этапах исследования, отметили, что эффект стимуляции имеет выраженный характер по субъективным оценкам ощущения легкости дыхания, большей глубины вдоха, большего объема дыхания сразу и в течение 3 дней после трехкратного воздействия в течение одного сеанса.

Различия между величиной ЖЕЛ после био-

акустической стимуляции и соответствующими фоновыми значениями являются достоверными при уровне доверительной вероятности $p = 0,028$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о существенных потенциальных возможностях биоакустической стимуляции дыхательной системы спортсменов для повышения функциональных резервов организма, определяемого приростом величины ЖЕЛ.

Важным для практики спортивной медицины является то, что прирост ЖЕЛ происходит после однодневного курса биоакустической стимуляции дыхательной системы, сохраняется в течение 3 дней и более после стимуляции и сопровождается субъективными оценками более легкого дыхания.

Перспективными направлениями совершенствования технологий биоакустической стимуляции дыхательной системы являются исследования, направленные на проработку режима стимуляции с более узкими частотными характеристиками звуковой волны и совершенствование методики определения персонализированных параметров стимуляции, учитывающих индивидуальные особенности и текущее состояние дыхательной системы.

Список литературы

1. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997, 237 с.
2. Ушаков И.Б., Богомолов А.В. Информатизация программ персонализированной адаптационной медицины. Вестник Российской академии медицинских наук. 2014;69(5-6):124-8.
3. Устинова О.И., Пименов Ю.С., Устинов Ю.В. Здоровье здоровых: историческое наследие академика Н.М.Амосова по вопросам достижения здоровья. Научная дискуссия: вопросы медицины. 2016;12(42):44-52.
4. Разинкин С.М. Реализация концепции «охраны здоровья здорового человека» в спортивной медицине. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2017;94(S2):115-6.
5. Драган С.П., Богомолов А.В., Разинкин С.М., Корчажкина Н.Б., Ерофеев Г.Г., Ивашин В.А. Способ повышения функциональных резервов организма. Патент на изобретение RU №2587970, 27.01.2015.
6. Разинкин С.М., Черноризов А.М., Исайчев С.А., Петрова В.В., Назарян С.Е., Королев А.Д. Методы биоуправления: теория и практика, применение в спортивной психофизиологии. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2017;5:54-9.
7. Науменко Ж.К., Неклюдова Г.В., Чикина С.Ю., Черняк А.В. Новые функциональные методы исследования: импульсная

- осциллометрия и бронхофонография. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2007;2:14-17.
8. Богомолов А.В., Драган С.П. Математическое обоснование акустического метода измерения импеданса дыхательного тракта. Доклады Академии наук. 2015;464(5):623. DOI: 10.7868/S0869565215290253
9. Драган С.П., Богомолов А.В. Метод акустической импедансометрии дыхательного тракта. Медицинская техника. 2015;5:19-21.
10. Неклюдова Г.В., Черняк А.В. Исследование диффузионной способности легких: новые технические возможности и стандарты проведения исследования. Практическая пульмонология. 2017;2:56-62.
11. Матюшев Т.В., Дворников М.В., Богомолов А.В., Кукушкин Ю.А., Поляков А.В. Математическое моделирование динамики показателей газообмена человека в условиях гипоксии. Математическое моделирование. 2014;26(4):51-64.
12. Драган С.П., Богомолов А.В., Разинкин С.М., Корчажкина Н.Б., Ерофеев Г.Г., Ивашин В.А. Устройство для звуковой стимуляции дыхательной системы. Патент на полезную модель RU №154260, 27.01.2015.
13. Жмылевская В.В., Поварещенкова Ю.А. Влияние массажа на регуляцию адаптивных реакций кардио-респираторной системы при физической нагрузке. Валеология. 2008;1:16-20.

14. Гридин Л.А., Богомолов А.В., Кукушкин Ю.А. Методологические основы исследования физической работоспособности человека. Актуальные проблемы физической подготовки силовых структур. 2011;1:10-9.
15. Разинкин С.М., Гладкова С.Н., Толоконин А.О., Котенко Н.В., Панасенко С.Л., Кленков Р.Р. Методы оценки уровня психофизического здоровья человека (обзор литературы). Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2012;4:44-55.
16. Котенко К.В., Разинкин С.М., Котенко Н.В., Иванова

- И.И. Современные методы скрининг-диагностики психофизиологического состояния, функциональных и адаптивных резервов организма. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2014;9:64-72.
17. Драган С.П., Богомолов А.В., Ерофеев Г.Г. Способ диагностики состояния дыхательного тракта. Патент на изобретение RU №2572750, 20.01.2016.
18. Драган С.П., Богомолов А.В., Ерофеев Г.Г. Устройство для импедансных исследований функции внешнего дыхания. Патент на полезную модель RU №14848, 10.12.2014.

References

1. Baevskii P.M., Berseneva A.P. Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostei organizma i risk razvitiya zabolevanii [Assessment of adaptive capabilities of the body and the risk of developing diseases]. Moscow: "Meditsina" Publ., 1997, 237 p. (In Russian).
2. Ushakov IB, Bogomolov AV. Informatization of Personalized Adaptation Medicine Programs. Herald of the Russian Academy of Sciences. 2014;69(5-6):124-8. (In Russian).
3. Ustinova OI, Pimenov YuS, Ustinov YuV. Zdorov'e zdorovykh: istoricheskoe nasledie akademika N.M.Amosova po voprosam dostizheniya zdorov'ya. Nauchnaya diskussiya: voprosy meditsiny. 2016;12(42):44-52. (In Russian).
4. Razinkin SM. Realizatsiya kontseptsii «okhrany zdorov'ya zdorovogo cheloveka» v sportivnoi meditsine. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury (Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy). 2017;94(S2):115-6. (In Russian).
5. Dragan SP, Bogomolov AV, Razinkin SM, Korchazhkina NB, Erofeev GG, Ivashin VA. A way to increase the functional reserves of the body. Patent for invention RU № 2587970, January 27, 2015. (In Russian).
6. Razinkin SM, Chernorizov AM, Isaichev SA, Petrova VV, Nazaryan SE, Korolev AD. Metody bioupravleniya: teoriya i praktika, primeneniye v sportivnoi psikhofiziologii. Vestnik nevrologii, psikiatrii i neirokhirurgii. 2017;5:54-9. (In Russian).
7. Naumenko ZhK, Neklyudova GV, Chikina SYu, Chernyak AV. Novye funktsional'nye metody issledovaniya: impul'snaya ostsiillometriya i bronkhofonografiya. Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya. 2007;2:14-17. (In Russian).
8. Bogomolov AV, Dragan SP. Matematicheskoe obosnovanie akusticheskogo metoda izmereniya impedansa dykhatel'nogo trakta. Doklady Akademii nauk. 2015;464(5):623. DOI: 10.7868/S0869565215290253 (In Russian).
9. Dragan SP, Bogomolov AV. Metod akusticheskoi impedansometrii dykhatel'nogo trakta. Biomedical Engineering. 2015;5:19-21. (In Russian).
10. Neklyudova GV, Chernyak V. The Assessment of Pulmonary Diffusing Capacity: New Technical Capabilities and Standards. Practical Pulmonology. 2017;2:56-62. (In Russian).
11. Matyushev TV, Dvornikov MV, Bogomolov AV, Kukushkin YuA, Polyakov AV. The mathematical model of the dynamics of human gas exchange in hypoxic conditions. Mathematical Models and Computer Simulations. 2014;26(4):51-64. (In Russian).
12. Dragan SP, Bogomolov AV, Razinkin SM, Korchazhkina NB, Erofeev GG, Ivashin VA. Device for sound stimulation of the respiratory system. Patent for utility model RU №154260, 27.01.2015. (In Russian).
13. Zhmylevskaya VV, Povareschenkova YuA. Vliyanie massazha na regulyatsiyu adaptivnykh reaktsii kardio-respiratornoi sistemy pri fizicheskoi nagruzke. Journal of Health and Life Sciences. 2008;1:16-20. (In Russian).
14. Gridin LA, Bogomolov AV, Kukushkin YA. Methodological bases of physical working capacity investigation. Actual problems of physical and special training of law enforcement agencies. 2011;1:10-9. (In Russian).
15. Razinkin SM, Gladkova SN, Tolokonin AO, Kotenko NV, Panasencko SL, Klenkov RR. Metody otsenki urovnya psikhofizicheskogo zdorov'ya cheloveka. Vestnik nevrologii, psikiatrii i neirokhirurgii. 2012;4:44-55. (In Russian).
16. Kotenko KV, Razinkin SM, Kotenko NV, Ivanova II. Modern methods of screening diagnostics of psychophysiological state, functional and adaptive reserves of the organism. Vestnik nevrologii, psikiatrii i neirokhirurgii. 2014;9:64-72. (In Russian).
17. Dragan SP, Bogomolov AV, Erofeev GG. A method for diagnosing the state of the respiratory tract. Patent for invention RU № 2572750, January 20, 2016. (In Russian).
18. Dragan SP, Bogomolov AV, Erofeev GG. Device for impedance studies of the function of external respiration. Patent for utility model RU №14848, December 10, 2014. (In Russian).

Информация об авторе:

Ерофеев Геннадий Григорьевич, к.м.н., начальник отдела организации научных исследований, Федеральное медико-биологическое агентство России

Information about author:

Gennadiy G. Erofeev, MD, PhD, head of department organization of scientific research, Federal Medical Biological Agency of Russia



ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ АБЛЯЦИИ ПРИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОМ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.И.Москвичева, Л.О.Петров, Д.В.Сидоров

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

Резюме

На сегодняшний день во всем мире рак поджелудочной железы является одной из наиболее острых медико-социальных проблем, что связано с особенностями клинического течения заболевания, поздней манифестацией, сложностью диагностики и довольно низкой эффективностью лечения. В большинстве случаев данная патология у пациентов выявляется на поздних стадиях, когда выполнение радикального хирургического пособия нецелесообразно. В настоящее время варианты терапии больных нерезектабельным местно-распространенным раком поджелудочной железы весьма ограничены, а прогноз у пациентов весьма неблагоприятен. Еще в конце XX в. во многих странах мира начались разработки новых методик локальной деструкции нерезектабельных опухолей интраабдоминальной локализации, способствующих купированию симптомов опухолевого процесса, увеличению показателей качества жизни и ее продолжительности. К ним относятся радиочастотная и микроволновая абляция, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия, криоабляция, необратимая электропорация, стереотаксическая лучевая терапия, фотодинамическая терапия. Сегодня данные методы лечения активно внедряются в практическое здравоохранение, позволяют увеличить продолжительность жизни больных с нерезектабельными опухолевыми процессами наряду с сохранением или улучшением ее качества. В данной статье представлен литературный обзор, освещающий возможности применения различных методов локального воздействия у больных нерезектабельным местно-распространенным раком поджелудочной железы.

Ключевые слова:

нерезектабельный местно-распространенный рак поджелудочной железы, радиочастотная абляция, микроволновая абляция, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия, криоабляция, необратимая электропорация, стереотаксическая лучевая терапия, фотодинамическая терапия

Оформление ссылки для цитирования статьи

Москвичева Л.И., Петров Л.О., Сидоров Д.В. Возможности современных методов абляции при нерезектабельном местно-распространенном раке поджелудочной железы. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(2): 86-99. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-10

Для корреспонденции

Москвичева Людмила Ивановна, врач-онколог кабинета ультразвуковой диагностики и терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ
Адрес: 125284, Российская Федерация, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3
E-mail: ludamed16@mail.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 08.02.2018 г., принята к печати 30.05.2018 г.

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-10

THE POSSIBILITIES OF MODERN METHODS OF ABLATION IN NON-RESECTABLE LOCALLY ADVANCED PANCREATIC CANCER

L.I.Moskvicheva, L.O.Petrov, D.V.Sidorov

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

Today, pancreatic cancer is one of the most acute medical and social problems that is connected with features of clinical course of the disease, late manifestation, complexity of diagnostics and rather low efficiency of treatment. More often, this pathology is revealed at late stages, when the radical surgical benefit is not advisable. Until recently, treatment options for patients with metastatic and unresectable locally advanced pancreatic cancer were very limited, the prognosis remained very unfavorable. At the end of the twentieth century, in many countries of the world began to develop new methods of local destruction of unresectable tumors intraabdominal localization, contributing to the relief of symptoms of the tumor process, increase the quality of life and its duration. These include radiofrequency and microwave ablation, high-intensity focused ultrasound therapy, cryoablation, irreversible electroporation and photodynamic therapy. Today, these methods of treatment are actively introduced into practical health care, allow to increase the life expectancy of patients with unresectable tumor processes, along with maintaining or improving its quality. This article presents a literature review of different methods of local treatment in patients unresectable locally advanced pancreatic cancer.

Keywords:

unresectable locally advanced pancreatic cancer, radiofrequency ablation, microwave ablation, high intensity focused ultrasound therapy, cryoablation, irreversible electroporation, stereotactic body radiotherapy, photodynamic therapy

For citation

Moskvicheva L.I., Petrov L.O., Sidorov D.V. The possibilities of modern methods of ablation in non-resectable locally advanced pancreatic cancer. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(2): 86–99. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-10

For correspondence

Lyudmila I. Moskvicheva, oncologist 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
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation
E-mail: ludamed16@mail.ru

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 08.02.2018, accepted for publication 30.05.2018

Рак поджелудочной железы – одно из наиболее социально значимых и трудно поддающихся лечению злокачественных новообразований. Опухоли данной локализации характеризуются максимальными показателями несвоевременной диагностики (в 2016 г. среднероссийский показатель составил 60,5%). Удельный вес больных с опухолевым процессом III–IV стадии от числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования поджелудочной железы в России в 2016 г. составил 79,5%, а летальность в течение года с момента установления диагноза – 68,3% [1]. Рак данной локализации часто ярко манифестирует в поздних стадиях и быстро приводит к значительному снижению трудоспособности больного.

В среднем однолетняя выживаемость больных раком поджелудочной железы составляет 26%, а 5-летняя – не превышает 6%. В настоящее время единственным вариантом радикального лечения данной группы пациентов является оперативное вмешательство. Однако выполнение радикальной операции оказывается возможным только у 15–20% больных, а 5-летняя выживаемость после ее выполнения достигает лишь 19–23% [2]. В остальных случаях первично диагностируют метастатические (35%) или местно-распространенные (45–50%) формы опухоли (злокачественные новообразования поджелудочной железы, характеризующиеся наличием инвазии окружающих органов и структур, исключающей их радикальное удаление, и отсутствием отдаленных метастазов), при которых может быть показано выполнение альтернативных методов локального воздействия [1].

Согласно рекомендациям National Comprehensive Cancer Network (NCCN), на основании консенсуса АНРВА (2004 г.) критериями нерезектабельности при неметастатическом раке поджелудочной железы являются следующие находки, выявленные при компьютерной томографии: незначительная деформация чревного ствола, частичная унилатеральная деформация общей печеночной артерии, деформация верхней брыжеечной артерии, билатеральное сужение, тромбоз, кавернозная трансформация верхней брыжеечной/воротной вены с коллатеральными или без них [3].

Согласно рекомендациям MD Anderson Cancer Center (2006), такими признаками являются деформация чревного ствола, протяженная деформация общей печеночной артерии, циркулярный «охват» опухолью верхней брыжеечной артерии >180°, окклюзия верхней брыжеечной/воротной вены, включая ветви верхней брыжеечной вены, тромбоз или кавернозная трансформация верхней брыжеечной/воротной вены [3].

До недавнего времени единственным вариантом специализированной медицинской помощи для данных пациентов являлось проведение химио- или химиолучевой терапии, а также симптоматических оперативных вмешательств и эндоскопического пособия, выполняющихся с целью устранения явлений механической желтухи и компрессии органов ЖКТ. Данные методы лечения позволяют добиться средней продолжительности жизни больных местно-распространенным раком органов билиопанкреатодуоденальной зоны, равной 4,6–16,1 мес (табл. 1) [4].

Таблица 1. Средняя продолжительность жизни больных раком органов билиопанкреатодуоденальной зоны после специального или симптоматического лечения [4]
Table 1. The average life expectancy of patients with cancer of the organs biliopancreatoduodenal zone after special or symptomatic treatment

Характер лечения	Авторы	СПЖ*, мес
Радикальная операция	Патютко Ю.И., 2000	16,0
Химиолучевая терапия	Broun University, 1999	16,1
Дистанционная лучевая терапия	Shinchi H., 2000	11,6
Паллиативные операции	Groen P., 1999	6,3
Химиотерапия	Hejna M., 1998	5,2
Симптоматическое лечение	Groen P., 1999	4,6
Без лечения (эксплоративная лапаротомия)	Bismuth H., 1979	3,4

Примечание: *СПЖ – средняя продолжительность жизни.
Note: *LE – life expectancy.

В связи с достаточно низкими результатами консервативных методов лечения во всем мире разрабатываются новые методики оказания паллиативной помощи больным нерезектабельным раком поджелудочной железы. К данным методам относятся абляционные методики, значительно отличающиеся механизмом действия и характером проходящих в ткани опухоли процессов, приводящих, в конечном счете, к некрозу или апоптозу клеток злокачественного новообразования (табл. 2).

Термические методы абляции местно-распространенных злокачественных опухолей поджелудочной железы

Радиочастотная абляция

Радиочастотная абляция (РЧА, radiofrequency ablation, RFA) – электрохирургический метод локального воздействия, основанный на тепловом повреждении клеток при прохождении через них

переменного электрического тока с частотой радиоволн в диапазоне 400–500 кГц.

Метод может осуществляться в двух режимах: моно- и биполярном. При выполнении РЧА создается электрическая цепь либо через тело пациента с монополярными зондами, либо между электродом, расположенным в опухоли, и площадкой заземления, размещенной на коже больного, либо между двумя биполярными электродами, расположенными в опухоли. Под действием радиочастотного тока происходят колебательные движения заряженных молекул, что ведет к разогреву внутриклеточных структур до температуры 50–100°C, сопровождающемуся денатурацией белков и гибелью клетки путем некроза или апоптоза [5].

Известно, что явление локальной гипертермии во время проведения РЧА оказывает влияние на выработку белков теплового шока, которые способны активировать дендритные (антигенпредставляющие) клетки [6]. Термическое повреждение ткани

Таблица 2. Современные методики абляции нерезектабельного местно-распространенного рака поджелудочной железы
Table 2. Modern methods of ablation of locally advanced pancreatic cancer

Методика абляции	Вид физического воздействия	Механизм повреждающего действия
Термические методы		
Радиочастотная абляция	Переменный электрический ток с частотой радиоволн 400–500 кГц	Денатурация белков, развитие противоопухолевого иммунного ответа
Микроволновая абляция	Электромагнитные волны частотой 915 мГц или 2450 мГц	Денатурация белков
Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия	Сфокусированные механические волны частотой выше 20 кГц	Денатурация белков, акустическая кавитация, прямое повреждение мелких сосудов, развитие противоопухолевого иммунного ответа
Криоабляция	Глубокая заморозка ткани до –160–180°C с помощью жидкого азота или аргона с последующим оттаиванием	Внутри- и внеклеточная кристаллизация воды, дегидратация внутриклеточных структур, осмотический «шок», денатурация белков, повреждение питающих опухоль сосудов, развитие противоопухолевого иммунного ответа
Нетермические методы		
Необратимая электропорация	Короткие высокоинтенсивные электрические импульсы	Сдвиг трансмембранного потенциала клетки с образованием в клеточной мембране микропор, осмотический «шок»
Стереотаксическая лучевая терапия	Ионизирующее излучение	Ионизация и возбуждение атомов и молекул, радиационно-химические реакции с образованием свободных радикалов и перекисных соединений, повреждение жизненно важных структур клетки
Фотодинамическая терапия	Лазерное облучение фотосенсибилизированных тканей	Развитие фотохимических реакций с образованием синглетного кислорода и свободных радикалов в клетках опухоли, разрушение эндотелия кровеносных сосудов, активация и агрегация тромбоцитов с образованием пристеночных и окклюзирующих тромбов, сдавление капилляров в результате интерстициального отека

способствует высвобождению иммунокомпетентными клетками интерлейкинов, что стимулирует противоопухолевый иммунный ответ [7].

Среди осложнений РЧА выделяют две группы: нежелательные побочные явления, вызванные термическим повреждением тканей во время РЧА, и осложнения, связанные с размещением электродов. К первой группе относятся гриппоподобный синдром, который обычно самостоятельно разрешается в первые 24 ч после процедуры, ожог кожи в области контакта с заземляющей площадкой, термическое повреждение рядом расположенных анатомических структур с развитием перфорации полых органов, желудочно-кишечного или внутрибрюшного кровотечения. Ко второй группе осложнений относятся кровотечение и инфекционные процессы в зонах расположения электродов, образование имплантационных диссеминатов опухоли [8].

РЧА могут осуществлять открытым доступом, а также чрескожно и эндоскопически под контролем ультразвукового исследования (эндоскопическая ультрасонография (ЭУС)). Интраоперационная методика выполнения РЧА злокачественных новообразований поджелудочной железы характеризуется наилучшей визуализацией опухолевого процесса, возможностью проведения широкой ревизии органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза и широтой манипуляций с окружающими анатомическими структурами, однако весьма травматична и не может быть выполнена неоперабельным по сопутствующей соматической патологии больным.

В 2015 г. опубликованы результаты ретроспективного исследования эффективности и безопасности открытой РЧА нерезектабельного местно-распространенного нематастатического рака поджелудочной железы, в которое вошли 265 пациентов (151 мужчина и 114 женщин). Средний возраст больных составил 64 года. У 190 пациентов опухоль располагалась в головке поджелудочной железы, у 75 – в теле-хвосте органа. Средний размер новообразования составил 35 мм. 245 больным (92,4%) одновременно с абляцией было выполнено дополнительное оперативное пособие (формирование обходных анастомозов, холецистэктомия). В 38,7% случаях больные получали какое-либо специфическое противоопухолевое лечение перед выполнением процедуры, в 61,3% – после проведения РЧА (химиотерапию, химиолучевую терапию, трансартериальную химиоэмболизацию).

Авторы отмечают развитие осложнений, связанных с проведением РЧА, у 34 (12,8%) больных. Общий коэффициент релапаротомии составил 0,5%.

Промежуточный анализ результатов продемонстрировал показатель средней продолжительности жизни больных, равный 19 мес, а также средней продолжительности жизни до прогрессирования, составивший 13 мес [9].

Принимая во внимание развитие локального коагуляционного некроза ткани в области расположения электродов с исходом в фиброз, метод РЧА стали применять в терапии пациентов с клинической картиной обструктивной желтухи, развивающейся на фоне онкологического процесса органов билиопанкреатодуоденальной зоны, с целью редукции объема опухолевой ткани и снижения степени ее компрессии на стенку желчных протоков. Спорадические данные свидетельствуют о том, что выполнение чрескожной эндобилиарной радиочастотной абляции способствует продлению срока проходимости металлических билиарных стентов, а также росту показателей выживаемости больных со злокачественными стриктурами желчевыводящих путей [10].

В 2015 г. Wu T.T. с соавт. проведена оценка клинической целесообразности и безопасности проведения чрескожной эндобилиарной РЧА в сочетании с билиарным стентированием для лечения больных с внепеченочной обструктивной желтухой. Шестьдесят пять процедур РЧА с одновременной установкой саморасширяющихся металлических стентов были проведены 47 больным злокачественными новообразованиями желчных протоков и головки поджелудочной железы. Среди осложнений отмечали появление болевых ощущений в эпи-, мезо-гастрии, контролируемых анальгетиками. У одного больного отмечено развитие внутрибрюшного кровотечения, не потребовавшего оперативного пособия. Средняя проходимость установленных стентов составила 149 дней (5 мес), медиана общей выживаемости пациентов – 181 день (6 мес) с момента выполнения первой РЧА у каждого пациента [11].

Поданным ретроспективного исследования Kallis Y. с соавт., проведенного в 2015 г., в котором оценивалась эффективность эндобилиарной РЧА со стентированием желчных протоков (опытная группа – 23 пациента) у больных с нерезектабельными опухолями поджелудочной железы с явлениями билиарной обструкции по сравнению с результатами изолированного эндоскопического метода (контрольная группа – 46 больных), показатели проходимости саморасширяющихся билиарных стентов были аналогичными в обеих группах, однако медиана выживаемости в опытной группе составила 226 дней против 123,5 дней в контрольной ($p = 0,010$) [10].

Аналогичные результаты были получены еще рядом авторов, которые также отметили возможность

выполнения повторных процедур абляции со стентированием в случае рецидива билиарной обструкции [12].

Разработка новых технологий и внедрение их в медицинскую практику позволили значительно снизить травматичность РЧА опухолей поджелудочной железы путем разработки технологии эндоскопического ее проведения под контролем ЭУС. Данная методика характеризуется минимальной инвазивностью процедуры, высокой точностью навигации, возможностью максимально селективной абляции опухолевого очага [13].

В 2015 г. Song T.J. с соавт. продемонстрировали безопасность выполнения РЧА под ЭУС-наведением у 6 больных нерезектабельным раком поджелудочной железы. У 4 пациентов опухоль располагалась в головке органа, у 2 – в теле. Средний размер злокачественного новообразования составил 38 мм. Непосредственно абляцию осуществляли в течение 10 с с мощностью 20–50 Вт. У всех больных после процедуры отмечали развитие умеренного болевого синдрома, купируемого анальгетиками. Признаков развития каких-либо других осложнений отмечено не было [14].

Данная методика также показала свою эффективность в лечении больных не только солидными, но и кистозными опухолями поджелудочной железы [15].

Микроволновая абляция

Микроволновая абляция (МВА, СВЧ-абляция, Microwave ablation, MWA) – метод локального термического воздействия, основанный на действии микроволновых электромагнитных колебаний с частотой 915 МГц или 2450 МГц на молекулы воды в тканях, вызывающем их агитацию с развитием фрикционного нагрева и, как следствие, коагуляционного некроза клеток в зоне интереса. Увеличение частотного диапазона электромагнитных волн позволяет получать коагуляты меньшего размера и, следовательно, снижать частоту нежелательных побочных явлений, связанных с термическим воздействием во время процедуры.

В настоящее время данный метод широко изучен и в основном применяется для деструкции очаговых злокачественных образований печени. Многие авторы отмечают преимущества МВА перед РЧА, такие как достижение большей температуры в опухолевом очаге и более эффективное распределение тепла, что создает возможность коагулировать больший объем ткани, возможность работы с несколькими аппликаторами и обработки кистозных образований, отсутствие зависимости от токопроводящих характеристик ткани, меньшее

время воздействия (максимально 10 мин) и максимальная рабочая мощность (45 Вт), что позволяет проводить лечение с менее выраженными болевыми ощущениями, отсутствие нейтральных электродов и связанных с ними ожогов [16].

Самое крупное исследование по оценке возможности выполнения, безопасности и эффективности МВА у больных нерезектабельным местно-распространенным раком поджелудочной железы было проведено Lygidakis N.J. с соавт. в 2007 г. В него были включены 15 пациентов (10 мужчин и 5 женщин), средний возраст которых составил 67 лет. Всем больным была проведена интраоперационная микроволновая абляция опухоли поджелудочной железы: у 6 пациентов – в качестве этапа паллиативного хирургического лечения в объеме наложения обходных гастроэнтеро- и билиодигестивных анастомозов. При интраоперационной ревизии у 12 пациентов опухоль располагалась в области головки-крючковидного отростка поджелудочной железы, у 3 – вовлекала головку и тело органа. Средний диаметр опухоли составлял 6 см.

У всех 15 пациентов в результате лечения был достигнут частичный некроз опухолевой ткани. Послеоперационных летальных исходов не отмечено. Осложнения отмечены в 6 случаях: клинические явления острого панкреатита легкой степени – у 2 больных, бессимптомная гиперамилаземия – у 2 пациентов, асцит – у 1 больного, желудочно-кишечное кровотечение – у 1 пациента. Все осложнения были купированы консервативными методами. Максимальная продолжительность жизни одного из пациентов после лечения составила 22 мес [17].

Показано, что данная МВА также может быть выполнена чрескожным методом без увеличения частоты и тяжести осложнений по сравнению с выполнением данной процедуры открытым доступом [18].

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия (High Intensive Focused Ultrasound, HIFU-терапия, HIFU-абляция, УЗ-абляция) – современный метод неинвазивной локальной термической абляции опухолей различной локализации, использующийся с целью как радикального лечения, так и паллиативной помощи пациентам, страдающим локализованными, местно-распространенными или генерализованными процессами. Метод HIFU основан на распространении механических волн частотой выше 20 кГц рассеянными пучками через ткани с фокусировкой в заданной зоне (точке фокуса), в которой происходит каскад

взаимосвязанных процессов (термическая абляция, акустическая кавитация, прямое повреждение мелких сосудов, иммунная реакция организма на продукты клеточного распада), вызывающих локальный некроз тканей [19].

Данный метод неинвазивного локального лечения начали применять с конца 1990-х гг. для паллиативного лечения больных раком поджелудочной железы II–IV стадий, преимущественно в Азии. Первые клинические результаты были опубликованы в 2001 г. По данным Zhou Y., в период до 2013 г. представлено 241 клинических исследований и обзоров, посвященных применению HIFU у больных раком поджелудочной железы, в которых общее количество пациентов, получавших только HIFU-терапию, HIFU в комбинации с химиотерапией, HIFU и лучевую терапию, составило 3022 (77,74%), 668 (17,19%) и 197 (5,07%) соответственно [20].

В настоящее время существует два вида аппаратов для ультразвуковой абляции: высокомогностные аппараты для HIFU-терапии и машины, генерирующие ультразвуковые волны низкой мощности.

К первым относятся аппараты, работающие в режиме генерации УЗ-волн с высокой интенсивностью (5–20 кВт/см²), на которых каждому пациенту выполняют только однократную процедуру УЗ-абляции. Время воздействия зависит от размера опухоли и колеблется в пределах от 3,2 с до 45 мин. Процедуру проводят больным под наркозом или седацией, воздействие осуществляют под ультразвуковым контролем в режиме реального времени. Акустическую интенсивность постепенно увеличивают в области фокуса до тех пор, пока в зоне воздействия не будут определяться признаки коагуляционного некроза. После лечения пациенты требуют обязательного наблюдения в условиях стационара в течение нескольких дней [21, 22].

Наиболее крупное исследование безопасности использования данного вида машин для HIFU-терапии опухолей поджелудочной железы было проведено Wang K. с соавт. Среди принявших в нем участие 224 больных дисфункция желудочно-кишечного тракта (вздутие живота, тошнота) наблюдалась в 10 случаях (4,5%) после проведения HIFU. У одного больного отмечено развитие клинической картины механической желтухи через 2 нед после лечения. Других осложнений после выполненного термического локального воздействия отмечено не было [23].

Анализ безопасности проведения HIFU-терапии в данном режиме у 46 больных нерезектабельным раком поджелудочной железы, проведенный Sung H.Y., продемонстрировал развитие нетяжелых осложнений, таких как боль в животе, лихорадка,

тошнота, в 28 (57,1%) случаях после 49 выполненных процедур HIFU-абляции; ожогов кожи 2–3-й степени – в 2 (4,1%) случаях, панкреатического свища – у 2 пациентов (4,1%), желудочно-кишечного кровотечения из старого язвенного дефекта желудка – у 1 больного (2,0%) [24].

Проведение изолированной HIFU-терапии на аппаратах, генерирующих УЗ-волны с высокой интенсивностью, позволяет добиться общей 1-летней выживаемости больных нерезектабельным местно-распространенным раком поджелудочной железы, равной 42,9%, а также медианы общей выживаемости больных с III стадией болезни до 12,4 мес, с IV стадией – до 6 мес [24, 25]. Проведение данного вида лечения в комбинации с химиотерапией позволило увеличить 1-летнюю общую выживаемость больных местно-распространенным раком поджелудочной железы по сравнению с изолированным HIFU-лечением до 49,9% мес ($p < 0,01$) [26]. Контроль над болевым синдромом достигается в 78,6–87,5% случаев выполнения высокомогностной ультразвуковой абляции [27].

