



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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH'N PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 5

№3

2018

Москва

Октреотид • депо

(Oktreotid)



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



Депо-форма
в/м 1 раз
в 28 дней

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

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

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



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



РАТРО Российская Ассоциация терапевтических радиационных онкологов

КОНГРЕСС РАТРО

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

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

RESEARCH'n PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Andrey A. Kostin
Dr. Sci. (Medicine), Prof.,
Moscow, Russia

EDITOR

Aleksey S. Kalpinskiy,
Ph.D., Moscow, Russia

Kirill M. Nyushko,
Ph.D., Moscow, Russia

Leonid O. Petrov,
Ph.D., Moscow, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

Aleksey Yu. Abramov, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Guzal R. Abuzarova, Assoc. Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Boris Ya. Alekseev, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Larisa A. Balykova, Prof., Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Medicine), Saransk, Russia
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 31.08.2018
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 31.08.2018
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.
Точка зрения редакции может
не совпадать с мнением авторов



Оригинальные статьи

Эндокринология

- Распространенность эндемического зоба и йододефицита
в популяции мальчиков в возрасте 11–13 лет в различных эколого-
географических зонах Республики Дагестан
К.Г.Камалов, Э.М.Солтаханов, Г.А.Газимагомедов 10

Радиационная медицина

- Трехмерная конформная рентгенотерапия при остеоартрите
коленного сустава: радиобиологические предпосылки,
анализ дозного распределения
М.В.Макарова, М.Ю.Вальков, Д.Ю.Третьяков 20

Фармакология, клиническая фармакология

- Изменения субклеточного распределения активности
лизосомальных цистеиновых протеиназ паренхиматозных органов
крыс под действием модуляторов синтеза оксида азота
М.А.Фомина, А.А.Терентьев 28

Обзоры

- Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете
С.П.Свиридова, О.В.Сомонова, Ш.Р.Кашия, О.А.Обухова, А.В.Сотников 40

- Анатомия сосудисто-нервного пучка и методы ее сохранения
при нервосберегающей простатэктомии
*Г.С.Геворгян, А.А.Костин, Н.В.Воробьев, К.М.Нюшко, А.Г.Мурадян, И.А.Тараки,
Ю.В.Самсонов* 53

- Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция
злокачественных новообразований молочной железы
Л.И.Москвичева 67

- Ингибиторы EGFR в лечении колоректального рака
М.В.Забелин, А.Д.Каприн, А.А.Костин, Е.В.Гамеева, С.Е.Варламова 77

Обмен опытом

- Эпидемиологические аспекты травмы мошонки и яичка в условиях
современного мегаполиса
С.К.Яровой, Р.А.Хромов, Ш.Л.Восканян 85

- Современные подходы к диагностике плацентарной
недостаточности по данным кардиотокографии
И.М.Ордянци, У.Т.Мехдиева, А.М.Савичева 96

- Метод оценки результатов приживаемости аутожирового
трансплантата после липофилинга у больных раком молочной
железы в процессе хирургической реабилитации
*А.Д.Зикиряходжаев, А.А.Калинина–Масри, Л.Е.Ротобельская, А.С.Сухотько,
Ф.Н.Усов, В.В.Ратушная, Н.В.Евтягина* 102

- Автоматизированная диагностика меланомы кожи на основе
математической модели искусственной сверточной нейронной сети
Д.А.Гаврилов, Э.И.Закиров, Е.В.Гамеева, В.Ю.Семенов, О.Ю.Александрова 110

- Психоземotionalный стресс у соматически отягощенных
пациентов онкохирургического профиля как один из факторов
послеоперационных осложнений
Ю.Д.Удалов, А.В.Гордиенко, А.С.Самойлов, М.В.Забелин, С.А.Бахарев 117

Клинические наблюдения

Стеноз позвоночного канала грудного отдела позвоночника
у пациента с аутосомно-доминантным остеопетрозом II типа
А.А.Вишневский 126

Повреждение верхней брыжеечной артерии при радикальной
нефрэктомии лапароскопическим доступом
*Е.А.Круглов, А.И.Наркевич, А.И.Бабич, Ю.А.Побединцева, В.А.Кудлачев,
Е.В.Филимонов, А.Н.Гончаров, В.М.Унгуриян* 136

Организация здравоохранения

Анализ структуры посещений пациентами врачей городской
поликлиники
З.Х.Агамов 142

Основные правовые риски при оказании платных медицинских услуг
государственным медицинским учреждением
Е.В.Песенникова, О.В.Гриднев, С.А.Коростелев 149

Original Articles

Endocrinology

- The prevalence of endemic goiter and iodine deficiency
in the population of boys aged 11–13 years in different ecogeographical
regions of the Republic of Dagestan
K.G.Kamalov, E.M.Soltakhanov, G.A.Gazimagomedov 10

Radiation Medicine

- Three-dimensional conformal radiation therapy for the osteoarthritis
of knee joint: the radiobiological background, dose distribution analysis
M.V.Makarova, M.Yu.Valkov, D.Yu.Tretjakov 20

Pharmacology, Clinical Pharmacology

- Changes in subcellular distribution of lysosomal cysteine proteinases
activity in parenchymatous organs of rats under the action of nitric oxide
synthesis modulators
M.A.Fomina, A.A.Terent'ev 28

Reviews

- The role of platelets in inflammation and immunity
S.P.Sviridova, O.V.Somonova, Sh.R.Kashiya, O.A.Obukhova, A.V.Sotnikov 40

- Anatomy of the neurovascular bundle and methods of its preservation
with nerve-sparing prostatectomy
*H.S.Gevorgyan, A.A.Kostin, N.V.Vorobyev, K.M.Nyushko, A.G.Muradyan, I.A.Taraki,
Y.V.Samsonov* 53

- High-intensity focused ultrasonic ablation of breast cancer
L.I.Moskvicheva 67

- EGFR inhibitors in the treatment of colorectal cancer
M.B.Zabelin, A.D.Kaprin, A.A.Kostin, E.V.Gameeva, S.E.Varlamova 77

Clinical and Laboratory Observations

- Epidemiological aspects of scrotal and testicle trauma
in modern metropolis
S.K.Yarovoy, R.A.Khromov, Sh.L.Voskanyan 85

- Modern approaches to the diagnosis of placental insufficiency according
to cardiotocography
I.M.Ordiyants, U.T.Mekhdieva, A.M.Savicheva 96

- A method for assessing the results of survival of an auto-fat graft after
lipofilling in patients with breast cancer during surgical rehabilitation
*A.D.Zikiryakhodzhayev, A.A.Kalinina–Masri, L.E.Rotobelskaya, A.S.Sukhotko,
F.N.Usov, V.V.Ratushnaya, N.V.Evtyagina* 102

- Automated skin melanoma diagnostics based on mathematical model of
artificial convolutional neural network
D.A.Gavrilov, E.I.Zakirov, E.V.Gameeva, V.Yu.Semenov, O.Yu.Aleksandrova 110

- Psychoemotional stress in somatically burdened oncological surgery
patients as one of the factors of postoperative complications
Yu.D.Udalov, A.V.Gordienko, A.S.Samoilov, M.V.Zabelin, S.A.Bakharev 117

Clinical Case Reports

Stenosis of the spinal canal of the thoracic spine in a patient
with autosomal dominant osteopetrosis type 2
A.A.Vishnevskiy..... 126

Superior mesenteric artery injury during laparoscopic radical
nephrectomy
*E.A.Kruglov, A.I.Narkevich, A.I.Babich, Y.A.Pobedintseva, V.A.Kudlachev,
E.V.Filimonov, A.N.Goncharov, V.M.Unguryan*..... 136

Health Organization

Analysis of the structure of patients visits to the city polyclinic
Z.Kh.Agamov 142

Main legal risks in provision of commercial medical services by state
medical institution
E.V.Pesennikova, O.V.Gridnev, S.A.Korostelev 149



РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОБА И ЙОДОДЕФИЦИТА В ПОПУЛЯЦИИ МАЛЬЧИКОВ В ВОЗРАСТЕ 11–13 ЛЕТ В РАЗЛИЧНЫХ ЭКОЛОГО-ГЕОГРАФИЧЕСКИХ ЗОНАХ РЕСПУБЛИКИ ДАГЕСТАН

К.Г.Камалов, Э.М.Солтаханов, Г.А.Газимагомедов

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», 367000, Российская Федерация, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1

Резюме

Цель исследования. Проведение сравнительного анализа и оценка динамики эндемического зоба и показателей йододефицита за период 2002–2013 гг. в популяции мальчиков Республики Дагестан в возрасте 11–13 лет, проживающих в различных эколого-географических зонах.

Пациенты и методы. Были обследованы 3457 мальчиков-подростков 11–13 лет, проживающих в различных эколого-географических зонах. Методами исследования были: определение суточной экскреции йода с мочой, пальпаторное и ультразвуковое обследование щитовидной железы.

Результаты. Выявлено, что в период профилактических мероприятий отмечалось улучшение йодной обеспеченности вне зависимости от области проживания. Однако на фоне профилактических мероприятий в равнинной зоне дефицит йода снижался неравномерно, а в некоторых произошло усугубление.

Закключение. Частота эндемического зоба и степень тяжести йододефицита у мальчиков в возрасте 11–13 лет в горных и предгорных эколого-географических зонах Республики Дагестан в целом сопоставима с показателями йододефицита и эндемического зоба в общей популяции Республики Дагестан. На равнинной эколого-географической зоне эндемический зоб у мальчиков 11–13 лет встречается реже, чем в общей популяции в этом регионе. Профилактические меры по борьбе с йододефицитом привели к снижению частоты эндемического зоба, но требуется постоянный мониторинг. В результате не выявлена корреляция между частотой эндемического зоба и тяжестью йододефицита.

Ключевые слова:

эндемический зоб, йододефицит, эколого-географическая зона, мальчики

Оформление ссылки для цитирования статьи

Камалов К.Г., Солтаханов Э.М., Газимагомедов Г.А. Распространенность эндемического зоба и йододефицита в популяции мальчиков в возрасте 11–13 лет в различных эколого-географических зонах Республики Дагестан. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(3): 10–19.
DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-1

Для корреспонденции

Камалов Камал Гаджиевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии
ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»
Адрес: 367000, Российская Федерация, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1
E-mail: Kamalovkam@mail.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность младшему научному сотруднику НИИ экологической медицины ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Магомедовой Исли Мурадхановне за помощь в коррекции текста и за техническую помощь в выполнении исследования.

Статья поступила 06.06.2018 г., принята к печати 31.08.2018 г.

THE PREVALENCE OF ENDEMIC GOITER AND IODINE DEFICIENCY IN THE POPULATION OF BOYS AGED 11–13 YEARS IN DIFFERENT ECOGEOGRAPHICAL REGIONS OF THE REPUBLIC OF DAGESTAN

K.G.Kamalov, E.M.Soltakhanov, G.A.Gazimagomedov

Dagestan State Medical University, 1 Lenina sq., Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000, Russian Federation

Abstract

Purpose. Conducting a comparative analysis and assessment of the dynamics of endemic goiter and iodine deficiency in the population of boys of the Republic of Dagestan at the age of 11–13 years for the period 2002–2013, living in different ecological and geographical zones.

Patients and methods. 3457 adolescent boys 11–13 years old, living in different ecological and geographical zones, were surveyed. Methods of investigation were: determination of daily excretion of iodine in urine, palpation and ultrasound examination of the thyroid gland.

Results. It was revealed that during the period of preventive measures there was an improvement in iodine supply regardless of the area of residence. However, against the background of preventive measures in the lowland zone, iodine deficiency decreased not evenly, and in some cases the aggravation occurred.

Conclusion. The incidence of endemic goiter and the severity of iodine deficiency in boys aged 11–13 years in the mountain and foothill ecology and geographical zones of the Republic of Dagestan are generally comparable to those of iodine deficiency and endemic goiter in the general population of the Republic of Dagestan. On a flat ecogeographical zone, endemic goiter in boys 11–13 years is less common than in the general population in this region. Preventive measures to combat iodine deficiency have led to a decrease in the frequency of endemic goiter, but constant monitoring is required. As a result, there was no correlation between the incidence of endemic goiter and the severity of iodine deficiency.

Keywords:

endemic goiter, iodine deficiency, ecological and geographical zone, boys

For citation

Kamalov K.G., Soltakhanov E.M., Gazimagomedov G.A. The prevalence of endemic goiter and iodine deficiency in the population of boys aged 11–13 years in different ecogeographical regions of the Republic of Dagestan. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(3): 10–19. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-1

For correspondence

Kamal G. Kamalov, MD, PhD, associate professor, head of the department of endocrinology, Dagestan State Medical University
Address: 1 Lenina sq., Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000, Russian Federation
E-mail: Kamalovkam@mail.ru

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Acknowledgement. The authors are sincerely grateful to Magomedova Isli Muradkhanovna, Junior Researcher of the Research Institute of Environmental Medicine of the FSBEU HO "Dagestan State Medical University" for help in correcting the text and for technical assistance in carrying out the research.

The article was received 06.06.2018, accepted for publication 31.08.2018

Йодный дефицит остается серьезной проблемой, несмотря на крупные национальные и международные усилия – повсеместное применение добровольного и обязательного увеличения йодирования продуктов. Во многих странах йодный дефицит уже ликвидирован, но, как свидетельствуют последние эпидемиологические данные, он еще присутствует не только в развивающихся, но и в некоторых промышленно развитых странах мира [1–8]. В число государств, в которых йодный дефицит еще не ликвидирован, входит и Российская Федерация [9–15]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет йододефицитные заболевания как патологические состояния, развивающиеся в результате дефицита йода в питании, которые могут быть предотвращены при адекватном потреблении йода [16–19]. Спектр йододефицитных состояний достаточно обширен: от когнитивных расстройств до серьезных репродуктивных нарушений и специфических заболеваний щитовидной железы [15, 20–28].