Ко второй группе аппаратов для HIFU-терапии относятся экстракорпоральные ультразвуковые приборы для неинвазивной ультразвуковой абляции опухолей, работающие в режиме ультразвукового воздействия с низкой интенсивностью (менее 3 кВт/см²). Для достижения абляции опухолевой ткани на аппаратах с подобным режимом работы требуется проведение нескольких сеансов (2–10 процедур в зависимости от конкретной клинической ситуации) в течение 10–14 дней. Процедуры не требуют проведения наркоза. Во время сеанса акустическая мощность воздействия подбирается в зависимости от уровня болевого порога пациента и корректируется в процессе процедуры с учетом его жалоб. Данные сеансы не ухудшают значительно субъективное самочувствие пациентов и не снижают их работоспособности, в связи с чем могут выполняться амбулаторно [21, 22].

По данным литературы, проведение низкомогностной HIFU-терапии позволяет достигать медианы выживаемости больных нерезектабельным местно-распространенным раком поджелудочной железы до 11,2 мес, 1-летней выживаемости – 42%, а также контроля над болевым синдромом в 80,6–100% случаев [28, 29].

Наиболее крупное исследование безопасности и эффективности HIFU-терапии на аппаратах, генерирующих УЗ-волны с низкой интенсивностью, в качестве паллиативного лечения 89 больных раком поджелудочной железы провели Xiong L.L. с соавт. В исследование вошли 4 пациента со II стадией болезни, 39 больных – с III стадией, 46 человек –

с IV стадией процесса. Опухоли были расположены в головке поджелудочной железы у 34 (38,2%) больных, а также в теле и/или хвосте органа – у 55 (61,8%) пациентов. Для обработки всего объема опухоли каждому пациенту выполняли 4–10 сеансов HIFU-абляции.

Болевой синдром до лечения отмечали 67 пациентов, после воздействия обезболивание было достигнуто у 54 из них (80,6%). Среди осложнений после выполненных курсов абляции выявляли поверхностные ожоги кожи (3,4%), локальный склероз подкожной жировой клетчатки (6,7%), развитие бессимптомных псевдокист поджелудочной железы (1,1%). Медиана общей выживаемости больных со II стадией болезни составила 26,0 мес, III стадией – 11,2 мес, IV стадией – 5,4 мес [29].

Во многих исследованиях также отмечено повышение эффективности лечения пациентов при использовании комбинации низкомощностной HIFU-терапии с химиотерапией [30]. В 2012 г. китайскими учеными опубликован клинический случай достижения полной клинико-лабораторной ремиссии у больного местно-распространенным раком поджелудочной железы 47 лет, которому было проведено 27 сеансов HIFU-терапии и 6 курсов химиотерапии препаратами гемцитабин и капецитабин. Период наблюдения составил 22 мес с момента появления первых симптомов болезни [31].

В 2017 г. Zhao J. с соавт. опубликовали результаты ретроспективного сравнительного анализа эффективности различных режимов HIFU-терапии у 38 больных местно-распространенным нерезектабельным раком поджелудочной железы. Медиана общей выживаемости больных, получивших HIFU-терапию в низкомощностном режиме, составила 10,3 мес, что значительно выше, чем аналогичный показатель у пациентов, пролеченных на высоко-мощностном аппарате (6,0 мес) ($p = 0,018$) [32].

Криоабляция

Криоабляция (cryoablation) – метод локального структурного повреждения тканей с применением низких температур, основными факторами действия которого являются: внутри- и внеклеточная кристаллизация воды, приводящая к дегидратации внутриклеточных структур и биологических мембран в процессе замораживания и размораживания; повышение концентрации электролитов, вызывающее денатурацию субклеточных структур [33].

Данные процессы приводят к гибели клетки путем апоптоза или некроза, повреждению питающих опухоль сосудов, а также стимулируют развитие системного иммунного ответа на продукты клеточного распада [34].

В настоящее время криоабляция может выполняться как чрескожно под местной анестезией или наркозом и контролем КТ и УЗИ (трансабдоминальный доступ – при опухолях головки и тела поджелудочной железы, трансдорзальный доступ – при злокачественных новообразованиях тела и хвоста органа), так и открытым доступом во время выполнения паллиативного хирургического вмешательства.

Процедуру проводят с использованием одного или нескольких кризондов. Во время абляции осуществляют замораживание опухолевой ткани с захватом 0,5 см окружающей клетчатки аргонном или жидким азотом до температуры $-160 \pm 10^\circ\text{C}$ на протяжении 3–10 мин. Оттаивание данной области происходит спонтанно либо посредством подачи гелия [35]. Контрольная КТ выполняется сразу же после фазы заморозки, абляция считается полной при наличии «ледяного шара» максимальным размером поперечного сечения, аналогичным таковому для первично определяемой опухоли [36].

Среди осложнений криоабляции могут наблюдаться острый панкреатит, панкреатический и желчный свищ, желтуха, внутрибрюшное кровотечение, изолированное повышение активности амилазы крови, инфекционные процессы в области послеоперационной раны [33, 36].

Данный метод абляции опухолей поджелудочной железы может сочетаться с паллиативным хирургическим этапом лечения, брахитерапией йодом-125, трансартериальной химиоэмболизацией сосудов опухоли, иммунотерапией, блокадой чревного сплетения [37, 38].

Согласно данным Ю.И.Патютко (2005 г.), полное обезболивание после криодеструкции нерезектабельных опухолей тела или хвоста поджелудочной железы достигается в 54,6% случаев, уменьшение болевого синдрома – в 38,6%. Летальность составила 6,8% ($n = 3$). Причины летальности – острая почечная недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность, желудочно-кишечное кровотечение. На секции в зоне опухоли определялись некротизированные массы, в области крупных кровеносных сосудов сохранялась интактная опухолевая ткань. Общая годовичная выживаемость больных составила 11,8%, 2-летняя – 6,8%. Медиана выживаемости составила 6,0 мес [39].

Ретроспективное исследование безопасности и эффективности криохирургической абляции при лечении нерезектабельного рака поджелудочной железы также проведено Li J. с соавт. в 2011 г. с участием 142 пациентов, перенесших паллиативные шунтирующие этапы хирургического лечения с криоабляцией (опытная группа – 68 человек)

или без криохирургического компонента (контрольная группа – 74 пациента). Авторы отмечают отсутствие значительных различий в показателях частоты развития осложнений, за исключением более высокой частоты динамического нарушения эвакуаторной функции желудка в группе криоабляции (36,8% против 16,2%). По данным КТ, у 55 пациентов опытной группы отмечено уменьшение размеров опухоли через 3 мес после лечения, однако существенной разницы в показателях выживаемости между двумя группами не выявлено [40].

В 2013 г. Niu L. с соавт. продемонстрировали эффективность проведения криоабляции и иммунотерапии у больных метастатическим раком поджелудочной железы. В исследование вошли 106 пациентов (57 мужчин, 49 женщин; средний возраст 65 лет), которым выполняли либо комбинированное лечение в объеме криоиммунотерапии (31 пациент), либо изолированную криоабляцию (36 больных), либо только иммунотерапию (17 человек). Срок наблюдения за пациентами составил 4 года. Медиана выживаемости в группе криоиммунотерапии составила 13 мес, криотерапии – 7 мес, иммунотерапии – 5 мес. В обеих группах, криоиммунотерапии и криотерапии, медиана выживаемости была выше у больных, которым проводили множественные криоабляции, по сравнению с аналогичным показателем у пациентов, перенесших однократную локальную процедуру ($p = 0,0048$ и $p = 0,041$ соответственно) [37].

Нетермические методы абляции местнораспространенного рака поджелудочной железы

Необратимая электропорация (irreversible electroporation, IRE) – современная нетермическая методика локальной деструкции солидных опухолей, основанная на развитии необратимого повышения проницаемости липидного бислоя клеточной мембраны для ионов и макромолекул при воздействии на ткани очень коротких (от нано- до миллисекунд) высокоинтенсивных (в диапазоне МВ/м) электрических импульсов. Под воздействием внешнего электрического поля возникает сдвиг трансмембранного потенциала клетки с образованием в конечном счете в клеточной мембране микропор и гибели клетки в результате осмотического шока [41]. В отличие от термических методов абляции, явления необратимой электропорации не развиваются во внеклеточных безмембранных структурах, что делает данную методику наиболее деликатной, сопровождающейся меньшим риском развития нежелательных явлений со стороны окружающих патологический очаг структур [41, 42].

Метод осуществляется с использованием игольчатых электродов, количество которых зависит от объема и конфигурации опухолевого очага. IRE-абляцию проводят послойно, поэтапно, с перекрытием зон воздействия, а также захватом окружающей опухоль ткани [43].

В 2013 г. R.C.G.Martin опубликовал результаты проведения открытой IRE у 54 больных местнораспространенным нерезектабельным раком поджелудочной железы. В 35 случаях опухоль располагалась в головке поджелудочной железы, в 19 – в теле. 49 пациентов перед выполнением IRE получали специфическое лекарственное лечение, 40 больных – химиотерапию или химиолучевую терапию после выполнения IRE. Процедура необратимой электропорации была успешно выполнена всем пациентам.

Интраоперационных осложнений, таких как внутрибрюшное кровотечение, развитие свищей, повреждение окружающих опухоль анатомических структур, не отмечено. У всех пациентов после процедуры определялись клинически незначимые явления гиперاميлаземии, достигающие пика через 48 ч и возвращающиеся в пределы референтных значений к 72 ч после IRE. Развития клинической картины острого панкреатита ни у кого из пациентов отмечено не было. При контрольной КТ через 90 дней после процедуры факт наличия некроза опухолевой ткани был подтвержден у 100% пациентов.

Уровень 90-дневной смертности после IRE составил 2% (1 пациент). Средний период положительного ответа опухоли на лечение у больных составил 14 мес, средний период до прогрессирования опухоли – 15 мес, средняя продолжительность жизни больных составила 20 мес [44].

В 2014 г. С.Månsson с соавт. описали случай выполнения радикального хирургического лечения больного раком поджелудочной железы с вовлечением в процесс воротной вены после проведения IRE. До выполнения необратимой электропорации размеры опухолевой инфильтрации составляли 25 × 30 × 35 мм. При контрольной КТ через 3 мес после лечения отмечено уменьшение опухоли до 19 × 9 × 13 мм. Следующим этапом лечения пациенту было выполнено оперативное вмешательство в объеме пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции с резекцией воротной вены (R0) [45].

Оценка безопасности и эффективности IRE у 10 больных неоперабельной местнораспространенной формой рака поджелудочной железы также была проведена Paiella S. с соавт. в 2015 г. У одного пациента (10%) были описаны два связанных с процедурой IRE осложнения: абсцесс поджелудочной железы с фистулой. За период наблюдения, равный 15,9 мес, у трех пациентов отмечено раннее

прогрессирование опухолевого заболевания: метастатическое поражение легких у одного больного через 30 дней после IRE, у двух пациентов – вторичное поражение печени через 60 дней после процедуры. Средняя продолжительность жизни больных составила 7,5 мес [46].

В качестве основных осложнений процедуры чрескожной необратимой электропорации Månsson С. с соавт. описывают развитие внутрибрюшного кровотечения, острого панкреатита, тромбоза воротной или верхней брыжеечной вен. Наличие осложнений, связанных с установкой игольчатых электродов, авторы не отмечают [47].

В настоящее время данный метод локального контроля применяется в комбинации со специфической лекарственной терапией: химиотерапией и иммунотерапией [48, 49].

Maria Paola Belfiore с соавт. показали доступность, эффективность и безопасность проведения IRE с последующим назначением химиотерапии. Чрескожную необратимую электропорацию под КТ-контролем проводили 20 больным местно-распространенным раком поджелудочной железы в качестве первого этапа лечения. Затем все больные получали полихимиотерапию препаратами гемцитабин (1000 мг/мк) и оксалиплатин (100 мг/мк) 1 раз в 2 нед. Контрольная КТ выполнялась через 1 мес, затем каждые 3 мес после IRE. Два пациента умерли через 3 и 4 мес после IRE по причине быстрого прогрессирования заболевания. У 18 пациентов за 6-месячный период наблюдения отмечено уменьшение объема опухоли на 42,89%, благодаря чему 3 больным было выполнено радикальное оперативное вмешательство. Средний период наблюдения за пациентами составил 9,1 мес. По данным КТ, во всех 18 случаях признаков прогрессирования заболевания или рецидива не отмечено. Средняя продолжительность жизни больных составила 12,95 мес [50].

Стереотаксическая лучевая терапия

Стереотаксическая лучевая терапия (Stereotactic body radiotherapy, SBRT) – вид дистанционной лучевой терапии, заключающийся в подведении высокой дозы ионизирующего излучения с использованием стереотаксической навигации прицельно к опухоли.

В основе действия ионизирующего излучения на клетки организма лежат процессы поглощения энергии излучения, возбуждения атомов и молекул с развитием радиационно-химических реакций и образованием свободных радикалов и перекисных соединений, нарушения внутриклеточных метаболических процессов, повреждения нуклеиновых кислот [51].

Стереотаксическую лучевую терапию местно-распространенного рака поджелудочной железы проводят с помощью объединенного с КТ-сканером лечебного аппарата с использованием жестких фиксирующих рам или вакуумного матраса. Для точной централизации пучка и четкой визуализации целевой зоны эндоскопически под контролем ЭУС в опухоль устанавливают 2–4 металлических маркера. С целью контроля дыхательных движений используют задержку дыхания в определенной фазе самим пациентом, системы интрафракционного слежения за опухолью и контроля за дыханием. Планирование этого вида лучевой терапии требует применения функции совмещения КТ/MPT-изображений (fusion, matching function) и планирования высокоточного координатного дозного распределения для формирования объема облучения.

Среди осложнений лечения отмечают развитие общих лучевых реакций (повышенная раздражительность, головная боль, головокружение, нарушение сна, тошнота, рвота, диарея, снижение или извращение аппетита, сухость во рту или гиперсаливация, нейтро-, лейко-, тромбоцитопения) и местных лучевых повреждений (боль в животе, воспаление, изъязвление, перфорации и обструктивные процессы желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечное кровотечение). Данные явления 1–2-й степени у больных после SBRT наблюдаются в 11–79%, 3–4-й степени – в 0–22,3%. При этом ранние местные лучевые повреждения (развивающиеся в процессе лучевой терапии или в ближайшие 3 мес после нее) наблюдаются у 2–19%, поздние – у 11–47% [52].

По данным литературы, SBRT при местно-распространенном раке поджелудочной железы проводят в режиме гипофракционирования (число фракций облучения составляет 1–6) в дозе 5–45 Гр, биологическая эффективная доза достигает 54,8–112,5 Гр. Медиана общей выживаемости больных при проведении только стереотаксической лучевой терапии составляет 5,4–11 мес, при проведении SBRT в комбинации с химиотерапией – 8,3–20 мес. Однолетняя общая выживаемость больных местно-распространенным раком поджелудочной железы после проведения комбинированного лечения достигает 68,1%. Однолетний локальный контроль заболевания достигается в 40–100% случаев [53, 54].

SBRT проводят и в качестве неоадьювантного этапа лечения погранично-резектабельных и местно-распространенных форм рака поджелудочной железы. По данным Mellon E.A. и соавт., после проведения стереотаксической лучевой терапии в объеме 5 фракций по 40 Гр хирургическое лечение было выполнено 51% (56/110) больных

погранично-резектабельной формой рака поджелудочной железы и 10% (5/49) пациентов группы местно-распространенного процесса, при этом операция являлась радикальной (R0) у 96% и 100% больных соответственно. Медиана общей выживаемости прооперированных пациентов составила 34,2 мес, что значительно превосходило аналогичный показатель у больных с нерезектабельным опухолевым процессом, составивший 14,0 мес ($p < 0,001$) [55].

Показано, что применение данного вида локального воздействия эффективно и безопасно у возрастных больных нерезектабельным раком поджелудочной железы и пациентов с рецидивными опухолями данной локализации [56, 57].

Фотодинамическая терапия

Фотодинамическая терапия (ФДТ, photodynamic therapy, PDT) – метод, основанный на способности фотосенсибилизаторов селективно накапливаться и удерживаться в активно пролиферирующих тканях, в том числе в клетках злокачественных опухолей. Под действием энергии лазерного излучения в сенсибилизированных тканях развиваются фотохимические реакции, сопровождающиеся образованием синглетного кислорода и свободных радикалов, взаимодействие которых со структурами клетки приводит к ее разрушению. Также в результате фотохимической реакции наблюдается разрушение эндотелия кровеносных сосудов, активация тромбоцитов с высвобождением тромбксана, их агрегация, образование тромбов, сдавление капилляров в результате интерстициального отека.

Впервые результаты экспериментального клинического исследования ФДТ рака поджелудочной железы были опубликованы в 2002 г. В качестве фотосенсибилизатора использовали мезо-тетрагидроксибензилхлорин (mTHPC). В исследование вошли 16 больных местно-распространенным раком головки поджелудочной железы. С целью достижения пика концентрации в тканях mTHPC вводили пациентам внутривенно за 3 дня до процедуры. Лечение осуществляли с помощью лазерного оптического волокна, вводимого через трансабдоминально расположенные иглы 19 G под контролем УЗИ и КТ. Во время процедуры использовали источник света в красном диапазоне с длиной волны 652 нм. Световой режим соблюдали в течение 7 дней с момента введения фотосенсибилизатора.

Спустя несколько дней после лечения при контрольной КТ у всех пациентов были выявлены участки некроза опухоли объемом до 60 см³. У двоих пациентов отмечено развитие связанного с процедурой желудочно-кишечного кровотечения, купированного консервативными методами. Медиана выживаемости составила 9,5 мес [58].

В связи с получением новых фотосенсибилизаторов изучение эффективности ФДТ при раке поджелудочной железы было продолжено. В 2013–2014 гг. были опубликованы результаты проведения ФДТ у пациентов данной группы с использованием вертепорфина – фотосенсибилизатора II поколения, отличающегося максимальной абсорбцией на длине волны 690 нм, при которой наблюдается более глубокое проникновение света в ткани, быстрым достижением пика концентрации в них и скорым выведением из организма больного с желчью, что позволило значительно уменьшить период высокого риска развития кожной фоточувствительности и соблюдения светового режима после процедуры.

В 2014 г. Huggett M.T. с соавт. представили научному сообществу результаты I и II фазы исследования фотодинамической терапии нерезектабельного местно-распространенного рака поджелудочной железы. В исследование были включены 15 больных аденокарциномой поджелудочной железы: 11 мужчин и 4 женщины; средний возраст пациентов составил 59 лет. По данным КТ, у 13 больных опухоль располагалась в головке поджелудочной железы, у 2 – в хвосте; средний максимальный размер опухоли составлял 40 мм. Вертепорфин вводили внутривенно по 0,4 мг/кг массы тела. Доза лазерного облучения составляла 5–40 Дж. У 13 больных во время проведения ФДТ использовали один диффузор со светоприемным волокном, у 2 – несколько (2 и 3). Световой режим соблюдали в течение 24 ч после введения фотосенсибилизатора.

У 7 пациентов через 1 мес после процедуры отмечено развитие поздних осложнений, связанных с местным прогрессированием опухолевого процесса: у 5 больных – механической желтухи, потребовавшей выполнения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, стентирования желчных протоков; у 2 пациентов – острой кишечной непроходимости на уровне двенадцатиперстной кишки, разрешенной также эндоскопическими методами. Медиана выживаемости составила 8,8 мес с момента выполнения ФДТ и 15,5 мес с момента установки диагноза [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на тот факт, что золотым стандартом лечения больных злокачественными новообразованиями поджелудочной железы остается радикальное оперативное вмешательство, значительная когорта пациентов по известным причинам не может быть оперирована. В этой связи важными задачами представляются разработка и изучение

возможностей методов паллиативного лечения больных раком поджелудочной железы, включая методики локальной деструкции опухоли. Анализ доступной мировой литературы показывает, что внедрение в медицинскую практику новых методов локальной деструкции солидных опухолей интраабдоминальной локализации позволило расширить возможности паллиативного лечения больных злокачественными новообразованиями поздних стадий. Применение современных методов абляции у больных нерезектабельным местно-распространенным раком поджелудочной железы способству-

ет снижению или купированию болевого синдрома, увеличению показателей качества жизни пациентов данной категории и ее продолжительности, является доступным и безопасным методом для проведения в специализированных учреждениях лечебно-профилактической сети.

Перспективными представляются исследования, направленные на оценку эффективности применения данных методов локальной деструкции в составе комбинированного лечения с использованием лекарственного, лучевого, интервенционного компонентов терапии.

Список литературы/References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ "ФМИРЦ" Минздрава России. 2017. / The state of cancer care to the population of Russia in 2016. Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2017. (In Russian).
2. Камарли З.П., Туманбаев А.М., Доолотбеков С.М. Рак поджелудочной железы: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение. Вестник КРСУ. 2013;13(1):117-122. / [Kamarli ZP, Tumanbaev AM, Doolotbekov SM. Pancreatic cancer: epidemiology, clinical features, diagnostics, treatment (review). Bulletin KRSU. 2013;13(1):117-122. (In Russian).
3. Котельников А.Г., Патютко Ю.И., Трякин А.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных опухолей поджелудочной железы. Общероссийский союз общественных объединений Ассоциация онкологов России, 2014. с. 28. / Kotelnikov AG, Patyutko UI, Tryakin AA. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant tumors of the pancreas. The all-Russian Union of public associations, the Association of oncologists of Russia. 2014. p. 28. (In Russian).
4. Макаров Е.С., Нечушкин М.И. Современные возможности лучевого лечения рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны. Практическая онкология. 2004;5(2):135-144. / Makarov ES, Nechushkin MI. Modern possibilities of radiation therapy of cancer of the organs biliopancreatoduodenal zone. Practical Oncology. 2004;5(2):135-144. (In Russian).
5. Girelli R, Frigerio I, Giardino A, Regi P, Gobbo S, Malleo G, et al. Results of 100 pancreatic radiofrequency ablations in the context of a multimodal strategy for stage III ductal adenocarcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 2013 Jan;398(1):63-9. DOI: 10.1007/s00423-012-1011-z
6. Liu Q, Zhai B, Yang W, Yu LX, Dong W, He YQ, et al. Abrogation of local cancer recurrence after radiofrequency ablation by dendritic cell-based hyperthermic tumor vaccine. *Mol Ther*. 2009 Dec;17(12):2049-57. DOI: 10.1038/mt.2009.221.
7. Zerbini A, Pilli M, Laccabue D, Pelosi G, Molinari A, Negri E, et al. Radiofrequency thermal ablation for hepatocellular carcinoma stimulates autologous NK-cell response. *Gastroenterology*. 2010 May;138(5):1931-42. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.051
8. Shah DR, Green S, Elliot A, McGahan JP, Khatri VP. Current oncologic applications of radiofrequency ablation therapies. *World J Gastrointest Oncol*. 2013;5:71-80. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v5.i4.71>
9. Paiella S, Salvia R, Girelli R, Frigerio I, Giardino A, D'Onofrio M, et al. Role of local ablative techniques (Radiofrequency ablation and Irreversible Electroporation) in the treatment of pancreatic cancer. *Updates Surg*. 2016 Sep;68(3):307-311. DOI: 10.1007/s13304-016-0385-9
10. Kallis Y, Phillips N, Steel A, Kaltsidis H, Vlavianos P, Habib N, Westaby D. Analysis of endoscopic radiofrequency ablation of biliary malignant strictures in pancreatic cancer suggests potential survival benefit. *Dig Dis Sci*. 2015 Nov;60(11):3449-55. doi: 10.1007/s10620-015-3731-8.
11. Wu TT, Li HC, Li WM, Ao GK, Lin H, Zheng F, Song JY. Percutaneous Intraluminal Radiofrequency Ablation for Malignant Extra hepatic Biliary Obstruction: A Safe and Feasible Method. *Dig Dis Sci*. 2015;60(7):2158-63. *Dig Dis Sci*. 2015 Jul;60(7):2158-63. DOI: 10.1007/s10620-015-3547-6
12. Wang J, Zhao L, Zhou C, Gao K, Huang Q, Wei B, Gao J. Percutaneous Intraductal Radiofrequency Ablation Combined with Biliary Stent Placement for Nonresectable Malignant Biliary Obstruction Improves Stent Patency but not Survival. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(15):e3329. DOI: 10.1097/MD.00000000000003329.
13. Rustagi T, Chhoda A. Endoscopic Radiofrequency Ablation of the Pancreas. *Dig Dis Sci*. 2017 Apr;62(4):843-850. DOI: 10.1007/s10620-017-4452-y
14. Song TJ, Seo DW, Lakhtakia S, Reddy N, Oh DW, Park DH, et al. Initial experience of EUS guided radiofrequency ablation of unresectable pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc*. 2016 Feb;83(2):440-3. DOI: 10.1016/j.gie.2015.08.048
15. Pai M, Habib N, Senturk H, Lakhtakia S, Reddy N, Cicinnati VR, et al. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation, for pancreatic cystic neoplasms and neuroendocrine tumors. *World J Gastrointest Surg*. 2015 Apr 27;7(4):52-9. DOI: 10.4240/wjgs.v7.i4.52.
16. Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, Breen DJ, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Image guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria – a 10-year update. *J Vasc Interv Radiol*. 2014 Nov;25(11):1691-705.e4. DOI: 10.1016/j.jvir.2014.08.027

17. Lygidakis NJ, Sharma SK, Papastratis P, Zivanovic V, Kefalourous H, Koshariya M, et al. Microwave ablation in locally advanced pancreatic carcinoma – a new look. *Hepatogastroenterology*. 2007;54:1305–1310.
18. Carrafiello G, Ierardi AM, Fontana F, Petrillo M, Floridi C, Lucchina N, et al. Microwave ablation of pancreatic head cancer: safety and efficacy. *J Vasc Interv Radiol*. 2013 Oct;24(10):1513-20. DOI: 10.1016/j.jvir.2013.07.005.
19. Van den Bijgaart RJE, Eikelenboom DC, Hoogenboom M, Fütterer JJ, den Brok MH, Gosse J. Thermal and mechanical high-intensity focused ultrasound: perspectives on tumor ablation, immune effects and combination strategies. *J Vasc Interv Radiol*. 2013 Oct;24(10):1513-20. DOI: 10.1016/j.jvir.2013.07.005
20. Zhou Y. High-intensity focused ultrasound treatment for advanced pancreatic cancer. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:205325. DOI: 10.1155/2014/205325.
21. Wu F. High intensity focused ultrasound: a noninvasive therapy for locally advanced pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 28;20(44):16480-8. DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16480.
22. Diana M, Schiraldi L, Liu Y-Y, Memeo R, Mutter D, Pessaux P, Marescaux J. High intensity focused ultrasound (HIFU) applied to hepato-biliopancreatic and the digestive system – current state of the art and future perspectives. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2016 Aug;5(4):329-44. DOI: 10.21037/hbsn.2015.11.03.
23. Wang K, Zhu H, Meng Z, Chen Z, Lin J, Shen Y, Gao H. Safety evaluation of high intensity focused ultrasound in patients with pancreatic cancer. *Onkologie*. 2013;36:88-92. DOI: 10.1159/000348530
24. Sung HY, Jung SE, Cho SH, Zhou K, Han JY, Han ST, et al. Long-term outcome of high-intensity focused ultrasound in advanced pancreatic cancer. *Pancreas*. 2011;40(7):1080-1086. DOI: 10.1097/mpa.0b013e31821fde24
25. Orsi F, Zhang L, Arnone P, Orgera G, Bonomo G, Vigna PD, et al. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Sep;195(3):W245-52. DOI: 10.2214/AJR.09.3321.
26. Gao HF, Wang K, Meng ZQ, Chen Z, Lin JH, Zhou ZH, et al. High intensity focused ultrasound treatment for patients with local advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. 2013 Nov-Dec;60(128):1906-10. DOI: 10.5754/hge13498
27. Wang K, Chen Z, Meng Z, Lin J, Zhou Z, Wang P, et al. Analgesic effect of high intensity focused ultrasound therapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Hyperthermia*. 2011;27(2):101-7. DOI: 10.3109/02656736.2010.525588.
28. Li PZ, Zhu SH, He W, Zhu LY, Liu SP, Liu Y, et al. High-intensity focused ultrasound treatment for patients with unresectable pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2012;11(6):655-60. DOI: 10.1016/s1499-3872(12)60241-0
29. Xiong LL, Hwang JH, Huang XB, Yao SS, He CJ, Ge XH, et al. Early clinical experience using high intensity focused ultrasound for palliation of inoperable pancreatic cancer. *JOP*. 2009;10(2):123-9.
30. Li T, Wang YN, Khokhlova TD, D'Andrea S, Starr F, Chen H, et al. Pulsed high intensity focused ultrasound (pHIFU) enhances delivery of doxorubicin in a preclinical model of pancreatic cancer. *Cancer Res*. 2015 Sep 15;75(18):3738-46. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0296
31. Lau PC-P, Zheng SF, Ng WT, Yu SC-H. Inoperable pancreatic adenocarcinoma rendered complete remission by high-intensity focused ultrasound concurrent with gemcitabine-capecitabine chemotherapy: Case report and topic review. *J Dig Dis*. 2012 Jan;13(1):60-4. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00546.x
32. Zhao J, Zhao F, Shi Y, Deng Y, Hu X, Shen H. The efficacy of a new high intensity focused ultrasound therapy for locally advanced pancreatic cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017 Oct;143(10):2105-2111. DOI: 10.1007/s00432-017-2459-6.
33. Ханевич М.Д., Манихас Г.М. Криохирургия рака поджелудочной железы. СПб.: «Аграф+», 2011, 226 с. / Hanevich MD, Manikhas GM. Cryosurgery for pancreatic cancer. St.Petersburg: «Agraf+» Publ., 2011, p. 226. (In Russian).
34. Goel R, Anderson K, Slaton J, Schmidlin F, Vercellotti G, Belcher J, Bischof JC. Adjuvant approaches to enhance cryosurgery. *J Biomech Eng*. 2009 Jul;131(7):074003. DOI: 10.1115/1.3156804
35. Rombouts SJE, Vogel JA, van Santvoort HC, van Lienden KP, van Hillegersberg R, Busch OR, et al. Systematic review of innovative ablative therapies for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2015 Feb;102(3):182-93. DOI: 10.1002/bjs.9716.
36. Xu K, Niu L, Yang D. Cryosurgery for pancreatic cancer. *Gland Surg*. 2013;2:30-39. *Gland Surg*. 2013 Feb;2(1):30-9. DOI: 10.3978/j.issn.2227-684X.2013.02.02
37. Niu L, Chen J, He L, Liao M, Yuan Y, Zeng J, et al. Combination treatment with comprehensive cryoablation and immunotherapy in metastatic pancreatic cancer. *Pancreas*. 2013 Oct;42(7):1143-9. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182965dde.
38. He L, Niu L, Korpan NN, Sumida S, Xiao Y, Li J, et al. Clinical Practice Guidelines for Cryosurgery of Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2017 Sep;46(8):967-972. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000878.
39. Патютко Ю.И., Подлужный Д.В., Котельников А.Г., Сагайдак И.В. Криохирургический метод в лечении больных злокачественными опухолями поджелудочной железы. РАМН, Хирургическое отделение опухолей печени и поджелудочной железы. 2005 г. / Patyutko UI, Podluzhny DV, Kotelnikov AG, Sagaydak IV. Cryosurgical method in the treatment of patients with malignant tumors of the pancreas. RAMS, Surgical Department of liver and pancreatic tumors. 2005. Available at: <http://cryo-pulse.com/ru/publications/cryosurgical-method-in-treatment-of-pancreas-malignant-tumor-cases/> (In Russian).
40. Li J, Chen X, Yang H, Wang X, Yuan D, Zeng Y, et al. Tumour cryoablation combined with palliative bypass surgery in the treatment of unresectable pancreatic cancer: a retrospective study of 142 patients. *Postgrad Med J*. 2011 Feb;87(1024):89-95. DOI: 10.1136/pgmj.2010.098350
41. Al-Sakere B, Andre F, Bernat C, Connault E, Opolon P, Davalos RV, et al. Tumor ablation with irreversible electroporation. *PLoS one*. 2007;2:1135. DOI: 10.1371/journal.pone.0001135
42. Edelblute CM, Hornef J, Burcus NI, Norman T, Beebe SJ, Schoenbach K, et al. Controllable Moderate Heating Enhances the Therapeutic Efficacy of Irreversible Electroporation for Pancreatic Cancer. *Sci Rep*. 2017 Sep 18;7(1):11767. DOI: 10.1038/s41598-017-12227-4.
43. Wendler JJ, Fischbach K, Ricke J, Jürgens J, Fischbach F, Köllermann J, et al. Irreversible Electroporation (IRE): Standardization of Terminology and Reporting Criteria for Analysis and Comparison. *Pol J Radiol*. 2016 Feb 17;81:54-64. DOI: 10.12659/PJR.896034
44. Martin RC. Irreversible Electroporation of Locally Advanced Pancreatic Head Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2013 Oct;17(10):1850-6. DOI: 10.1007/s11605-013-2309-z
45. Månsson C, Bergenfeldt M, Brahmstaedt R, Karlson B-M., Nygren P, Nilsson A. Safety and preliminary efficacy

of ultrasound-guided percutaneous irreversible electroporation for treatment of localized pancreatic cancer. *Anticancer Res.* 2014 Jan;34(1):289-93.

46. Paiella S, Butturini G, Frigerio I, Salvia R, Armatura G, Bacchion M, et al. Safety and feasibility of Irreversible Electroporation (IRE) in patients with locally advanced pancreatic cancer: results of a prospective study. *DigSurg.* 2015;32(2):90-97. *Dig Surg.* 2015;32(2):90-7. DOI: 10.1159/000375323.

47. Månsson C, Brahmstaedt R, Nilsson A, Nygren P, Karlson B-M. Percutaneous irreversible electroporation for treatment of locally advanced pancreatic cancer following chemotherapy or radiochemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2016 Sep;42(9):1401-6. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.01.024

48. Vogel JA, Rombouts SJ, van Delden OM, Dijkgraaf MG, van Gulik TM, van Hooft JE, et al. Induction chemotherapy followed by resection or irreversible electroporation in locally advanced pancreatic cancer (IMPALA): A prospective cohort study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017 Dec;143(12):2607-2618. doi: 10.1007/s00432-017-2513-4

49. Lin M, Liang S, Wang X, Liang Y, Zhang M, Chen J, et al. Percutaneous irreversible electroporation combined with allogeneic natural killer cell immunotherapy for patients with unresectable (stage III/IV) pancreatic cancer: a promising treatment. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017 Dec;143(12):2607-2618. DOI: 10.1007/s00432-017-2513-4

50. Belfiore MP, Ronza FM, Romano F, Pietrolanniello G, Lucia GD, Gallo C, et al. Percutaneous CT-guided irreversible electroporation followed by chemotherapy as a novel neoadjuvant protocol in locally advanced pancreatic cancer: Our preliminary experience. *Int J Surg.* 2015 Sep;21 Suppl 1:S34-9. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.06.049

51. Деньгина Н.В., Родионов В.В. Основы лучевой терапии злокачественных новообразований: учебно-методическое пособие для врачей и студентов. Ульяновск: УлГУ, 2013. 87 с. [Den'gina NV, Rodionov VV. Osnovy luchevoi terapii zlokachestvennykh novoobrazovaniy. Ul'yanovsk, 2013,87 p. (In Russian).

52. Zhu X, Ju X, Cao F, Fang F, Qing S, Shen Y, et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiation therapy combined with S-1 simultaneously followed by sequential S-1 as an initial treatment for locally advanced pancreatic cancer (SILAPANC) trial: study design and rationale of a phase II clinical trial. *BMJ Open.* 2016 Dec 1;6(12):e013220. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013220.

53. Brunner T, Nestle U, Grosu A, Partridge M. SBRT in pancreatic cancer: what is the therapeutic windows? *Radiother Oncol.* 2015 Jan;114(1):109-16. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.10.015

54. Деньгина Н.В., Мозерова Е.Я. Стереотаксическая лучевая терапия и локальная гипертермия в лечении опухолей различных локализаций. Практическая онкология. 2015;16(4):162-73. / Dengina NV, Mozerova EYa Stereotactic body radiotherapy and local hyperthermia in the treatment of various malignant tumors. *Practical Oncology.* 2015;16(4):162-73 (In Russian).

55. Mellon EA, Hoffer SE, Springett GM, Frakes JM, Strom TJ, Hodul PJ, et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncol.* 2015 Jul;54(7):979-85. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1004367

56. Zhu X, Li F, Ju X, Cao F, Cao Y, Fang F, et al. Prognostic role of stereotactic body radiation therapy for elderly patients with advanced and medically inoperable pancreatic cancer. *Cancer Med.* 2017 Oct;6(10):2263-2270. DOI: 10.1002/cam4.1164

57. Dagoglu N, Callery M, Moser J, Tseng J, Kent T, Bullock A, et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) Reirradiation for Recurrent Pancreas Cancer. *J Cancer.* 2016 Jan 10;7(3):283-8. DOI: 10.7150/jca.13295.

58. Bown SG, Rogowska AZ, Whitelaw DE, Lees WR, Lovat LB, Ripley P, et al. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas. *Gut.* 2002;50:549-557. <https://doi.org/10.1136/gut.50.4.549>

59. Huggett MT, Jermyn M, Gillams A, Illing R, Mosse S, Novelli M, et al. Phase I/II study of verteporfin photodynamic therapy in locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2014 Apr 2;110(7):1698-704. DOI: 10.1038/bjc.2014.95

Информация об авторах:

Москвичева Людмила Ивановна, врач-онколог кабинета ультразвуковой диагностики и терапии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Петров Леонид Олегович, к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ

Сидоров Дмитрий Владимирович, д.м.н., руководитель отделения абдоминальной онкологии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Information about authors:

Lyudmila I. Moskvicheva, oncologist 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

Leonid O. Petrov, MD, PhD, head of the department of radiation and surgical treatment of abdominal diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Dmitry V. Sidorov, MD, PhD, DSc, head of the department of abdominal oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation



ОТСРОЧЕННАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТКАНЕВОГО ЭКСПАНДЕРА

А.Д.Зикирхаджаев^{1,2,3}, Е.А.Рассказова¹, А.Ю.Тукмаков²

¹ 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

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

³ Российский университет дружбы народов (РУДН), 117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Отсроченная реконструкция молочной железы после выполнения радикальных мастэктомий является хирургическим методом реабилитации пациенток. Восстановление молочной железы с использованием экспандера применяют у женщин с небольшим размером молочной железы, а также у пациенток, которые отказываются от применения лоскутных методик восстановления молочной железы. В статье представлены экспандеры, которые применялись от момента их создания, и те, которые используют в настоящее время. Определены показания и противопоказания к отсроченной реконструкции молочной железы с использованием экспандера.

В статье представлены разметка молочной железы и этапы отсроченных реконструкций, выполненные в отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена. В случае небольшого размера молочной железы и согласия пациенток на использование имплантатов данная реконструкция является основным хирургическим вмешательством.

Реабилитация пациенток после радикальных мастэктомий – это серия хирургических вмешательств с использованием экспандерной техники. На 1-м этапе – использование экспандера, на 2-м этапе – замена экспандера на имплант, на 3-м этапе – татуаж ареолы и/или реконструкция сосково-ареолярного комплекса из собственных тканей. Благодаря последовательным хирургическим вмешательствам, а также коррекции второй молочной железы удается добиться симметрии молочных желез и, безусловно, восстановить удаленную молочную железу.

Ключевые слова:

рак молочной железы, отсроченная реконструкция, экспандер молочной железы, силиконовые эндопротезы, реабилитация, двухэтапная реконструкция

Оформление ссылки для цитирования статьи

Зикирхаджаев А.Д., Рассказова Е.А., Тукмаков А.Ю. Отсроченная реконструкция молочной железы с использованием тканевого экспандера. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(2): 100–113. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-11

Для корреспонденции

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

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 13.01.2018 г., принята к печати 30.05.2018 г.

DELAYED BREAST RECONSTRUCTION WITH USING A TISSUE EXPANDER

A.D.Zikiryakhodzhayev^{1,2,3}, E.A.Rasskazova¹, A.Yu.Tukmakov²

¹ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 2/4 Bol'shaya Pirogovskaya str., Moscow 119991, Russian Federation

³ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

Abstract

The delayed reconstruction of the mammary gland after radical mastectomies is a surgical method for the rehabilitation of patients. Breast reconstruction using an expander is used in women with a small breast size, as well as in patients who refuse to use the patchwork methods for restoring the mammary gland. The article describes expansions, which were applied from the moment of their creation and those that are currently in use. Indications and contraindications to the delayed reconstruction of the mammary gland with the use of an expander are determined.

The article presents the mammary gland marking and stages of delayed reconstructions performed in the department of oncology and reconstructive-plastic surgery of the breast and skin of the P. Hertsen MORI. In the case of a small size of the breast and the consent of patients for the use of implants, this reconstruction is the main surgical intervention. Rehabilitation of patients after radical mastectomies is a series of surgical interventions using expander techniques. At the 1st stage – the use of the expander, at the 2nd stage – the replacement of the expander for the implant, at the third stage – tattooing of areola and / or reconstruction of the nipple-areolar complex from its own tissues.

Due to consistent surgical interventions, as well as the correction of the second breast, it is possible to achieve symmetry of the mammary glands, and, of course, to recreate the removed mammary gland.

Keywords:

breast cancer, delayed reconstruction, mammary gland expander, silicone endoprotheses, rehabilitation, two-stage reconstruction

For citation

Zikiryakhodzhayev A.D., Rasskazova E.A., Tukmakov A.Yu. Delayed breast reconstruction with using a tissue expander.

Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(2): 100-113. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-11

For correspondence

Elena A. Rasskazova, MD, PhD, researcher of the department of oncology and reconstructive surgery of the mammary gland and skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

E-mail: Rasskaz2@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0307-8252>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 13.01.2018, accepted for publication 30.05.2018

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди онкологических заболеваний у женщин в мире и в России. В 2016 г. РМЖ выявлен у 63 456 женщин в РФ, что составляет 439,0 на 100 тыс. населения, 38,7% в структуре заболеваемости злокачественной патологии [1].

Отсроченная реконструкция молочной железы является методом реабилитации пациенток после радикальной мастэктомии, выполненной по поводу РМЖ. Одним из методов восстановления молочной железы является двухэтапная реконструкция с использованием тканевого экспандера с последующей заменой на имплант.

Методика растяжения тканей грудной стенки впервые была предложена в начале 1980-х гг. С.Radovan и позже была применена L.C.Argenta в 1983 г.

В 1982 г. Radovan С. предложил использование силиконового экспандера для растяжения кожных покровов передней грудной стенки с последующей заменой его на постоянный эндопротез. Данный метод был применен у 68 больных, которым после растяжения кожи экспандером на втором этапе реконструкция была выполнена эндопротезом. Тканевой экспандер, предложенный в 1980-х гг., имел гладкую поверхность, очень часто встречалось его смещение, а также формировалась контрактура, что препятствовало растяжению кожных покровов (рис. 1).

В конце 1980-х гг. G.P.Maxwell предложил новое поколение тканевых экспандеров с текстурированной поверхностью (рис. 2). Размеры пор текстурированной поверхности тканевых экспандеров обеспечивают проникновение фибробластов и фиксацию экспандера в окружающей соединительной ткани,

что исключает возможность смещения (прежде всего кверху в отличие от экспандеров предыдущего поколения) [2].

В настоящее время экспандеры выпускают с текстурированной поверхностью, при их использовании образуется более мягкая капсула, которая хорошо васкуляризована, и collagen располагается не линейно, как в капсуле при использовании гладкого экспандера, а беспорядочно. Т.е. происходит частичное или полное врастание окружающих тканей в оболочку текстурированного экспандера, что позволяет растягивать ткани с созданием мягкого кармана, а при замене на постоянный имплант исчезает необходимость в капсулэктомии.

Экспандер представляет собой пустой эластичный силиконовый мешок (имплант), который постепенно наполняется стерильным физиологическим раствором с помощью стандартной иглы для инъекций в течение 6–8 нед. Устанавливают его обычно под оставшуюся кожу и большую грудную мышцу, формируя для него место – «карман», затем по мере наполнения силиконового баллона кожа и мышцы медленно растягиваются. Обычно за один раз в экспандер вводят не более 100 мл раствора. Процесс завершается, когда вновь сформированная «молочная железа» достигает необходимого размера, в некоторых случаях выполняется гиперкоррекция.

Таким образом, экспандер применяют для растяжения кожных покровов передней грудной стенки для создания достаточного объема кожного чехла. Лучший косметический эффект достигают после радикальных мастэктомий, при которых сохраняют большую грудную мышцу.



Рис. 1. Гладкие экспандеры.

Fig. 1. Smooth expanders.



Рис. 2. Экспандер с текстурированной поверхностью [2].

Fig. 2. Expander with a textured surface [2].



Рис. 3. Экспандеры с выносным портом.

Fig. 3. Expanders with a remote port.



Рис. 4. Экспандер-имплант Беккера.

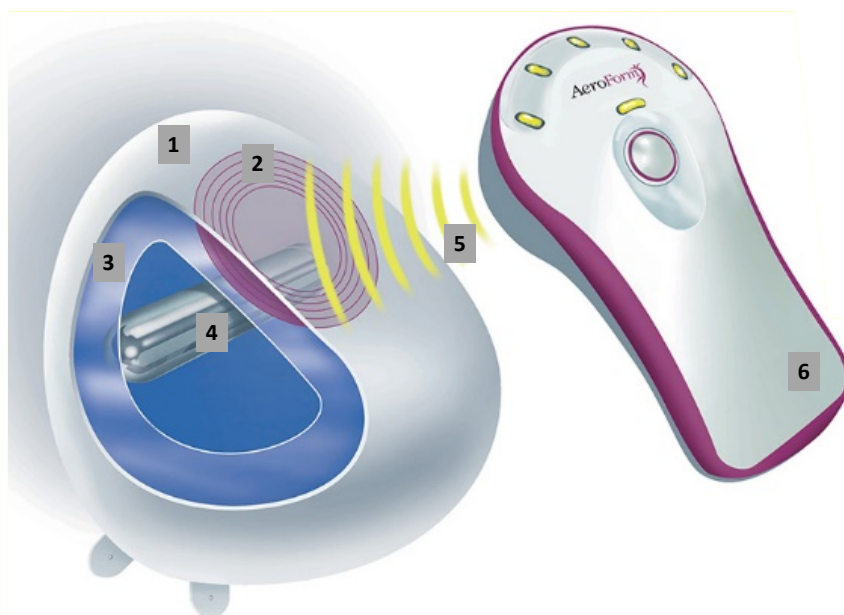
Fig. 4. Becker expander-implant.

Экспандеры отличаются размером, расположением порта (в экспандере или выносной), объемом (рис. 3).

В последующем был изобретен экспандер-имплант Беккера, данные протезы имеют внутреннюю камеру с солевым раствором, позволяющую за счет увеличения объема наполнителя обеспечить расширение тканей, и заполненную гелем внешнюю камеру, придающую протезу естественную мягкость. Протез снабжен удобным инъекционным портом и трубкой для введения раствора, которые по достижении желаемого результата легко удаляются (рис. 4). Две разновидности экспандера-импланта Беккера 25 и 50, которые отличаются друг от друга соотношением геля Кожев I 25% или 50% и соответственно 75% или 50% – внутренняя камера с солевым раствором. Но экспандер-имплант Беккера применяют чаще для одномоментной реконструкции молочной железы, и к возможному недостатку можно отнести

необходимость удаления порта с трубкой.

К современному поколению экспандеров можно отнести AeroForm экспандер, первые публикации о котором появились в 2013 г. (рис. 5). Экспандер аэроформ включает в себя стерильный имплант с внешней оболочкой из силикона и контроллер. Расширитель содержит резервуар сжатого углекислого газа, в то время как контроллер представляет собой ручное устройство, которое связывается с принимающей антенной и электроникой, расположенной в экспандере, чтобы высвободить углекислый газ и постепенно надуть расширитель (рис. 6). Контроллер запрограммирован, чтобы выпустить небольшое количество углекислого газа раз в 3 ч, до 3 раз в день. По сравнению с экспандерами, которые надо наполнять с помощью физиологического раствора в шприце, аэроформ экспандер более защищен от проколов, возможности инфицирования.



- 1 – внешняя силиконовая оболочка
- 2 – антенна для беспроводного соединения и управления
- 3 – пространство, заполненное углекислым газом
- 4 – резервуар с реактивом, блок резервуара с реактивами и клапанный блок
- 5 – сигнал для соединения управления (13,56 МГц)
- 6 – пульт дистанционного управления

Рис. 5. Экспандер, наполняемый газом.

Fig. 5. Expander filled with gas.

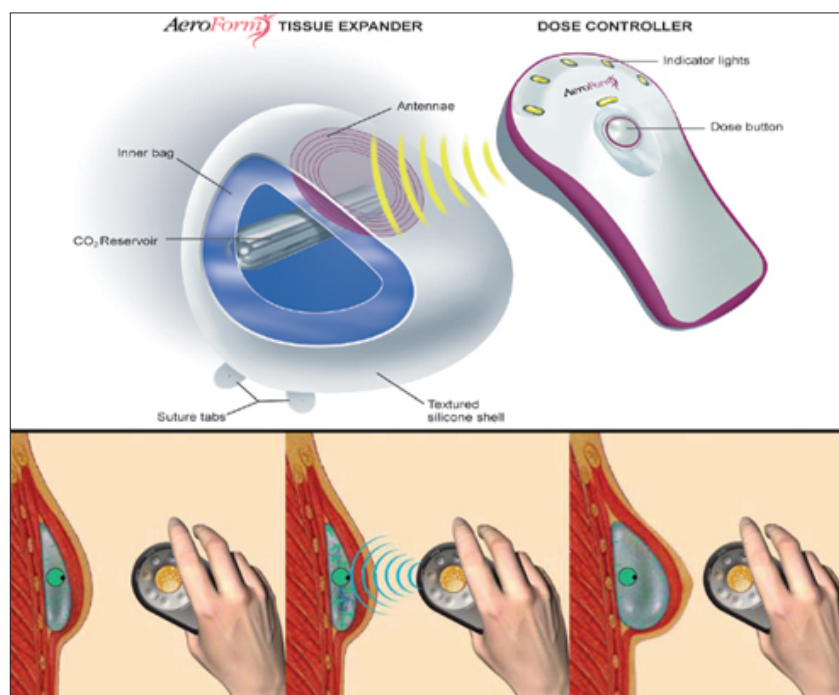


Рис. 6. Устройство экспандера и контроллера [4].

Fig. 6. Expander and controller device [4].

Единственное противопоказание в случае аэроформ экспандера – выполнение МРТ. Пациенткам с другими электронными имплантатами, например, кардиостимулятором, дефибриллятором или нейро-стимулятором, противопоказан расширитель тканей AeroForm [3, 4].

Приблизительно через 2–3 мес после дермотензии экспандером выполняют второй этап отсроченной реконструкции – замену экспандера на постоянный имплант молочной железы с или без коррекции второй молочной железы (редукционная маммопластика или аугментация молочной железы) [7, 8].

Двухэтапная реконструкция молочной железы может быть использована почти во всех случаях при выборе в пользу имплантов для реконструкции. Максимальные объемы молочной железы, которые могут быть достигнуты при помощи реконструкции с использованием импланта, обычно в среднем составляют 400–500 см³ [5].

Цель работы – изучить возможности выполнения отсроченных реконструкций с использованием тканевого экспандера у больных раком молочной железы.

В отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена предложены следующие показания и противопоказания к отсроченной реконструкции молочной железы.

Показания для отсроченной реконструкции с использованием тканевого экспандера:

1. желание больной выполнить реконструкцию молочной железы;
2. при невозможности использования лоскутных методик (ранее хирургические вмешательства в области живота или спины или ожоги в данных областях);
3. в случае отказа пациентки от лоскутных методик.

Противопоказания:

1. прогрессирование рака молочной железы;
2. тяжелые лучевые повреждения кожи передней грудной стенки;
3. недостаточный объем подкожной клетчатки в области грудной стенки (относительное противопоказание).

Разметка 1-го этапа отсроченной реконструкции с использованием тканевого экспандера

Предоперационная разметка в отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена представлена на рисунках 7–13.

Правильная предоперационная разметка необходима для выбора объема экспандера и в последующем импланта. Вначале проводят срединную линию, далее – срединный меридиан молочной железы: от середины ключиц до середины соска (рис. 7).

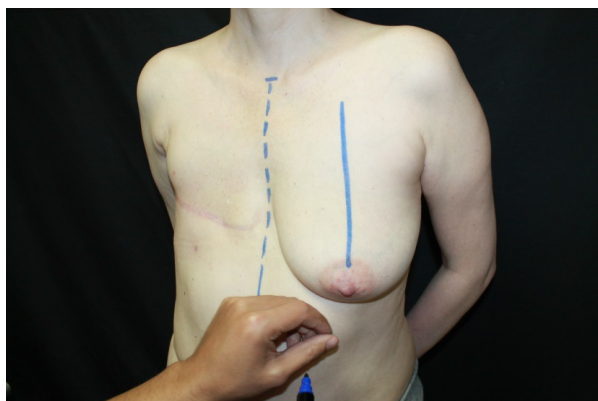


Рис. 7. Срединная линия, меридиан.

Fig. 7. The median line, the meridian.

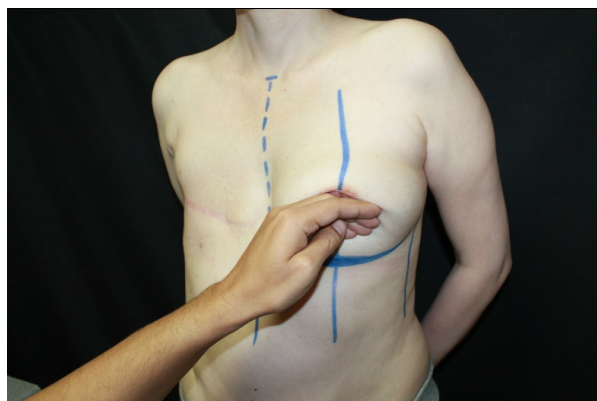


Рис. 8. Субмаммарная складка.

Fig. 8. Submammary fold.

Затем маркируют субмаммарную складку (рис. 8) как у имеющейся молочной железы, так и ее проекцию на коже再造даваемой молочной железы (рис. 9).



Рис. 9. Проекция субмаммарной складки на реконструируемую молочную железу.

Fig. 9. Projection of submammary folds on the reconstructed mammary gland.

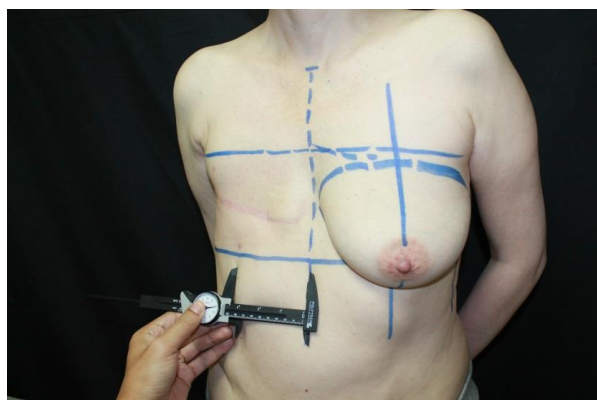


Рис. 10. Срединная линия реконструируемой молочной железы

Fig. 10. The median line of the reconstructed mammary gland.

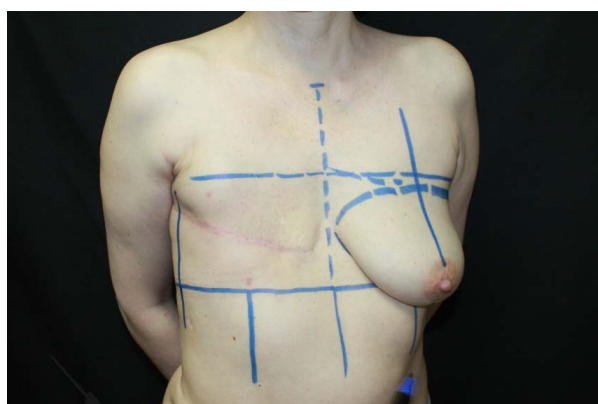


Рис. 11. Верхний контур молочной железы.

Fig. 11. The upper contour of the breast.

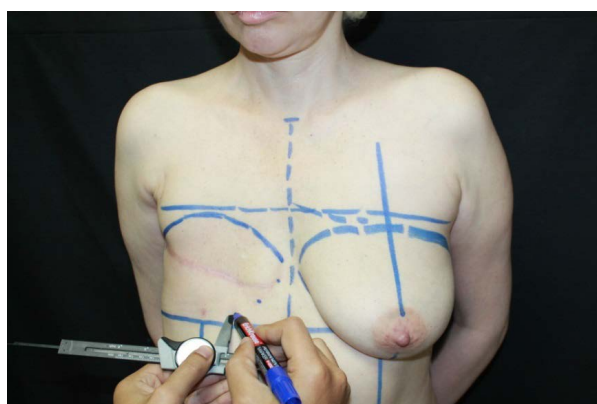


Рис. 12. Последовательная разметка верхнего контура молочной железы и пятна молочной железы.

Fig. 12. Consecutive marking of the upper contour of the mammary gland and the spot of the mammary gland.

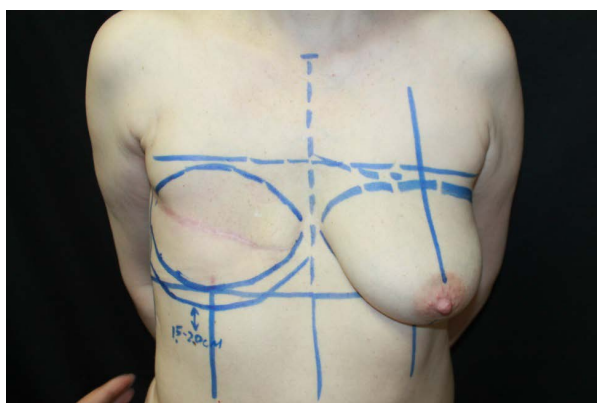


Рис. 13. Проекция новой субмаммарной складки.

Fig. 13. Projection of a new submammary fold.

На рисунке 13 представлена проекция новой субмаммарной складки занижают на 1,5–2 см.

Далее выбирают экспандер с учетом полученных размеров: ширина, высота, а также с учетом проекции контралатеральной молочной железы (рис. 14).

На рисунке 15 представлена окончательная предоперационная разметка пациентки перед первым этапом отсроченной реконструкции экспандером.

Этапы операции

Далее представлена последовательность операции, выполненная в МНИОИ им. П.А.Герцена.

Согласно предоперационной разметке (рис. 16), по старому послеоперационному рубцу (после радикальных мастэктомий) или с иссечением старого рубца выполняют кожный разрез. Отсепаровывают кожу передней грудной стенки согласно разметке: в медиальной области – парастеральная линия, в латеральной области – передняя подмышечная линия, верхняя линия – верхний контур молочной железы, нижняя линия – проекция субмаммарной складки [6]. На небольшом протяжении (2 см) отсе-

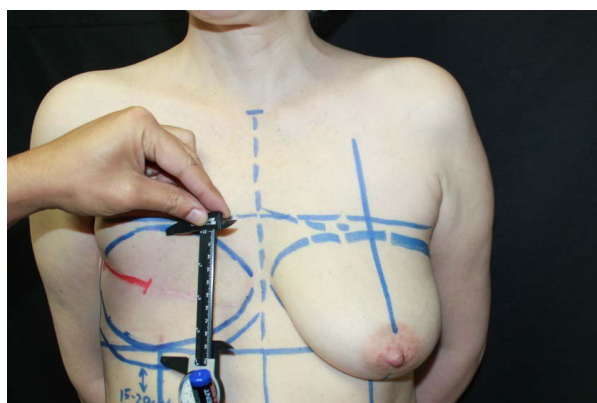


Рис. 14. Измерение высоты экспандера.

Fig. 14. Measuring the height of the expander.

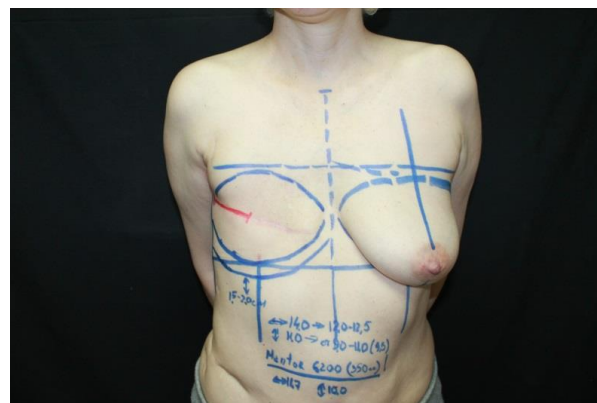


Рис. 15. Разметка, иссечение послеоперационного рубца (маркирован красным).

Fig. 15. Marking, excision of postoperative scar (marked red).

паровывают кожу с подкожной клетчаткой с помощью электрокоагулятора от большой грудной мышцы (рис. 17).

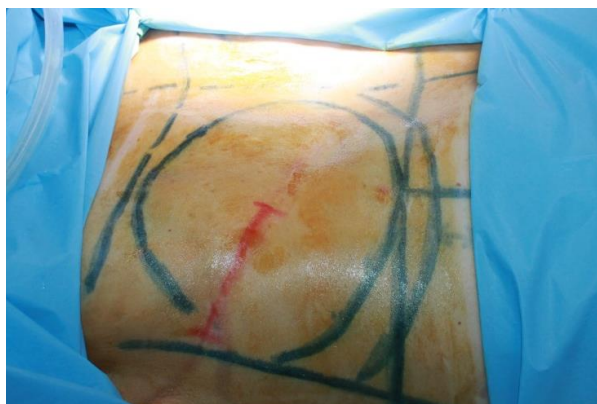


Рис. 16. Предоперационная разметка.

Fig. 16. Preoperative marking.



Рис. 17. Кожный разрез.

Fig. 17. Cutaneous incision.

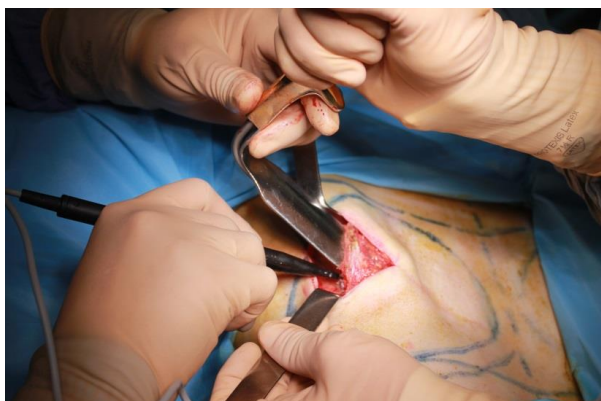


Рис. 18. Формирование кармана для экспандера.

Fig. 18. Forming a pocket for the expander.

Выделяют латеральный край большой грудной мышцы и отделяют большую грудную от малой, необходим тщательный гемостаз, так как данные мышцы составляют ложе для экспандера. Отсепа- ровывают переднюю зубчатую мышцу (внутрен- ная поверхность) от ребер для укрытия экспандера в латеральной области (рис. 18).

Подобранный по объему экспандер в операцион- ной обрабатывают раствором антибиотика, удаляют воздух из экспандера и при необходимости вводят физиологический раствор в полость экспандера (рис. 19).

Крючками Фарабефа поднимают большую груд- ную мышцу и устанавливают в межмышечное про- странство экспандер, в случае выносного порта экспандера последний устанавливают в подмышеч- ной зоне. Преимущество встроенного порта заклю- чается в отсутствии необходимости формирования дополнительного кармана для порта. Недостатком встроенного порта экспандера является возмож- ность его перфорации при неправильном вколе



Рис. 19. Подготовка экспандера.

Fig. 19. Preparation of the expander.



Рис. 20. Установка экспандера.

Fig. 20. Installation of the expander.

иглы. Установка экспандера под мышцы обеспечи- вает хорошую защиту экспандера и не препятствует заживлению (рис. 20). В ложе через контрапертуру устанавливают дренаж.

Далее послойно ушивают карман (большая груд- ная и передняя зубчатая мышцы) рассасывающими нитями, швы на подкожную клетчатку (рис. 21), швы на кожу (рис. 22).

В течение месяца заполняют экспандер физиоло- гическим раствором по 40–60 мл 1 раз в неделю, для исключения болевых ощущений в послеоперацион- ном периоде.



Рис. 21. Ушивание подкожной клетчатки.

Fig. 21. Suturing of subcutaneous tissue.



Рис. 22. Швы на кожу.

Fig. 22. Stitches on the skin.