Республика Дагестан – самый южный регион России, регион природного йодного дефицита. Колебания йодурии здесь достаточно вариabельны, как показали проведенные исследования, в городах частота эндемического зоба составила 21,7%, а медиана йодурии – 46,8 мкг/л [29]. В приморских районах республики частота эндемического зоба – 19,6%, а медиана йодурии – 56,2 мкг/л. В сельской местности на равнинной эколого-географической зоне частота эндемического зоба составила 28,1%, а медиана йодурии – 49,6 мкг/л; в предгорной эколого-географической зоне частота эндемического зоба – 28,2%, а йодурия – 49,1 мкг/л; в горной эколого-географической зоне частота эндемического зоба составила 37,1%, а йодурия – 40,1 мкг/л. Как видно, в общей популяции и мальчиков, и девочек допубертатного и пубертатного возраста медиана йодурии была в диапазоне умеренного йододефицита, а частота зоба – среднетяжелой степени [30]. Специфика региона – Республики Дагестан состоит в том, что в республике существуют три эколого-географических зоны: горная, предгорная и равнинная, которые характеризуются различной степенью йододефицита и разной частотой эндемического зоба.

Цель работы – провести сравнительный анализ и оценить динамику эндемического зоба, показателей йододефицита в популяции мальчиков в возрасте 11–13 лет за период 2002–2013 гг. в различных эколого-географических зонах Республики Дагестан.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период 2002–2013 гг. проводились экспедиционные поездки (сотрудниками Республиканского

эндокринологического центра и кафедры эндокринологии ДГМУ) для оценки степени йододефицита в трех эколого-географических зонах Республики Дагестан.

Всего было обследовано за этот период 3457 мальчиков 11–13 лет: на равнинной части (11 районов) эколого-географической зоны 978 человек, из них в возрасте 11 лет – 577, 12 – 195, 13 – 206. В горной части (17 районов) обследованных было 1873 человека: в возрасте 11 лет – 1616, 12 – 200, 13 – 57 человек. В предгорной части эколого-географической зоны (8 районов) обследованы 606 мальчиков: 11-летних – 482, 12-летних – 61; 13-летних – 63. Ренальная экскреция йода с мочой исследовалась цезий-арсеновым способом на проточном спектрометре с микропроцессором (System – 103, CibeCorming, England) [9, 19].

Критериями тяжести йододефицита служили рекомендации ICCID, Детского фонда ООН, ВОЗ [11, 19, 28]:

- тяжелый йододефицит – при медиане экскреции йода с мочой <20 мкг/л;
- умеренный йододефицит – при медиане экскреции йода с мочой от 20 до 49 мкг/л;
- легкий йододефицит – при медиане экскреции йода с мочой от 50 до 99 мкг/л;
- адекватная йодная обеспеченность – при медиане экскреции йода с мочой >99 мкг/л.

Степени увеличения зоба оценивали в соответствии с общепринятой классификацией ВОЗ (1999).

Статистическая обработка полученного в результате эпидемиологических обследований материала проводилась с использованием количественных признаков, вычислялись средние значения, стандартная ошибка средних, среднеквадратические отклонения и коэффициенты вариации. Проверка распределенных вариационных рядов проводилась по показателям асимметрии и эксцесса. Равенство дисперсий – по критерию Фишера. Так как во многих случаях распределения показателей отличаются от нормального, вычисляли минимальные и максимальные значения с определением медианы (Me).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью MS Visual FoxPro 9.0, MS Excel BioStat 4.03.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На рисунке 1 и в таблице 1 видно, что на равнинной части эколого-географической зоны хронический йододефицит был легкой или умеренной тяжести: йодурия колебалась от 21,2 до 68,5 мкг/л. Причем в трех районах Республики Дагестан йододефицит

был с тенденцией к тяжелой степени (Хасавюртовский, Кизилюртовский и Карабудахкентский районы). В Хасавюртовском районе медиана йодурии составила 16,4–20,5 мкг/л, Кизилюртовском – 21,2–56,7 мкг/л, Карабудахкентском – 24,7–52,2 мкг/л. Частота случаев выявления эндемического зоба на

равнинной эколого-географической зоне составила от 4,3% до 29,5%, т.е. умеренной или легкой степени тяжести, причем не было выявлено каких-либо тесных корреляционных связей между частотой эндемического зоба и степенью тяжести йододефицита ($R = 0,2$).

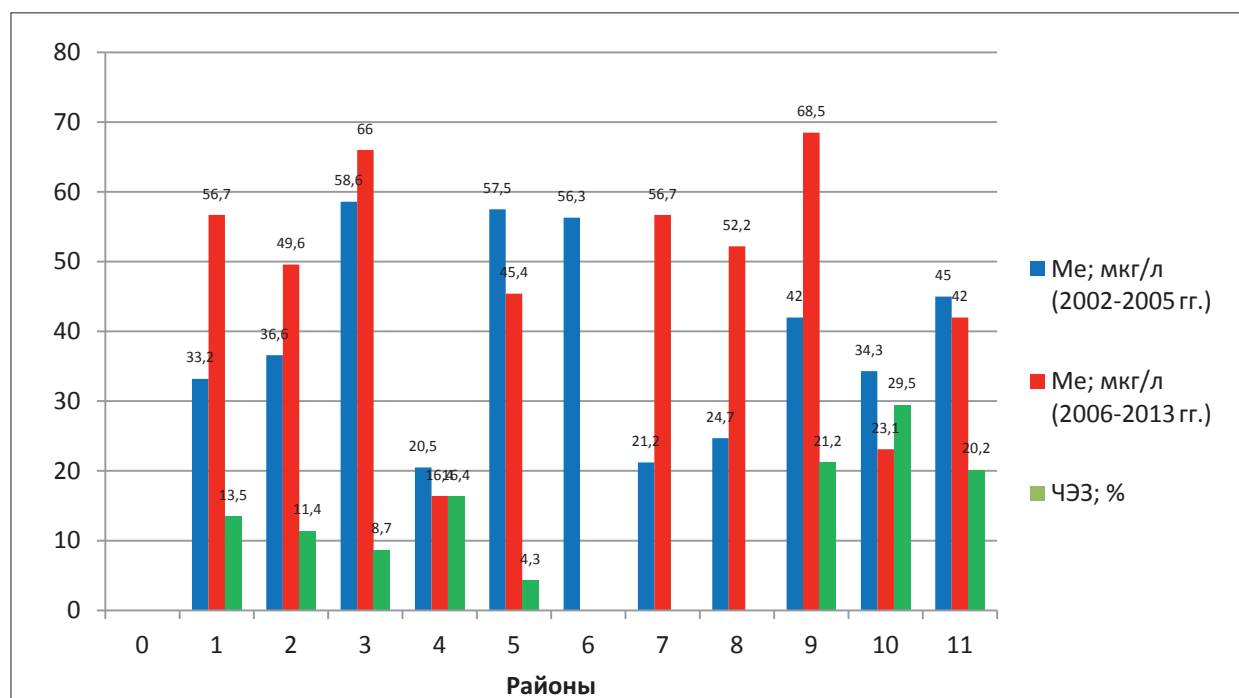


Рис. 1. Показатели медианы йодурии (Me; мкг/л) (синий цвет – 2002–2005 гг., красный цвет – 2006–2013 гг.) и частота эндемического зоба (%) (зеленый – 2002–2013 гг.) на равнинной части эколого-географической зоны Республики Дагестан ($n = 978$).

Fig. 1. Indicators of the median ioduria (Me; mcg/l) (blue 2002–2005, red – 2006–2013) and the frequency of endemic goiter (%) (green – 2002–2013) on the plain ecology and geographic area of the Republic of Dagestan ($n = 978$).

Таблица 1. Показатели медианы йодурии на равнинной части эколого-географической зоны Республики Дагестан по годам			
Table 1. Indices of the median ioduria on the plain ecology and geographic zone of the Republic of Dagestan by years			
№	Район	Me, мкг/л	
		2002–2005	2006–2013
1	Бабаюртовский	Me = 33,2	Me = 56,7
2	Кизлярский	Me = 36,6	Me = 49,6
3	Тарумовский	Me = 58,6	Me = 66,0
4	Хасавюртовский	Me = 20,5	Me = 16,4
5	Ногайский	Me = 57,5	Me = 45,4
6	Кумторкалинский	Me = 56,3	–
7	Кизилюртовский	Me = 21,2	Me = 56,7
8	Карабудахкентский	Me = 24,7	Me = 52,2
9	Дербентский	Me = 42,0	Me = 68,5
10	Каякентский	Me = 34,3	Me = 23,1
11	Магарамкентский	Me = 45,0	Me = 42,0

В шести районах Республики Дагестан, после повторных экспедиций (через 1–3 года) после проведения профилактических мероприятий по йододефициту (прием йодосодержащих препаратов «Йодомарин» и «Йодобаланс»), наметилась положительная динамика: увеличение экскреции йода с мочой в Бабаюртовском, Кизлярском, Карабудахкентском, Тарумовском, Дербентском и Кизилюртовском районах. В четырех, напротив, – показатели медианы йодурии ухудшились – Хасавюртовском,

Ногайском, Каякентском и Магарамкентском районах. Таким образом, из 11 районов равнинной эколого-географической зоны Республики Дагестан только три района продемонстрировали значительную положительную динамику цифр йодурии, свидетельствующую об эффективности проводимых мер по борьбе с йододефицитом. Незначительные положительные тенденции отмечены в двух районах, в остальных шести районах не было зафиксировано каких-либо положительных сдвигов.

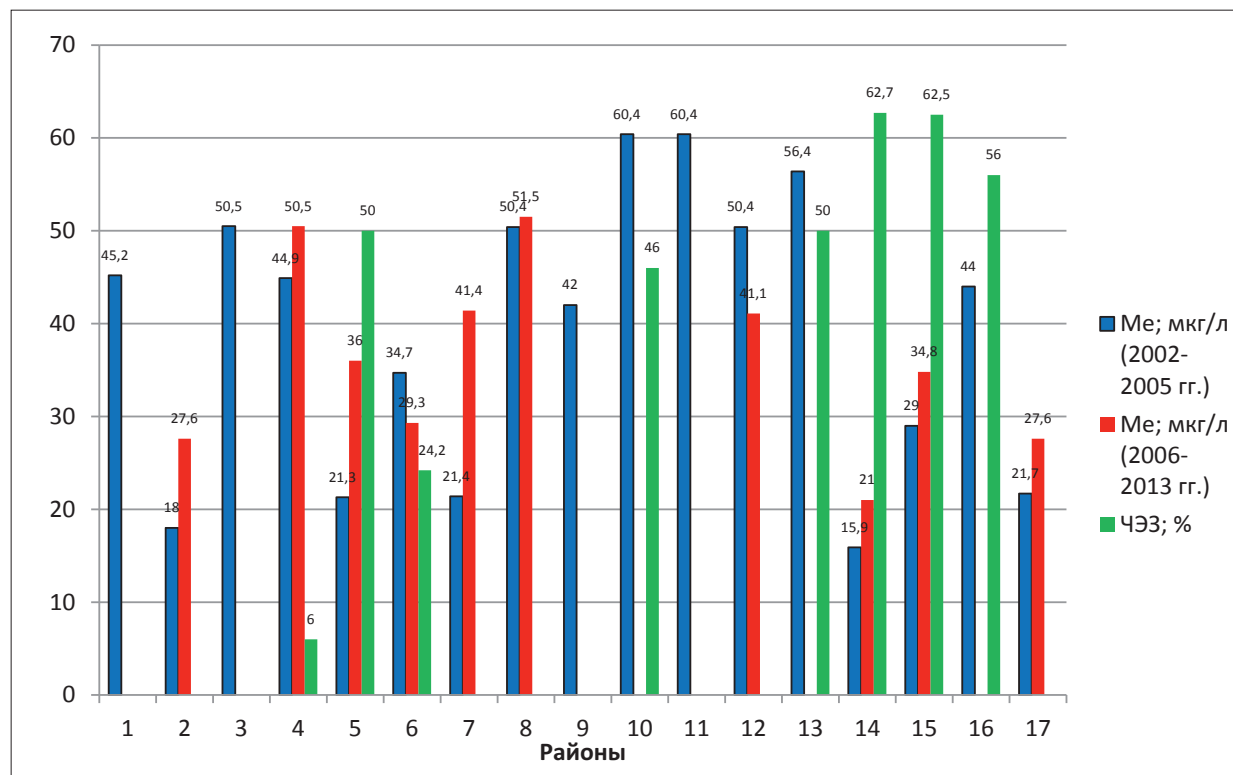


Рис. 2. Показатели медианы йодурии (мкг/л; Me) (синий цвет – 2002–2005 гг., красный цвет – 2006–2013 гг.) и частота эндемического зоба (%) (зеленый – 2002–2013) в горной эколого-географической зоне Республики Дагестан (n = 1873).

Fig. 2. Indicators of the median ioduria (Me; mcg/l) (blue – 2002–2005, red – 2006–2013) and the frequency of endemic goiter (%) (green – 2002–2013) in the mountain ecology and geographic area of the Republic of Dagestan (n = 1873).

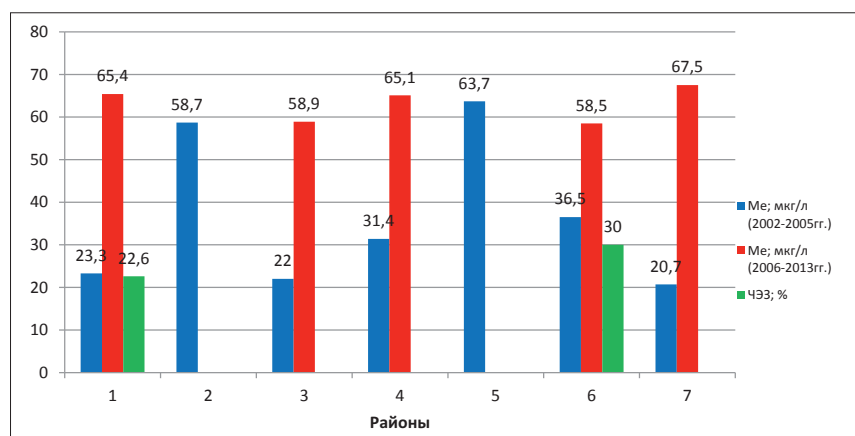


Рис. 3. Показатели медианы йодурии (Me; мкг/л) (синий цвет – 2002–2005 гг., красный цвет – 2006–2013 гг.) и частота эндемического зоба (ЧЭЗ; %) (зеленый – 2002–2013) в предгорной эколого-географической зоне Республики Дагестан (n = 606).