2-й этап отсроченной реконструкции молочной железы – замена экспандера на имплант

После максимальной дермотензии выполняют 2-й этап отсроченной реконструкции молочной железы – замену экспандера на имплант. Выбор объема импланта зависит от объема экспандера, а также от желания пациентки скорректировать контралатеральную молочную железу. Например, при желании пациентки увеличить контралатеральную молочную железу изначально подбирают объем экспандера больше для отсроченной реконструкции и во время 2-го этапа выполняют замену экспандера на имплант, а также аугментацию контралатеральной молочной железы. И напротив, если контралатеральная молочная железа большая по объему, то для достижения симметрии выполняют редукционную маммопластику.

Наши показания и противопоказания ко 2-му этапу отсроченной реконструкции следующие.

Показания для отсроченной реконструкции – замена экспандера на имплант:

1. достижение максимальной дермотензии;

2. желание больной выполнить реконструкцию молочной железы имплантом;
3. отказ пациентки от лоскутных методик.

Противопоказания:

1. прогрессирование рака молочной железы;
2. осложнения после реконструкции экспандером (воспаление кожных покровов, свищи).

Разметка

Предоперационная разметка перед 2-м этапом отсроченной реконструкции, первый этап выполнен в отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена (рис. 23–28).

Вначале проводят срединную линию (рис. 23), далее срединные меридианы молочной железы (рис. 25).

На рисунке 24 – пятно молочной железы (проекция основания молочной железы на переднюю грудную стенку).

На рисунке 26 показано измерение расстояний до средней линии, на рисунке 27 указано расстояние от средней линии до проекции меридиана на передней брюшной стенке (в среднем 9–10 см).

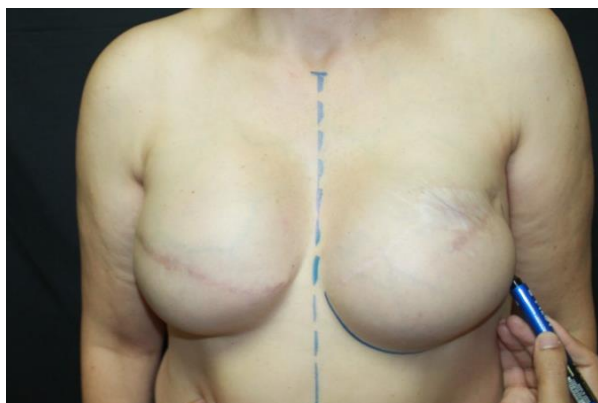


Рис. 23. Срединная линия, субмаммарная складка.

Fig. 23. The median line, submammary fold.



Рис. 24. Пятно молочной железы.

Fig. 24. Breast spot.

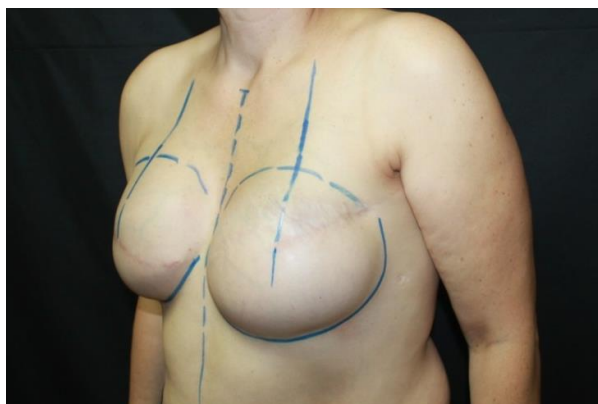


Рис. 25. Меридианы.

Fig. 25. Meridians.

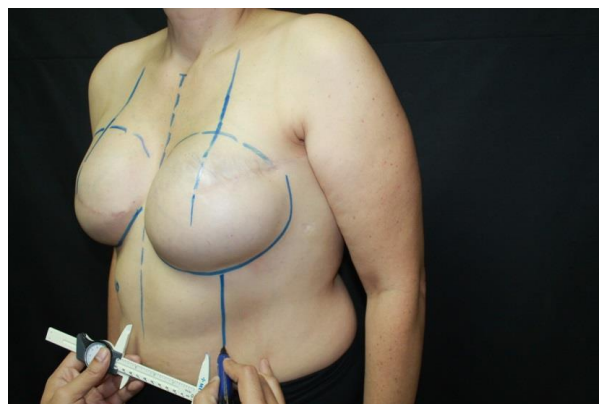


Рис. 26. Расстояние до средней линии.

Fig. 26. Distance to the midline.

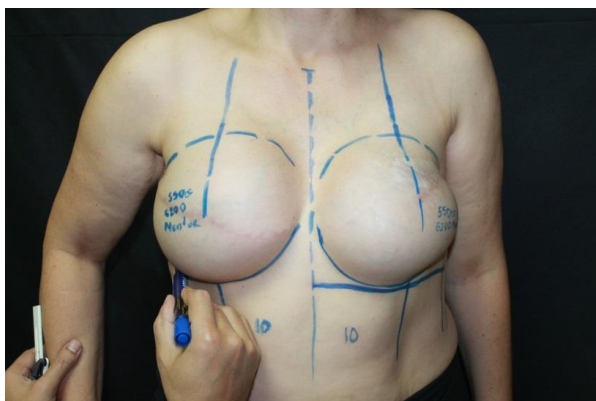


Рис. 27. Проекция на срединную линию субмаммарной складки.

Fig. 27. Projection to the median line of submammary fold.

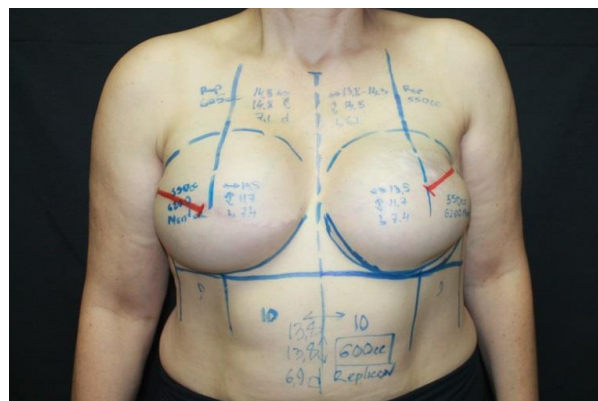


Рис. 28. Окончательная разметка (подобраны импланты).

Fig. 28. Final marking (selected implants).

На рисунке 28 указаны линии кожных разрезов (маркированы красным), далее последовательно измеряют высоту, ширину реконструируемой молочной железы, а также измеряют толщину кожи в верхних, нижних, внутренних и наружных отделах молочной железы. Подбирают необходимый объем, проекцию импланта.

Этапы операции

Мы представляем последовательность 2-го этапа отсроченной реконструкции молочной железы, операция выполнена в отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена.

По старому послеоперационному рубцу выполняют кожный разрез с иссечением части рубца (рис. 29), рассекают подкожную клетчатку, сформированную капсулу, из экспандера с помощью шприца удаляют физиологический раствор (рис. 30) и удаляют экспандер (рис. 31).

Далее, при достаточной толщине подкожно-жировой клетчатки, удаляют передний листок капсулы (рис. 32). Сформированная капсула в разных отделах отличается толщиной (рис. 33), выполняют тщательный гемостаз.

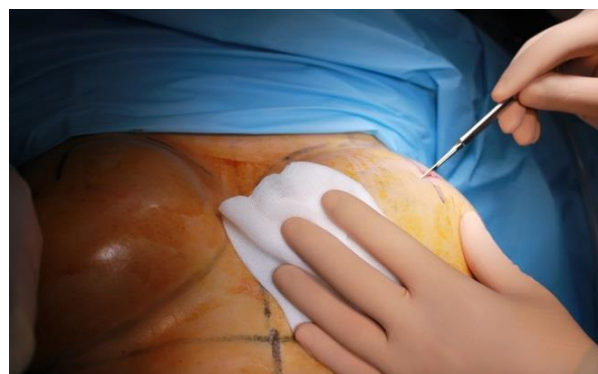


Рис. 29. Кожный разрез.

Fig. 29. Cutaneous incision.

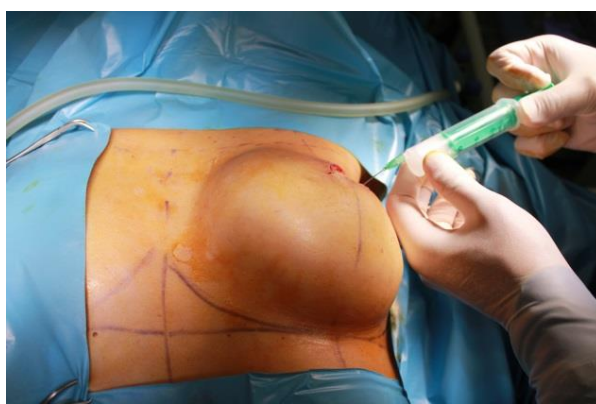


Рис. 30. Удаление жидкости из экспандера.

Fig. 30. Removal of liquid from the expander.



Рис. 31. Удаление экспандера из кармана.

Fig. 31. Removal of the expander from the pocket.



Рис. 32. Капсулэктомия.

Fig. 32. Capsulectomy.



Рис. 33. Удаленная капсула.

Fig. 33. The remote capsule.

После удаления капсулы формируют новый карман и субмаммарную складку для установки импланта (рис. 34). Интраоперационно используют примерочные («sizers») импланты для определения оптимальных размеров и форм постоянных имплантов (рис. 35). С помощью примерочного импланта возможно оце-

нить объем сформированного кармана. Обязательно пациентку интраоперационно «сажают» на операционном столе, чтобы оценить сформированный карман, объем импланта, соотношение субмаммарных складок контралатеральной молочной железы и реконструируемой молочной железы.

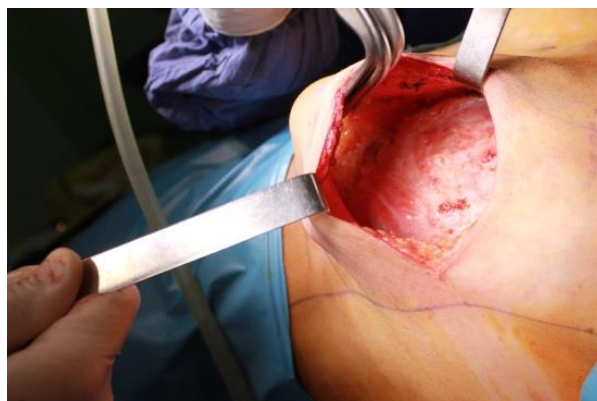


Рис. 34. Сформированный карман для импланта.

Fig. 34. Formed pocket for the implant.



Рис. 35. Примерочный сайзер-имплант.

Fig. 35. Fitting sizer-implant.



Рис. 36. Дренажирование полости.

Fig. 36. Cavity drainage.



Рис. 37. Имплант в сформированном кармане.

Fig. 37. Implant in the formed pocket.



Рис. 38. Ушивание подкожной клетчатки.

Fig. 38. Suturing of subcutaneous tissue.



Рис. 39. Кожный шов.

Fig. 39. Cutaneous suture.

В сформированную полость устанавливают дренаж (рис. 36).

Далее промывают полость растворами антибиотика, сам имплант погружают в раствор антибиотика, в сформированный карман помещают имплант (рис. 37).

На рис. 40–42 представлены пациентки после радикальной мастэктомии, далее – 1-й этап отсроченной реконструкции экспандером и 2-й этап реконструкции – замена экспандера на имплант и аугментация контралатеральной молочной железы. Третий этап реконструкции – это восстановление сосково-ареолярного комплекса разными методиками.

Рис. 40. Вид пациентки (прямая проекция).

А – до операции;
 В – после 1-го этапа реконструкции;
 С – после 2-го этапа реконструкции.

Fig. 40. Type of patient (direct projection).
 A – before surgery;
 B – after the 1st stage of reconstruction;
 C – after the second stage of reconstruction.



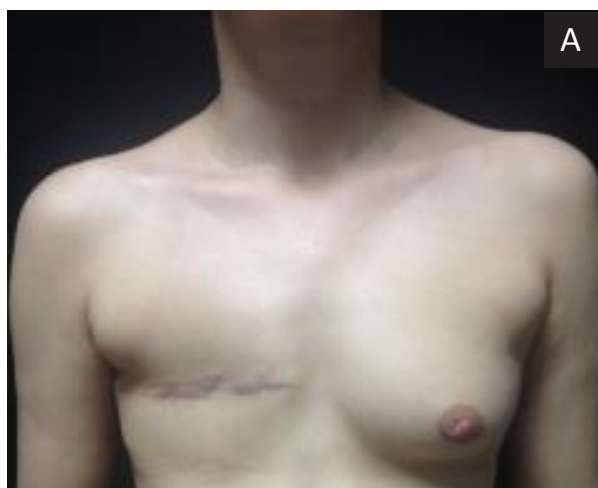


Рис. 41. Вид пациентки (прямая проекция).
A – до операции;
B – после 1-го этапа реконструкции;
C – после 2-го этапа реконструкции.

Fig. 41. Type of patient (direct projection).
A – before surgery;
B – after the 1st stage of reconstruction;
C – after the second stage of reconstruction.



Рис. 42. Вид пациентки (прямая проекция).
A – до операции;
B – после 1-го этапа реконструкции;
C – после 2-го этапа реконструкции.

Fig. 42. Type of patient (direct projection).
A – before surgery;
B – after the 1st stage of reconstruction;
C – after the second stage of reconstruction.

Таким образом, реабилитация пациенток после радикальных мастэктомий – это серия хирургических вмешательств с использованием экспандерной техники. На 1-м этапе – использование экспандера, на 2-м этапе – замена экспандера на имплант, на 3-м этапе – татуаж ареолы и/или реконструкция сосково-ареолярного комплекса из собственных тканей. В случае небольшого размера молочной

железы и согласия пациенток на использование импланта данная реконструкция является основным хирургическим вмешательством.

Благодаря последовательным хирургическим вмешательствам, а также коррекции второй молочной железы удается добиться симметрии молочных желез и, безусловно, восстановить удаленную молочную железу.

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М., 2017, с. 236.
2. Radovan C. Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander. *Plast Reconstr Surg.* 1982;69(2):195-208.
3. Connell AF. Patient-activated controlled expansion for breast reconstruction with controlled carbon dioxide inflation: a feasibility study. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(4):848-52. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182268b80
4. Rembert JL, Heitz R, Hoffman A. Radiation testing of the AeroForm CO2-based breast tissue expander implant. *Radiat Oncol.* 2013 Oct 11;8:235. DOI: 10.1186/1748-717X-8-235
5. Габка К., Бомерт Х. Пластическая и реконструктивная хирургия молочной железы. Пер. с англ. Под общ. ред.

Миланова Н.О. М.: МЕДпресс-информ, 2010, 360 с.

6. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р. Атлас анатомии человека. 2-е изд. Т. 1. М.: Медицина, 1996, 344 с.
7. Адамян Р.Т., Старцева О.И., Мельников Д.В., Мамедов Р.Б. Корректирующие операции после отсроченной реконструкции молочной железы микрохирургическими аутоотрансплантами. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* 2014;2:42-48.
8. Иванов В.Г., Волох М.А., Сурмач А.А. Моделирование формы кожного мешка экспандером со встроенным портом в перевернутом на 180 градусов. Сборник тезисов VI Национального конгресса «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология». М., 10–12 декабря 2017, с. 42.

References

1. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu [The state of oncological care for the population of Russia in 2016]. Moscow, 2017, p. 236. (In Russian).
2. Radovan C. Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander. *Plast Reconstr Surg.* 1982;69(2):195-208.
3. Connell AF. Patient-activated controlled expansion for breast reconstruction with controlled carbon dioxide inflation: a feasibility study. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(4):848-52. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182268b80
4. Rembert JL, Heitz R, Hoffman A. Radiation testing of the AeroForm CO2-based breast tissue expander implant. *Radiat Oncol.* 2013 Oct 11;8:235. DOI: 10.1186/1748-717X-8-235
5. Gabka K, Bomert Kh. Plasticheskaya i rekonstruktivnaya khirurgiya molochnoi zhelezy [Plastic and Reconstructive Breast

Surgery]. Ed by Milanov NO. Moscow: "MEDpress-inform" Publ., 2010, 360 p. (In Russian).

6. Sinel'nikov RD, Sinel'nikov YaR. Atlas anatomii cheloveka [Atlas of human anatomy]. 2nd ed. Vol. 1. Moscow: "Meditsina" Publ., 1996, 344 p. (In Russian).
7. Adamyan RT, Startseva OI, Melnikov DV, Mamedov RB. Corrective surgical interventions after delayed breast reconstruction with the application of microsurgical autotransplants. *Annaly plasticheskoi, rekonstruktivnoi i esteticheskoi khirurgii.* 2014;2:42-48. (In Russian).
8. Ivanov VG, Volokh MA, Surmach AA. Modeling the shape of the skin sac with an expander with a built-in port 180 degrees inverted. Collection of theses of the VI National Congress "Plastic surgery, aesthetic medicine and cosmetology". Moscow, 10–12 Dec 2017, p. 42. (In Russian).

Информация об авторах:

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

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

Тукмаков Артур Юрьевич, аспирант ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Information about authors:

Elena A. Rasskazova, MD, PhD, researcher of the department of oncology and reconstructive surgery of the mammary gland and skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0307-8252>

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>

Artur Yu. Tukmakov, postgraduate, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1962-8415>



МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТИЧНОЙ ВТОРИЧНОЙ АДЕНТИЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ И НЕ ОСЛОЖНЕННОЙ ЗУБОЧЕЛЮСТНЫМИ АНОМАЛИЯМИ

Н.А.Ахмедова

ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Цель исследования. Изучить медико-социальную характеристику пациентов с частичной вторичной адентией, осложненной и неосложненной зубочелюстными аномалиями.

Материалы и методы. Были проанализированы ответы 206 пациентов в возрасте от 19 до 62 лет. Средний возраст опрошенных составил 40,5 лет. Респонденты были распределены на две группы исследования: основную (ОГИ) и контрольную (КГИ). Основную группу исследования составили 179 пациентов с частичной вторичной адентией, осложненной и не осложненной зубочелюстными аномалиями, 27 пациентов с зубочелюстными аномалиями вошли в контрольную группу исследования.

Результаты. Выявлена частота обращений за стоматологической помощью респондентов в ОГИ: 34% – 2–3 раза в год, 38,5% – 1 раз в год, 12,3% – 1 раз в несколько лет, 15,1% – обращаются очень редко, когда что-то заболит. В КГИ: 40,7% – 2–3 раза в год, 44,5% – 1 раз в год, 7,4% – 1 раз в несколько лет, 7,4% – обращаются очень редко, когда что-то заболит. Выявлены основные причины обращения за стоматологической помощью респондентов в ОГИ: 54,2% – зубная боль, кровоточивость десен, запах изо рта, 25,1% – профилактический осмотр, 27,9% – решение о протезировании отсутствующих или разрушенных зубов (из которых 6% испытывают проблемы с жеванием), 15,6% – решение об исправлении прикуса, 5% – проблемы с жеванием. Основные причины обращения за стоматологической помощью в КГИ: 11% – зубная боль, кровоточивость десен, запах изо рта, 37% – профилактический осмотр, 7,4% – решение респондента о протезировании разрушенных зубов, 51,9% – решение об исправлении прикуса. В результате клинического осмотра пациентов ОГИ было выявлено наличие признаков перегрузки зубов (фасетки стираемости, клиновидные дефекты) – в 96,7% случаев, пациентов КГИ – в 81,5% случаев. У пациентов ОГИ – пациентов с частичной вторичной адентией – выявлено изменение положения зубов в зубном ряду в результате потери зубов, нарушение окклюзионной плоскости в 83,2%. Оставшуюся часть – 16,8% – составили пациенты с удаленными зубами сроком до трех лет назад.

Заключение. Несвоевременное обращение пациентов за стоматологической помощью при возникновении симптомов стоматологического заболевания является одной из важнейших составляющих высокого уровня стоматологической заболеваемости. Определение медико-социальной характеристики пациентов при проведении стоматологического лечения дает возможность стоматологу-ортодонт и стоматологу-ортопеду оценить основные ожидания пациентов, помимо локальных стоматологических проблем, что позволяет достичь положительных стабильных результатов лечения при изменении положения зубов и восстановлении целостности зубных рядов.

Ключевые слова:

медико-социальная характеристика, ортодонтическое лечение, протезирование, частичная вторичная адентия, зубочелюстные аномалии, дефекты зубных рядов

Оформление ссылки для цитирования статьи

Ахмедова Н.А. Медико-социальная характеристика пациентов с частичной вторичной адентией, осложненной и не осложненной зубочелюстными аномалиями. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(2): 114–120. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-12

Для корреспонденции

Ахмедова Надежда Алексеевна, очный аспирант кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», практикующий врач стоматолог-ортодонт ООО «Стоматологическая клиника Зуб.ру»

Адрес: 117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

E-mail: dr.nadejda@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8302-8137>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности Автор выражает признательность за полезные советы в планировании исследований и статистической обработке данных Фоминой А.В., заведующей кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и гигиены медицинского института Российского университета дружбы народов, профессору по специальности «общественное здоровье и здравоохранение», доктору фармацевтических наук.

Статья поступила 24.03.2018 г., принята к печати 30.05.2018 г.

MEDICAL AND SOCIAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH PARTIAL SECONDARY ADENTITIES, COMPLICATED AND UNCOMPLICATED DENTOFACIAL ANOMALIES

N.A.Akhmedova

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

Abstract

Purpose. To study the medical and social characteristics of patients with partial secondary adentities, complicated and uncomplicated dentofacial anomalies.

Materials and methods. The study group consisted of 206 patients aged 19 to 62 years. The average age of respondents was 40.5 years. The respondents were divided into the main and control groups of the study. The main group of the study consisted of 179 patients with partial secondary adentia, complicated and uncomplicated dentofacial anomalies, 27 patients with dentofacial anomalies were included in the control group of the study.

Results. The frequency of requests for dental care of respondents in the main group of the study was revealed: 34% – 2–3 times a year, 38.5% – 1 time a year, 12.3% – 1 time in several years, 15.1% – very rarely. In control group of the study: 40.7% – 2–3 times a year, 44.5% – 1 time a year, 7.4% – 1 time in several years, 7.4% – very rarely.

The main reasons for seeking dental care in the main group of the study: 54.2% – the toothache, bleeding gums, bad breath; 25.1% – the preventive examination; 27.9% – the decision of the respondent on prosthetics for extracted or damaged teeth (of which 6% of respondents have problems with chewing); 15.6% – the decision to correct the bite; 5% the problems with chewing.

The main reasons for seeking dental care in the control group of the study: 11% – the toothache, bleeding gums, bad breath, 37% – the preventive examination, 7.4% – the decision of the Respondent on prosthetics of destroyed teeth, 51.9% – the decision to correct the bite.

The result of clinical examination of patients: 96.7% of the study group – the presence of signs of overloading of teeth; 81.5% of patients of the control group – the presence of signs of overloading of teeth. In the main group of the study revealed a change in the position of teeth in the dentition as a result of loss of teeth, occlusion plane violation of 83.2%, 16.8% – were patients with removed teeth up to three years ago.

Conclusion. Untimely treatment of patients for dental care in the event of symptoms is among the most important components of a high-level dental morbidity. The main causes and frequency of applications for dental care, the nature of patient complaints, the presence of bad habits, the criteria for selecting treatment and prevention facilities, and other factors have been revealed. In this article, the medical and social characteristics of patients with dentition defects. Determination of the medical and social characteristics of patients during dental treatment makes it possible for the dentist and orthopedic dentist to assess the main expectations of patients, in addition to local dental problems, which allows to achieve positive stable results of treatment with changes in the position of teeth and restoration of the integrity of the dentition.

Keywords:

medical and social characteristics, orthodontic treatment, prosthetics, partial secondary edentia, dentofacial anomalies, dentition defects

For citation

Akhmedova N.A. Medical and social characteristics of patients with partial secondary adentities, complicated and uncomplicated dentofacial anomalies. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(2): 114-120. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-12

For correspondence

Nadezhda A. Akhmedova, full-time postgraduate student of the department of public health, health and hygiene of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), practicing dentist-orthodontist, LLC "Dental Clinic Zub.ru"

Address: 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

E-mail: dr.nadejda@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8302-8137>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Acknowledgement. The author is grateful for useful advice in the planning of research and statistical data processing by A.V. Fomina, head of the public health, health and hygiene department of the Medical Institute, Russian Peoples' Friendship University, professor in public health and public health, and a doctor of pharmaceutical sciences.

The article was received 24.03.2018, accepted for publication 30.05.2018

По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность частичной вторичной адентии изменяется с возрастом пациентов и составляет до 75% населения земного шара [1]. Основными причинами утраты зубов являются кариес и его осложнения, тяжелая степень пародонтита, а также травмы [2].

Кариес и заболевания пародонта представляют серьезную проблему общественного здравоохранения в большинстве стран мира. Эпидемиологические показатели заболеваний зубов и полости рта имеют значительные различия внутри и между регионами. Показатели потери зубов и наблюдения в области заболеваний полости рта существенно меняются в зависимости от региона ВОЗ и национального дохода населения [3].

Показатели развития осложнений кариеса в нашей стране очень высоки [4]. В структуре стоматологической помощи по обращаемости больные пульпитом составляют 28–30% [5]. Также заболеваемость пародонта в возрастной группе 35–44 лет составляет 86% [6].

Данные заболевания при несвоевременном и некачественном лечении могут привести к спонтанной утрате зубов вследствие патологических процессов в тканях пародонта воспалительного и/или дистрофического характера, к удалению не подлежащих лечению зубов и/или их корней при глубоком кариесе, пульпите и периодонтите [7].

Авторы Лелари О.В., Дурова И.Э. (2015), опираясь на официальные статистические данные, отмечают, что в настоящее время распространенность зубочелюстных деформаций после потери зубов зависит от периода развития зубочелюстной системы. Степень распространенности в период постоянного прикуса составляет 35% [8].

В нашей стране в общей структуре оказания медицинской помощи больным в лечебно-профилактических учреждениях стоматологического профиля частичные утраты зубов составляют от 40 до 75% и встречаются во всех возрастных группах пациентов [9, 10].

Нередко клиническая ситуация у пациентов представляет сочетание частичного отсутствия зубов и зубочелюстные нарушения в пределах зубных рядов в виде горизонтальной и вертикальной формы феномена Попова–Годона и, как следствие, нарушение жевательной функции и возможное снижение высоты прикуса. Однако наличие неправильно стоящих зубов не дает долговременного протезирования, в отдельных случаях возможность протезирования или имплантации исключается при выраженном наклоне соседних зубов или выдвигании зубов-антагонистов в области отсутствующих [7, 11].

Для своевременного выявления существующих проблем в зубочелюстной системе и своевременного обращения пациентов за стоматологической помощью (лечение, протезирование, имплантация, ортодонтическое лечение) проводится плановая санация.

Плановая санация полости рта и зубов проводится практически повсеместно в организованных коллективах с целью полного оздоровления полости рта с лечением не только постоянных, но и молочных зубов. Также проводится активное динамическое наблюдение за состоянием отдельных групп населения в сочетании с лечебно-профилактическими и оздоровительными мероприятиями [12].

Также по стандартам оказания медицинской помощи Российской Федерации, согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 3 февраля 2015 г. N 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения», утвержден регламент прохождения диспансерного наблюдения населения нашей страны. В перечень осмотров (консультаций) врачами-специалистами обязательное посещение врач-стоматолога не входит. Однако в ходе проведения диспансерного осмотра врачами-специалистами, по медицинским показаниям или по желанию, пациенты получают направления к врачу-стоматологу [13].

Для систематизации полученных данных и выявления основных направлений оказания медицинской помощи возможно составление медико-социальной характеристики пациентов.

Цель исследования – изучение медико-социальной характеристики пациентов с частичной вторичной адентией, осложненной и не осложненной зубочелюстными аномалиями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения медико-социальной характеристики пациентов были использованы метод анкетирования, клинический осмотр пациентов, прошедших анкетирование; также были использованы данные анкет здоровья обследованных пациентов, выделенные из медицинских карт. На этапе подготовки к исследованию использовали два типа анкет собственной разработки: 1) анкета для опроса пациентов, 2) анкета для обследования пациентов с частичной вторичной адентией, осложненной и не осложненной зубочелюстными аномалиями, зубочелюстными аномалиями без нарушения целостности зубных рядов.

С целью изучения медико-социальной характеристики пациентов с частичной вторичной адентией, осложненной и не осложненной зубочелюстными аномалиями, был проведен клинический осмотр полости рта пациентов. После осмотра проведено анкетирование пациентов. Для статистической обработки была создана база данных на каждого респондента по результатам клинического осмотра, анкетирования и выкопировки данных из медицинских карт. Выборка составила 206 респондентов в возрасте от 19 до 62 лет. Средний возраст респондентов составил 40,5 лет.

По результатам клинического осмотра респонденты были распределены на две группы исследования: основную (ОГИ) и контрольную (КГИ). Основным критерием деления респондентов на группы явилось наличие удаленных зубов. В ОГИ вошли 179 пациентов с частичной вторичной адентией, с осложнением и без осложнения аномалиями соотношения зубных дуг, положения зубов. В КГИ вошли 27 пациентов с зубочелюстными аномалиями без нарушения целостности зубных рядов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди респондентов ОГИ с частичной вторичной адентией, осложненной и не осложненной зубо-

челюстными аномалиями, большинство составили женщины (55,3%), в контрольной группе – 85,2%. По социальной принадлежности основную долю респондентов ОГИ составляют 94,4% работающих респондентов, не имеют постоянного места работы – 5,6%; в КГИ показатели составили 81,5% и 18,5% соответственно.

Высшее образование среди респондентов ОГИ имеют 70,4% респондентов, несколько высших/ученую степень – 13,4%, среднее – 1,1%, среднее профессиональное – 12,3%, в том числе 4,5% респондентов имеют среднее профессиональное образование и получают высшее; неоконченное высшее – 7,3% пациентов. Высшее образование среди респондентов КГИ имеют 59,3%, несколько высших/ученую степень – 14,8%, неоконченное высшее – 25,9%.

Наличие вредной привычки – курения – в результате анкетирования выявлено у 21,9% респондентов ОГИ, у 14,3% - КГИ.

По частоте обращений за стоматологической помощью в ОГИ респонденты распределились следующим образом: 34% – 2–3 раза в год, 38,5% – 1 раз в год, 12,3% – 1 раз в несколько лет, 15,1% – обращаются очень редко. В КГИ: 40,7% – 2–3 раза в год, 44,5% – 1 раз в год, 7,4% – 1 раз в несколько лет, 7,4% – обращаются очень редко (рис. 1).

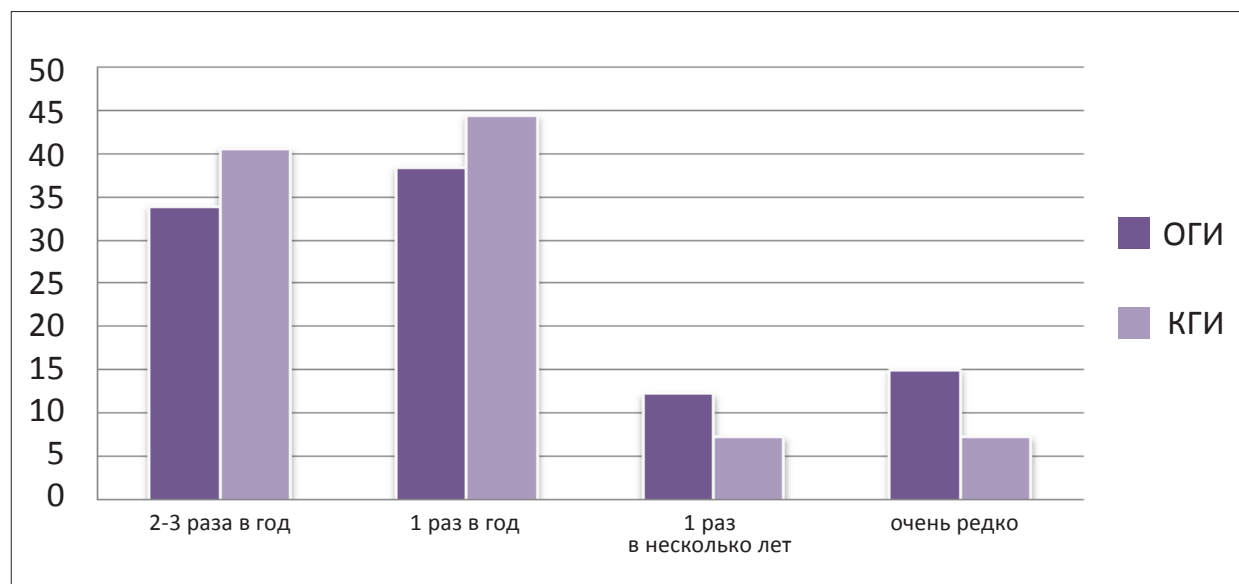


Рис. 1. Частота обращений пациентов ОГИ и КГИ за стоматологической помощью.