Fig. 3. Indicators of the median ioduria (Me; mcg/l) (blue – 2002–2005, red – 2006–2013) and the frequency of endemic goiter (%) (green – 2002–2013) in the foothill ecology and geographic area of the Republic of Dagestan (n = 606).

В горной эколого-географической зоне йододефицит уже характеризовался как умеренный, причем, если на равнинной эколого-географической зоне йододефицит был с тенденцией к тяжелой степени только в трех районах, то в горной эколого-географической зоне (рис. 2, табл. 2) тяжелый йододефицит был зарегистрирован в пяти районах Республики Дагестан, частота эндемического зоба была в диапазоне тяжелой эндемии: в Гумбетовском районе – 50%, в Цунтинском районе – 46%, в Кулинском районе – 50%, в Курахском районе – 62,7%, в Ахтынском районе – 62,7% и в Лакском районе – 56%. Отмечена слабая корреляционная связь между тяжестью йододефицита и частотой выявления зоба ($R = 0,4$). Из 17 районов эколого-географической зоны Республики Дагестан только в двух районах отмечена существенная положительная динамика цифр йодурии.

В шести районах она была незначительна, а в остальных девяти районах не было отмечено каких-либо положительных сдвигов.

В предгорной эколого-географической зоне, как видно на рисунке 3 и в таблице 3, в трех районах из семи цифры медианы йодурии были близки к диапазону, относящемуся к тяжелому йододефициту: Сергокалинский район – 22,0 мкг/л, Хивский район – 20,7 мкг/л, Буйнакский район – 23,3 мкг/л.

В остальных четырех районах йододефицит был умеренной степени: от 31,4 мкг/л до 65,4 мкг/л. Корреляционная связь между степенью тяжести йододефицита (йодурии) и частотой выявляемого зоба была слабой ($R = 0,2$). Из семи районов предгорной части эколого-географической зоны в пяти районах отмечена существенная положительная динамика медианы йодурии.

Таблица 2. Показатели медианы йодурии в горной эколого-географической зоне Республики Дагестан по годам
Table 2. Indicators of the median ioduria on the mountain ecology and geographic area of the Republic of Dagestan by years

№	Район	Ме, мкг/л	
		2002–2005	2006–2013
1	Акушинский	Ме = 45,2	–
2	Ахвахский	Ме = 18,0	Ме = 27,6
3	Агульский	Ме = 50,5	–
4	Ботлихский	Ме = 44,9	Ме = 50,5
5	Гергебельский	Ме = 21,3	Ме = 36,0
6	Гумбетовский	Ме = 34,7	Ме = 29,3
7	Гунибский	Ме = 21,4	Ме = 41,4
8	Левашинский	Ме = 50,4	Ме = 51,5
9	Шамилский	Ме = 42,0	–
10	Унцукульский	Ме = 60,4	–
11	Цунтинский	Ме = 60,4	–
12	Чародинский	Ме = 50,4	Ме = 41,1
13	Дахадаевский	Ме = 56,4	–
14	Кулинский	Ме = 15,8	Ме = 21,0
15	Курахский	Ме = 29,0	Ме = 34,8
16	Ахтынский	Ме = 44,0	–
17	Лакский	Ме = 21,7	Ме = 27,6

Таблица 3. Показатели медианы йодурии в предгорной эколого-географической зоне Республики Дагестан по годам
Table 3. Indicators of the median iodine on the foothill ecology and geographic area of the Republic of Dagestan by years

№	Район	Ме, мкг/л	
		2002–2005	2006–2013
1	Буйнакский	Ме = 23,3	Ме = 65,4
2	Казбековский	Ме = 58,7	–
3	Сергокалинский	Ме = 22,0	Ме = 58,8
4	Кайтагский	Ме = 31,4	Ме = 65,1
5	С.-Стальский	Ме = 63,7	–
6	Табасаранский	Ме = 36,5	Ме = 58,5
7	Хивский	Ме = 20,7	Ме = 67,5

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на проводимые меры по борьбе с эндемическим зобом и профилактике йододефицита, территория России по-прежнему находится в зоне хронического йододефицита [9, 11, 31]. Причем йододефицит встречается от его легкой степени в центральных районах РФ, а также в крупных мегаполисах, до средней тяжести в таких районах, как Тува, Урал и в том числе Северный Кавказ [9, 10, 31, 32, 33].

В Республике Дагестан в общей популяции детей и подростков, как показали эпидемиологические исследования, частота эндемического зоба в горных эколого-географических зонах составила 52,4%, а медиана йодурии – 27,0 мкг/л. На равнинной эколого-географической зоне эти цифры были следующими: эндемический зоб – 33%, медиана йодурии – 32,4 мкг/л. В предгорной эколого-географической зоне частота эндемического зоба составила 34,6%, а медиана йодурии – 32,4 мкг/л [32]. Несмотря на наметившиеся положительные тенденции в Республике Дагестан, на фоне проводящихся мер по профилактике йододефицитных заболеваний ситуация остается неблагоприятной [29, 30]. Так, если сравнивать частоту эндемического зоба и медиану йодурии среди мальчиков в возрасте 11–13 лет с общепопуляционными в Республике Дагестан, то в горной эколого-географической зоне эти цифры были близки: эндемический зоб – 54,2%, а медиана йодурии – 41,0 мкг/л. В предгорной эколого-географической зоне эндемический зоб выявлялся несколько реже – 26,3%, а медиана йодурии составляла 45,0 мкг/л. На равнинной эколого-географической зоне эндемический зоб был выявлен в 19,0% случаев, а медиана йодурии составила 55,4 мкг/л, что в 1,7 раза реже выявляемости эндемического зоба в общей популяции Республики Дагестан, а уровень медианы йодурии почти в 1,7 раза выше, чем в общей популяции детей и подростков в Республике Дагестан.

Таким образом, в 27% районов равнинной эколого-географической зоны йододефицит характеризовали как тяжелый. В остальных он был в диапазоне умеренно-легкой степени тяжести. Эндемический зоб в равнинной эколого-географической зоне в 1,7 раза реже выявлялся среди популяции мальчиков в возрасте 11–13 лет. В шести районах была отмечена положительная динамика – возрастание ре-нальной экскреции йода с мочой в результате профилактических мероприятий. В 29% районов горной эколого-географической зоны йододефицит был тяжелой степени, в остальных – умеренной степени

выраженности. Частота эндемического зоба была близка к общей популяции детей в Республике Дагестан – 54,2%. Таким образом, из 35 районов Республики Дагестан только 10 районов можно отнести к районам со значительной положительной динамикой по цифрам медианы йодурии. К ним относятся три района равнинной эколого-географической зоны: Бабаюртовский, Кизилюртовский и Дербентский; два района горной эколого-географической зоны: Гунибский и Гергебельский и пять районов предгорной эколого-географической зоны: Буйнакский, Сергокалинский, Кайтагский, Табасаранский, Хивский. Необходимо отметить, что в предгорной эколого-географической зоне в 43% районов йододефицит был тяжелой степени, а в остальных – умеренно-легкий. Распространенность эндемического зоба была ниже, чем в общей популяции – 26,3%. В пяти районах только наметилась положительная динамика медианы йодурии, что требует дальнейших энергичных мер по профилактике йододефицита. Учитывая, что йододефицит и связанные с ним заболевания щитовидной железы, наряду с другими экологическими факторами, можно рассматривать как маркер экологического состояния окружающей среды, Республику Дагестан можно отнести к экологически неблагоприятному региону РФ [29, 30, 32, 34].

ВЫВОДЫ

1. Частота эндемического зоба и степень тяжести йододефицита у мальчиков 11–13 лет в горных и предгорных эколого-географических зонах Республики Дагестан в целом сопоставима с показателями йододефицита и эндемического зоба в общей популяции Республики Дагестан.

2. Частота выявляемости эндемического зоба у мальчиков 11–13 лет, проживающих на равнинной эколого-географической зоне, на 14,3% меньше, чем в общей популяции детей этой же эколого-географической зоны Республики Дагестан.

3. В 10 районах из 35 в Республике Дагестан в ходе мониторинга йододефицита на фоне профилактических мер отмечена положительная динамика, что сохраняет актуальность мер по борьбе с йододефицитом в Республике Дагестан и даже требует их интенсификации.

4. Степень тяжести йододефицита и частота выявляемости эндемического зоба не коррелируют между собой на большей части эколого-географической зоны Республики Дагестан, что говорит о многофакторности генеза эндемического зоба.

Список литературы

1. Charlton K, Probst Y, Kiene G. Dietary iodine intake of the Australian Population after Introduction of a Mandatory Iodine Fortification Programme. *Nutrients*. 2016 Nov 4;8(11). pii: E701. DOI: 10.3390/nu8110701
2. Franzellini F, Lucchini L. The iodine prophylaxis: the experience in the Autonomous Province of Bolzano (South Tyrol). *Recenti Prog Med*. 2017 Feb;108(2):90-97. DOI: 10.1701/2636.27100
3. Hynes KL, Blizzard CL, Venn AJ, Dwyer T, Burgess JR. Persistent iodine deficiency in cohort of Tasmanian school children: associations with socio-economic status, geographical location and dietary factors. *Aust N Z J Public Health*. 2004 Oct;28(5):476-81
4. Maberly GF, Haxton DP, Vander Haar F. Iodine deficiency: consequences and progress toward elimination. *Food Nutr Bull*. 2003 Dec;24(4 Suppl):S91-8. DOI: 10.1177/15648265030244S205
5. Oberlin O, Plantin-Carrenard E, Rigal O, Wilkinson C. Goitre and iodine deficiency in Afghanistan: a case-control study. *Br J Nutr*. 2006 Jan;95(1):196-203.
6. Qian M, Wang D, Watkins WE, Gebiski V, Van Y, Li M. The effects of iodine on intelligence in children: a meta-analysis of studies conducted in China. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2005;14(1):32-42.
7. Santos JE, Freitas M, Fonseca CP, Castilho P, Carreira IM, Rombeau JL, Branco MC. Iodine deficiency a persisting problem: assessment of iodine nutrition and evaluation of thyroid nodular pathology in Portugal. *J Endocrinol Invest*. 2017 Feb;40(2):185-191. DOI: 10.1007/s40618-016-0545-2
8. Vanderpump MP. Epidemiology of iodine deficiency. *Minerva Med*. 2017 Apr;108(2):116-123. DOI: 10.23736/S0026-4806.16.04918-1.
9. Дедов И.И., Шарапова О.В., Корсунский А.А., Петеркова В.А. Йододефицитные заболевания у детей в Российской Федерации. М., 2003, 223 с.
10. Дора С.В., Красильникова Е.И., Волкова А.Р., Кравцова В.Д., Шляхто Е.В. Результаты эпидемиологического исследования по оценке йодного обеспечения Санкт-Петербурга. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2011;7(3):37-41.
11. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятий решений. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М., 2012. С. 67-69.
12. Платонова Н.М. Йододефицитные заболевания (профилактика, диагностика, лечение и мониторинг). Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2010.
13. Платонова Н.М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015;11(1):12-21. DOI: 10.14341/ket2015112-21
14. Платонова Н.М., Трошина Е.А. Йодный дефицит: решение проблемы в мире и России (25-летний опыт). *Consilium Medicum*. 2015;17(4):44-50.
15. Трошина Е.А., Соловьева С.И., Платонова Н.М., Абдулхабирова Ф.М. Интеллектуальное развитие школьников с диффузным клиническим эутиреоидным зобом в регионах с различным йодным обеспечением. Педиатрическая фармакология. 2009;6(2):43-8.
16. Andersson M, De Benoist B, Delange F, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: Conclusions and recommendations of the technical consultation. *Public Health Nutr*. 2007 Dec;10(12A):1606-11. DOI: 10.1017/S1368980007361004.
17. Bougma K, Aboud FE, Harding KB, Marquis GS. Iodine and mental development of children 5 years old and under: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2013 Apr 22;5(4):1384-416. DOI: 10.3390/nu5041384
18. Brough L, Thomson BH, Skeaff SA. Revisiting the Iodine Global Network's definition of iodine status by country. *Br J Nutr*. 2016 Jan 28;115(2):374-6. DOI: 10.1017/S0007114515004389
19. WHO; Unicef; ICCID. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination Geneva. WHO/Euro/NUT: 2001. p 1-230.
20. Буканова СВ. Тиреоидный статус и функциональное состояние репродуктивной системы у детей и подростков, проживающих в условиях промышленного мегаполиса с умеренно-легким дефицитом йода. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004, 23 с.
21. Гурська В.А. Частота нарушений пубертатного периода и их терапия у юношей из йододефицитной области. Проблемы эндокринной патологии. 2004;3:60-7.
22. Загарских Е.Ю. Задержка биологического возраста у девочек с диффузным нетоксическим зобом. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2004, 22 с.
23. Пятибратова Е.В. Особенности женской репродуктивной системы при диффузных формах эндемического зоба. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2003, 25 с.
24. Ящук А.Г., Иванова К.Н. Факторы образа жизни, влияющие на репродуктивное здоровье современных девочек-подростков в йододефицитном регионе Республики Башкортостан. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014;5:10-6.
25. Ящук А.Г., Иванова К.Н. Особенности формирования репродуктивной системы девочек-подростков с йододефицитным состоянием. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014;6:50-8.
26. Choudhury N, Gorman KS. Subclinical prenatal iodine deficiency negatively affects infant development in Northern China. *J Nutr*. 2003 Oct;133(10):3162-5. DOI: 10.1093/jn/133.10.3162
27. Fenzi GF, Giusti LF, Aghini-Lombardi F, Bartalena L, Marcocci C, Santini F, et al. Neuropsychological assessment in schoolchildren from an area of moderate iodine deficiency. *J Endocrinol Invest*. 1990 May;13(5):427-31. DOI: 10.1007/BF03350696
28. WHO; Unicef; ICCID. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. 3rd ed Geneva: WHO, 2007, p. 2-10.
29. Абусев С.А., Хачиров Д.Г., Асельдерова З.М. и др. Дефицит йода и эндемический зоб в Республике Дагестан. I Всероссийская научно-практическая конференция. Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы. 2000. 5 с.

30. Алиметова К.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика и профилактика эндемического зоба и йододефицитных состояний в Республике Дагестан. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2017, 23 с.
31. Шарапова О.В., Дедов И.И., Корсунский А.А., Петеркова В.А., Иванов С.И., Щеплягина Л.А., и др. Йододефицитные заболевания у детей в Российской Федерации. Вопросы современной педиатрии. 2009;3(3):8-14.
32. Абусуев С.А., Алиметова К.А. Клинико-эпидемиологическая

характеристика йододефицитных состояний в Республике Дагестан. Материалы III Республиканской научно-практической конференции (часть I). 2014, с. 26-31.

33. Фадеев В.В. Йододефицитные и аутоиммунные заболевания щитовидной железы (эпидемиология, диагностика, лечение), 2005.
34. Istomin AV, Eliseva IuV, Sergeeva SV, Eliseev Iulu. Hygienic aspects iodine deficiency in children population of the Saratov region. Vopr Pitan. 2014;83(3):63-8.

References

1. Charlton K, Probst Y, Kiene G. Dietary iodine intake of the Australian Population after Introduction of a Mandatory Iodine Fortification Programme. *Nutrients*. 2016 Nov 4;8(11). pii: E701. DOI: 10.3390/nu8110701
2. Franzellini F, Lucchini L. The iodine prophylaxis: the experience in the Autonomous Province of Bolzano (South Tyrol). *Recenti Prog Med*. 2017 Feb;108(2):90-97. DOI: 10.1701/2636.27100
3. Hynes KL, Blizzard CL, Venn AJ, Dwyer T, Burgess JR. Persistent iodine deficiency in cohort of Tasmanian school children: associations with socio-economic status, geographical location and dietary factors. *Aust N Z J Public Health*. 2004 Oct;28(5):476-81
4. Maberly GF, Haxton DP, Vander Haar F. Iodine deficiency: consequences and progress toward elimination. *Food Nutr Bull*. 2003 Dec;24(4 Suppl):S91-8. DOI: 10.1177/15648265030244S205
5. Oberlin O, Plantin-Carrenard E, Rigal O, Wilkinson C. Goitre and iodine deficiency in Afghanistan: a case-control study. *Br J Nutr*. 2006 Jan;95(1):196-203.
6. Qian M, Wang D, Watkins WE, Gebiski V, Van Y, Li M. The effects of iodine on intelligence in children: a meta-analysis of studies conducted in China. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2005;14(1):32-42.
7. Santos JE, Freitas M, Fonseca CP, Castilho P, Carreira IM, Rombeau JL, Branco MC. Iodine deficiency a persisting problem: assessment of iodine nutrition and evaluation of thyroid nodular pathology in Portugal. *J Endocrinol Invest*. 2017 Feb;40(2):185-191. DOI: 10.1007/s40618-016-0545-2
8. Vanderpump MP. Epidemiology of iodine deficiency. *Minerva Med*. 2017 Apr;108(2):116-123. DOI: 10.23736/S0026-4806.16.04918-1.
9. Dedov II, Sharapova OV, Korsunskii AA, Peterkova VA. Iododefitsitnye zabolevaniya u detei v Rossiiskoi Federatsii [Iodine deficiency disorders in children in the Russian Federation]. Moscow, 2003, 223 p. (In Russian).
10. Dora SV, Krasilnikova EI, Volkova AR, Kravtsova VD, Shlyakhto EV. Iodine supplementation in Saint-Petersburg. Clinical and experimental thyroidology. 2011;7(3):37-41. (In Russian).
11. Iododefitsitnye zabolevaniya v Rossiiskoi Federatsii: vremya prinyatii reshenii [Iodine Deficiency Disorders in the Russian Federation: Time for Decision-Making]. Edited by. Dedov II, Mel'nichenko GA. Moscow, 2012. pp. 67-69. (In Russian).
12. Platonova NM. Iodine deficiency diseases (prevention, diagnosis, treatment and monitoring). Diss. Moscow, 2010. (In Russian).

13. Platonova NM. Iodine deficiency: current status. Clinical and experimental thyroidology. 2015;11(1):12-21. DOI: 10.14341/ket2015112-21 (In Russian).
14. Platonova NM, Troshina EA. Iodine deficiency: current status. *Consilium Medicum*. 2015;17(4):44-50. (In Russian).
15. Troshina YeA, Platonova NM, Soloviyeva SI, Abdulkhabirova FM. Intellectual development of the school students with diffuse clinically euthyroid goiter in the regions with different iodine occurrence. *Pediatric Pharmacology*. 2009;6(2):43-8. (In Russian).
16. Andersson M, De Benoist B, Delange F, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: Conclusions and recommendations of the technical consultation. *Public Health Nutr*. 2007 Dec;10(12A):1606-11. DOI: 10.1017/S1368980007361004.
17. Bougma K, Aboud FE, Harding KB, Marquis GS. Iodine and mental development of children 5 years old and under: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2013 Apr 22;5(4):1384-416. DOI: 10.3390/nu5041384
18. Brough L, Thomson BH, Skeaff SA. Revisiting the Iodine Global Network's definition of iodine status by country. *Br J Nutr*. 2016 Jan 28;115(2):374-6. DOI: 10.1017/S0007114515004389
19. WHO; Unicef; ICCID. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination Geneva. WHO/Euro/NUT: 2001. p 1-230.
20. Bukanova SV. Thyroid status and functional state of the reproductive system in children and adolescents living in an industrial megalopolis with a mildly mild iodine deficiency. Diss. 2004., Moscow, 23 p. (In Russian).
21. Gurs'ka V.A. Chastota narushenii pubertatnogo perioda i ikh terapiya u yunoshei iz iododefitsitnoi oblasti. Problemy endokrinnoi patologii. 2004;3:60-7. (In Russian).
22. Zagarskikh EYu. Biological age delay in girls with diffuse non-toxic goiter. Diss. Irkutsk, 2004, 22 p. (In Russian).
23. Pyatibratova EV. Osobennosti zhenskoi reproduktivnoi sistemy pri diffuznykh formakh endemicheskogo zoba. Diss. Smolensk, 2003, 25 p. (In Russian).
24. Yashchuk AO, Ivanova KN. Lifestyle factors affecting reproductive health in modern adolescent girls living in iodine deficient region of Bashkortostan Republic. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2014;5:10-6. (In Russian).

25. Yashchuk AG, Ivanova KN. Peculiarities of the reproductive system formation in iodine deficient adolescent girls. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2014;6:50-8. (In Russian).
26. Choudhury N, Gorman KS. Subclinical prenatal iodine deficiency negatively affects infant development in Northern China. *J Nutr*. 2003 Oct;133(10):3162-5. DOI: 10.1093/jn/133.10.3162
27. Fenzi GF, Giusti LF, Aghini-Lombardi F, Bartalena L, Marcocci C, Santini F, et al. Neuropsychological assessment in schoolchildren from an area of moderate iodine deficiency. *J Endocrinol Invest*. 1990 May;13(5):427-31. DOI: 10.1007/BF03350696
28. WHO; Unicef; ICCID. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. 3rd ed Geneva: WHO, 2007: p 2-10.
29. Abusuev SA, Khachirov DG, Asel'derova ZM, et al. Iodine deficiency and endemic goiter in the Republic of Dagestan. I - All-Russian Scientific and Practical Conference. Topical problems of thyroid gland diseases. 2000, 5 p. (In Russian).
30. Alimetova KA. Clinical and epidemiological characteristics and prevention of endemic goiter and iodine deficiency in the Republic of Dagestan. Diss. Moscow, 2017. p. 23. (In Russian).
31. Sharapova OV, Dedov II, Korsunskiy AA, Peterkova VA, Ivanov SI, Shcheplyagina LA, et al. Iodine deficiency disorders in children in the Russian Federation. *Current Pediatrics*. 2004;3(3):8-14. (In Russian).
32. Abusuev SA, Alimetova KA. Clinical and epidemiological characteristics of iodine deficiency in the Republic of Dagestan. Materials of the III Republican Scientific and Practical Conference (Part I). 2014, pp. 26-31. (In Russian).
33. Fadeev VV. Iododefitsitnye i autoimunnnye zabolevaniya shchitovidnoi zhelezy (epidemiologia, diagnostika, lechenie), 2005.
34. Istomin AV, Eliseva IuV, Sergeeva SV, Eliseev Iulu. Hygienic aspects iodine deficiency in children population of the Saratov region. *Vopr Pitan*. 2014;83(3):63-8.

Информация об авторах:

Камалов Камал Гаджиевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет». Адрес: 367000, Российская Федерация, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, 1

Солтаханов Эльдар Магомедрашидович, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»
Газимагомедов Гасан Алиевич, д.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»

Information about authors:

Kamal G. Kamalov, MD, PhD, associate professor, head of the department of endocrinology, Dagestan State Medical University
Eldar M. Soltakhanov, MD, PhD, associate professor, head of the department of endocrinology, Dagestan State Medical University
Gasan A. Gazimagomedov, MD, PhD, DSc, associate professor of the department of urology, Dagestan State Medical University



ТРЕХМЕРНАЯ КОНФОРМНАЯ РЕНТГЕНОТЕРАПИЯ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ КОЛЕННОГО СУСТАВА: РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ, АНАЛИЗ ДОЗНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ

М.В.Макарова¹, М.Ю.Вальков^{1,2}, Д.Ю.Третьяков²

1. ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, 163000, Российская Федерация, г. Архангельск, пр-т Троицкий, д. 51
2. ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», 163045, Российская Федерация, г. Архангельск, пр. Обводного канала, д. 145, корп. 1

Резюме

Остеoarтрит (ОА) – наиболее частая патология суставов из всех заболеваний ревматологического профиля. Стандартное медикаментозное лечение не всегда позволяет купировать болевой синдром. К альтернативным методам лечения болевого синдрома при ОА можно отнести ортовольтовую рентгенотерапию (ОВРТ), применяемую с 1970-х годов. При ОВРТ максимальная доза приходится на кожу. На основе современных методов диагностики, при выборе соответствующей энергии излучения можно уменьшить объемы облучения коленного сустава.

Цель исследования. Изложить методику планирования облучения пациентов с гонартрозом и сравнить ее по дозиметрическим критериям с ОВРТ.

Материалы и методы. Сравнение планов распределения дозы ортовольтового пучка проводили по двухмерному аксиальному плану в области изоцентра для энергии 200 кВ с двух тангенциальных полей и мегавольтового пучка энергией 6 МэВ для трехмерной конформной методики облучения с использованием 3- и 6-польной изоцентрических методик облучения. Для описания объемов облучения применяли CTV (clinical target volume) и PTV (planning target volume). Для оценки объемного распределения дозы оконтуривали отдельно кости, образующие коленный сустав. Отступ на PTV – 3 мм.

Результаты. Применение 6-польной методики позволяет достигнуть распределения 95% дозы на 93% объема, а 90% планируемой дозы 45 сГр покрывает 97% объема PTV. Средняя доза на кожу и сосудисто-нервный пучок на курс – 150 и 240 сГр соответственно. Средняя доза облучения за курс в критических анатомических областях составляет 280 сГр и 150 сГр. При непрямом сравнении планов ОВРТ и 3D-конформной лучевой терапии при распределении дозы ортовольтового пучка в аксиальной плоскости в сравнении с дозными распределениями для конформных методик облучения можно считать, что покрытие мишени для сравниваемых методик аналогично.

Заключение. Методика трехмерного конформного облучения коленного сустава при ОА с прогрессирующим болевым синдромом может потенциально привести к увеличению противоболевого эффекта за счет большего покрытия дозой костных элементов сустава, являющихся потенциальным источником боли. Трехмерная конформная радиотерапия мегавольтным пучком позволяет в 2,5 раза уменьшить лучевую нагрузку на кожу, что может снизить частоту отсроченных неблагоприятных эффектов.

Ключевые слова:

остеоартрит, коленный сустав, ортовольтовая рентгенотерапия, конформная лучевая терапия

Оформление ссылки для цитирования статьи

Макарова М.В., Вальков М.Ю., Третьяков Д.Ю. Трехмерная конформная рентгенотерапия при остеоартрите коленного сустава: радиобиологические предпосылки, анализ дозного распределения. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(3): 20-27. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-2

Для корреспонденции

Макарова Мария Васильевна, к.м.н., ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 163000, Российская Федерация, г. Архангельск, ул. Гайдара, д. 3
E-mail: mtim10@gmail.com
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9144-3901>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 06.04.2018 г., принята к печати 31.08.2018 г.

THREE-DIMENSIONAL CONFORMAL RADIATION THERAPY FOR THE OSTEOARTHRITIS OF KNEE JOINT: THE RADIOBIOLOGICAL BACKGROUND, DOSE DISTRIBUTION ANALYSIS

M.V.Makarova¹, M.Yu.Valkov^{1,2}, D.Yu.Tretjakov²

1. Northern State Medical University, 51 Troitsky ave., Arkhangelsk, 163000, Russian Federation

2. Arkhangelsk Regional Oncological Center, 145/1 Obvodnyi ch., Arkhangelsk, 163045, Russian Federation

Abstract

Osteoarthritis (OA) is the most frequent rheumatological pathology of the joints. Standard medical treatment does not always allow to stop the pain syndrome. The alternative method of pain treatment caused by OA is orthovoltage X-ray therapy (OVRT). It was used from 1970. The maximum dose by OVRT lies on the skin surface. Based on the modern methods of diagnosis, choosing the appropriate radiation energy, it is possible to reduce the amount of irradiation of the knee joint.

The purpose. Is to present the technique of radiation planning in patients with gonarthrosis and compare it with OVRT by dosimetry criteria.

Materials and methods. Comparison of dose distribution plans of the orthovoltage beam was carried out according to the two-dimensional axial plan in the area of the isocenter for the energy of 200 kV from two tangential fields and a megavoltage energy beam of 6 MeV for a three-dimensional conformal radiation therapy using 3- and 6-fields isocentric irradiation techniques. To describe amounts of radiation were applied to the CTV (clinical target volume) and PTV (planning target volume). To estimate the volume distribution of the dose, bones forming the knee joint were contoured separately. The indent on the PTV was 3 mm.