Fig. 1. Frequency of patients' appeals for dental care in the main and control groups of the study.

Большинство респондентов ОГИ обращаются за стоматологической помощью по причине зубной боли, кровоточивости десен, запаха изо рта – 54,2%; 25,1% – с целью профилактического осмотра, 27,9% – по причине протезирования отсутствующих или разрушенных зубов, из которых 6% испытывают проблемы с жеванием, 15,6% – решили исправить прикус, 5% – испытывают проблемы с жеванием (рис. 2).

Основными причинами обращения за стоматологической помощью в КГИ являются: 11% – зубная боль, кровоточивость десен, запах изо рта, 37% – профилактический осмотр, 7,4% – решение респондента о протезировании разрушенных зубов, 51,9% – решение об исправлении прикуса (рис. 2).

Основные жалобы, предъявляемые респондентами ОГИ: нарушение жевания, зубная боль – 47,5%, эстетика лица, кривые зубы, некрасивая улыбка – 25,1%, у 27,4% респондентов основной группы жалобы отсутствуют.

Основные жалобы, предъявляемые респондентами КГИ: нарушение жевания, зубная боль – 14,8%, эстетика лица, кривые зубы, некрасивая улыбка – 70,4%, у 18,5% контрольной группы жалобы отсутствуют.

При этом в результате ортодонтического и ортопедического лечения ожидают улучшения внешнего вида лица, красивую улыбку 66,5% респондентов ОГИ и 92,3% респондентов КГИ.

Информацию о зубочелюстных аномалиях, методах лечения и необходимости ортодонтического лечения большинство пациентов ОГИ 69,8% получили на приеме у лечащего стоматолога, из рекламы –

4,5%, из источников СМИ, Интернет – 21,8%, от друзей, родственников или знакомых – 17,3%; КГИ – 59,3%, 11,1%, 22,2%, 37% соответственно.

При выборе стоматологического ЛПУ респонденты ОГИ в 76,5% обращают внимание на доступность цен, 74,3% – материально-техническое оснащение (МТО) ЛПУ, 83,4% – наличие гарантии на лечение, 95,5% – наличие высококвалифицированных специалистов (СПЕЦ), 62,6% – широкий спектр стоматологических услуг, 59,8% – возможность лечения по полису добровольного медицинского страхования (ДМС), 20,7% – возможность лечения по полису обязательного медицинского страхования (ОМС) (рис. 3).

При выборе стоматологического ЛПУ респонденты КГИ в 81,5% обращают внимание на доступность цен, 66,7% – МТО ЛПУ, 88,9% – наличие гарантии на лечение, 100% – наличие высококвалифицированных специалистов (СПЕЦ), 40,7% – широкий спектр стоматологических услуг, 44,4% – возможность лечения по полису ДМС, 14,8% – возможность лечения по полису ОМС (рис. 3).

В результате клинического осмотра пациентов ОГИ было выявлено наличие признаков перегрузки зубов (фасетки стираемости, клиновидные дефекты) в 96,7% случаев, пациентов КГИ – в 81,5% случаев.

У пациентов ОГИ – пациентов с частичной вторичной адентией – выявлено изменение положения зубов в зубном ряду в результате потери зубов, нарушение окклюзионной плоскости в 83,2%. Оставшуюся часть – 16,8% – составили пациенты с удаленными зубами сроком до трех лет назад.

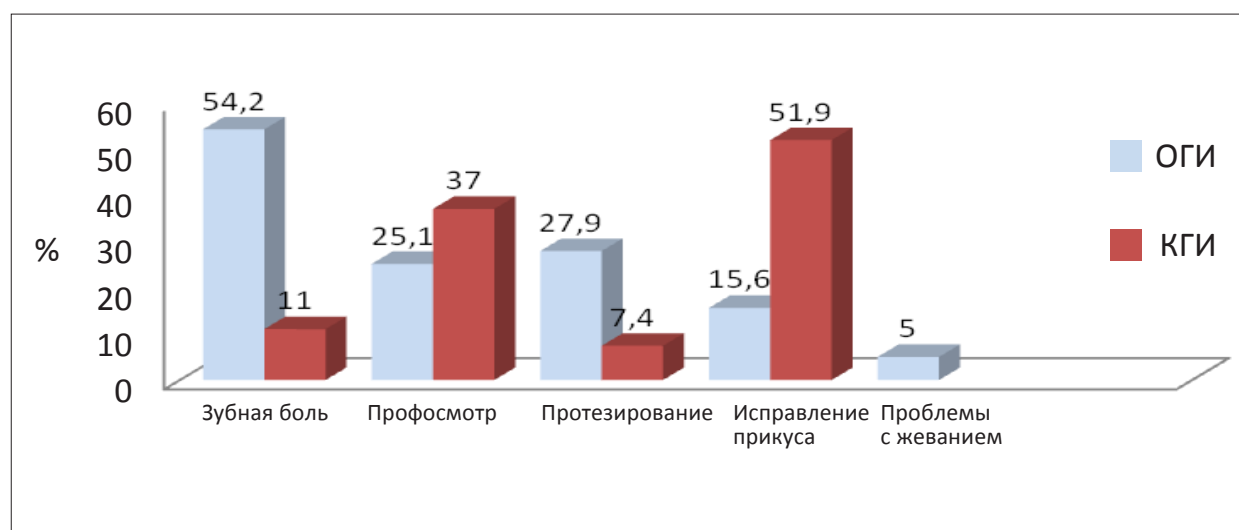


Рис. 2. Основные причины обращений пациентов ОГИ и КГИ за стоматологической помощью.

Fig. 2. The main reasons for patients to seek dental care in the main and control groups of the study.

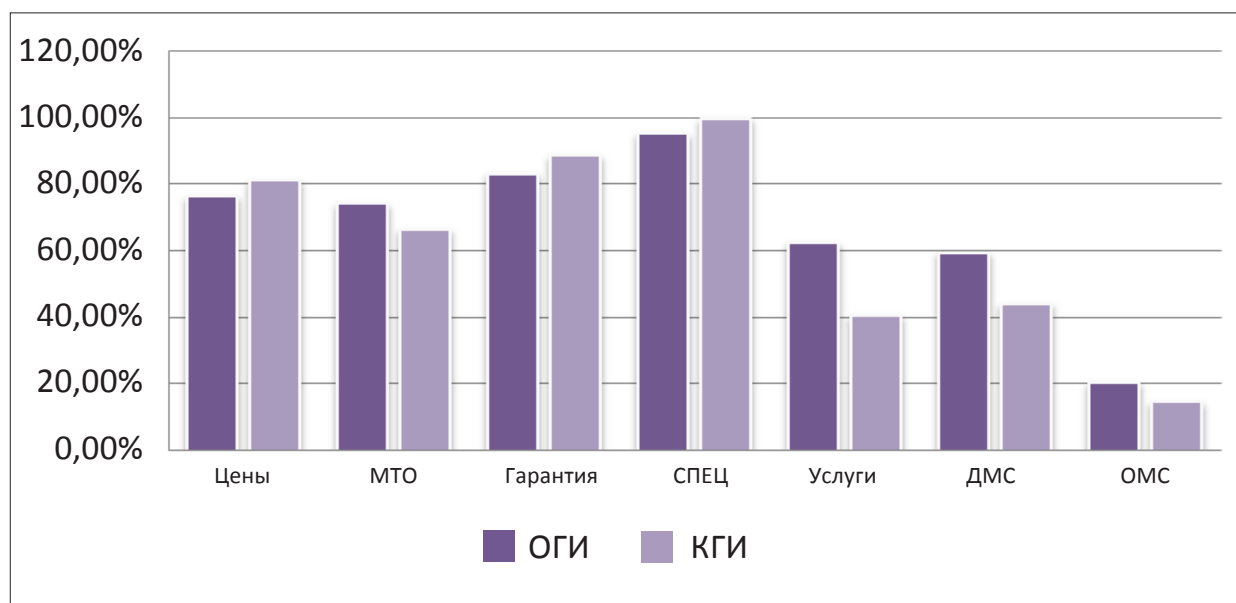


Рис. 3. Определяющие факторы выбора стоматологического ЛПУ пациентами ОГИ и КГИ.

Fig. 3. Determinants of choice of dental health facilities for patients in the main and control groups of the study.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижение положительных результатов лечения при восстановлении целостности зубных рядов и изменения положения зубов в практике врача-стоматолога напрямую зависят от кооперации пациентов с врачом и их медико-социальной характеристики.

При проведении предортопедической подготовки необходимо оценивать мотивацию пациента и его ожидания от лечения, общую осведомленность о стоматологическом лечении, отношение к предлагаемому лечению и способность выполнения лечебного режима, то есть учитывать медико-социальную характеристику каждого пациента индивидуально.

Список литературы

1. Всемирная организация здравоохранения. Здоровье полости рта. Информационный бюллетень №318. [Электронный ресурс]. Доступно по: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/ru/> (дата обращения 09.12.2017).
2. Хоранова Н.А., Фомина А.В. Медико-социальные аспекты специальной ортодонтической подготовки пациентов с зубочелюстными аномалиями при частичной вторичной адентии перед постоянным протезированием (краткий обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017;11(2):349-55. DOI: 10.12737/article_58f0ba9fb7d9f2.66062537
3. Petersen PE, Kandelman D, Arpin S, Ogawa H. Global oral health of older people – call for public health action. Community Dent Health. 2010 Dec;27(4 Suppl 2):257-67.
4. Кузьмина Э.М. Стоматологическая заболеваемость населения России. М.: Медицина, 2009, с. 49.
5. Карасева В.В., Шнейдер О.Л. Целесообразность и особенности предортопедической хирургической

подготовки полости рта сложно-челюстных больных. Проблемы стоматологии. 2014;6:36-9.

6. Скорикова Л.А., Лапина Н.В. Комплексное ортопедическое лечение больных с заболеваниями пародонта. Кубанский научный медицинский вестник. 2011;6:154-7.
7. Открытая база ГОСТов [Офиц. Сайт]. ГОСТ Р 52600.7-2008 Протокол ведения больных. Частичное отсутствие зубов. (Частичная вторичная адентия) – 2010. [Электронный ресурс]. Доступно по: http://standartgost.ru/g/ГОСТ_P_52600.7-2008 (дата обращения 09.12.2016).
8. Лелари О.В., Дурова И.Э. Особенности и виды ортодонтической подготовки перед ортопедическим лечением. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2015;10:1251-2.
9. Гончаренко А.Д. Потребность в ортопедическом лечении съемными пластиночными протезами среди сельского населения. Труды VI съезда Стоматологической ассоциации России. М., 2000, с. 394-5.

10. Малай А.Ю. Медико-правовое обоснование врачебных стандартов оказания медицинской помощи в клинике ортопедической стоматологии. Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2001, с. 272.
11. Жолудев С.Е. Роль специальной подготовки полости рта к зубному протезированию у лиц с повышенной стираемостью твердых тканей зубов. Современные проблемы науки и образования. 2014;5:496.
12. Астафьева Н.Г., Абызова Н.В. Организация

- стоматологической помощи населению [Электронный ресурс]. Доступно по: <http://meduniver.com/away.php?url=/gavitex.com/share/pl9qgg7pf> (дата обращения 17.04.2017 г.)
13. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 февраля 2015 г. N 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» (с изменениями и дополнениями) – 2016. [Электронный ресурс]. Доступно по: http://base.garant.ru/70883132/#block_11000 (дата обращения 19.12.2017 г.).

References

1. World Health Organization. Oral health. Information bulletin № 318. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/ru/> (accessed 09.12.2017). (In Russian).
2. Khoranova NA, Fomina AV. Medical and social aspects of the special orthodontic preparation before the permanent prosthesis of the patients with dentofacial anomalies with partial secondary adentia (brief literature report). Journal of New Medical Technologies. 2017;11(2):349-55. DOI: 10.12737/article_58f0ba9fb7d9f2.66062537 (In Russian).
3. Petersen PE, Kandelman D, Arpin S, Ogawa H. Global oral health of older people – call for public health action. Community Dent Health. 2010 Dec;27(4 Suppl 2):257-67.
4. Kuz'mina EM. Stomatologicheskaya zabolvaemost' nasele-niya Rossii [Stomatological incidence of the Russian population]. Moscow: "Meditsina" Publ., 2009, p. 49. (In Russian).
5. Karaseva VV, Schneider OL. Feasibility and features predorto-pedicheskoy surgical training oral hard-jaw patients. Actual prob-lems in dentistry. 2014;6:36-9. (In Russian).
6. Skorikova LA, Lapina NV. The integrated orthopaedic treat-ment of patients with periodontium disease. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2011;6:154-7. (In Russian).
7. Open base of MOST [Official Site]. MOST R 52600.7-2008 The protocol of patients management. Partial absence of teeth. (Par-tial secondary adentia) – 2010. Available at: http://standartgost.ru/g/ГОСТ_P_52600.7-2008 (accessed 09.12.2016). (In Russian).
8. Lelari OV, Durova IE. Osobennosti i vidy ortodonticheskoi podgotovki pered ortopedicheskim lecheniem. Bulletin of Medi-cal Internet Conferences. 2015;10:1251-2. (In Russian).
9. Goncharenko AD. The need for orthopedic treatment with removable plate prostheses among the rural population. Proceedings of the VI Congress of the Dental Association of Russia.. Moscow, 2000, pp. 394-5. (In Russian).
10. Malyi AYU. Medico-legal justification of medical standards of medical care in the clinic of orthopedic dentistry.
11. Diss. Moscow, 2001, p. 272. (In Russian).
12. Zholudev SE. The role of special preparation of the dentures for prosthetics in people with increased abrasion of hard dental tissues. Modern problems of science and education. 2014;5:496. (In Russian).
13. Astaf'eva NG, Abyzova NV. Organization of dental care for the population [Electronic resource]. Available at: <http://meduniver.com/away.php?url=/gavitex.com/share/pl9qgg7pf> (accessed 17.04.2017) (In Russian).
14. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of February 3, 2015 N 36ан "On the approval of the procedure for clinical examination of certain groups of adults" (with amend-ments and additions) – 2016. [Electronic resource]. Available at: http://base.garant.ru/70883132/#block_11000 (accessed 19.12.2017). (In Russian).

Информация об авторе:

Ахмедова Надежда Алексеевна, очный аспирант кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», практикующий врач стоматолог-ортодонт ООО «Стоматологическая клиника Зуб.ру»
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8302-8137>

Information about author:

Nadezhda A. Akhmedova, full-time postgraduate student of the department of public health, health and hygiene of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), practicing dentist-orthodontist, LLC "Dental Clinic Zub.ru"
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8302-8137>



УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИСЕКЦИИ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ

В.В.Зеленин¹, О.И.Кудрявцев¹, Д.В.Меркулов¹, О.П.Вербицкий¹, В.В.Ахметов²,
И.П.Дуданов^{1,2}

¹ СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», 194104, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56

² ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», 185910, Российская Федерация, Республика Карелия, Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33

Резюме

Представлено клиническое наблюдение успешного лечения пациентки молодого возраста с диссекцией интимы внутренней сонной артерии и тромбозом просвета внутренней сонной артерии и средней мозговой артерии травматического генеза. Травма внутренней сонной артерии возникла при большой физической нагрузке ротационного характера. Перелом шиловидного отростка вызвал диссекцию внутренней сонной артерии с ее тромбозом на экстракраниальном уровне и развитием ишемического инсульта в бассейне этой артерии. В экстренном порядке выполнен комплекс диагностики – компьютерная томограмма (КТ) головного мозга, КТ-ангиография. Первым этапом выполнена тромбозэкстракция из внутренней сонной артерии и средней мозговой артерии рентгенэндоваскулярным методом. Для фиксации интимы во внутренней сонной артерии в области ее травмы произведено ее стентирование. Достигнута полная реваскуляризация в бассейне внутренней сонной артерии с почти полным регрессом неврологической симптоматики. Больная вернулась к работе. Использование рентгенэндоваскулярных мини-инвазивных технологий, тромбозэкстракции и стентирования в ближайшие часы после развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) позволило добиться хорошего ближайшего и отдаленного клинического результата.

Ключевые слова:

ишемический инсульт, диссекция сонной артерии, стентирование сонной артерии, тромбозэкстракция из внутренней сонной артерии

Оформление ссылки для цитирования статьи

Зеленин В.В., Кудрявцев О.И., Меркулов Д.В., Вербицкий О.П., Ахметов В.В., Дуданов И.П. Успешное лечение диссекции внутренней сонной артерии. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(2): 121-129. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-13

Для корреспонденции

Ахметов Владимир Вениаминович, к.м.н., докторант кафедры общей и факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», сосудистый хирург ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы
Адрес: 115280, Российская Федерация, Москва, ул. Ленская, д. 15
E-mail: avv60@mail.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7625-9156>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 09.04.2018 г., принята к печати 30.05.2018 г.

CLINICAL CASE REPORTS

DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-13

SUCCESSFUL TREATMENT OF DISSECTION OF THE INTERNAL CAROTID ARTERY

V.V.Zelenin¹, O.I.Kudryavtsev¹, D.V.Merkulov¹, O.P.Verbitskiy¹, V.V.Akhmetov², I.P.Dudanov^{1,2}

¹ Mariinsky City Hospital, 56, Liteyniy Ave., St. Petersburg, 194104, Russian Federation

² Petrozavodsk State University, 33, Lenina Ave., Petrozavodsk, 185910, Republic of Karelia, Russian Federation

Abstract

The clinical observation of a successful treatment of a young patient with intima dissection of the internal carotid artery and thrombosis of the lumen of the internal carotid artery and the middle cerebral artery of traumatic genesis is presented. Injury of the internal carotid artery occurred with a large physical load of a rotational nature. Fracture of the styloid process caused a dissection of the internal carotid artery with its thrombosis on the extracranial level and the development of ischemic stroke in the basin of this artery. In an emergency order, a complex of diagnostics was performed-CT CT, CT angiography. The first stage was performed thrombectomy from the internal carotid artery and the middle cerebral artery by the X-ray endovascular method. To fix the intima in the internal carotid artery in the area of her injury we stented her. Complete revascularization was achieved in the basin of the internal carotid artery with almost complete regression of neurologic symptoms. The patient returned to work. The use of x-ray endovascular mini-invasive technologies, thrombus extraction and stenting in the next few hours after the development of AVCC allowed to achieve a good near and distant clinical result.

Keywords:

ischemic stroke, dissection of the carotid artery, stenting of the carotid artery, thrombectomy from the internal carotid artery

For citation

Zelenin V.V., Kudryavtsev O.I., Merkulov D.V., Verbitskiy O.P., Akhmetov V.V., Dudanov I.P. Successful treatment of dissection of the internal carotid artery. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(2): 121-129. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-13

For correspondence

Vladimir V. Akhmetov, MD, PhD, doctoral student, department of general and faculty surgery, Petrozavodsk State University, vascular surgeon, A.K.Eramishantsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow
Address: 15 Lenskaya str., Moscow, 115280, Russia
E-mail: avv60@mail.ru
ORCID <http://orcid.org/0000-0001-7625-9156>

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

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

The article was received 09.04.2018, accepted for publication 30.05.2018

Частота ишемических инсультов у лиц молодого возраста (18–45 лет) среди инсультов во всех возрастных группах составляет 5–14% [1–9]. Число молодых пациентов с ишемическим инсультом в США достигает 225 тыс. [10], причем распространенность ишемических инсультов в возрастной категории 18–45 лет более чем в 2 раза превышает таковую при рассеянном склерозе [11]. В России эпидемиологические данные о частоте ишемического инсульта у больных молодого возраста отсутствуют.

Наиболее частой причиной ишемического инсульта у молодых пациентов оказалась диссекция мозговых артерий (25%), что полностью соответствует данным проспективных зарубежных исследований (25–30%), указывающих на то, что в последние годы диссекция все чаще распознается как важная причина возникновения ишемического инсульта [5, 12–20].

Атеросклероз и артериальная гипертония, наиболее частые причины ишемического инсульта в пожилом возрасте, у молодых пациентов встречались нечасто – не более чем в 3% и 8% случаев соответственно. Это полностью соответствует данным зарубежной литературы, согласно которым, атеросклероз выявляется у 2–8% молодых пациентов с ишемическим инсультом, а артериальная гипертония – у 3–14% [5, 8, 9]. Несколько более высокую частоту встречаемости этих причин (16% и 17% соответственно) отметили Р. Cerrato и соавт. [21]. По-видимому, это связано с тем, что возрастной ценз для молодых пациентов в этом исследовании был 49 лет, а не 45 лет, как рекомендует ВОЗ. Это предположение согласуется с данными авторов о том, что атеросклероз и артериальная гипертония преобладали в возрастной категории 40–49 лет и редко встречались до 39 лет.

Почти в трети случаев (29%) причина ишемического инсульта у молодых пациентов не была установлена (криптогенный инсульт). По данным зарубежных исследователей, такие инсульты составляют 22–35% [8, 9, 22, 23]. Высокая частота криптогенного инсульта отражает недостаточный уровень наших знаний и методических возможностей установления причины на современном этапе. Может быть также связана с тем, что у части больных в остром периоде ишемического инсульта не проводилось исследование церебральных артерий.

Причины ишемического инсульта у молодых пациентов отличаются от таковых в более старшей возрастной группе и требуют иного диагностиче-

ского подхода. Основными из этих причин являются диссекция интимы сосуда, кардиогенная эмболия. Дальнейшие исследования в области ангиологии и смежных медико-биологических дисциплин наряду со своевременным проведением необходимых диагностических исследований позволят улучшить диагностику ишемического инсульта у лиц молодого возраста, повысить эффективность лечения и улучшить непосредственные и отдаленные результаты. Эти положения ярко демонстрирует одно из наших наблюдений.

Клиническое наблюдение

Больная Р., 25 лет, поступила в СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» 4.12.2017 г. с жалобами на внезапно появившиеся головную боль в правой височной области, а также слабость и онемение левых верхней и нижней конечностей.

Из анамнеза заболевания выяснено, что около 10:00 04.12.17 г. после физической нагрузки (фитнес с «запредельными» поворотами головы (шеи) вокруг оси), на фоне хорошего самочувствия внезапно возникла головная боль, слабость в левых верхней и нижней конечностях, в 11:00 в связи с ухудшением самочувствия была вызвана скорая помощь. Госпитализирована в стационар по экстренным показаниям.

Из анамнеза жизни известно, что в прошлом практически не болела, интенсивно занималась фитнесом, вредных привычек нет. Роды были в январе 2015 г.

Осмотрена неврологом в приемном отделении больницы: состояние тяжелое, в сознании, заторможена (оглушение 1); речевые нарушения: дизартрия; движение глазных яблок: ограничены при взгляде влево, левосторонняя гемианопсия; лицо: асимметричное за счет сглаженности левой носогубной складки; язык: девиация влево; мышечная сила: снижена в левой верхней конечности до 0 баллов, снижена в левой нижней конечности до 3 баллов; мышечный тонус: повышен по пирамидному типу слева; чувствительные нарушения: левосторонняя гемигипестезия.

Оценка по шкалам: Бартел – 20; NIHSS – 15; Рэнкин – 4.

Выполнена мультиспиральная КТ (МСКТ) головы: определяются косвенные признаки формирующегося ишемического инсульта в бассейне правой среднемозговой артерии (рис. 1). ASPECTS = 6 баллов.

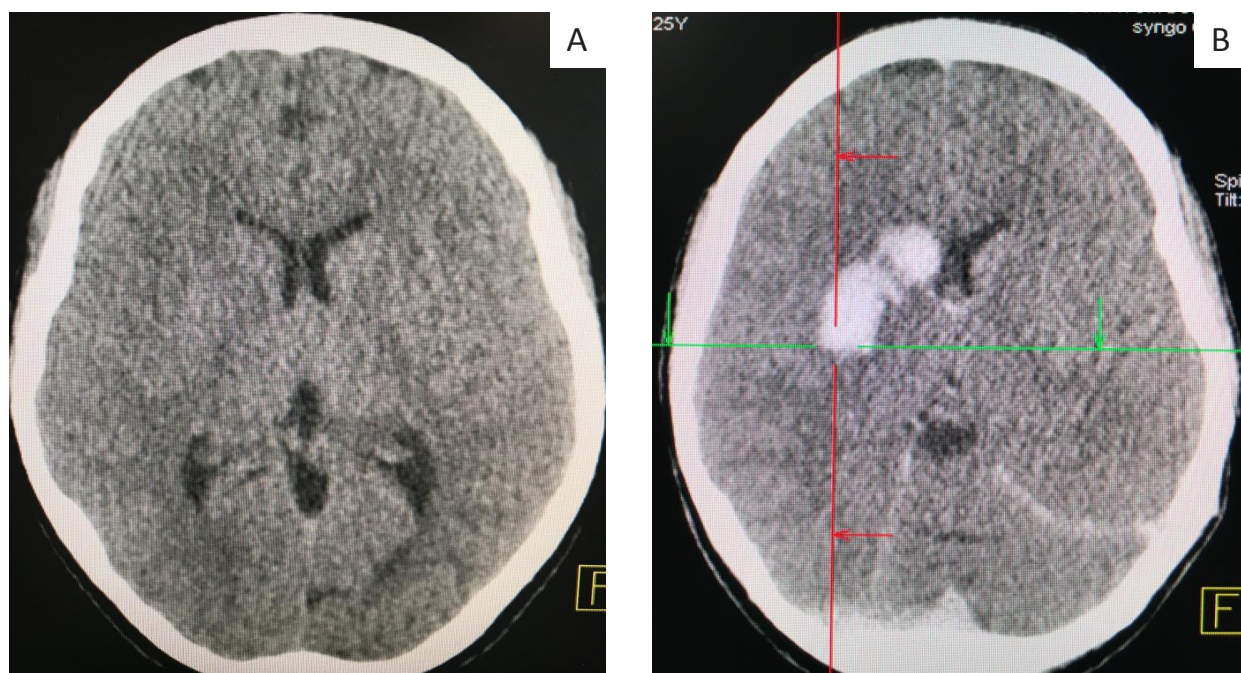


Рис. 1. Компьютерная томография головного мозга пациентки Р., 25 лет, через 4 часа 20 мин от начала заболевания. Выявлены признаки формирующегося ишемического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии (А) с геморрагической трансформацией очага после внутрисосудистого вмешательства (В).

Fig. 1. Computer tomography of the brain of the patient R., 25 years old, 4 hours and 20 minutes after the onset of the disease. The signs of the developing ischemic stroke in the basin of the right middle cerebral artery (A) with hemorrhagic transformation of the focus after intravascular intervention (B) were revealed.

Выполнена селективная церебральная ангиография по экстренным показаниям (рис. 2): при контрастировании правой общей сонной артерии выявлена диссекция интимы внутренней сонной артерии в сегменте C_2 , окклюзия внутренней сонной артерии в сегменте C_7 ; при селективной ангиографии левой общей сонной артерии определяется коллатеральное заполнение передней мозговой артерии справа через переднюю соединительную артерию и коллатеральное заполнение правой средней мозговой артерии в сегменте M_3 через кортикальные коллатерали.



Рис. 2. При КТ-ангиографии правой внутренней сонной артерии выявлена окклюзия сосуда (клинически: нарастание неврологической симптоматики до пlegии в левых конечностях).

Fig. 2. In CT angiography of the right internal carotid artery occlusion of the vessel was revealed (clinically: the increase in neurological symptoms before plegia in the left extremities).



Рис. 3. Выполнена тромбэмболизэкстракция из правой внутренней сонной артерии и средней мозговой артерии (А, В); проходимость сосуда восстановлена полностью.

Fig. 3. Trombambol extraction from the right internal carotid artery and the middle cerebral artery (A, B); the patency of the vessel is completely restored.

Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, на момент начала операции отмечено нарастание неврологического дефицита: в левой нижней конечностях до пареза. Принято решение выполнить тромбэмболизэкстракцию из правой внутренней сонной артерии и средней мозговой артерии (рис. 3).

Под местной анестезией раствором новокаина 0,5% – 20,0 мл пунктирована правая общая бедренная артерия. Установлен интродьюсер 6 F – 11 см. По опорному проводнику, заведенному в правую внутреннюю сонную артерию, интродьюсер заменен на 9 F – 90 см. Проводник Sion 0,014 – 300 см при поддержке катетера Sofia 5F – 125 см проведен через зону окклюзии внутренней сонной артерии в дистальный отдел средней мозговой артерии. По проводнику в дистальный отдел средней мозговой артерии проведен микрокатетер Headway 27 Terumo. Выполнена контрольная ангиография через микрокатетер – периферическое русло контрастируется отчетливо. Через микрокатетер в зону

окклюзии средней мозговой артерии с переходом на внутреннюю сонную артерию заведен ретривер Solitaire 4,0 × 20 мм, раскрыт. После пятиминутной экспозиции осуществлена тракция ретривера в доставочный катетер с одномоментной аспирацией. Ретривер промыт. Выявлены 3 эмбола до 2,0 мм в диаметре. При контрольной ангиографии антеградный кровоток по внутренней сонной артерии восстановлен, определяется окклюзия средней мозговой артерии в сегменте M₁. При второй тракции были удалены 2 эмбола из средней мозговой артерии размерами до 2 мм каждый. При контрольной ангиографии эмболизация ветви M₂. Выполнена тромбэмболизэкстракция из ветви M₂ сегмента, выявлен еще один эмбол размером до 1,5 мм. При контрольной ангиографии антеградный кровоток восстановлен, дистальное русло контрастируется отчетливо. По проводнику в зоне диссекции внутренней сонной артерии в сегменте C₂ позиционирован стент Resolute Onyx (DES) 4,0 × 30 мм,

имплантирован при 12 атм. 40 сек. Предилатация стента тем же баллоном при 18 атм. 30 сек. При контрольной ангиографии – окклюзия внутренней сонной артерии и средней мозговой артерии полностью устранены, кровоток антеградный, TICI – 3, парадоксальной эмболизации периферического русла нет. В послеоперационном периоде пациентка получала клопидогрел 1 таб. один раз в сутки, мексидол, цефтриаксон.

Выполнено контрольное нативное и ангиографическое КТ-исследование после оперативного вмешательства 05.12.17 г. (рис. 4): по сравнению с исследованием от 04.12.17 г. размеры ишемического очага без динамики ($4,5 \times 2,0$ см). Сохраняется зона геморрагической трансформации по типу паренхиматозной гематомы 1 типа (рис. 4б). На границе C₁–C₂ сегментов правой внутренней сонной артерии определяется стент (рис. 4а), паравазально в месте выявленной диссекции визуализируется незначительное количество контрастного вещества.

Под местной анестезией раствором новокаина 0,5% – 20,0 мл пунктирована правая общая бедрен-

ная артерия. Установлен интродьюсер 6 F – 11 см. По опорному проводнику, заведенному в правую внутреннюю сонную артерию, интродьюсер заменен на 9 F – 90 см. Проводник Sion 0,014 – 300 см при поддержке катетера Sofia 5F – 125 см проведен через зону окклюзии внутренней сонной артерии в дистальный отдел средней мозговой артерии. По проводнику в дистальный отдел средней мозговой артерии проведен микрокатетер Headway 27 Terumo. Выполнена контрольная ангиография через микрокатетер – периферическое русло контрастируется отчетливо. Через микрокатетер в зону окклюзии средней мозговой артерии с переходом на внутреннюю сонную артерию заведен ретривер Solitaire 4,0 × 20 мм, раскрыт. После пятиминутной экспозиции осуществлена тракция ретривера в доставочный катетер с одномоментной аспирацией. Ретривер промыт. Выявлены эмболы до 2,0 мм в диаметре в количестве 3. При контрольной ангиографии антеградный кровоток по внутренней сонной артерии восстановлен, определяется окклюзия средней мозговой артерии в сегменте M₁.

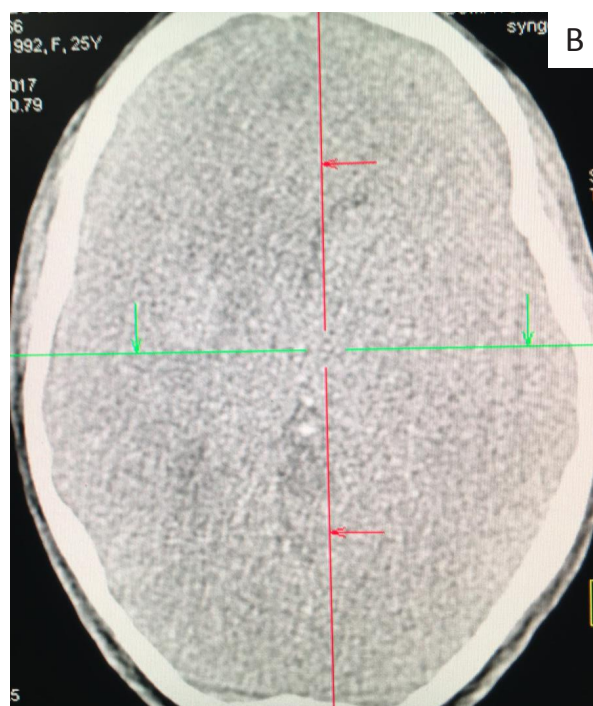


Рис. 4. Стентирование правой внутренней сонной артерии (А), восстановление центрального кровотока через 5 ч 40 мин; контрольное исследование: МСКТ-ангиография брахиоцефальных артерий через 1 сут после вмешательства 05.12.17 г. На границе C₁–C₂ сегментов правой внутренней сонной артерии определяется стент (А), паравазально в месте выявленной диссекции визуализируется незначительное количество контрастного вещества. По сравнению с исследованием от 04.12.17 г. (рис. 1а) размеры ишемического очага без динамики ($4,5 \times 2,0$ см) (В).

Fig. 4. Stenting the right internal carotid artery (A), restoration of central blood flow after 5 hours and 40 minutes; Control study: MSCT-angiography of brachiocephalic arteries one day after the intervention. 05.12.17. At the border of the C₁–C₂ segments of the right internal carotid artery, a stent (a) is determined, a small amount of contrast agent is visualized at the site of the revealed dissection. Compared with the study of 04.12.17 (Fig. 1a), the size of the ischemic focus without dynamics (4.5×2.0 cm) (B).

При второй тракции были удалены 2 эмбола из средней мозговой артерии размерами до 2 мм каждый. При контрольной ангиографии эмболизация ветви M_2 . Выполнена тромбэмболекстракция из ветви M_2 сегмента, выявлен еще один эмбол размером до 1,5 мм. При контрольной ангиографии антеградный кровоток восстановлен, дистальное русло контрастируется отчетливо. По проводнику в зоне диссекции внутренней сонной артерии в сегменте C_2 позиционирован стент Resolute Onyx (DES) $4,0 \times 30$ мм, имплантирован при 12 атм. 40 с. Предилатация стента тем же баллоном при 18 атм. 30 сек. При контрольной ангиографии – окклюзия внутренней сонной артерии и средней мозговой артерии полностью устранены, кровоток антеградный, TICI – 3, парадоксальной эмболизации периферического русла нет. В послеоперационном периоде пациентка получала клопидогрел 1 таб. один раз в сутки, мексидол, цефтриаксон.

Выполнено контрольное нативное и ангиографическое КТ-исследование после оперативного вмешательства 05.12.17 г. (рис. 4): по сравнению с исследованием от 04.12.17 г. размеры ишемического очага без динамики ($4,5 \times 2,0$ см). Сохраняется зона геморрагической трансформации по типу паренхиматозной гематомы 1 типа (рис. 4б). На границе C_1 – C_2 сегментов правой внутренней сонной артерии определяется стент (рис. 4а), паравазально в месте выявленной диссекции визуализируется незначительное количество контрастного вещества.

На уровне установленного стента определяется полный перелом удлинённого правого шиловидного отростка (рис. 5).

После проведенного консервативного лечения и контрольного обследования пациентка в удовлетворительном состоянии на 21-е сутки от появления симптомов острого ишемического инсульта переведена в отделение реабилитации. Оценка по шкалам при поступлении/при выписке: Бартел – 20/70; NIHSS – 15/5; Рэнкин – 4/2.

Пациентка осмотрена через 2 мес после травмы и выполненного вмешательства. Состояние удовлетворительное, самочувствие хорошее, работает по своей профессии. Данных за неврологические

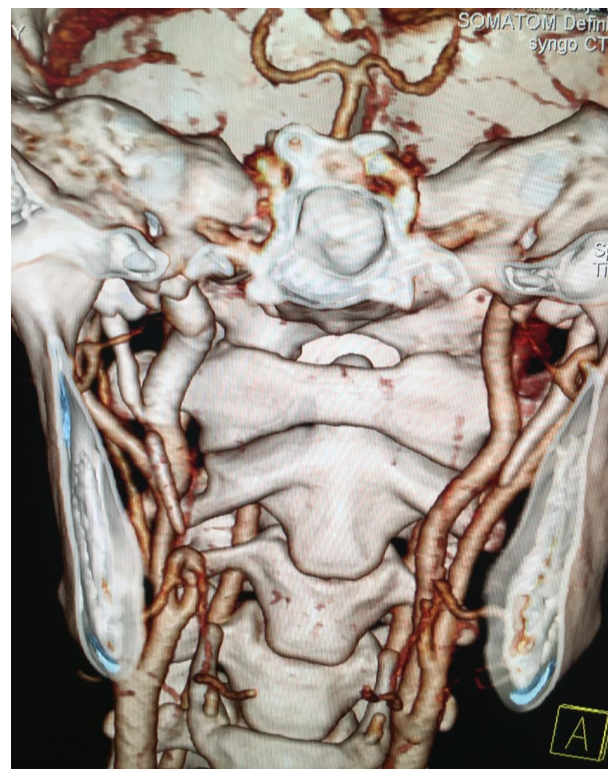


Рис. 5. VRT-реконструкция. Визуализируется стент на границе C_1 – C_2 сегмента ПВСА и полный перелом шиловидного отростка справа на уровне диссекции правой внутренней сонной артерии, выявленный при контрольном МСКТ-исследовании.

Fig. 5. VRT-reconstruction. A stent is visualized on the C_1 – C_2 border of the RICA segment and a complete fracture of the styloid process on the right at the level of the dissection of the right internal carotid artery, revealed in the control MSCT study.

центральные расстройства практически не определяется.

Таким образом, эндоваскулярное лечение травматической диссекции интимы внутренней сонной артерии и возникшего острого ишемического инсульта у молодой пациентки с хорошим реабилитационным потенциалом оказалось эффективным, малотравматичным и безальтернативным методом лечения.

Список литературы

1. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л. и др. Ишемический инсульт в молодом возрасте, обусловленный стенозирующим расслоением (диссекцией) интракраниального отдела внутренней сонной артерии и ее ветвей (клинико-морфологическое наблюдение). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009;3(1):18-24.

2. Шишкина Л.В., Смирнов А.В., Мякота А.Е. Острая расслаивающая аневризма сосудов головного мозга. *Вопросы нейрохирургии*. 1986;3:54-7.
3. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41.

4. Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1992 Apr;21(5):275-86.
5. Arnold M, Halpern M, Meier N, Fischer U, Haefeli T, Kappeler L, et al. Age-dependent differences in demographics, risk factors, co-morbidity, etiology, management, and clinical outcome of acute ischemic stroke. *J Neurol.* 2008 Oct;255(10):1503-7. DOI: 10.1007/s00415-008-0949-9.
6. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18-44 years in northern Sweden. *Stroke* 1997;28:1702-9.
7. Lee TH, Hsu WC, Chen CJ, Chen ST. Etiologic study of young ischemic stroke in Taiwan. *Stroke.* 2002 Aug;33(8):1950-5.
8. Palleiro O, López B. Etiologic subtypes of ischemic stroke in young adults aged 18 to 45 years: a study of a series of 93 patients. *Rev Clin Esp.* 2007 Apr;207(4):158-65.
9. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke.* 2009 Apr;40(4):1195-203. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.529883
10. Kittner SJ. Stroke in the young. Coming of age. *Neurology.* 2002 Jul 9;59(1):6-7.
11. Collins JG. National Center for Health Statistics, 1988: prevalence of selected chronic conditions, United States, 1983-1985. In: *Advance data from vital and health statistics.* Hyattsville, M.D.: Public Health Service. – 1989. p. 155.
12. Bogousslavsky J, Despland PA, Regli F. Spontaneous carotid dissection with acute stroke. *Arch Neurol.* 1987 Feb;44(2):137-40.
13. Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under 45. *Neurol Clin.* 1992 Feb;10(1):113-24.
14. Ducrocq X, Lacour JC, Debouverie M, Bracard S, Girard F, Weber M. Cerebral ischemic accidents in young subjects. A prospective study of 296 patients aged 16 to 45 years. *Rev Neurol (Paris).* 1999 Sep;155(8):575-82.
15. Goyal MS, Derdeyn CP. The diagnosis and management of supraaortic arterial dissections. *Curr Opin Neurol.* 2009 Feb;22(1):80-9.
16. Haneline M, Lewkovich G. A narrative review of pathophysiological mechanisms associated with cervical artery dissection. *J Can Chiropr Assoc.* 2007;51(3):146-57.
17. Kim YK, Schulman S. Cervical artery dissection: pathology, epidemiology and management. *Thromb Res.* 2009 Apr;123(6):810-21. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.01.013.
18. Lee VH, Brown RD, Mandrekar JN. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology.* 2006 Nov 28;67(10):1809-12. DOI: 10.1212/01.wnl.0000244486.30455.71
19. Menon RK, Norris JW. Cervical arterial dissection: current concepts. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct;1142:200-17. DOI: 10.1196/annals.1444.015
20. Schievink WJ. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med.* 2001 Mar 22;344(12):898-906. DOI: 10.1056/NEJM200103223441206
21. Cerrato P, Grasso M, Imperiale D, Priano L, Baima C, Giraudo M, et al. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes. *Cerebrovasc Dis.* 2004;18(2):154-9. DOI: 10.1159/000079735
22. Austin H, Chimowitz MI, Hill HA, Chaturvedi S, Wechsler LR, Wityk RJ, et al. Cryptogenic stroke in relation to genetic variation in clotting factors and other genetic polymorphisms among young men and women. *Stroke.* 2002 Dec;33(12):2762-8.
23. Rasura M, Spalloni A, Ferrari M, De Castro S, Patella R, Lisi F, Beccia M. A case series of young stroke in Rome. *Eur J Neurol.* 2006 Feb;13(2):146-52. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01159.x

References

1. Kalashnikova LA, Gulevskaya TS, Anufriev PL, Gnedovskaya EV, Konovalov RN, Piradov MA. Ischemic stroke in young age due to dissection of intracranial carotid artery and its branches (clinical and morphological study). *Annals of Clinical and Experimental Neurology" (Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii).* 2009;3(1):18-24. (In Russian).
2. Shishkina LV, Smirnov AV, Myakota AE. Ostraya rasslaivayushchaya anevrizma sosofov golovnogo mozga. *Voprosy neirokhirurgii.* 1986;3:54-7. (In Russian).
3. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke.* 1993 Jan;24(1):35-41.
4. Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1992 Apr;21(5):275-86.
5. Arnold M, Halpern M, Meier N, Fischer U, Haefeli T, Kappeler L, et al. Age-dependent differences in demographics, risk factors, co-morbidity, etiology, management, and clinical outcome of acute ischemic stroke. *J Neurol.* 2008 Oct;255(10):1503-7. DOI: 10.1007/s00415-008-0949-9.
6. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18-44 years in northern Sweden. *Stroke* 1997;28:1702-9.
7. Lee TH, Hsu WC, Chen CJ, Chen ST. Etiologic study of young ischemic stroke in Taiwan. *Stroke.* 2002 Aug;33(8):1950-5.
8. Palleiro O, López B. Etiologic subtypes of ischemic stroke in young adults aged 18 to 45 years: a study of a series of 93 patients. *Rev Clin Esp.* 2007 Apr;207(4):158-65.
9. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke.* 2009 Apr;40(4):1195-203. DOI: 10.1161/

STROKEANA.108.529883

10. Kittner SJ. Stroke in the young. Coming of age. *Neurology*. 2002 Jul 9;59(1):6-7.
11. Collins JG. National Center for Health Statistics, 1988: prevalence of selected chronic conditions, United States, 1983-1985. In: *Advance data from vital and health statistics*. Hyattsville, M.D.: Public Health Service. – 1989. p. 155.
12. Bogousslavsky J, Despland PA, Regli F. Spontaneous carotid dissection with acute stroke. *Arch Neurol*. 1987 Feb;44(2):137-40.
13. Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under 45. *Neurol Clin*. 1992 Feb;10(1):113-24.
14. Ducrocq X, Lacour JC, Debouverie M, Bracad S, Girard F, Weber M. Cerebral ischemic accidents in young subjects. A prospective study of 296 patients aged 16 to 45 years. *Rev Neurol (Paris)*. 1999 Sep;155(8):575-82.
15. Goyal MS, Derdeyn CP. The diagnosis and management of supraaortic arterial dissections. *Curr Opin Neurol*. 2009 Feb;22(1):80-9.
16. Haneline M, Lewkovich G. A narrative review of pathophysiological mechanisms associated with cervical artery dissection. *J Can Chiropr Assoc*. 2007;51(3):146-57.
17. Kim YK, Schulman S. Cervical artery dissection: pathology, epidemiology and management. *Thromb Res*. 2009 Apr;123(6):810-21. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.01.013.
18. Lee VH, Brown RD, Mandrekar JN. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology*. 2006 Nov 28;67(10):1809-12. DOI: 10.1212/01.wnl.0000244486.30455.71
19. Menon RK, Norris JW. Cervical arterial dissection: current concepts. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Oct;1142:200-17. DOI: 10.1196/annals.1444.015
20. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med*. 2001 Mar 22;344(12):898-906. DOI: 10.1056/NEJM200103223441206
21. Cerrato P, Grasso M, Imperiale D, Priano L, Baima C, Giraudo M, et al. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18(2):154-9. DOI: 10.1159/000079735
22. Austin H, Chimowitz MI, Hill HA, Chaturvedi S, Wechsler LR, Wityk RJ, et al. Cryptogenic stroke in relation to genetic variation in clotting factors and other genetic polymorphisms among young men and women. *Stroke*. 2002 Dec;33(12):2762-8.
23. Rasura M, Spalloni A, Ferrari M, De Castro S, Patella R, Lisi F, Beccia M. A case series of young stroke in Rome. *Eur J Neurol*. 2006 Feb;13(2):146-52. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01159.x

Информация об авторах:

Зеленин Вячеслав Викторович, к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения (сердечно-сосудистая хирургия) СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»

Кудрявцев Олег Игоревич, ординатор (сердечно-сосудистая хирургия, рентгенохирургические методы диагностики и лечения) СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»

Меркулов Дмитрий Валерьевич, заведующий отделением компьютерной диагностики СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»

Вербицкий Олег Петрович, ординатор отделения нейрохирургии СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»

Ахметов Владимир Вениаминович, к.м.н., докторант кафедры общей и факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», сосудистый хирург ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7625-9156>

Дуданов Иван Петрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой общей и факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», региональный сосудистый центр СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»

Information about authors:

Vyacheslav V. Zelenin, MD, PhD, head of the department of x-ray surgical methods of diagnosis and treatment (cardiovascular surgery), Mariinsky City Hospital

Oleg I. Kudryavtsev, resident (cardiovascular surgery, radiosurgical methods of diagnosis and treatment), Mariinsky City Hospital

Dmitry V. Merkulov, head of computer diagnostics department of Mariinsky City Hospital

Oleg P. Verbitskiy, resident of the department of neurosurgery of Mariinsky City Hospital

Vladimir V. Akhmetov, MD, PhD, doctoral student, department of general and faculty surgery, Petrozavodsk State University, vascular surgeon, A.K. Eramishantsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7625-9156>

Ivan P. Dudanov, MD, PhD, DSc, professor, corresponding member of RAS, head of the chair of general and faculty surgery, Petrozavodsk State University, the head of the Regional Vascular Center, Mariinsky City Hospital



СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ: ОТ СТАНДАРТОВ К ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОМУ ПОДХОДУ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.В. Жукова¹, Р.В. Орлова^{1,2}, Н.Ю. Антимоник¹, С.И. Кутукова^{1,3}, Н.П. Беляк¹, Н.В. Попова¹, С.П. Эрдниев¹

¹ СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», 198255, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56

² ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Резюме

Заболеваемость меланомой кожи в мире и в России ежегодно растет. При этом следует отметить, что высокой остается доля пациентов с меланомой кожи поздних стадий. До недавнего времени для таких пациентов были доступны только малоэффективные режимы химиотерапии. Именно поэтому возможность использования современных препаратов в реальной клинической практике для лечения этой когорты пациентов является актуальным вопросом современной клинической онкологии. Появление в реальной клинической практике новой группы иммунологических препаратов (anti-CTLA4 и anti-PD-1) для лечения больных с метастатической меланомой позволяет увеличить как время до прогрессирования, так и продолжительность жизни данной когорты пациентов. В данной статье мы представляем опыт СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в лечении пациентов с метастатической меланомой в условиях реальной клинической практики препаратом ипилимумаб в рамках программы расширенного доступа с февраля 2014 г. по март 2017 г. Всего за указанный период ипилимумабом был пролечен 31 больной диссеминированной меланомой (12 мужчин и 19 женщин). Средний возраст составил 57 лет (от 39 до 81 лет), у 8 пациентов были метастазы в головной мозг. Пациентов со статусом ECOG 1 на момент начала лечения было большинство – 28 пациентов (90%), три пациента (10%) были со статусом ECOG 2. Все пациенты ранее получали от 1 до 4 линий системной химиотерапии. Медиана периода наблюдения в настоящий момент составляет 12 (3–35) мес. Медиана времени до прогрессирования составила 6 мес. У 5 из 31 пациента на момент проведения анализа признаков прогрессирования выявлено не было. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 12 мес – 9 из 31 пациента живы на момент проведения анализа. Однолетняя ОВ составила 56,5%, 2-летняя – 29,4%. В статье представлен клинический случай лечения пациента с метастатической меланомой, у которого достигнут эффект на фоне прогрессии заболевания после четырех линий терапии, включая ипилимумаб. Пациент был включен в программу расширенного доступа к PD-1 ингибитору, ниволумабу. Всего больной получил 65 введений ниволумаба. Продолжительность жизни пациента с момента диагностирования метастатической стадии заболевания составляет 3,5 года, при этом 2,5 года – на фоне терапии ниволумабом. Наблюдение за пациентом продолжается.

Ключевые слова:

метастатическая меланома, ингибиторы блокаторов иммунного ответа, иммунотерапия, CTLA-4, PD-1, ипилимумаб, ниволумаб

Оформление ссылки для цитирования статьи

Жукова Н.В., Орлова Р.В., Антимоник Н.Ю., Кутукова С.И., Беляк Н.П., Попова Н.В., Эрдниев С.П. Современное лечение метастатической меланомы: от стандартов к индивидуализированному подходу в реальной клинической практике. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(2): 130–140. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-14

Для корреспонденции

Жукова Наталья Владимировна, к.м.н, врач-онколог СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

Адрес: 198255, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56

E-mail: natalia-zhukova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0619-2205>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 16.04.2018 г., принята к печати 30.05.2018 г.

MODERN TREATMENT OF METASTATIC MELANOMA: FROM STANDARDS TO AN INDIVIDUALIZED APPROACH IN REAL CLINICAL PRACTICE

N.V.Zhukova¹, R.V.Orlova^{1,2}, N.Yu.Antimonik¹, S.I.Kutukova^{1,3}, N.P.Belyak¹, N.V.Popova¹, S.P.Erdniev¹

¹ City Clinical Oncology Dispensary, 56 Veteranov Ave., St. Petersburg 198255, Russian Federation

² St. Petersburg University, 7-9 Universitetskaya Emb., St. Petersburg 199034, Russian Federation

³ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 6-8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg 197022, Russian Federation

Abstract

The incidence and mortality of skin melanoma in the world and in Russia is growing every year. It should be noted that the proportion of patients with melanoma of late stages remains high. Until recently, only ineffective chemotherapy regimens were available for such patients. That is why the possibility of using modern drugs in real clinical practice for the treatment of this cohort of patients is an urgent issue of modern clinical oncology. The appearance in a real clinical practice of a new group of immunological drugs (anti-CTLA4 and anti-PD-1) for the treatment of patients with metastatic melanoma allows to increase both the time to progression and the life span of this cohort of patients.

In this article, we present the experience of St. Petersburg Regional Clinical Hospital "City Clinical Oncology Clinic" in the treatment of patients with metastatic melanoma under the conditions of real clinical practice with the preparation of ipilimumab as part of the expanded access program from February 2014 to March 2017. In total, 31 patients with disseminated melanoma (12 men and 19 women) were treated with ipilimumab during this period. The average age was 57 years (from 39 to 81 years), in 8 patients there were metastases to the brain. Patients with ECOG status 1 at the time of initiation of treatment were the majority - 28 patients (90%), three patients (10%) had ECOG status 2. All patients had previously received 1 to 4 lines of systemic chemotherapy. The median of the observation period is currently 12 (3-35) months. The median time to progression was 6 months. At 5 of 31 patients at the time of analysis, signs of progression were not identified. The median overall survival (OS) was 12 months - 9 of 31 patients were alive at the time of the analysis. The annual ORR was 56.5%, the 2-year period was 29.4%.

The article presents a clinical case of treatment of a patient with metastatic melanoma, which will have an effect against the progression of the disease after four lines of therapy, including ipilimumab. The patient was included in the program of expanded access to the PD-1 inhibitor, nivolumab. In all, the patient received 65 nivolumab injections. The life expectancy of the patient from the moment of diagnosing the metastatic stage of the disease is 3.5 years, while 2.5 years on the background of nivolumab therapy. Patient monitoring continues.

Keywords:

metastatic melanoma, inhibitors of immune response blockers, immunotherapy, CTLA-4, PD-1, ipilimumab, nivolumab

For citation

Zhukova N.V., Orlova R.V., Antimonik N.Yu., Kutukova S.I., Belyak N.P., Popova N.V., Erdniev S.P. Modern treatment of metastatic melanoma: from standards to an individualized approach in real clinical practice. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(2): 130-140. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-14

For correspondence

Natal'ya V. Zhukova, MD, PhD, oncologist City Clinical Oncology Dispensary
Address: 56 Veteranov Ave., St. Petersburg 198255, Russian Federation
E-mail: natalia-zhukova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0619-2205>

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 16.04.2018, accepted for publication 30.05.2018

По данным МНИОИ им. П.А. Герцена, распространенность меланомы (C43) в 2016 г. составила 59,3 случаев на 100 тыс. населения России, что имеет несомненную тенденцию к росту по сравнению, например, с тем же показателем 2011 г. – 48,3 случаев. Остается высоким показатель запущенности меланомы кожи как визуальной локализации, 18,9% всех случаев меланомы выявляются на поздних (III–IV) стадиях. Одногодичная летальность при меланоме среди больных всех стадий в России в 2016 г. составила 10,5% [1]. Низкая продолжительность жизни пациентов с меланомой связана с большой долей пациентов с распространенным процессом, а также низкой эффективностью химиотерапии, которая до сих пор остается единственным существующим доступным вариантом лечения метастатической меланомы [2, 3].

В данной статье мы представляем наш опыт лечения пациентов с метастатической меланомой. Планирование лечения должно быть индивидуальным. Персонализация включает оценку степени и локализации метастатического поражения, темпа прогрессирования заболевания, состояния работоспособности, функционального статуса, сопутствующих заболеваний с учетом основных аутоиммунных нарушений и необходимости хронической иммуносупрессии, доступности клинических испытаний. По мере возможности необходима полная циторедукция всех метастатических очагов. Для рациональной тактики лечения пациентам следует изначально оценивать функциональный статус, полную рентгенологическую визуализацию тела, а также факторы неблагоприятного прогноза (уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке, статус мутации BRAF, наличие метастазов в головной мозг).

Ипилимумаб – первый иммуноонкологический препарат, ингибитор рецепторов CTLA-4 на Т-лимфоцитах, блокирование которых приводит к активации противоопухолевого иммунитета и увеличению числа активированных цитотокси-

ческих Т-клеток. Ипилимумаб – первый препарат, показавший увеличение общей выживаемости при терапии метастатической меланомы, который уже сейчас стал стандартом терапии в США и странах Европы, а также зарегистрированный в России. Его применение в клинических исследованиях 2–3 фазы показало возможность существенного увеличения общей выживаемости у отдельных пациентов – около 20% пациентов имеют шансы прожить более 3 лет, при этом некоторые пациенты остаются живы до 10 лет [4, 5]. Оценка возможности применения данного препарата в условиях реальной клинической практики требует дополнительного анализа.

На базе СПб ГБУЗ ГКОД в программу расширенного доступа в период с февраля 2014 г. по март 2017 г. был включен 31 больной диссеминированной меланомой (12 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 39 до 81 года (медиана возраста составила 57 лет, 95% доверительный интервал (ДИ) 51,59–64,00). Все пациенты до лечения ипилимумабом получили от 1 до 4 (в среднем 2) линий системной терапии, после которых было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Ипилимумаб вводился в дозе 3 мг/кг каждые 3 нед, всего 4 введения, внутривенно в виде 90-минутной инфузии. На момент начала лечения ипилимумабом большинство пациентов (80,6%) имели метастатическое поражение двух и более органов. Кроме того, в программу включались пациенты с метастатическим поражением головного мозга при условии отсутствия клинических проявлений, их доля составила 26% (8 пациентов). Пациентов со статусом ECOG 1 на момент начала лечения было большинство – 28 пациентов (90%), три пациента (10%) были со статусом ECOG 2.

Медиана времени наблюдения за больными составила 12 (3–35) мес. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 6,0 мес (95% ДИ от 5,0–7,0). На момент анализа у 5 из 31 (16,13%) пациентов признаков прогрессирования не выявлено (рис. 1).

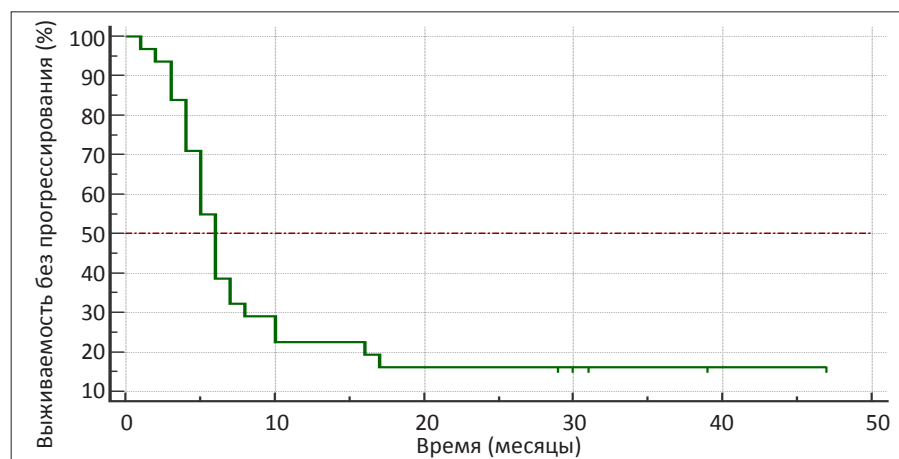


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования пациентов с метастатической меланомой, получавших ипилимумаб.

Fig. 1. Survival without progression of patients with metastatic melanoma who received ipilimumab.

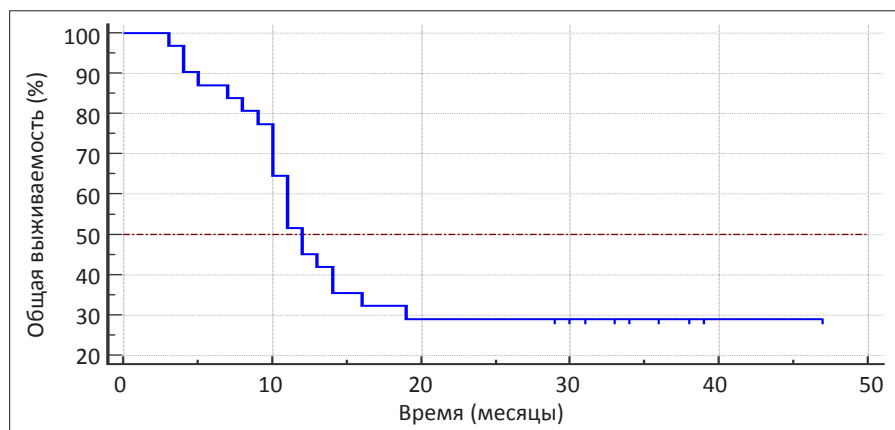


Рис. 2. Выживаемость пациентов с метастатической меланомой, получавших ипилимумаб.

Fig. 2. Survival of patients with metastatic melanoma who received ipilimumab.

Медиана выживаемости составила 12,0 мес (95% ДИ 10,00–16,00). Девять пациентов (29%) живы на момент проведения анализа. На терапии ипилимумабом 1-годовая выживаемость составила 56,45%, 2-годовая общая выживаемость (ОВ) – 29,39% (рис. 2).

Нежелательные явления (НЯ) зарегистрированы у 16 пациентов (52%). Наиболее частыми НЯ были: зуд – 23%, слабость – 10%, диарея – 10%, гепатит – 6%. Частота развития НЯ 3–4-й степени составила около 10%. Нежелательных реакций, развившихся непосредственно на введении ипилимумаба, зарегистрировано не было.

Кроме того, в настоящее время наряду с ипилимумабом в нашем арсенале есть и новая группа иммуноонкологических препаратов – ниволумаб и пембролизумаб [6, 7]. Это препараты из группы ингибиторов рецепторов PD-1 на Т-лимфоцитах, блокирование которых препятствует их взаимодействию с PD-L1 лигандами на опухолевых клетках, что восстанавливает противоопухолевый иммунитет. По результатам международных клинических исследований, ингибиторы PD-1 увеличили ОВ в сравнении как с дакарбазином, так и с ипилимумабом, двухлетняя общая выживаемость на этих препаратах составляет 58–59%. При этом они показали высокую эффективность и у пациентов, заболевание у которых прогрессирует при применении ипилимумаба [6, 8, 9]. В нашем центре есть положительный опыт применения ниволумаба в лечении 14 человек как в первой линии терапии, так и при прогрессировании у пациентов, ранее получавших ипилимумаб.

Клинический случай

Пациент Ф., 52 года, в 2011 г. после солнечного ожога отметил появление выраженного зуда в области пигментного образования на коже правого плеча. Зуд периодически беспокоил пациента в течение следующих 2 лет. Впервые за медицин-

ской помощью пациент обратился в июле 2013 г., когда отметил появление вертикального роста и изменение цвета пигментного образования с коричневого до черного. Пациент осмотрен онкологом, выявлено возвышающееся над поверхностью кожи изъязвленное патологическое пигментное образование на коже левого плеча.

Больному проведено комплексное обследование: выполнено КТ-исследование органов груди и живота, УЗ-исследование периферических лимфатических узлов, данных за метастатическое поражение не получено. В июле 2013 г. произведено иссечение опухоли кожи. Гистологическое заключение: изъязвленная эпителиоидно-клеточная меланомы, глубина инвазии по Кларку III, толщина по Бреслоу 3 мм; иссечена в пределах неизмененной кожи. Заключительный диагноз: меланомы кожи левого плеча, pT3bN0M0. Учитывая гистологическую верификацию процесса, местно-распространенный характер заболевания (отсутствие данных за поражение регионарных лимфатических узлов и наличие отдаленных метастазов), существующие стандарты лечения в России, пациенту рекомендовано динамическое наблюдение.

Однако через 6 мес, в декабре 2013 г. заподозрено прогрессирование процесса, когда пациент самостоятельно обнаружил увеличенные подмышечные лимфатические узлы слева. После дообследования, выполнения КТ для исключения появления отдаленных метастазов 24.01.2014 г. пациенту выполнена аксиллярная лимфодиссекция слева. Гистологически верифицирована локо-регионарная стадия меланомы с метастазами в аксиллярные лимфатические узлы – pT3bN3M0. Учитывая удовлетворительное общее состояние пациента (статус по шкале ECOG = 1), гистологическую верификацию процесса, локо-регионарный характер заболевания, удовлетворительные клинико-лабораторные показатели, отсутствие выраженной сопутствующей патологии и противопоказаний, существующие стандарты

адъювантного лечения меланомы, пациенту начат курс адъювантной иммунотерапии по схеме: интерферон альфа-2b 3 млн МЕ/м² 3 раза в неделю.