Results. The application of the 6-fields technique allows achieving 95% dose distribution at 93% of the volume, and 90% of the planned dose of 45 SGR covers 97% of the PTV. The average dose on the skin and the neurovascular bundle are of 150 and 240 cGy, respectively. The average radiation dose per course in critical anatomical areas is 280 cGy and 150 cGy. It can be considered that the target coverage for the compared methods is similar as for OVRT, and for 3D conformal radiation therapy plans for dose distribution of the orthogonal beam in the axial plane in comparison with dose distributions for conformal radiation techniques.

Conclusion. The technique of three-dimensional conformal radiation therapy of the knee joint in OA with progressive pain syndrome can potentially lead to an increase in the analgesic effect due to greater coverage with a dose of bone elements of the joint, which are a potential source of pain. Three-dimensional conformal radiotherapy megavoltage beam allows reducing the radiation load on the skin in 2.5 times, which can reduce the frequency of delayed adverse effects.

Keywords:

osteoarthritis, knee joint, orthovoltage X-ray therapy, 3D conformal radiation therapy

For citation

Makarova M.V., Valkov M.Yu., Tretjakov D.Yu. Three-dimensional conformal radiation therapy for the osteoarthritis of knee joint: the radiobiological background, dose distribution analysis. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(3): 20-27. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-2

For correspondence

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

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 06.04.2018, accepted for publication 31.08.2018

Остеоартрит (ОА) – наиболее частая патология суставов из всех заболеваний ревматологического профиля. Доля гонартрозов составляет 70–80% всех случаев ОА, а традиционные методы лечения (нестероидные противовоспалительные препараты, структурно-модифицирующие средства в сочетании с ибупрофеном) не всегда оказывают необходимый анальгезирующий эффект, сопровождаясь рядом осложнений [1].

К альтернативным или, скорее, дополнительным методам лечения болевого синдрома дегенеративно-воспалительных заболеваний суставов можно отнести лучевую терапию (ЛТ). В СССР/России для лечения больных, как правило, старше 40 лет, традиционно используют ортовольтовую рентгенотерапию (ОВРТ), ее клиническая эффективность была показана во многих исследованиях, главным образом ретроспективного характера [2–6].

Подходы к рентгенотерапии по поводу ОА основываются на разработках А.Н.Кишковского и соавт., предложенных в конце 70-х годов прошлого века [7]. При классической ОВРТ ориентиром для облучения служит суставная щель тиббио-фemorально-го сочленения, определяемая по рентгенограмме в боковой проекции. Доза облучения рассчитывается на глубину 3 см, чего явно недостаточно для классического планирования облучения по изоцентру, учитывая среднюю толщину нижней конечности в области коленного сустава 8–10 см. Площадь облучения при этой методике с медиального и латерального полей составляет 6 × 8 см или 8 × 10 см. Условия облучения: расстояние источник-кожа (РИК) 75 см, расстояние источник-центр (РИЦ) 78 см, разовая очаговая доза (РОД) 3–5 сГр, суммарная очаговая доза (СОД) 20–40 сГр за 6–8 фракций. Интервал между сеансами облучения 48 ч [8]. Позднее в методическом пособии для врачей от 1999 г. были предложены такие же условия облучения [9].

В литературе указано, что ЛТ по поводу ОА безопасна, не вызывает необратимых функциональных и морфологических изменений в суставе [7, 10]. Однако исследования последних лет показали, что лучевое воздействие в разовых дозах менее 1 Гр может сопровождаться усилением биологических эффектов [11, 12]. Кроме того, объем облучения области патологических изменений в суставе, вызывающих болевой синдром, при ОВРТ не конформен, что приводит к облучению рядом расположенных нормальных тканей вокруг сустава. Наконец, энергия излучения при ОВРТ не превышает 250 кВ, в связи с чем возрастает лучевая нагрузка на кожу.

Согласно рекомендациям Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям (МКРЕ), медицинское облучение пациентов

источниками внешнего облучения обычно осуществляется в ограниченном объеме тканей тела пациента, при минимально возможном воздействии на нормальные ткани, попадающие в облучаемую область. В таких ситуациях следует принимать меры предосторожности, предотвращающие нежелательные тканевые реакции [13]. Это предопределяет необходимость уменьшения объемов облучения коленного сустава, что возможно на основе современных методов диагностики, а также при выборе соответствующей (большей) энергии излучения [14].

Таким образом, очевидно, что методики облучения ОА с помощью ОВРТ несовершенны по сравнению с таковой при облучении по поводу злокачественных опухолей, даже если планируемая суммарная доза невелика.

Цель настоящего исследования – изложить методику планирования облучения пациентов с гонартрозом и представить сравнение этой методики с ОВРТ по дозиметрическим критериям.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методика облучения

Сравнение проводили для распределения дозы: ортовольтового пучка (рентгенотерапевтический аппарат Xstrahl-200) по двумерному аксиальному плану в области изоцентра при физико-технических условиях 200 кВ, 15 мА, СПО 1 мм меди (фильтр №8) с двух тангенциальных полей со стандартным размером поля 10 × 10 см;

мегавольтового пучка (линейный ускоритель ELECTA SYNERGY) энергией 6 МэВ для трехмерной конформной методики облучения с использованием 3- и 6-польной изоцентрических методик облучения.

Топометрию проводили на специализированном компьютерном томографе с применением тонких срезов (1,25–2,5 мм). Пациента укладывали на спину при небольшом угле сгибания в коленном суставе до 5° с фиксацией в вакуумном матрасе.

Выбор и формирование облучаемого объема – оконтуривание CTV (clinical target volume – клинический объем мишени) и PTV (planning target volume – планируемый лечебный объем).

Рекомендации МКРЕ (доклад 50) рассчитаны на применение при облучении злокачественных опухолей. В случае лучевого лечения ОА неприменима концепция GTV (gross tumor volume – видимый опухолевый объем), поэтому для описания объемов облучения применяли только CTV и PTV.

Для детальной оценки объемного распределения дозы оконтуривали отдельно кости, образующие

коленный сустав: 1) дистальный метаэпифиз бедра, 2) проксимальный метаэпифиз большеберцовой кости, 3) надколенник, 4) суставную полость тибео-фemorального сочленения (мениски, крестообразные связки, суставные хрящи бедра и большеберцовой кости, синовиальная оболочка), 5) суставную щель пателло-фemorального сочленения (задняя поверхность надколенника, хрящ надколенника, синовиальная оболочка), 6) подколенную анатомическую область, ограниченную сверху сухожилиями двуглавой мышцы бедра (снаружи) и полуперепончатой и полусухожильной мышцами (изнутри), снизу ее ограничивают головкой икроножной мышцы с содержащимися в ней подколенными сосудами с их ветвями. В клинический объем облучения включали анатомические зоны, которые могут быть вовлечены в воспалительный процесс – оконтуренные зоны 1–5. Зону 6 определили, как область риска. Отступ на PTV определили в 3 мм.

Сравнение планов ортовольтного и трехмерного конформного облучения проводили по количественным и качественным признакам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Аранжировка полей при использовании методик трехмерного конформного облучения представлена на рисунке 1.

Планирование трехмерной конформной ЛТ делает возможной оценку распределения дозы в объеме. Распределения дозы в трех проекциях для этого вида ЛТ представлены на рисунке 2.

Плоскостные (аксиальная плоскость) распределения дозы для ОВРТ представлены на рисунке 3.

На рисунке 4 представлены гистограммы дозы-объема для 3- и 6-польной методик трехмерного конформного облучения. Планирование ортовольтной терапии не подразумевает расчета объемного распределения дозы.

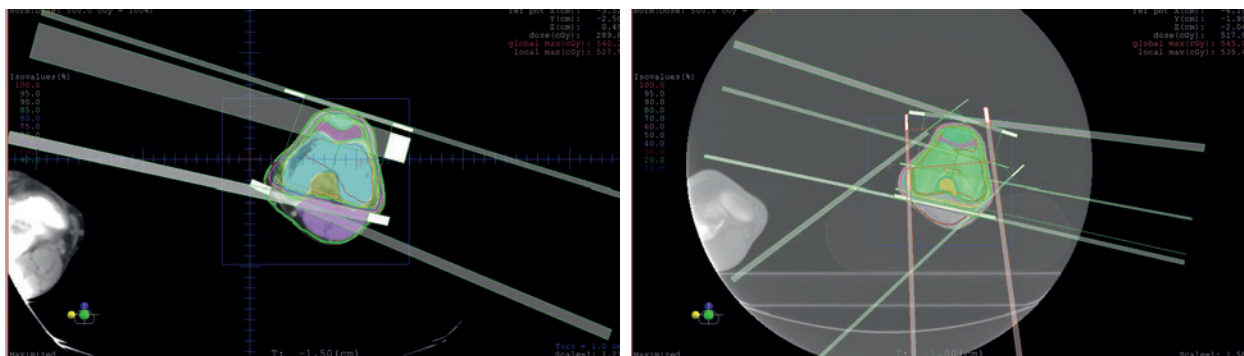


Рис. 1. Расположение полей при трехпольном и шестипольном трехмерном конформном облучении.

Fig. 1. The arrangement of fields in three-field and six-field three-dimensional conformal irradiation.

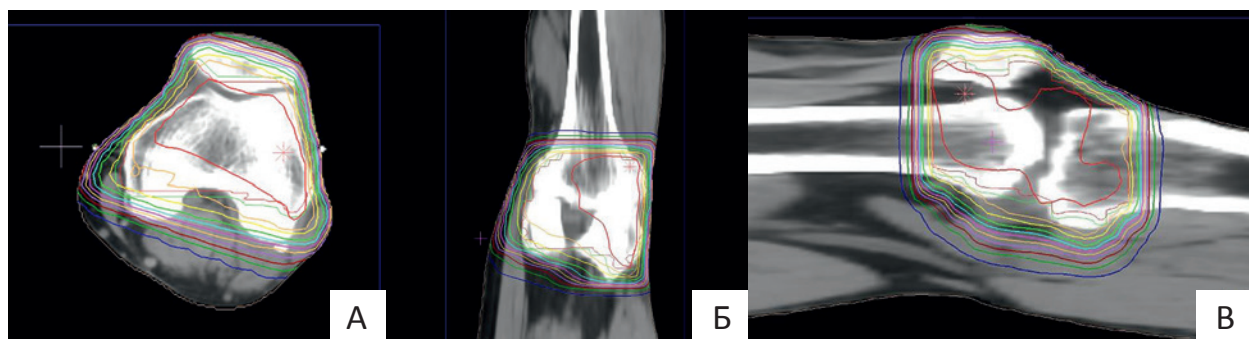


Рис. 2. Распределение дозы мегавольтного пучка при планировании лучевой терапии по поводу гонартрита.

А) Аксиальная плоскость. Б) Корональная плоскость. В) Сагиттальная плоскость.

Fig. 2. Distribution of the dose of the megavolt beam in the planning of radiation therapy for gonarthrosis.

А) Axial plane. Б) Coronal plane. В) Sagittal plane.

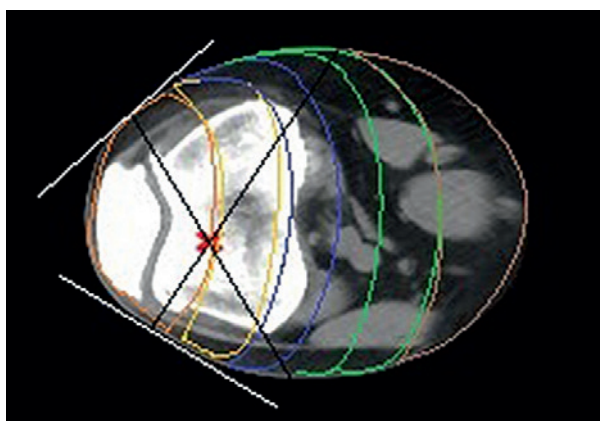


Рис. 3. Распределение дозы при ортовольтовой рентгенотерапии в аксиальной проекции.

Fig. 3. Dose distribution in orthovoltage X-ray therapy in axial projection.

Применение 6-польной методики позволяет достигнуть распределения 95% дозы на 93% объема. При этом 90% планируемой дозы 45 сГр покрывает 97% объема PTV. Средняя доза на кожу и сосудисто-нервный пучок подколенной области для всего курса облучения составляет 150 и 240 сГр соответственно. Программа планирования XiO (CMS-Elekta AB, Stockholm). Ниже в таблице 1 приведены количественные сведения о распределении дозы мегавольтового рентгеновского излучения для 6-польной трехмерной конформной методики. Видно, что анатомические зоны, составляющие PTV, удовлетворительно покрыты дозовым облаком. Средняя доза облучения за курс в анатомических областях, принятых как критические, составляет 280 сГр и 150 сГр.

Прямое сравнение планов ОБРТ и 3D-конформной ЛТ невозможно. В таблице 2 приведены данные о распределении дозы ортовольтового пучка в аксиальной плоскости в сравнении с дозовыми распределениями для конформных методик облучения. В целом, с ограничениями, можно считать,

что покрытие мишени для сравниваемых методик аналогично.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

ОВРТ является эффективным методом лечения ОА коленного сустава, однако накопленный опыт показывает, что данный вид лечения может быть не так безопасен, как было принято считать ранее [13]. Требования к конформности лучевой терапии по поводу злокачественных опухолей в настоящее время повышаются с учетом наличия рисков развития радиационно-индуцированных отдаленных вторых злокачественных опухолей [15].

Популяция больных ОА молодеет [16], а общая ожидаемая продолжительность жизни, наоборот, удлиняется [17]. Соответственно, увеличивается и период наблюдения после облучения по поводу ОА. Учитывая возможный эффект индукции злокачественной опухоли, молодым пациентам (до 40 лет) ЛТ может быть применена только в исключительных случаях после тщательной оценки всех потенциальных рисков в сравнении с ожидаемой пользой от лечения [18]. Тем не менее можно ожидать, что число таких случаев будет увеличиваться, поэтому потребуются исследования по безопасности ЛТ через 20 лет и более. Мы полагаем, что должна измениться в сторону повышения конформности и методика ЛТ по поводу ОА.