Несмотря на проводимую профилактическую терапию, через 6 мес, в сентябре 2014 г., у пациента диагностировано прогрессирование процесса – появление метастазов в обоих легких. Для планирования дальнейшей лечебной тактики выполнено молекулярно-генетическое тестирование – в исследуемом образце не обнаружена мутация в гене BRAF. Состояние пациента было удовлетворительным (статус по шкале ECOG = 1), в лабораторных показателях крови отклонений от нормы не было, выраженной сопутствующей патологии не было. С учетом того, что в России не были зарегистрированы иммуноонкологические препараты, доступа к клиническим исследованиям не было, пациенту начато проведение монокимиотерапии препаратом дакарбазин по схеме 200 мг/м² в 1–5-й дни. Однако после 2 циклов отмечено прогрессирование опухолевого процесса в легких. Произведена смена линии химиотерапии, с целью интенсификации с включением препаратов дакарбазин 220 мг/м² в 1–3-й дни, цисплатин 25 мг/м² в 1–3-й дни, кармустин 150 мг/м² в 1 день. После 2 циклов также зарегистрировано прогрессирование в легких. Предпринята попытка химиотерапии 3-й линии в режиме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC 5, также не показавшая эффективности.

В 2015 г. в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» была инициирована программа расширенного доступа к лечению препаратом ипилимумаб, в которую и был включен данный больной. С марта по май 2015 г. пациенту проведено лечение по схеме: ипилимумаб в стандартной дозе 3 мг/кг массы тела в виде 90-минутной внутривенной инфузии, вводимой каждые 3 нед.

Пациенту проведен полный курс лечения – 4 введения. В ходе регистрации нежелательных явлений на фоне проводимой терапии зарегистрированы кожная сыпь и зуд 2–3-й степени, не купировавшиеся антигистаминными средствами и потребовавшие назначения кортикостероидов в стандартных дозах. Нежелательные явления разрешились в течение 4 нед. Однако, несмотря на применение современных подходов к лечению, на данной терапии у пациента также зарегистрировано прогрессирование в легких.

Согласно существующим стандартам лечения, одобренным к применению на территории России в середине 2015 г., возможности лечения для данного пациента, к сожалению, были исчерпаны. Однако благодаря решению мультidisциплинарной комиссии и наличию расширенной программы, после прогрессирования на фоне ипилимумаба появилась возможность применения нового иммуноонкологического препарата, ингибитора PD-1 ниволумаба.

С сентября 2015 г. пациенту начато лечение препаратом ниволумаб в дозе 3 мг/кг массы тела каждые 2 нед. К моменту начала лечения больной дообследован, диагностированы множественные метастазы в обоих легких по результатам КТ. На рисунке 3 представлены некоторые наиболее информативные сканы КТ с метастазами в легкие перед началом лечения ниволумабом.

Несмотря на использование ниволумаба на 5-й линии противоопухолевой терапии (непрерывное прогрессирование на фоне трех последовательных линий стандартной химиотерапии, прогрессирование на фоне 4-й линии – иммуноонкологического препарата ипилимумаб), отмечена стабилизация процесса в легких, которая сохраняется в течение 2 лет.

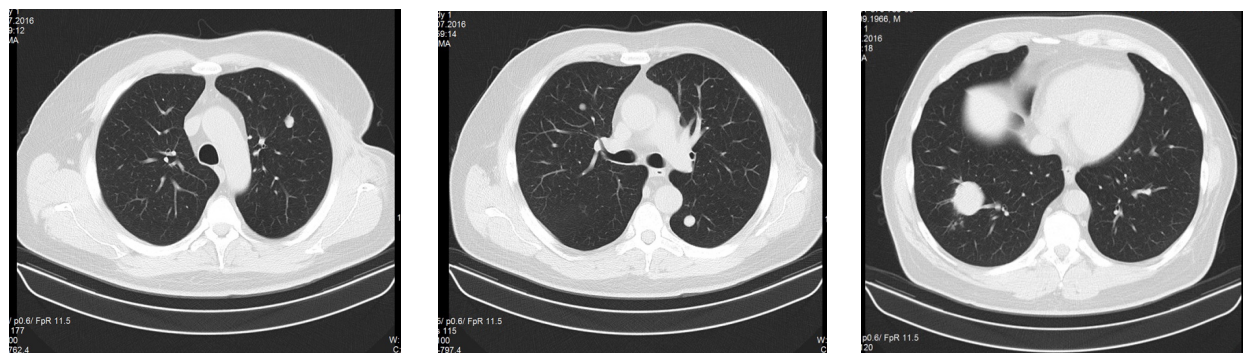


Рис. 3. Метастазы в легкие, исходно, до начала лечения ниволумабом (КТ август 2015 г.).

Fig. 3. Metastases to the lungs, initially, before the start of treatment with nivolumab (CT from 08.2015).

На рисунке 4 представлены данные КТ легких через 1 и 2 года от начала лечения.

С сентября 2015 г. по сентябрь 2017 г. пациенту проведено 52 введения ниволумаба. На фоне терапии у пациента достигнута стабилизация заболевания. Отмечена удовлетворительная переноси-

мость ниволумаба, НЯ в период лечения не зарегистрировано.

В последующем, через 2 года, на фоне стабилизации метастатического процесса в легких, по результатам КТ выявлено появление нового очага – метастатическое поражение левого надпочечника (рис. 5).

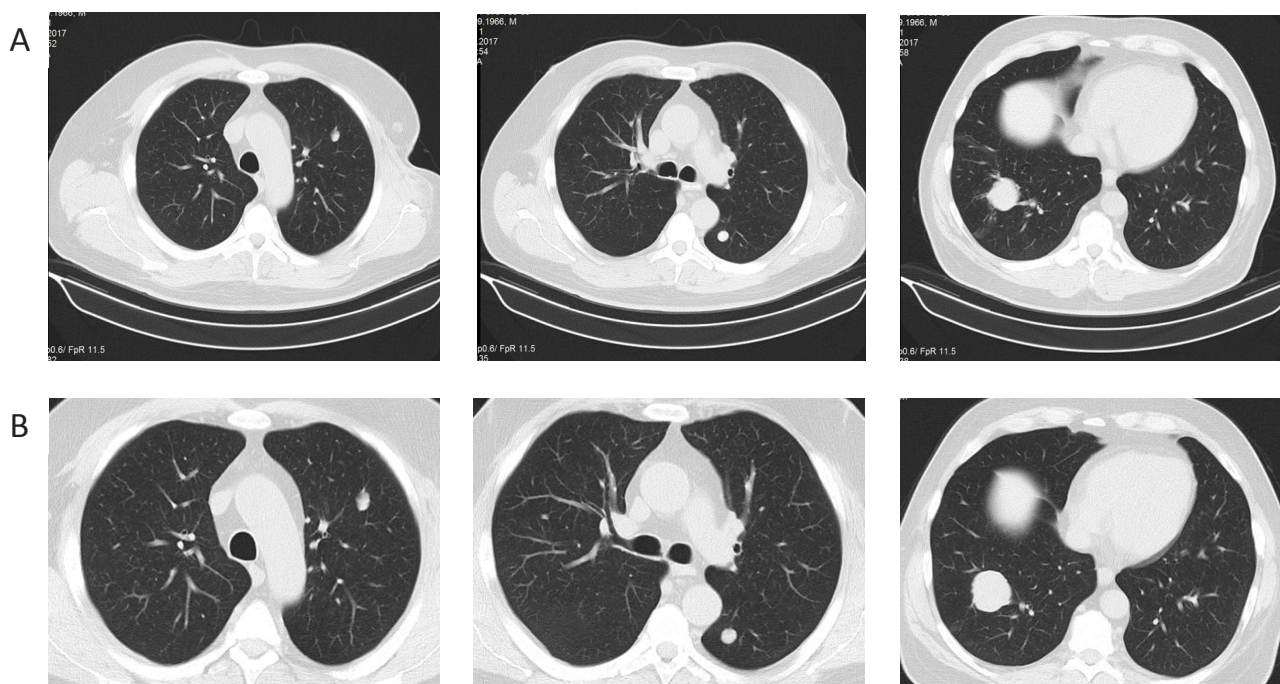


Рис. 4. Метастазы в легкие:
 А – через 1 год от начала лечения ниволумабом (КТ июль 2016 г.);
 В – через 2 года от начала терапии ниволумабом (КТ сентябрь 2017 г.).

Fig. 4. Metastasis to the lungs:
 (A) 1 year from the start of treatment with nivolumab (CT from 07.2016);
 (B) 2 years after the initiation of nivolumab therapy (CT 09.2017).



Рис. 5. Метастатическое поражение левого надпочечника, слева направо:
 до начала лечения ниволумабом – метастаз в левый надпочечник отсутствует (КТ август 2015 г.),
 через 1 год от начала лечения ниволумабом – метастаз в левый надпочечник отсутствует (КТ Июль 2016 г.),
 через 2 года от начала лечения (КТ сентябрь 2017 г.) – метастаз в левый надпочечник 27 × 25 мм.

Fig. 5. Metastatic lesion of the left adrenal gland, from left to right:
 before the beginning of treatment with nivolumab, there is no metastasis to the left adrenal gland (CT from 08.2015),
 1 year from the start of nivolumab treatment – there is no metastasis to the left adrenal (CT from 07.2016),
 2 years from the beginning treatment (CT 09.2017) – a metastasis in the left adrenal 27 × 25 mm.

Тактика в отношении данного пациента была обсуждена на консилиуме, а также при участии других онкологических учреждений. Первым этапом решено динамически наблюдать пациента с контролем КТ через 2 мес с параллельной попыткой верификации процесса в надпочечнике с продолжением введения ниволумаба. В октябре 2017 г. пациенту выполнена эндосонография (чреспищеводное ультразвуковое исследование) с тонкоигольной биопсией (рис. 6).

Получена верификация метастатического поражения левого надпочечника (цитологическое заключение: клетки меланомы).

В ноябре 2017 г. при контрольной КТ сохраняется стабилизация множественных опухолевых очагов в легких, однако отмечено увеличение размера метастаза в левом надпочечнике с 27×25 мм (КТ-органов брюшной полости от сентября 2017 г.) до 57×51 мм (КТ органов брюшной полости от ноября 2017 года) (рис. 7).



Рис. 6. Эндосонография: визуализирован метастаз в левый надпочечник.

Fig. 6. Endosonography: visualized metastasis in the left adrenal gland.



Рис. 7. Динамика размера метастаза в левый надпочечник по данным КТ, слева направо: оценка на момент первичного выявления метастаза, размер 27×25 мм (сентябрь 2017 г.); оценка в динамике через 2 мес, размер метастаза – 57×51 мм (ноябрь 2017 г.).

Fig. 7. Dynamics of metastasis size in the left adrenal gland according to CT, from left to right: evaluation at the time of primary detection of metastasis, size 27×25 mm (September 2017); assessment in dynamics after 2 months, metastasis size 57×51 mm (November 2017).

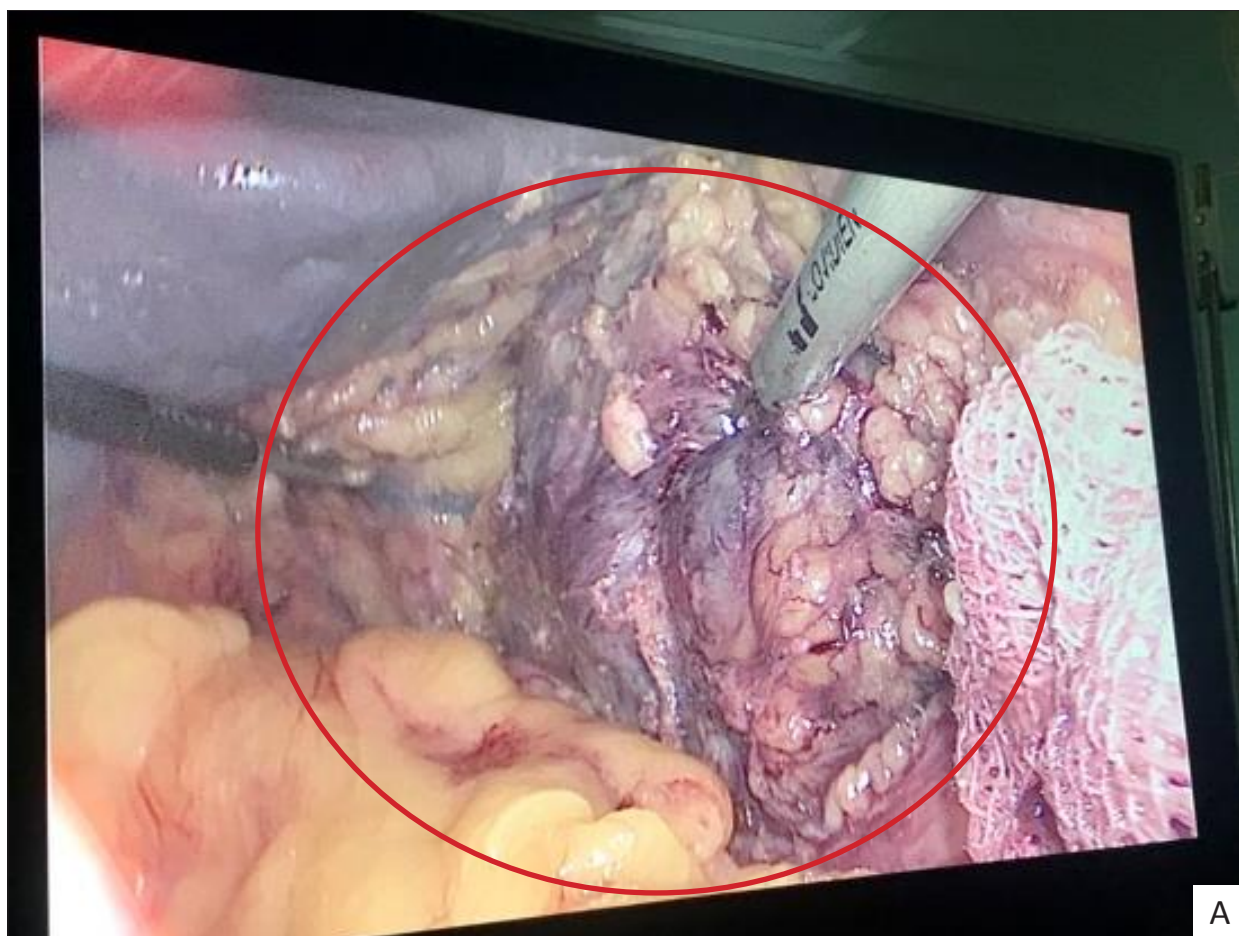
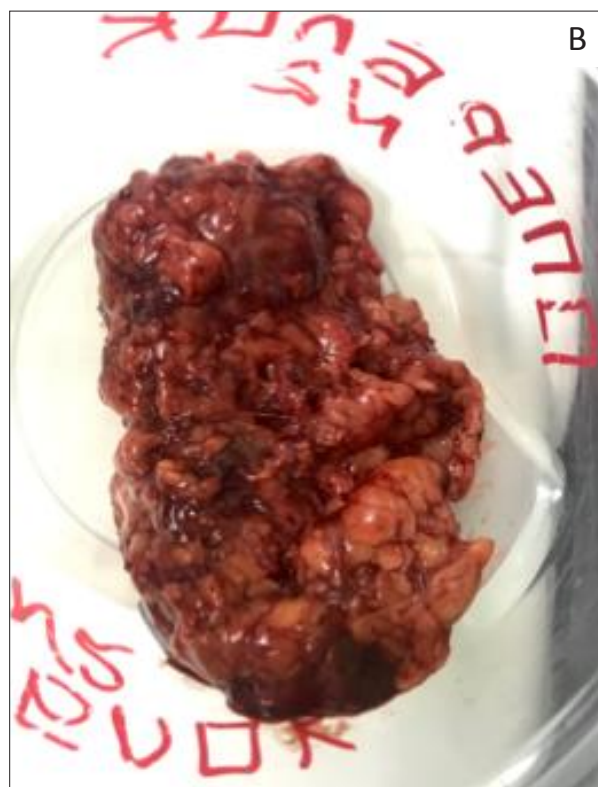


Рис. 8. Ход операции:
 А – визуализация метастаза в левый надпочечник в момент лапароскопической адреналэктомии, В – макропрепарат, удаленный левый надпочечник с метастазом.

Fig. 8. Procedure:
 (A) visualization of metastasis to the left adrenal gland at the time of laparoscopic adrenalectomy,
 (B) – a macro preparation, a distant left adrenal gland with metastasis.

Дальнейшая тактика в отношении пациента неоднократно обсуждалась на консилиуме в СПб ГКОД и при участии других онкологических учреждений. С учетом того, что общее состояние пациента оставалось удовлетворительным (ECOG 1), появился новый очаг в левом надпочечнике, размер которого увеличился при наблюдении в динамике в течение 2 мес, на фоне стабилизации метастатического процесса в легких, отсутствия отклонений в клинко-биохимических показателях крови и отсутствия выраженной сопутствующей патологии пациенту, на фоне продолжения лечения ниволумабом, было рекомендовано циторедуктивное хирургическое лечение – лапароскопическая адреналэктомия слева, которое было выполнено 11.12.2017 г. (рис. 8).



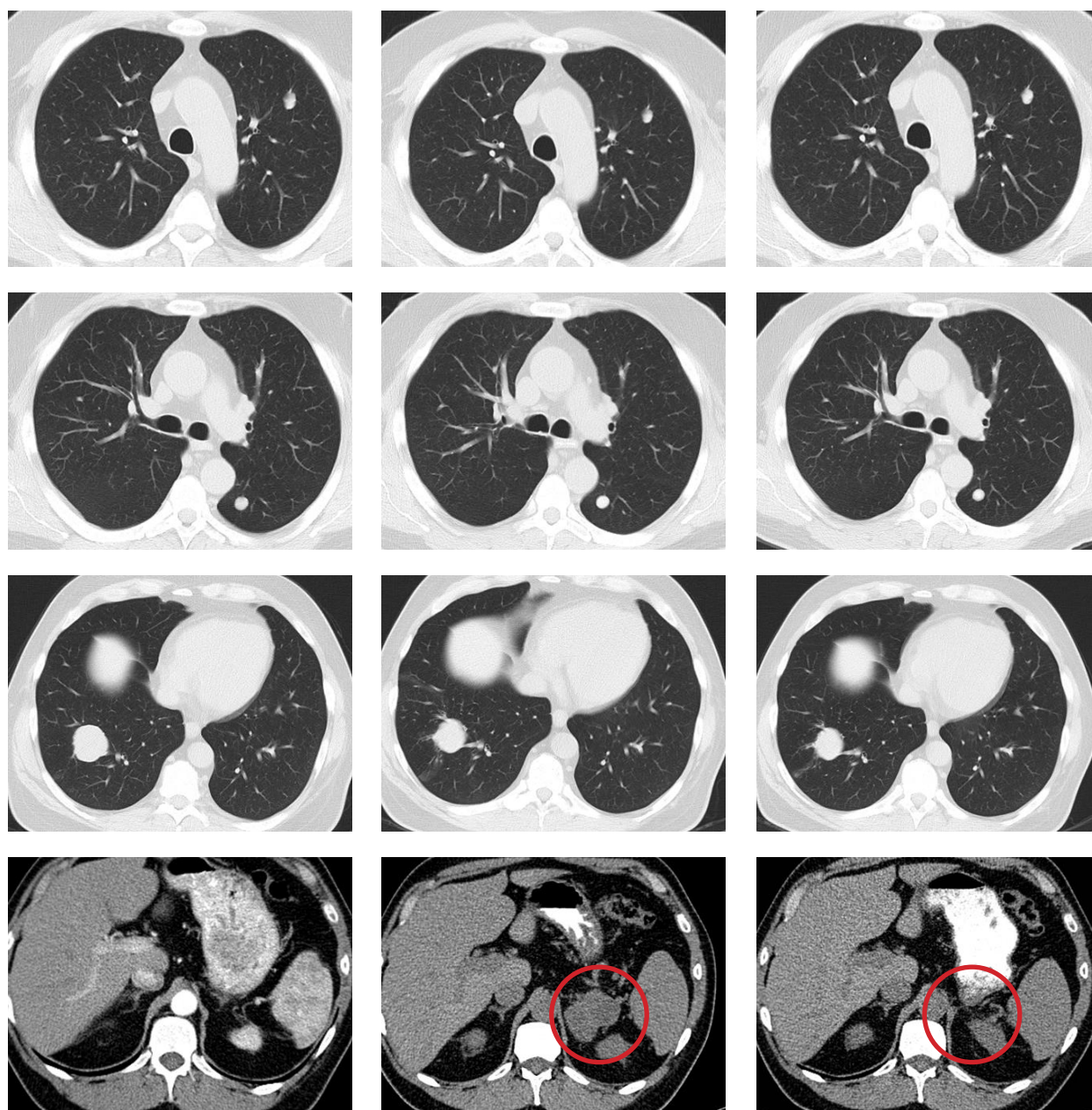


Рис. 9. Метастазы в легкие и левый надпочечник, левый столбец – оценка до начала лечения ниволумабом (КТ август 2015 г.), средний столбец – через 2 года от начала лечения (КТ ноябрь 2017 г.), правый столбец – оценка после неполного циторедуктивного хирургического лечения (КТ февраль 2018 г.).

Fig. 9. Metastases to the lungs and left adrenal glands, left column – evaluation before treatment with nivolumab (CT from 08.2015), middle column – 2 years from the start of treatment (CT from 11.2017), right column – evaluation after incomplete cytoreductive surgical treatment (CT 02.2018).

Послеоперационный период протекал без осложнений. В феврале 2018 г. проведено очередное контрольное обследование – по данным КТ, сохраняется стабилизация метастатических очагов в легких, отсутствие продолженного роста в зоне операции (адреналэктомии) и отсутствие новых очагов (рис. 9).

К апрелю 2018 г. пациенту проведено 65 введений ниволумаба. Общее состояние пациента остается удовлетворительным (ECOG 0–1), по данным КТ-обследования сохраняется стабилизация опухолевого процесса в легких. Данных за рецидив в области левого надпочечника нет. Пациент продолжает получать ниволумаб, проводится

контрольное обследование метастатических очагов в динамике по данным КТ.

Продолжительность жизни пациента с момента диагностирования метастатической стадии заболевания составила 3,5 года, при этом 2,5 года – на фоне терапии ниволумабом. Наблюдение за пациентом продолжается. И несмотря на появление нового метастатического очага в левом надпочечнике, по поводу которого было предпринято циторедуктивное хирургическое вмешательство, на данный момент состояние пациента стабильное как клинически, так и по данным объективных методов обследования. Применение современных методов лечения с индивидуальным подходом к больному в реальной клинической практике, без сомнения, дает надежду пациентам с диагнозом «меланома», еще до недавнего времени считавшимся некурабельным заболеванием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный нами анализ безусловно подтверждает, что лечение метастатической меланомы с применением современных методов лечения и индивидуального подхода к пациенту является актуальной задачей клинической онкологии. В связи с возрастающим уровнем заболеваемости и сохраняющейся крайне высокой смертностью от этой патологии для любого клинициста, занимающегося лечением больных меланомой, крайне важным

вопросом является выбор оптимальной тактики лечения, которая позволит увеличить ОВ.

К сожалению, стандартная химиотерапия в лечении метастатической меланомы, как известно, имеет минимальную эффективность. Именно поэтому возможность использования современных препаратов в реальной клинической практике для лечения этой когорты пациентов является актуальным вопросом современной клинической онкологии. Эффективность использования иммуноонкологических препаратов, таких как блокатор CTLA4 ипилимумаб и блокатор PD-1 ниволумаб в лечении метастатической меланомы несомненна, что подтверждается результатами не только многочисленных международных исследований, но и нашим клиническим опытом использования этих препаратов в течение последних лет, и опытом наших коллег [10, 11]. Благодаря благоприятному профилю безопасности, эти препараты могут быть с успехом использованы у более широкой группы пациентов, например, старших возрастных групп, ослабленных пациентов или пациентов, имеющих противопоказания для лечения другими группами препаратов [8].

Введение в реальную клиническую практику использования новой группы иммунологических препаратов (anti-CTLA4 и anti-PD-1) для лечения больных метастатической меланомы с применением индивидуализированного подхода позволяет увеличить безрецидивную и общую выживаемость данной когорты пациентов.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2017, 236 с. Доступно по: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2016.pdf>
2. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist*. 2011;16(1):5-24. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0190. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0190
3. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-Analysis of Phase II Cooperative Group Trials in Metastatic Stage IV Melanoma to Determine Progression-Free and Overall Survival Benchmarks for Future Phase II Trials. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):527-34. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.7837
4. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):711-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466
5. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 10;33(17):1889-94. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2736
6. Deeks ED. Nivolumab: a review of its use in patients with malignant melanoma. *Drugs*. 2014 Jul;74(11):1233-9. DOI: 10.1007/s40265-014-0234-4
7. Орлова К.В., Демидов Л.В. Новое в терапии меланомы кожи: обзор материалов конференций 2017. Эффективная фармакотерапия. 2017;36:14-19.
8. Weber J, Hodi FS, Wolchok J, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2017 Mar;35(7):785-792. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.1389.
9. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4

treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Apr;16(4):375-84. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8.

10. Новик А.В., Комаров Ю.И., Проценко С.А., Семенова А.И., Балдуева И.А., Дубинина Э.В., Пипиа Н.П. Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой

кожи. Злокачественные опухоли. 2014;3(10):60-63. DOI: 10.18027/2224-5057-2014-3-60-63

11. Самойленко И.В., Харкевич Г.Ю., Демидов Л.В. Ипилимумаб в лечении метастатической меланомы. Медицинский совет. 2016;10:84-92. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-10-84-92

References

1. The state of cancer care in Russia in 2016. Edited by A.D.Kaprin, V.V.Starinskii, G.V.Petrova. Moscow, 2017, 236 p. Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2016.pdf> (In Russian).
2. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist.* 2011;16(1):5-24. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0190. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0190
3. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-Analysis of Phase II Cooperative Group Trials in Metastatic Stage IV Melanoma to Determine Progression-Free and Overall Survival Benchmarks for Future Phase II Trials. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 1;26(4):527-34. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.7837
4. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19;363(8):711-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466
5. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015 Jun 10;33(17):1889-94. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2736
6. Deeks ED. Nivolumab: a review of its use in patients

with malignant melanoma. *Drugs.* 2014 Jul;74(11):1233-9. DOI: 10.1007/s40265-014-0234-4

7. Orlova KV, Demidov LV. New in the Treatment of Cutaneous Melanoma: Review of Conference Proceedings, 2017. *Effective Pharmacotherapy.* 2017;36:14-19. (In Russian).

8. Weber J, Hodi FS, Wolchok J, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2017 Mar;35(7):785-792. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.1389.

9. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Apr;16(4):375-84. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8.

10. Novik AV, Komarov JuI, Protsenko SA, Semenova AI, Baldueva IA, Dubinina EV, Pipia NP. Clinical application of ipilimumab in patients with disseminated skin melanoma. *Malignant Tumours.* 2014;3(10):60-63. DOI: 10.18027/2224-5057-2014-3-60-63 (In Russian).

11. Samoilenko IV, Kharkevich GY, Demidov LV. Ipilimumab in therapy of metastatic melanoma. *Meditsinskiy Sovet (Medical Council).* 2016;10:84-92. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-10-84-92 (In Russian).

Информация об авторах:

Жукова Наталья Владимировна, к.м.н., врач-онколог СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0619-2205>

Орлова Рашида Вахидовна, д.м.н., профессор, научный консультант СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»
 Антимоник Нина Юрьевна, заведующая дневным стационаром СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

Кутукова Светлана Игоревна, к.м.н., врач-онколог СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>

Беляк Наталья Петровна, врач-онколог СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

Попова Наталья Викторовна, врач-онколог СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

Эрднеев Санал Петрович, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

Information about authors:

Natal'ya V. Zhukova, MD, PhD, oncologist City Clinical Oncology Dispensary
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0619-2205>

Rashida V. Orlova, MD, PhD, DSc, professor, scientific consultant of City Clinical Oncology Dispensary

Nina Yu. Antimonik, head of day hospital, City Clinical Oncology Dispensary

Svetlana I. Kutukova, MD, PhD, oncologist of City Clinical Oncology Dispensary
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>

Natal'ya P. Belyak, oncologist City Clinical Oncology Dispensary

Natal'ya V. Popova, oncologist City Clinical Oncology Dispensary

Sanal P. Erdniev, MD, PhD, head of the chemotherapy department, City Clinical Oncology Dispensary



РОЛЬ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ РЕТРОПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ФИБРОЗА

А.О.Руднев, М.Н.Максим, В.Б.Вижгородский, А.В.Кирюшин, С.Я.Котанс

ГБУ РО «Городская клиническая больница №11», 390037, Российская Федерация, Рязань, ул. Новоселов, д. 26/17

Резюме

Ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда) – это редкое заболевание, оно характеризуется развитием неспецифического воспалительного процесса в забрюшинной клетчатке с образованием фиброзной ткани, постепенно приводящего к сдавлению рядом расположенных структур. Хотя окончательный диагноз может быть поставлен только на основе биопсии, компьютерная томография (КТ) имеет большое значение для оценки патологического процесса, она позволяет диагностировать заболевание, оценивать его распространенность и наблюдать динамику в ходе лечения. В данной статье приведены клинические наблюдения двух больных с диагнозом «ретроперитонеальный фиброз» с использованием консервативных и хирургических методов лечения. Пациенты находились под динамическим контролем, им были проведены ультразвуковое исследование (УЗИ), КТ и магниторезонансная томография (МРТ) в ходе лечения. Данные диагностические процедуры позволили выявить болезнь Ормонда и назначить необходимое лечение. В статье приводятся протоколы КТ-исследований, заключения УЗИ и МРТ-исследований, данные лабораторных анализов, описания оперативных вмешательств, результаты патогистологических исследований.

Ключевые слова:

ретроперитонеальный фиброз, уретерогидронефроз, КТ-диагностика, стеноз мочеточника

Оформление ссылки для цитирования статьи

Руднев А.О., Максим М.Н., Вишгородский В.Б., Кирюшин А.В., Котанс С.Я. Роль компьютерной томографии в диагностике ретроперитонеального фиброза. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(2): 141-147. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-15

Для корреспонденции

Руднев Алексей Олегович, к.м.н., врач-рентгенолог рентгеновского отделения ГБУ РО «Городская клиническая больница №11»
Адрес: 390037, Российская Федерация, Рязань, ул. Новоселов, д. 26/17
E-mail: petrovich987@mail.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 26.03.2018 г., принята к печати 30.05.2018 г.

THE ROLE OF COMPUTED TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF RETROPERITONEAL FIBROSIS

A.O.Rudnev, M.N.Maxim, V.B.Vizhgorodsky, A.V.Kiryushin, S.Ya.Kotans

City Clinical Hospital №11, 26/17 Novoselov str., Ryazan' 390037, Russian Federation

Abstract

Retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease) is a rare disease, it is characterized by the development of a nonspecific inflammatory process in the retroperitoneal tissue with the formation of a fibrous tissue that gradually leads to compression by a number of located structures. Although the final diagnosis can be made only on the basis of biopsy, computed tomography is of great importance for the evaluation of the pathological process, it allows diagnosing the disease, assessing its prevalence and observing the dynamics during treatment. This article presents clinical observations of two patients diagnosed with retroperitoneal fibrosis using conservative and surgical methods of treatment. Patients were under dynamic control, they underwent ultrasound, CT and MRI examination during treatment. These diagnostic procedures made it possible to identify Ormond's disease and prescribe the necessary treatment. The article contains the protocols of CT studies, the conclusions of ultrasound and MRI examinations, the data of laboratory analyzes, the description of surgical interventions, the results of pathohistological studies.

Keywords:

retroperitoneal fibrosis, ureterohydronephrosis, CT diagnostics, ureteral stenosis

For citation

Rudnev A.O., Maxim M.N., Vizhgorodsky V.B., Kiryushin A.V., Kotans S.Ya. The role of computed tomography in the diagnosis of retroperitoneal fibrosis. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(2): 141-147. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-15

For correspondence

Alexey O. Rudnev, MD, PhD, radiologist of the x-ray Department, City Clinical Hospital №11
Address: 26/17 Novoselov str., Ryazan' 390037, Russian Federation
E-mail: petrovich987@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 26.03.2018, accepted for publication 30.05.2018

Ретроперитонеальный фиброз (РПФ) – это редкое заболевание, характеризующееся развитием неспецифического воспалительного процесса в забрюшинной клетчатке с образованием плотной фиброзной ткани, постепенно приводящего к сдавлению рядом расположенных структур. В 1948 г. американский уролог Ормонд описал два случая заболевания и выделил их как самостоятельную клиническую единицу.