В настоящем исследовании была предпринята попытка сравнения планов ОБРТ и трехмерной конформной ЛТ для пучка 6 МэВ. Несмотря на невозможность корректного прямого сравнения методик, можно считать, что покрытие дозой облучения являющейся основным источником боли области патологических изменений в пателло-фemorальном сочленении было одинаковым и при ОБРТ, и при конформном облучении. При этом средняя доза в костных структурах, составляющих сустав (метаэпифизы бедренной и большеберцовой кости и надколенник), а также в пателло-фemorальном сочленении, которые также являются источником боли [19], при ОБРТ была значительно ниже, чем при конформном облучении. Важное преимущество

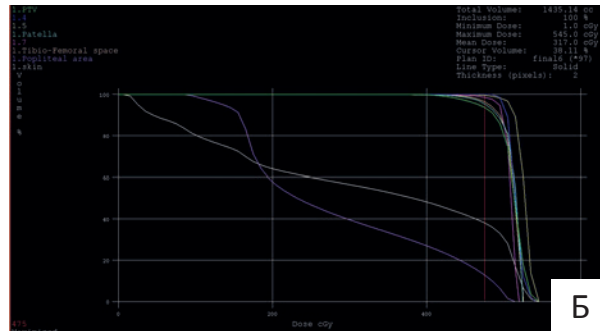
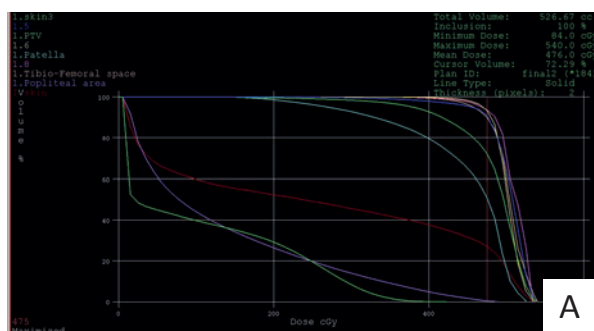


Рис. 4. Гистограмма дозы-объема при использовании А) 3- и Б) 6-польной методик.

Fig. 4. Dose-volume histogram using А) 3- and Б) 6-fold techniques.

Таблица 1. Характеристики распределения разовой дозы в анатомических областях коленного сустава, составляющих РТВ, и критических структурах для 6-, 3-польной методики трехмерного конформного облучения пучком 6 МэВ (объемное) и ортовольтной рентгенотерапии (в аксиальной плоскости на уровне тибио-фemorального сочленения)
Table 1. Characteristics of the distribution of a single dose in the anatomical areas of the knee joint constituting PTV and critical structures for the six- and three-field technique of three-dimensional conformal irradiation with a 6 MeV beam (volume) and orthovoltage X-ray therapy (in the axial plane at the level of the tibio-femoral articulation)

Анатомическая область	Dmin, cГр	Dmax, cГр	Dmean, cГр
Метаэпифиз бедренной кости	47/18/8	54/54/29	51/49/21
Метаэпифиз большеберцовой кости	38/33/15	55/54/35	52/49/28
Надколенник	28/9/30	52/53/42	51/44/34
ПФС	39/35/16	52/53/43	50/50/33
ТФС	35/30/43	53/54/52	51/49/48
Подколенная область	7/1/3	51/49/12	28/13/9
Кожа	1/1/3	45/42/53	15/15/39

Примечание: данные представлены через косую черту в следующем порядке: 3D-конформная ЛТ 6 полей/3D-конформная ЛТ 3 поля/ОВРТ. Dmin – минимальная разовая очаговая доза; Dmax – максимальная разовая очаговая доза; Dmean – средняя разовая очаговая доза; ПФС – пателло-фemorальное сочленение; ТФС – тибио-фemorальное сочленение.

Note: the data is presented in a slash in the following order: 3D-conform LT 6 fields/3D-conform LT 3 fields/TIS. Dmin – minimal single focal dose; Dmax – maximum single focal dose; Dmean – is the average single-dose focal dose; PPS – patello-femoral articulation; TFS – is a tibio-femoral articulation.

Таблица 2. Покрываемый планируемый объем мишени для 3D-конформной и ортовольтной рентгенотерапии
Table 2. Coverage of the planned target volume for 3D-conformal and orthovoltage X-ray therapy

Вид ЛТ	Dmin, cГр	Dmax, cГр	Dmean, cГр	D95%, cГр	V95%, %
ЗДКЛТ (3 поля)	8	54	47	44	87
ЗДКЛТ (6 полей)	27	55	51	47	93,7
ОВРТ (аксиальная плоскость на уровне ТФС)	40	54	49	—*	—*

Примечание: ЗДКЛТ – 3D-конформная лучевая терапия; Dmin – минимальная разовая очаговая доза; Dmax – максимальная разовая очаговая доза; Dmean – средняя разовая очаговая доза; D95% – 95% изодозное распределение; V95% – 95% планируемого объема.

*Расчет параметров D95% и V95% для ОВРТ не проведен в связи с недоступностью данных об объемном распределении дозы

Note: 3DCLT-three D conformal radiation therapy, Dmin – minimal single focal dose; Dmax – maximum single focal dose; Dmean – mean single focal dose; D95% – 95% isodose distribution. V95% – 95% of the planned volume.

*Calculation of parameters D95% and V95% for TOCs was not carried out due to the unavailability of volumetric dose distribution data

трехмерного конформного подхода заключается в значимом снижении лучевой нагрузки на кожу: при мегавольтном облучении средняя доза была в 2,5 раза меньше, чем при ОВРТ. Ранее нами было показано, что в среднем через 10 лет после ОВРТ по поводу ОА тазобедренного сустава в коже происходят дистрофические изменения [20].

Разумеется, конформный подход к ЛТ незлокачественных заболеваний в целом и коленного ОА в частности требует проверки на эквивалентность эффективности лечения боли в рамках проспективного клинического исследования. Кроме того, реализация возможных отсроченных негативных эффектов облучения, доказывающих преимущество более оптимального дозного распределения дозы при конформном подходе, возможна только через очень длительный срок, 20–30 лет. Но уже накапливается база знаний о таких эффектах после ЛТ по поводу других незлокачественных заболеваний: облучение в сравнительно небольшой дозе в 2,5

раза увеличивает риск развития рака любой локализации и в 4 раза риск развития рака молочной железы у женщин, причем этот риск не уменьшается с течением времени и становится максимальным через 40 лет от момента проведения лучевой терапии [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описана методика трехмерного конформного облучения коленного сустава при ОА с прогрессирующим болевым синдромом. Ожидается, что ее применение может привести к увеличению противоболевого эффекта за счет большего покрытия дозой костных элементов сустава, являющихся потенциальным источником боли. Трехмерная конформная радиотерапия мегавольтным пучком позволяет в 2,5 раза уменьшить лучевую нагрузку на кожу, что, вероятно, сможет привести к снижению частоты отсроченных неблагоприятных эффектов.

Список литературы

1. Ведение больных остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации консенсуса экспертов Российской Федерации. М.: РНМОТ, 2016.
2. Дударев А.Л., Кишковский А.Н. Методические рекомендации по лучевой терапии неопухолевых заболеваний. Ленинград: Медицина, 1989.
3. Кравцов А.Я., Берке С.В., Громашов Е.П., Кантерман М.А., Силкин С.Н. Опыт использования рентгенотерапии при дегенеративно-дистрофических заболеваниях костей, суставов и воспалительных заболеваниях хирургического профиля. Вестник рентгенологии и радиологии. 1996;4:166.
4. Steffen CC, Muller K, Stellamor J, Zeithofer J. Influence of X-ray treatment on antigen induced experimental arthritis. Ann Rheum Dis. 1982 Oct;41(5):532-7.
5. Zschache H. The results of X-ray therapy in low-doses. Radiobiol Radiother. 1972;13(2):160-4.
6. Кишковский А.Н., Дударев А.Л. Лучевая терапия неопухолевых заболеваний. М.: Медицина, 1977.
7. Паньшин Г.А., Рыбаков Ю.Н. Рентгенотерапия неопухолевых заболеваний. Вестник РНЦРР МЗ РФ. 2005;5:386-387.
8. Кишковский А.Н., Александров С.Н., Дударев А.Л. Радиобиологические аспекты и клинические основы лучевой терапии неопухолевых заболеваний. М., 1981, с. 7-11.
9. Подляцук Е.Л., Рахманин Ю.А., Ставицкий Р.В., Сергиенко Н.Н. Лучевая терапия неопухолевых заболеваний. М.: Медицина, 1999.
10. Макарова М.В., Вальков М.Ю., Титова Л.В., Мардынский Ю.С., Золотков А.Г., Антипина И.Е., и др. Ортовольтная рентгенотерапия в симптоматическом лечении остеоартроза коленных суставов: анализ эффективности в сравнении со стандартными методами. Радиология – практика. 2009;4: 50-61.
11. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Nov 25;100(24):13761-6.
12. Prasanna A, Ahmed MM, Mohiuddin M, Coleman CN. Exploiting sensitization windows of opportunity in hyper and hypo-fractionated radiation therapy. J Thorac Dis. 2014 Apr;6(4):287-302. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.01.14

References

1. Vedenie bol'nykh osteoartritom i komorbidnost'yu v obshchei vrachebnoi praktike. Klinicheskie rekomendatsii konsensusa ekspertov Rossiiskoi Federatsii [Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in general practice. Clinical recommendations of consensus of experts of the Russian Federation]. Moscow, 2016. (In Russian).
2. Dudarev AL, Kishkovskii AN. Metodicheskie rekomendatsii po luchevoi terapii neopukholeyvkh zabolevaniy [The methodological recommendations for radiotherapy of non-tumor diseases]. Leningrad: "Meditsina" Publ., 1989. (In Russian).

13. International Commission on Radiological Protection (ICRP), 1997b. Protection from potential exposures: application to selected radiation sources. ICRP Publication 76. Ann. ICRP 27 (2). Доступно по: <https://icru.org/home/reports/prescribing-recording-and-reporting-photon-beam-therapy-report-50>. Дата обращения 01.04.2018
14. Podgorsak EB. Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2005.
15. McLean AR, Adlen EK, Cardis E, Elliott A, Goodhead DT, Harms-Ringdahl M, et al. A restatement of the natural science evidence base concerning the health effects of low-level ionizing radiation. Proc Biol Sci. 2017 Sep 13;284(1862). pii: 20171070. DOI: 10.1098/rspb.2017.1070
16. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010–2014 гг. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):266-270. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-266-270
17. Демографический ежегодник России. М.: Росстат, 2017.
18. Micke O, Micke O, Muecke R; German Cooperative Group on Radiotherapy for Non-malignant Diseases (GCG-BD). Radiotherapy for non-malignant disorders: state of the art and update of the evidence-based practice guidelines. Br J Radiol. 2015 Jul;88(1051):20150080. DOI: 10.1259/bjr.20150080.
19. Зайцева Е.М., Алексеева Л.И. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания (обзор литературы). Научно-практическая ревматология. 2011;1:50-57.
20. Ковров К.Н., Макарова М.В., Левит М.Л., Гагарина Т.Ю., Смирнова М.Н., Вальков М.Ю. Морфологический анализ состояния облученной кожи после низкодозной рентгенотерапии остеоартроза тазобедренных суставов. Лучевая диагностика и терапия. 2011;2:72-6.
21. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM, Janus CP, Krol AD, van der Maazen RW, et al. Second primary malignancies lymphoma. N Engl J Med. 2015 Dec 24;373(26):2499-511. DOI: 10.1056/NEJMoa1505949.

6. Kishkovskii AN, Dudarev AL. Luchevaya terapiya neopukholevykh zabolevanii [Radiation therapy of non-tumor diseases]. Moscow: "Meditsina" Publ., 1977. (In Russian).
7. Pan'shin GA, Rybakov YuN. Rentgenoterapiya neopukholevykh zabolevanii. Vestnik RNTsRR MZ RF. 2005;5:386-387. (In Russian).
8. Kishkovskii AN, Aleksandrov SN, Dudarev AL. Radiobiologicheskie aspekty i klinicheskie osnovy luchevoi terapii neopukholevykh zabolevanii [Radiobiological aspects and clinical bases of radiation therapy of non-tumor diseases]. Moscow, 1981, pp. 7-11. (In Russian).
9. Podlyashchuk EL, Rakhmanin YuA, Stavitskii RV, Sergienko NN. Luchevaya terapiya neopukholevykh zabolevanii [Radiotherapy of non-tumor diseases]. Moscow: "Meditsina" Publ., 1999. (In Russian).
10. Makarova MV, Val'kov MJu, Titova LV, Mardynskij JuS, Zolotkov AG, Antipina IE, Grigor'eva EA, Grzhibovskij AM. Orthovoltage radiotherapy in the symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: analysis of effectiveness in comparison with standard methods. Radiology – Practice. 2009;4:50-61. (In Russian).
11. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Nov 25;100(24):13761-6.
12. Prasanna A, Ahmed MM, Mohiuddin M, Coleman CN. Exploiting sensitization windows of opportunity in hyper and hypo-fractionated radiation therapy. J Thorac Dis. 2014 Apr;6(4):287-302. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.01.14
13. International Commission on Radiological Protection (ICRP), 1997b. Protection from potential exposures: application to selected radiation sources. ICRP Publication 76. Ann. ICRP 27 (2). Available at: <https://icru.org/home/reports/prescribing-recording-and-reporting-photon-beam-therapy-report-50>. Accessed 01.04.2018
14. Podgorsak EB. Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2005.
15. McLean AR, Adlen EK, Cardis E, Elliott A, Goodhead DT, Harms-Ringdahl M, et al. A restatement of the natural science evidence base concerning the health effects of low-level ionizing radiation. Proc Biol Sci. 2017 Sep 13;284(1862). pii: 20171070. DOI: 10.1098/rspb.2017.1070
16. Balabanova R, Dubinina TV, Erdes ShF. Trends in the incidence of rheumatic diseases in the adult population of Russia over 2010-2014. Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):266-270. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-266-270 (In Russian).
17. Demograficheskii ezhegodnik Rossii [The Demographic Yearbook of Russia]. Moscow: Rosstat, 2017. (In Russian).
18. Micke O, Micke O, Muecke R; German Cooperative Group on Radiotherapy for Non-malignant Diseases (GCG-BD). Radiotherapy for non-malignant disorders: state of the art and update of the evidence-based practice guidelines. Br J Radiol. 2015 Jul;88(1051):20150080. DOI: 10.1259/bjr.20150080.
19. Zaitseva EM, Alekseyeva LI. The causes of pain in osteoarthritis and the factors of disease progression (a review of literature). Rheumatology Science and Practice. 2011;1:50-57. (In Russian).
20. Kovrov KN, Makarova MV, Levit ML, Gagarina TYu, Smirnova MN, Val'kov MYu. Morphological analysis of irradiated skin after the low dose x ray therapy of the hip joint osteoarthritis. Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2011;2:72-6. (In Russian).
21. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM, Janus CP, Krol AD, van der Maazen RW, et al. Second primary malignancies lymphoma. N Engl J Med. 2015 Dec 24;373(26):2499-511. DOI: 10.1056/NEJMoa1505949.