РПФ встречается в возрасте от 20 до 70 лет с преобладанием в 5-й и 6-й декадах жизни. Мужчины болеют в 2 раза чаще женщин [1].

РПФ относится к группе IgG4-ассоциированных болезней, характеризующихся инфильтрацией различных органов IgG4-позитивными плазматическими клетками, CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитами и в меньшей мере В-лимфоцитами и прогрессирующим развитием фиброза. К настоящему времени описаны IgG4-ассоциированные поражения поджелудочной железы, желчевыводящих путей и желчного пузыря, органов желудочно-кишечного тракта, а также забрюшинного пространства, экзокринных желез, легких, почек.

У большинства пациентов с IgG4-ассоциированной болезнью выявляют мультиорганные поражения, протекающие синхронно или последовательно. Японскими учеными разработаны диагностические критерии IgG4-ассоциированной болезни. Они включают:

- клиническую картину локального или множественного поражения, характеризующегося опухолеподобной, воспалительной очаговой или диффузной инфильтрацией;
- повышение концентрации IgG4 в сыворотке крови (выше 135 мг/дл);
- гистологическую картину со следующими признаками: лимфоплазмочитарная инфильтрация и фиброз инфильтрация IgG4-позитивными клетками в пораженном органе – более 10 клеток в поле зрения с большим увеличением, а также соотношение IgG4/IgG-позитивных плазмочитов более 40% [3].

Выделяют 3 стадии развития РПФ:

1. диффузная клеточная инфильтрация лимфоцитами, гистиоцитами и эозинофилами;
2. соединительнотканьные фиброзные изменения с постепенным развитием коллагеновых волокон;
3. диффузное разрастание рубцовой ткани.

Клиническая картина РПФ не имеет патогномоничных симптомов, из-за чего своевременно

установить диагноз крайне сложно. Заболевание развивается медленно, постепенно прогрессируя. Диффузно разрастающаяся рубцовая ткань сдавливает мочеточники, приводя к нарушению уродинамики и гемодинамики почек и верхних мочевых путей, к развитию гидронефроза, пиелонефрита, а в конечном итоге – к ХПН и сморщиванию почки. Сдавление нижней полой вены и лимфатических сосудов приводит к отекам нижних конечностей. Сдавление артериальных и венозных стволов, идущих к яичку, вызывает гидроцеле и варикоцеле. Наиболее частым симптомом болезни является боль с локализацией в поясничной области, которая сочетается с болями в животе, чаще в подреберьях, в яичках, нижних конечностях. Возможно повышение АД. Часто наблюдаются снижение веса и недомогание. У больных отмечается уменьшение количества мочи, вплоть до полной анурии. При двусторонней болезни Ормонда азотистые шлаки, которые не выводятся с мочой, накапливаются в крови. Это приводит к возникновению уремии.

Окончательный диагноз может быть установлен только на основе биопсии, но заподозрить и выявить РПФ позволяют методы лучевой диагностики [4].

Нативная рентгенография органов брюшной полости малоэффективна, но могут быть выявлены уплотнение и нечеткость контуров поясничных мышц.

Рентгенологическая диагностика РПФ долгое время основывалась на данных экскреторной урографии, которая до появления ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) была методом выбора. Экскреторная урография позволяет выявить классическую триаду симптомов, которая включает уни- или билатеральный гидронефроз с проксимальным гидроуретером, медиальную девиацию мочеточников в средней трети и коническое сужение их на уровне L_{IV}–L_V позвонков (обструкция за счет сдавления извне). Аналогичную картину выявляет ретроградная пиелоуретерография. При невозможности выполнения ретроградной производят чрескожную антеградную пиелоуретерографию.

КТ визуализирует РПФ как патологическую ткань, четко очерченную, изоденсную мышцам, и позволяет оценить распространенность процесса (проникновение в средостение, малый таз), вовлеченность соседних органов и, отчасти, степень нарушения их функции. Обычно РПФ начинается на уровне бифуркации аорты, распространяется на подвздошные артерии, однако описываются и случаи вовлечения брыжейки тонкой, двенадцатиперстной кишки,

поджелудочной железы, селезенки, толстой кишки и мочевого пузыря. Накопление контрастного вещества в патологической ткани может быть различным (+20–60 ед. НИ) [1].

Дифференциальную диагностику РПФ проводят со злокачественными новообразованиями и аневризмой аорты, стриктурой или ахалазией мочеточников, двусторонним гидронефрозом. Определенные трудности вызывает дифференциальная диагностика болезни Ормонда с атипичной локализацией кист поджелудочной железы, опухолей желудка и кишечника, с опухолями, расположенными ретроперитонеально, с туберкулезом почек и мочеточников [2].

Симптомы, связанные с болезнью Ормонда, неспецифичны, дифференциальная диагностика сложна, а прогноз при наличии осложнений крайне неблагоприятен. Хотя окончательный диагноз может быть сделан только на основе биопсии, КТ имеет большое значение для оценки патологического процесса. Комплексная лучевая диагностика РПФ позволяет уверенно диагностировать заболевание, оценивать его распространенность и наблюдать динамику в ходе лечения.

Высокую диагностическую значимость РКТ в оценке РПФ иллюстрируют приводимые нами наблюдения.

Клиническое наблюдение №1

Больной К., 54 лет, в январе 2017 г. поступил в приемный покой Городской клинической больницы №11 с жалобами на слабость, утомляемость, боли в нижних конечностях при ходьбе, тяжесть в стопах.

Из анамнеза выяснено: пациент болен около 2 лет, в течение 1,5 лет лечился по поводу болезни Ормонда, получал гормонотерапию. Последние 3 мес не лечился. Настоящее ухудшение состояния около 2 нед, когда усилились вышеперечисленные жалобы. В октябре 2016 г. осматривался сосудистым хирургом, выполнялось УЗИ артерий нижних конечностей. Выставлен диагноз: облитерирующий атеросклероз нижних конечностей. Рекомендовано консервативное лечение. Сопутствующие заболевания: несахарный диабет, неспецифический язвенный колит, хроническая почечная недостаточность (ХПН).

Больной неоднократно находился на лечении в городском урологическом отделении ГБУ РО ГКБ №11 в 2016 г. с диагнозом «гидронефроз слева». Проведено: стентирование, катетеризация левого мочеточника, нефростомия слева. Получал: нормакс, канефрон.

Неоднократно выполнено МРТ-исследование забрюшинного пространства. Дано заключение: МР-картина РПФ на уровне бифуркации аорты со стенозом левого мочеточника. Левосторонний гидроуретер, гидронефроз 3-й стадии.

В дальнейшем больной направлен на консультацию в Медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова, где гистологически подтвержден РПФ.

В феврале 2017 г. больной находился в ГБУ РО ГКБ №11 с диагнозом: болезнь Ормонда, двусторонний гидронефроз. Хронический пиелонефрит. ХБП 5-й ст. Язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки. Анемия тяжелой степени. Предъявлял жалобы на боли в поясничной области, слабость, тошноту, рвоту, малое количество отделяемой мочи (диурез за сутки 50 мл). На УЗИ – двусторонний гидронефроз. В отделении была выполнена пункционная нефростомия справа, произведена цистоскопия, в правый мочеточник заведен катетер. Диурез с момента постановки стента (за 18 ч) около 300 мл. Больной получал следующее медикаментозное лечение: преднизолон, омега-3, вобэнзим, целекоксиб.

С целью оценки состояния мочевых путей и уточнения положения стента больному было рекомендовано проведение нативной КТ забрюшинного пространства, поскольку исследование с внутривенным болюсным введением контрастного вещества противопоказано вследствие высокого уровня креатинина (до 890 мкм/л).

На полученных нативных РК-томограммах забрюшинного пространства определяется веретеновидная зона фиброзных изменений забрюшинных мягких тканей, плотностью 30–50 НИ, с четким, ровным контуром, с умеренным отеком окружающей клетчатки, муфтообразно охватывающих брюшную аорту со всех сторон до уровня бифуркации, с распространением на переднюю и левую стенку нижней полой вены (НПВ), проксимальные отделы общих подвздошных артерий и оба мочеточника.

Протяженность изменений до 90 мм, ширина до 56 мм. Левая почка уменьшена в размерах до 65 × 56 × 100 мм, ротирована. ТСП истончена до 5–7 мм. Полостная система почки расширена: лоханка до 46 мм, чашечки до 23 мм. Левый мочеточник расширен до 12 мм, визуализируется отчетливо до уровня L4-L5, дистальнее отклоняется медиально и вовлекается в зону фиброзных изменений. Правая почка увеличена в размерах до 83 × 67 × 146 мм. Толщина слоя паренхимы (ТСП) до 20 мм, отечна. Чашечно-лоханочная система (ЧЛС) расширена: лоханка до 33 мм, чашечки до 18 мм, стенки их

утолщены. Паранефральная клетчатка фиброзно изменена, отечна, с наличием скопления жидкостной плотности вдоль фасции Героты. Справа визуализируется мочеточниковый катетер, проксимальный конец его в лоханке правой почки. Правый мочеточник расширен в верхней трети до 11 мм. С уровня

каудальной пластинки L_{IV} медиальная девиация мочеточника до уровня L_V . Клетчатка малого таза отечна (рис. 1). Заключение: КТ-картина ретроперитонеального фиброза с компрессией обоих мочеточников. Двусторонний уретерогидронефроз, хронический пиелонефрит. Признаки паранефрита справа.

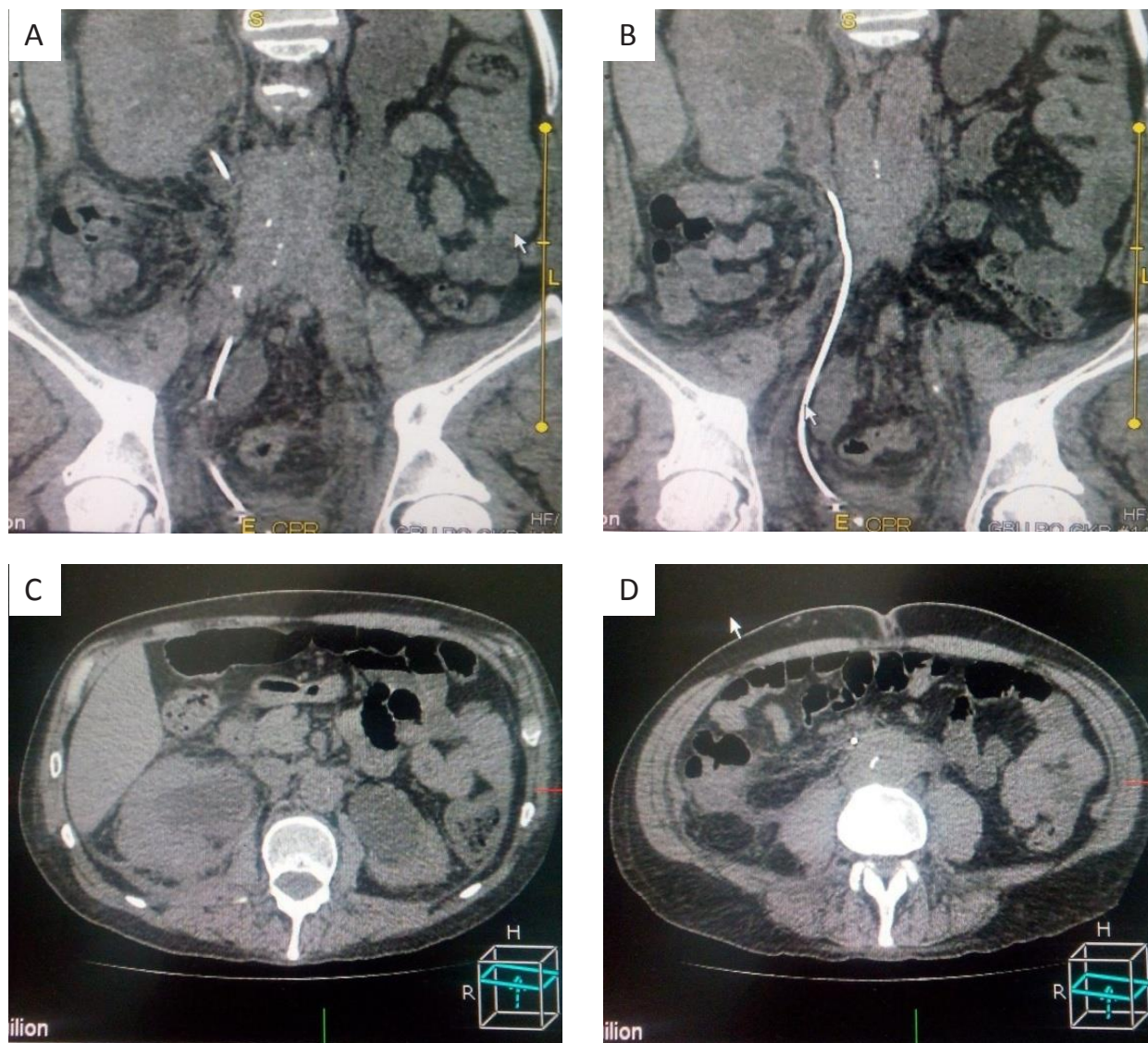


Рис. 1. Ретроперитонеальный фиброз: А, В – КТ почек, фронтальная реконструкция изображений; С, D – КТ забрюшинного пространства, аксиальный срез. Определяется веретеновидная зона фиброзных изменений забрюшинных мягких тканей с умеренным отеком окружающей клетчатки, муфтообразно охватывающих брюшную аорту со всех сторон. Фиброзные изменения распространяются на переднюю и левую стенку НПВ, проксимальные отделы общих подвздошных артерий и оба мочеточника. Левая почка уменьшена в размерах, ротирована. ТСП истончена. Полостная система почки расширена. Правая почка – ТСП отечна, ЧЛС расширена. Паранефральная клетчатка фиброзно изменена, отечна. Справа визуализируется мочеточниковый катетер. Отмечается медиальная девиация мочеточника.

Fig. 1. Retroperitoneal fibrosis: A, B – CT of kidneys, frontal reconstruction of images; C, D – CT of retroperitoneal space, axial section. Spindle-shaped zone of fibrous changes of retroperitoneal soft tissues with moderate swelling of the surrounding tissue, muff-shaped covering the abdominal aorta from all sides, is determined. Fibrous changes extend to the anterior and left walls of the LVC, proximal sections of the common iliac arteries, and both ureters. The left kidney is reduced in size, rotated. TPL is thinned. The renal system of the kidney is enlarged. The right kidney TPL is edematous. CCS is expanded. Paranephric fiber is fibrotic, edematous. On the right, the ureteral catheter is visualized. Medial deviation of the ureter is noted.

Вторично сморщенная левая почка.

9.03.2017 г. больной переведен из городского урологического отделения в отделение гемодиализа в связи с ухудшением общего состояния, назначен программный гемодиализ. В анализах: креатинин 890 мкм/л, мочевины 30,2 мм/л, СОЭ 64 мм/ч, о. белок 58 г/л, альбумины 32 г/л. Рекомендована заместительная почечная терапия.

Клиническое наблюдение №2

Больной П., 68 лет, 26.02.2018 г. поступил в приемное отделение с жалобами на боли в левом боку с иррадиацией в паховую область. Из анамнеза известно, что болен в течение 3 нед, с 10.02.2018 по 16.02.2018 г. находился на стационарном лечении, с положительным эффектом. На УЗИ гидронефроз слева, расширение верхнего отдела левого мочеточника.

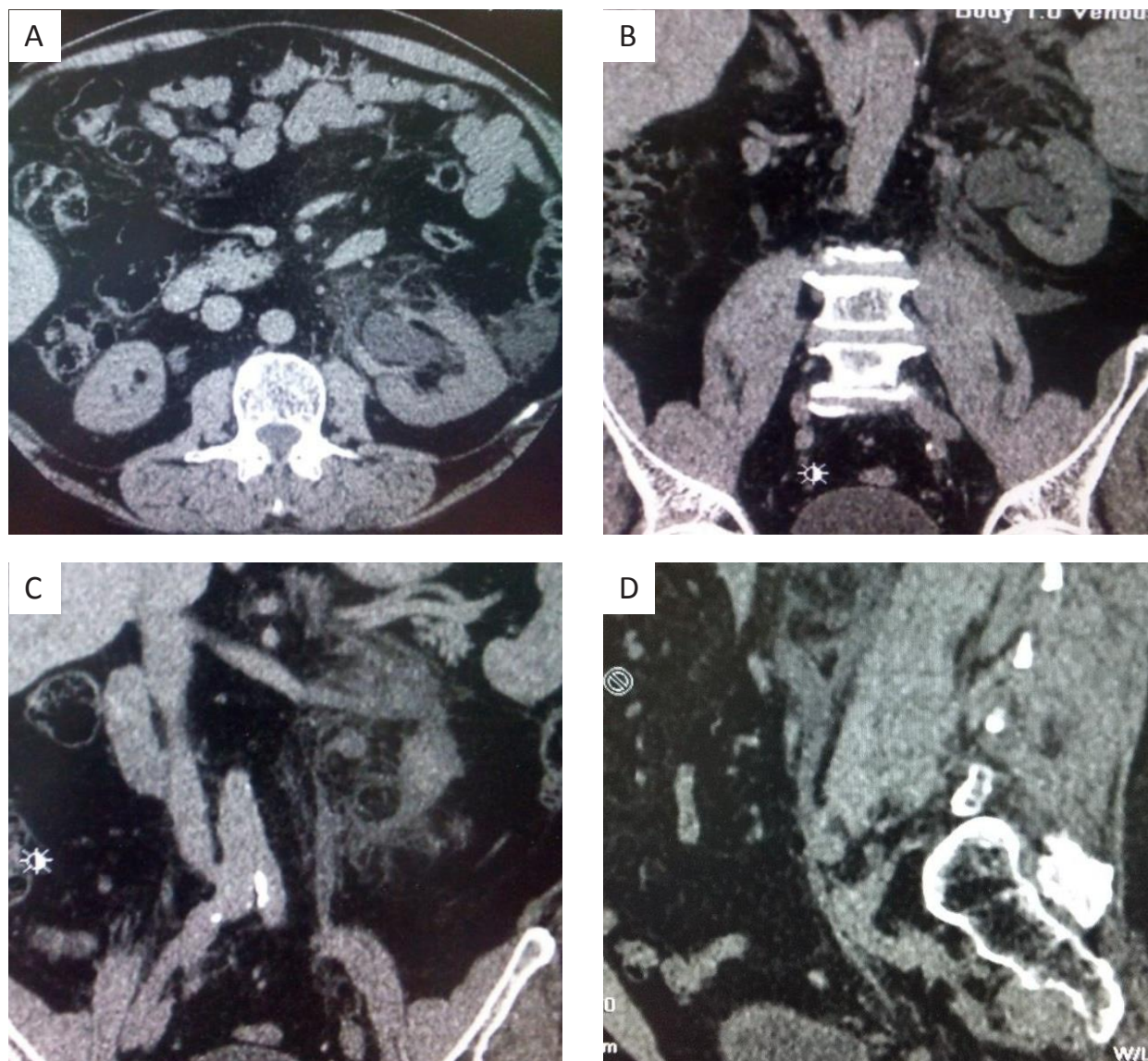


Рис. 2. Ретроперитонеальный фиброз: А – КТ почек, аксиальный срез; В, С – КТ забрюшинного пространства, фронтальная реконструкция изображений; D – КТ забрюшинного пространства, сагиттальная реконструкция изображений. Левая почка расположена обычно, ТСП ее до 15 мм. Отмечается расширение полостной системы. В забрюшинной клетчатке слева визуализируется обширный участок фиброзных изменений, с умеренным отеком окружающей клетчатки, и скопление жидкостной плотности у фасции Героты. Левый мочеточник расширен до уровня L_{IV} позвонка, стенки его утолщены. Мягкотканые структуры муфтообразно окружают мочеточник в верхней и средней трети.

Fig. 2. Retroperitoneal fibrosis: A – CT of the kidneys, axial section; B, C – CT of retroperitoneal space, frontal reconstruction of images; D – CT of retroperitoneal space, sagittal reconstruction of images. The left kidney is usually located, its TPL up to 15 mm. There is an expansion of the cavity system. In the retroperitoneal tissue on the left, an extensive section of fibrous changes is visualized, with moderate edema of the surrounding cellulose, and the accumulation of fluid density in the Gerota fascia. The left ureter is expanded to the level of the L_{IV} vertebra, its walls are thickened. Muff-shaped soft-tissue structures surround the ureter in the upper and middle third.

Проведена нативная КТ забрюшинного пространства.

На полученных РК-томограммах правая почка обычной формы и положения, размерами 60 × 55 × 103 мм. ТСП достаточная (до 17 мм). ЧЛС и правый мочеточник не расширены, конкрементов не содержат. Левая почка расположена обычно, размерами 65 × 62 × 107 мм. ТСП ее до 15 мм. Отмечается расширение полостной системы: лоханка до 35 мм, чашечки до 16 мм. В забрюшинной клетчатке слева визуализируется обширный участок фиброзных изменений (плотностью 30–40 НИ), с четким, ровным контуром, с умеренным отеком окружающей клетчатки, и небольшое скопление жидкостной плотности у фасции Героты. Левый мочеточник расширен до 12 мм до уровня L_{IV} позвонка, стенки его утолщены. Аналогичные мягкотканые структуры муфтообразно окружают мочеточник в верхней и средней трети (до уровня перекреста с подвздошными сосудами), деформируют *m. psoas*. Отмечаются признаки стеноза мочеточника в области вышеописанных изменений (рис. 2).

Заключение: КТ-картина ретроперитонеального фиброза со сдавлением левого мочеточника. Левосторонний уретерогидронефроз. Признаки паранефрита слева.

Больному выполнены цистоскопия, катетеризация левого мочеточника.

26.02.2018 г. пациент госпитализирован в областное урологическое отделение с диагнозом: стриктура левого мочеточника. Почечная колика слева. Гидронефроз слева. Сопутствующие заболе-

вания: ИБС: стенокардия напряжения. Гипертоническая болезнь. ОРВИ.

По данным анализов: СОЭ 45 мм/ч, лейкоциты 3,2, креатинин 113 мкмоль/л, мочевины 6,2 ммоль/л. Назначено лечение: Амикацин. Гепарин. Глюкоза 5%. Кеторол. Метрогил. Хлорид натрия. Цефтриаксон.

01.03.2018 г. пациенту проведено оперативное вмешательство. Произведен косопоперечный разрез в левой подвздошной области. Забрюшинная клетчатка по ходу подвздошных сосудов плотная, образует конгломерат с подвздошными сосудами, брюшиной, мочеточником. Выделен мочеточник, диаметр его проксимальнее конгломерата составляет 12 мм. Мочеточник вскрыт, стентирован. Взята на гистологию материал. Мочеточник перемещен к крылу подвздошной кости, фиксирован брюшной складкой. Установлен дренаж. Гистологическое заключение: фрагмент фиброзной ткани с очаговыми лимфоидными инфильтратами. Хронический уретрит, склероз стенки мочеточника, периуретральный склероз.

06.03.2018 г. проведено контрольное УЗИ с положительной динамикой за счет уменьшения размеров полостной системы левой почки (лоханка до 15 мм, чашечки до 10 мм). Больной выписан в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, данные, полученные при КТ-исследовании больных РПФ, позволяют выявить заболевание и оценить распространенность патологического процесса, скорректировать схему лечения и объем оперативного вмешательства.

Список литературы

1. Розенгауз Е.В. Лучевая диагностика ретроперитонеального фиброза. Лучевая диагностика и терапия. 2013;1(4):36-40.
2. Корниенко В.И., Аль-Шукри С.Х., Люблинская А.А. Ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда). Нephrologia. 2009;13(3):159-62.
3. Бугверов А.О. Общие представления об IgG4-ассоциированной болезни. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014;3:3-13.
4. Парамонова Т.И., Горностаева О.С., Вдовкин А.В., Палькова В.А. Идиопатический ретроперитонеальный фиброз. Диагностическая и интервенционная радиология. 2012;6(4):103-9.

References

1. Rozengauz YeV. Radiology of retroperitoneal fibrosis. Diagnostic radiology and radiotherapy. 2013;1(4):36-40. (In Russian).
2. Kornienko VI, Al-Shukri SKh, Lyubinskaya AA. Retroperitoneal fibrosis (Ormonds disease). Nephrology. 2009;13(3):159-62. (In Russian).
3. Buyeverov AO. IgG4-associated disease: the general concept. Clinical prospects of gastroenterology and hepatology. 2014;3:3-13. (In Russian).
4. Paramonova TI, Gornostaeva OS, Vdovkin AV. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. Diagnosticheskaya i interventzionnaya radiologiya. Diagnostic and Interventional Radiology. 2012;6(4):103-9. (In Russian).

Информация об авторах:

Руднев Алексей Олегович, к.м.н., врач-рентгенолог рентгеновского отделения ГБУ РО «Городская клиническая больница №11»
Максим Марина Николаевна, врач высшей категории, заведующая рентгеновским отделением ГБУ РО «Городская клиническая больница №11»
Вижгородский Виталий Борисович, врач-уролог городского урологического отделения ГБУ РО «Городская клиническая больница №11»
Кирушин Алексей Валерьевич, врач-уролог областного урологического отделения ГБУ РО «Городская клиническая больница №11»
Котанс Сергей Янисович, к.м.н., заведующий областным урологическим отделением ГБУ РО «Городская клиническая больница №11»

Information about authors:

Alexey O. Rudnev, PhD, radiologist of the x-ray Department, City Clinical Hospital №11
Marina N. Maxim, doctor of the highest category, head of the x-ray Department, City Clinical Hospital №11
Vitaly B. Vizhgorodsky, urologist of the city urological department, City Clinical Hospital №11
Alexey V. Kiryushin, urologist of the regional urology department, City Clinical Hospital №11
Sergey Ya. Kotans, PhD, head of the regional urology department, City Clinical Hospital №11



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 направительное письмо от организации, в которой работает автор.

1. Статья должна быть представлена в электронном виде. Шрифт — Times New Roman, размер — 14, интервал — 1,5. Текст статьи, включая резюме, информацию об авторах, список литературы, должны быть оформлены одним файлом, а каждый рисунок — отдельным.

Объем статей. Не более 20 страниц — для рубрики «Оригинальное исследование», 25 — «Обзор литературы», 12 — «Лекция», 10 — «Клиническое наблюдение».

2. Оформление первой страницы (сведения 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» наименование получателя платежа 7720500514 40702810338000098972 ИНН получателя платежа номер счета получателя платежа в ПАО «Сбербанк России» г. Москва БИК 044525225 наименование банка получателя платежа Номер кор./сч. банка получателя платежа 30101810400000000225 Годовая подписка на журнал «Исследования и практика в медицине» том 5 №3 2018, том 5 №4 2018 г. наименование платежа Ф.И.О. плательщика _____ Адрес плательщика _____ Сумма платежа 4000 руб. 00 коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп. Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен. Подпись плательщика _____
Квитанция Кассир	Форма №ПД-4 ООО «КВАЗАР» наименование получателя платежа 7720500514 40702810338000098972 ИНН получателя платежа номер счета получателя платежа в ПАО «Сбербанк России» г. Москва БИК 044525225 наименование банка получателя платежа Номер кор./сч. банка получателя платежа 30101810400000000225 Годовая подписка на журнал «Исследования и практика в медицине» том 5 №3 2018, том 5 №4 2018 г. наименование платежа Ф.И.О. плательщика _____ Адрес плательщика _____ Сумма платежа 4000 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 _____

ПЛАН НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ФГБУ «НМИЦ РАДИОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ НА 2018 Г.

Даты проведения	Название мероприятия	Организатор
ИЮНЬ		
8 июня	Региональная конференция «Сложные и нерешенные проблемы анестезии и интенсивной терапии в онкологии», Владикавказ	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
26 июня	Региональная конференция «Сложные и нерешенные проблемы анестезии и интенсивной терапии в онкологии», Сочи	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Июнь	Современные вопросы колопроктологии, Саратов	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
СЕНТЯБРЬ		
7 сентября	Региональная конференция «Сложные и нерешенные проблемы анестезии и интенсивной терапии в онкологии», Ульяновск	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
10–12 сентября	1-й онкорadiологический форум	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
23–28 сентября	Первый международный форум онкологии и радиологии	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
27 сентября	Радиологический конгресс, эндоскопическая секция	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
27–28 сентября	1-й онкорadiологический форум: III международные чтения памяти академика А.Ф. Цыба	МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
ОКТАБРЬ		
9 октября	Симпозиум «Предраковые заболевания и ранние формы рака» в рамках Российской гастроэнтерологической недели	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
11–12 октября	Всероссийский Конгресс с международным участием «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика»	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
12 октября	Региональная конференция «Сложные и нерешенные проблемы анестезии и интенсивной терапии в онкологии», Челябинск	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
26 октября	Региональная конференция «Сложные и нерешенные проблемы анестезии и интенсивной терапии в онкологии», Чебоксары	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Октябрь	Нерешенные вопросы онкологии, Самара	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
НОЯБРЬ		
9 ноября	Региональная конференция «Сложные и нерешенные проблемы анестезии и интенсивной терапии в онкологии», Рязань	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
23–24 ноября	Всероссийская научно-практическая конференция «Анестезиология и интенсивная терапия в онкологии», Москва	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Ноябрь, 2 дня	IV конференция молодых ученых, посвященная памяти академика А.Ф.Цыба «Перспективные направления онкологии и радиологии»	МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Ноябрь, 1 день	Ежегодная научно-практическая конференция «Радиация и организм».	МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
ДЕКАБРЬ		
14 декабря	Региональная конференция «Сложные и нерешенные проблемы анестезии и интенсивной терапии в онкологии», Ростов-на-Дону	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Декабрь, 2 дня	Научно-практическая конференция «Мочекаменная болезнь: профилактика, лечение, метафилактика»	НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России



ДЕЙСТВОВАТЬ ВОВРЕМЯ...

СТИВАРГА® достоверно увеличивает общую выживаемость у пациентов с мКРР и общим состоянием по ECOG 0-1 после прогрессирования на фоне стандартной терапии, независимо от статуса KRAS¹

СТИВАРГА®/STIVARGA®. Международное непатентованное наименование: Регорафениб/Regorafenib. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40,00 мг регорафениба. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Метастатический колоректальный рак у пациентов, которым уже проводилась или не показана химиотерапия фторпиримидиновыми препаратами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и терапия, направленная против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). Неоперабельные или метастатические желудочно-кишечные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом или при непереносимости данного вида лечения. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к регорафенибу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Детский возраст до 18 лет. Беременность и период грудного вскармливания. Тяжелая степень печеночной недостаточности (класс C по классификации Чайлд-Пью). Тяжелая степень почечной недостаточности (опыт клинического применения отсутствует). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести; при наличии факторов риска кровотечения, а также при совместном применении с антикоагулянтами и другими препаратами, повышающими риск кровотечений; при ишемической болезни сердца. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются: Очень часто: тромбоцитопения, анемия, кровотечения*, повышение артериального давления, дисфония, ладонно-подшпальная эритродизестезия, кожная сыпь, алопеция, диарея, стоматит, рвота, тошнота, гипербилирубинемия,

головная боль, снижение аппетита и потребления пищи, снижение массы тела, инфекции, астения/общая слабость, боль различной локализации, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек. Часто: лейкопения, сухость кожи, эксфолиативный дерматит, нарушение вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэнтерит, повышение активности трансаминаз, тремор, мышечно-скелетная ригидность, протеинурия, гипотиреоз, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомagneмизм, гиперурикемия, увеличение активности амилазы и липазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (МНО).

*Сообщалось о летальном исходе в результате неблагоприятной реакции.

Регистрационный номер: ЛП-003405. Актуальная версия инструкции от 23.08.2017. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al; for the CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381: 303–312.

МКРР – метастатический колоректальный рак.

Для специалистов здравоохранения.

Реклама

L.RU.MKT.01.2018.0721



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 немелкоклеточного 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 ведетина, 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 меланома: 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: исследование 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.

Информацию 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