Информация об авторах:

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

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9144-3901>

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

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>

Третьяков Дмитрий Юрьевич, медицинский физик, ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»

Information about authors:

Maria V. Makarova, MD, PhD, assistant of the department of radiation diagnosis, radiotherapy and oncology, Northern State Medical University

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9144-3901>

Mikhail Yu. Valkov, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of radiation diagnosis, radiotherapy and oncology,
Northern State Medical University

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>

Dmitrij Yu. Tretjakov, medical physicist, Arkhangelsk Regional Oncological Center



ИЗМЕНЕНИЯ СУБКЛЕТОЧНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ ЦИСТЕИНОВЫХ ПРОТЕИНАЗ ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ КРЫС ПОД ДЕЙСТВИЕМ МОДУЛЯТОРОВ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА

М.А.Фомина¹, А.А.Терентьев²

1. ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390026, Российская Федерация, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9
2. ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние неселективного ингибитора NO-синтазы N-нитро-L-аргининметилового эфира (L-NAME) и субстрата синтеза оксида азота L-аргинина на активность катепсинов В, L, H и ее субклеточное распределение в ткани печени, почек и легкого.

Материалы и методы. Объект исследования – крысы-самцы линии Wistar, материалом послужили цитоплазматическая и лизосомальная фракции гомогенатов ткани печени, почки, легкого. Неселективный ингибитор индукцельной NO-синтазы N-нитро-L-аргининметилового эфира (L-NAME) применен в дозе 25 мг/кг, субстрат синтеза оксида азота L-аргинин – в дозе 500 мг/кг. Активность катепсинов В, L, H определялась отдельно в цитоплазматической и лизосомальной фракции спектрофлуориметрической регистрацией количества продукта расщепления специфических субстратов 7-амидо-4-метилкумарина.

Результаты. Подавление синтеза оксида азота неселективным ингибитором NO-синтазы L-NAME (25 мг/кг, 7 сут) в ткани почки приводит к снижению активности катепсинов В, L, H в лизосомальной фракции с параллельным нарастанием внелизосомальной активности катепсина L, в ткани печени – к нарастанию лизосомальной активности катепсина H и снижению внелизосомальной активности катепсина L. Субстрат синтеза оксида азота L-аргинин (500 мг/кг, 10 сут) в ткани печени вызывает лишь нарастание активности катепсина L во внелизосомальной фракции, а в ткани почки – приводит к повышению лизосомальной активности катепсина H; при этом ткань легкого демонстрирует существенное нарастание активности всех изучаемых катепсинов во внелизосомальной фракции, сопровождающееся для катепсинов В и H повышением лизосомальной активности. Выявленные изменения ассоциированы с признаками изменения соотношения проферментных и активных форм катепсинов.

Заключение. Эффекты неселективного ингибитора и субстрата синтеза оксида азота на общую активность катепсинов В, L и H в паренхиматозных органах и ее субклеточное распределение являются тканеспецифичными и в ряде случаев разнонаправленными и сопровождаются признаками изменения соотношения проферментных и энзиматически активных форм преимущественно за счет повышения доли проферментных.

Ключевые слова:

катепсин В, катепсин L, катепсин H, оксид азота, аргинин, L-NAME

Оформление ссылки для цитирования статьи

Фомина М.А., Терентьев А.А. Изменения субклеточного распределения активности лизосомальных цистеиновых протеиназ паренхиматозных органов крыс под действием модуляторов синтеза оксида азота. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(3): 28-39. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-3

Для корреспонденции

Фомина Мария Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры биологической химии с курсом КЛД ФДПО ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 390026, Российская Федерация, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

E-mail: maria.fom@yandex.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5550-0625>

Информация о финансировании. Исследование выполнено в соответствии с планом научной работы ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 11.06.2018 г., принята к печати 31.08.2018 г.

CHANGES IN SUBCELLULAR DISTRIBUTION OF LYSSOMAL CYSTEINE PROTEINASES ACTIVITY IN PARENCHYMATOUS ORGANS OF RATS UNDER THE ACTION OF NITRIC OXIDE SYNTHESIS MODULATORS

M.A.Fomina¹, A.A.Terent'ev²

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

2. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the effect of non-selective inhibitor of NO-synthase N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) and substrate of nitric oxide synthesis L-arginine on the activity of cathepsins B, L, H and its subcellular distribution in liver, kidney and lung tissues.

Materials and methods. The object of study – male rats Wistar line, the material was the cytoplasmic and lysosomal fraction of homogenates of liver, kidney, lung tissues. A non-selective inhibitor of inducible NO-synthase N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) was applied at a dose of 25 mg/kg, the substrate of NO synthesis L-arginine – at a dose of 500 mg/kg. Activity of cathepsins B, L, H was defined separately in the cytoplasmic and lysosomal fractions by spectrofluorometry quantitative determination of the specific substrate cleavage product 7-amido-4-methylcoumarin.

Results. Suppression of nitric oxide synthesis by non-selective inhibitor of NO-synthase L-NAME (25 mg/kg, 7 days) in the kidney tissue leads to a decrease in the activity of cathepsins B, L, H in lysosomal fraction with a parallel increase in non-lysosomal activity of cathepsin L, in the liver tissue leads to an increase in lysosomal activity of cathepsin H and a decrease in non-lysosomal activity of cathepsin L. The substrate of nitric oxide synthesis L-arginine (500 mg/kg, 10 days) only causes increased activity of cathepsin L in non-lysosomal fraction of liver tissue, leads to increased lysosomal activity of cathepsin H in kidney tissue, the lung tissue shows a significant increase in the activity of the all studied cathepsins in non-lysosomal fraction, accompanied by an increase in lysosomal activity of cathepsins B and H. The revealed changes are associated with the signs of changes in the ratio of pro-enzyme and active forms of cathepsins.

Conclusion. The effects of non-selective inhibitor and substrate of nitric oxide synthesis on the total activity of cathepsins B, L and H in parenchymatous organs and its subcellular distribution are tissue-specific and multidirectional in some cases and are accompanied by signs of changes in the ratio of pro-enzyme and enzymatically active forms mainly due to an increase of pro-enzyme forms.

Keywords:

cathepsin B, cathepsin L, cathepsin H, nitric oxide, arginine, L-NAME

For citation

Fomina M.A., Terent'ev A.A. Changes in subcellular distribution of lysosomal cysteine proteinases activity in parenchymatous organs of rats under the action of nitric oxide synthesis modulators. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(3): 28-39. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-3

For correspondence

Mariya A. Fomina, MD, PhD, associate professor of biological chemistry with the course of CDL, FAPE, Ryazan State Medical University

Address: 9 Vysokovol'naya str., Ryazan 390026, Russian Federation

E-mail: marya.fom@yandex.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5550-0625>

Information about funding. The study was carried out in accordance with the plan of scientific work of the FSBEI HO "I.Pavlov Ryazan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 11.06.2018, accepted for publication 31.08.2018

Оксид азота является биоактивной молекулой, образующейся в основном ферментативным путем из L-аргинина при участии изоформ NO-синтазы [1]. Среди множества эффектов оксида азота и его производных наибольшее внимание в настоящее время уделяется его про- и антиоксидантным свойствам и двойственному участию в апоптозе [2]. Актуальным направлением исследований механизмов апоптоза является «лизосомальная клеточная смерть», важнейшей частью реализации которой считают изменение компартментализации лизосомальных ферментов [3]. Наиболее перспективными в этом аспекте представляются лизосомальные цистеиновые протеиназы из-за их способности выходить за пределы лизосом без разрушения мембраны [4]. Эти соображения в настоящее время создали активно развивающееся направление поиска веществ, способных воздействовать на данную группу ферментов, однако следует отметить, что пока большинство исследований связано с изучением потенциальных ингибиторов их активности в целом без учета возможностей влияния на внутриклеточное распределение [5, 6]. Кроме того, поскольку изучение тканевых и клеточных эффектов оксида азота на данный момент является достаточно новым направлением, практически отсутствуют сведения о воздействии ингибиторов и субстрата его генерации на состояние лизосомального цистеинового протеолиза. Поскольку известно, что клетки печени, почек и легкого содержат достаточные количества ферментов генерации оксида азота, представляется целесообразным провести подобное исследование именно на этих тканях [7–9]. В связи с вышеизложенным, **целью исследования** явилось изучение влияния неселективного ингибитора NO-синтазы N-нитро-L-аргининметилового эфира (L-NAME) и субстрата синтеза оксида азота L-аргинина на активность катепсинов B, L, H и ее субклеточное распределение в ткани печени, почек и легкого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 32 конвенциональных половозрелых крысах-самцах линии Wistar. Содержание и выведение животных из эксперимента осуществлялось в соответствии с протоколами, изложенными Международным Советом Медицинских Научных Обществ (CIOMS) в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985 г.), и правилами лабораторной практики – Приложением к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н.

Для моделирования дефицита синтеза оксида азота (Эксперимент 1, $n = 8$) осуществляли внутрибрюшинное введение неселективного ингибитора NO-синтазы N-нитро-L-аргининметилового эфира (L-NAME, «Sigma», США) в дозе 25 мг/кг [10] в виде водного раствора 1 раз в сутки в утренние часы ежедневно в течение 7 дней. Выведение из эксперимента осуществлялось на 8-е сутки. Контрольной группе животных осуществляли внутрибрюшинное введение физиологического раствора по аналогичной схеме (Контроль 1, $n = 8$).

Моделирование изменения уровня синтеза оксида азота субстратом NO-синтазы (Эксперимент 2, $n = 8$) осуществляли путем внутривентрикулярного введения раствора L-аргинина («Sigma», США) на 0,9% растворе NaCl в дозе 500 мг/кг [11] 1 раз в сутки до утреннего кормления ежедневно в течение 10 дней. Выведение из эксперимента осуществляли на 11-е сутки. Контрольной группе в течение 10 дней внутривентрикулярно вводили физиологический раствор (Контроль 2, $n = 8$).

Эвтаназия животных осуществлялась после 12-часового ночного голодания методом обескровливания посредством пересечения брюшного отдела аорты под эфирным рауш-наркозом при сохраненном дыхании и сердцебиении. Немедленно после обескровливания извлекали печень, почку и легкое, которые раздельно помещали в 0,25 М раствор сахарозы и затем очищали от остатков жировой и соединительной ткани, промывали средой выделения и готовили точные навески с использованием электронных весов (AJH-220 SE, Япония). Гомогенизацию измельченных навесок осуществляли в холодном 0,25 М растворе сахарозы в соотношении 1/10 в стеклянном стакане гомогенизатора «Potter S» (Sartorius, Германия) тefлоновым пестиком при зазоре в пределах 0,16–0,24 мм. Описанные процедуры проводили при температуре не выше 4°C.

Субклеточное фракционирование осуществляли методом дифференциального центрифугирования [12]. Полученные гомогенаты центрифугировали 15 мин при 800 g (центрифуга CM-6M ELMi, Латвия) для осаждения не полностью разрушенных клеток и ядер. Надосадочную жидкость центрифугировали 15 мин при 14 000 g для удаления митохондрий, а затем полученный супернатант – дополнительно при 20 000 g в течение 30 мин (центрифуга рефрижераторная K 24 D, ГДР). Полученный после центрифугирования при 20 000 g супернатант представлял собой неседиментируемую (цитоплазматическую) фракцию гомогената ткани и использовался в этом качестве для измерения изучаемых показателей. Осадок, содержащий грубую фракцию лизосом

(седиментируемая фракция), дополнительно ресуспендировали в 0,25 М сахарозе с добавлением Тритона X-100 в конечной концентрации 0,1% и также использовали для исследований.

Содержание метаболитов оксида азота определяли в неседиментируемой фракции гомогенатов фотометрией в видимой области спектра с использованием реактива Грисса [13].

Активность лизосомальных цистеиновых протеиназ – катепсинов В, L и Н изучалась спектрофлуориметрическим методом по Barrett & Kirschke [14] с регистрацией продукта гидролиза специфических субстратов 7-амидо-4-метилкумарина. В качестве субстратов использовались: N α -CBZ-Arg-Arg-7-amido-4-methylcoumarin («Sigma», США) для катепсина В; N α -CBZ-Phe-Arg-7-amido-4-methylcoumarin («Sigma», США) для катепсина L; Arg-7-amido-4-methylcoumarin («Sigma», США) для катепсина Н («Sigma», США). Активность каждого фермента определялась отдельно в неседиментируемой (цитоплазматической) и седиментируемой (лизосомальной) фракциях гомогената и обозначалась как неседиментируемая активность (HCA) и седиментируемая активность (CA) соответственно. Общая активность (OA) каждой протеиназы рассчитывалась как сумма HCA и CA.

В качестве показателя изменений компартиментализации лизосомальных цистеиновых протеиназ использовалась доля внелизосомальной активности, традиционно обозначаемая как коэффициент лабильности (C_{lab}): рассчитывалась как отношение HCA соответствующего фермента к его общей активности [15] и обозначалась HCA%.

Аутокаталитическое действие катепсинов оценивалось по коэффициенту отношения значения активности каждого фермента после 15-минутной

прекаталитической инкубации к параллельно определяемому значению активности без преинкубации [16] (K_{aca} – коэффициент аутокаталитического действия), показатель позволяет косвенно оценить соотношение проферментных и энзиматически активных форм каждого катепсина в изучаемом материале.

Статистическую обработку результатов проводили с применением программы Statistica 10.0. Проверку нормальности распределения данных осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка (W-критерий). Поскольку отмечалось отсутствие согласия большинства данных с нормальным распределением, в качестве характеристик использовали медиану (Me), верхний и нижний квартили (Q1 и Q3 соответственно), результаты представляли в формате Me [Q_1 ; Q_3], для оценки статистической значимости различий независимых выборок использовали ранговый критерий Манна–Уитни (U-тест).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При измерении концентрации метаболитов оксида азота в изучаемых тканях (табл. 1) ингибирование синтеза оксида азота неселективным ингибитором NO-синтазы подтверждено статистически значимыми снижениями показателя. При этом на фоне введения субстрата синтеза NO L-аргинина концентрация метаболитов оксида азота не претерпела статистически значимых изменений в ткани печени и легкого и статистически значимо снизилась в ткани почки: подобное снижение мы ранее наблюдали для мышечных тканей [17], наиболее вероятной причиной здесь представляется ингибирование NO-синтазы избытком субстрата.

Таблица 1. Содержание метаболитов оксида азота в тканях для экспериментальных и контрольных групп, нмоль/мг белка (Me [Q_1 ; Q_3])

Table 1. The content of nitric oxide metabolites in the tissues for experimental and control groups, nmol/mg protein (Me [Q_1 ; Q_3])

	Печень	Почка	Легкое
Контроль 1	0,198 [0,185; 0,225]	0,192 [0,174; 0,207]	0,703 [0,637; 0,752]
Эксперимент 1 (L-NAME 25 мг/кг, 7 сут)	0,154 [0,130; 0,158]* $p = 0,02$	0,139 [0,120; 0,166]* $p = 0,04$	0,178 [0,155; 0,257]* $p = 0,003$
Контроль 2	0,204 [0,183; 0,213]	0,190 [0,177; 0,215]	0,729 [0,649; 0,757]
Эксперимент 2 (L-аргинин 500 мг/кг, 10 сут)	0,174 [0,167; 0,238]	0,143 [0,136; 0,154]* $p = 0,008$	0,725 [0,644; 0,773]

*статистически значимые отличия от соответствующего контроля.

*statistically significant differences from control.

При оценке активности катепсинов В, L, Н и ее субклеточного клеточного распределения в ткани печени (табл. 2) обнаружено статистически значимое нарастание общей активности катепсина Н за счет лизосомальной фракции и статистически значимое снижение внелизосомальной активности

катепсина L под действием ингибитора NO-синтазы; введение аргинина при этом привело к статистически значимому нарастанию внелизосомальной активности катепсина L. Статистически значимых изменений доли внелизосомальной активности изучаемых ферментов не зафиксировано.

Таблица 2. Изменения компартментализации активности лизосомальных цистеиновых протеиназ печени в экспериментальных и контрольных группах (Ме [Q₁; Q₃])
Table 2. Changes in the compartmentalization of activity of lysosomal cysteine proteinase of the liver in experimental and control group (Me [Q₁; Q₃])

Показатель	Группа		
	Контроль 1		
	Катепсин В	Катепсин L	Катепсин Н
ОА, нкат/г белка	0,35 [0,25; 0,43]	1,51 [0,8; 2,12]	1,43 [1,3; 1,45]
СА, нкат/г белка	0,34 [0,24; 0,42]	1,49 [0,76; 2,1]	1,34 [1,23; 1,37]
НСА, нкат/г белка	0,0072 [0,0051; 0,0079]	0,0262 [0,0216; 0,0364]	0,0760 [0,0654; 0,0969]
НСА, %	2,11 [1,58; 2,37]	1,95 [1,34; 3,46]	5,97 [5,34; 6,2]
	Эксперимент 1 (L-NAME 25 мг/кг, 7 сут)		
	Катепсин В	Катепсин L	Катепсин Н
	Катепсин В	Катепсин L	Катепсин Н
ОА, нкат/г белка	0,51 [0,41; 0,72]	1,29 [0,83; 2,17]	2,20 [1,82; 2,77]* p = 0,01
СА, нкат/г белка	0,50 [0,40; 0,72]	1,27 [0,83; 2,15]	2,13 [1,73; 2,7]* p = 0,01
НСА, нкат/г белка	0,0038 [0,0022; 0,0082]	0,0103 [0,0072; 0,0175]* p = 0,03	0,0917 [0,0578; 0,0955]
НСА, %	0,88 [0,33; 1,55]	0,99 [0,38; 3,75]	3,56 [2,23; 5,14]
	Контроль 2		
	Катепсин В	Катепсин L	Катепсин Н
	Катепсин В	Катепсин L	Катепсин Н
ОА, нкат/г белка	0,33 [0,23; 0,50]	0,71 [0,35; 1,51]	1,10 [0,87; 1,28]
СА, нкат/г белка	0,31 [0,22; 0,49]	0,71 [0,34; 1,49]	1,03 [0,8; 1,2]
НСА, нкат/г белка	0,0125 [0,0091; 0,0148]	0,0089 [0,0035; 0,0199]	0,0721 [0,0645; 0,0917]
НСА, %	4,06 [3,01; 5,31]	1,27 [0,98; 1,72]	7,60 [7,24; 7,92]
	Эксперимент 2 (L-аргинин 500 мг/кг, 10 сут)		
	Катепсин В	Катепсин L	Катепсин Н
	Катепсин В	Катепсин L	Катепсин Н
ОА, нкат/г белка	0,28 [0,16; 0,39]	0,96 [0,87; 1,11]	1,21 [1,01; 1,39]
СА, нкат/г белка	0,26 [0,15; 0,38]	0,93 [0,84; 1,08]	1,11 [0,92; 1,28]
НСА, нкат/г белка	0,0096 [0,0094; 0,0108]	0,0261 [0,0232; 0,0344]* p = 0,045	0,0884 [0,0788; 0,1025]
НСА, %	2,99 [2,39; 4,83]	2,68 [2,6; 2,72]	8,18 [6,84; 9,09]

*статистически значимые отличия от соответствующего контроля.

*statistically significant differences from control.

Наиболее яркие изменения показателей активности изучаемых катепсинов были выявлены для ткани почки (табл. 3). Так, внутрибрюшинное введение L-NAME в дозе 25 мг/кг привело к статистически значимому снижению общей активности катепсинов В, L и Н за счет снижения седиментируемой (лизосомальной) активности в сочетании со статистически

значимым нарастанием значений доли внелизосомальной активности, при этом статистически значимое повышение неседиментируемой активности зарегистрировано только для катепсина L. Введение L-аргинина привело к нарастанию общей и лизосомальной активности, статистически значимыми оказались изменения для катепсина Н.

Таблица 3. Изменения компартментализации активности лизосомальных цистеиновых протеиназ почки в экспериментальных и контрольных группах (Me [Q ₁ ; Q ₃]) Table 3. Changes in the compartmentalization of activity of lysosomal cysteine proteases of the kidney in experimental and control groups (Me [Q ₁ ; Q ₃])			
Показатель	Группа		
	Контроль 1		
	Катепсин В	Катепсин L	Катепсин Н
ОА, нкат/г белка	0,99 [0,89; 1,03]	2,5 [2,14; 2,96]	2,89 [2,63; 3,08]
СА, нкат/г белка	0,95 [0,85; 1,00]	2,45 [2,10; 2,90]	2,82 [2,58; 3,01]
НСА, нкат/г белка	0,0373 [0,0287; 0,0424]	0,0582 [0,0453; 0,0635]	0,0727 [0,0576; 0,0764]
НСА, %	3,88 [2,84; 4,63]	2,01 [1,89; 2,17]	2,26 [2,04; 2,45]
	Эксперимент 1 (L-NAME 25 мг/кг, 7 сут)		
	Катепсин В	Катепсин L	Катепсин Н
	Катепсин В	Катепсин L	Катепсин Н
ОА, нкат/г белка	0,62 [0,56; 0,80]* <i>p</i> = 0,03	1,70 [1,41; 1,96]* <i>p</i> = 0,02	1,48 [1,31; 1,65]* <i>p</i> = 0,002
СА, нкат/г белка	0,59 [0,53; 0,76]* <i>p</i> = 0,03	1,63 [1,34; 1,88]* <i>p</i> = 0,01	1,42 [1,26; 1,59]* <i>p</i> = 0,002
НСА, нкат/г белка	0,0388 [0,0342; 0,0433]	0,0711 [0,0632; 0,0725]* <i>p</i> = 0,045	0,0512 [0,0435; 0,0662]
НСА, %	5,50 [4,65; 5,76]* <i>p</i> = 0,03	4,27 [3,79; 4,41]* <i>p</i> = 0,006	3,77 [3,45; 4,27]* <i>p</i> = 0,006
	Контроль 2		
	Катепсин В	Катепсин L	Катепсин Н
	Катепсин В	Катепсин L	Катепсин Н
ОА, нкат/г белка	0,88 [0,63; 1,02]	3,10 [3,02; 3,48]	2,67 [2,533; 0,4]
СА, нкат/г белка	0,84 [0,59; 0,97]	3,02 [2,93; 3,39]	2,61 [2,48; 2,97]
НСА, нкат/г белка	0,0496 [0,0434; 0,0549]	0,0883 [0,0788; 0,0943]	0,0595 [0,0553; 0,0663]
НСА, %	5,38 [4,94; 7,20]	2,54 [2,35; 2,89]	2,23 [2,17; 2,49]
	Эксперимент 2 (L-аргинин 500 мг/кг, 10 суток)		
	Катепсин В	Катепсин L	Катепсин Н
	Катепсин В	Катепсин L	Катепсин Н
ОА, нкат/г белка	1,82 [0,84; 2,79]	3,19 [2,59; 4,49]	3,98 [3,78; 5,10]* <i>p</i> = 0,02
СА, нкат/г белка	1,76 [0,78; 2,73]	3,10 [2,51; 4,42]	3,90 [3,70; 5,03]* <i>p</i> = 0,03
НСА, нкат/г белка	0,0617 [0,0534; 0,0715]	0,0763 [0,0729; 0,0844]	0,0844 [0,0751; 0,0856]
НСА, %	3,21 [2,39; 7,73]	2,63 [1,72; 3,20]	2,06 [1,61; 2,26]

*статистически значимые отличия от соответствующего контроля.

*statistically significant differences from control.

Таблица 4. Изменения компартментализации активности лизосомальных цистеиновых протеиназ легкого в экспериментальных и контрольных группах (Me [Q ₁ ; Q ₃])			
Table 4. Changes in the compartmentalization of the activity of lysosomal cysteine proteases of the lung in experimental and control groups (Me [Q ₁ ; Q ₃])			
Показатель	Группа		
	Контроль 1		
	Катепсин В	Катепсин L	Катепсин Н
ОА, нкат/г белка	0,11 [0,09; 0,20]	1,10 [0,83; 1,18]	0,25 [0,20; 2,01]
СА, нкат/г белка	0,11 [0,08; 0,19]	1,06 [0,80; 1,16]	0,25 [0,20; 1,96]
НСА, нкат/г белка	0,0038 [0,0037; 0,0046]	0,0122 [0,0082; 0,0300]	0,0045 [0,0018; 0,0488]
НСА, %	3,57 [2,36; 4,40]	1,45 [0,95; 2,87]	1,57 [0,91; 2,35]
	Эксперимент 1 (L-NAME 25 мг/кг, 7 сут)		
	Катепсин В	Катепсин L	Катепсин Н
	Катепсин В	Катепсин L	Катепсин Н
ОА, нкат/г белка	0,20 [0,16; 0,23]	0,84 [0,78; 1,06]	0,57 [0,46; 0,80]
СА, нкат/г белка	0,20 [0,16; 0,22]	0,82 [0,77; 1,05]	0,56 [0,45; 0,79]
НСА, нкат/г белка	0,0020 [0,0009; 0,0024]	0,0118 [0,0051; 0,0138]	0,0094 [0,0062; 0,0131]
НСА, %	0,85 [0,54; 1,54]	1,22 [0,53; 1,54]	1,65 [1,18; 1,89]
	Контроль 2		
	Катепсин В	Катепсин L	Катепсин Н
	Катепсин В	Катепсин L	Катепсин Н
ОА, нкат/г белка	0,27 [0,15; 0,46]	1,68 [1,50; 1,92]	1,82 [1,79; 2,05]
СА, нкат/г белка	0,26 [0,15; 0,46]	1,67 [1,49; 1,90]	1,76 [1,74; 2,00]
НСА, нкат/г белка	0,0016 [0,0015; 0,0019]	0,0120 [0,0058; 0,0185]	0,0564 [0,0519; 0,0652]
НСА, %	0,99 [0,61; 1,17]	0,76 [0,37; 1,03]	2,97 [2,89; 3,20]
	Эксперимент 2 (L-аргинин 500 мг/кг, 10 сут)		
	Катепсин В	Катепсин L	Катепсин Н
	Катепсин В	Катепсин L	Катепсин Н
ОА, нкат/г белка	1,08 [0,99; 1,18]* <i>p</i> = 0,005	1,72 [1,22; 2,30]	3,64 [3,19; 3,81]* <i>p</i> = 0,005
СА, нкат/г белка	1,07 [0,98; 1,17]* <i>p</i> = 0,005	1,71 [1,20; 2,27]	3,54 [3,09; 3,71]* <i>p</i> = 0,005
НСА, нкат/г белка	0,0125 [0,0121; 0,0133]* <i>p</i> = 0,005	0,0265 [0,0236; 0,0287]* <i>p</i> = 0,03	0,0953 [0,0842; 0,0976]* <i>p</i> = 0,005
НСА, %	1,12 [0,7; 1,22]	1,29 [0,92; 1,92]	2,61 [2,51; 2,78]

*статистически значимые отличия от соответствующего контроля.

*statistically significant differences from control.

В ткани легкого (табл. 4) применение неселективного ингибитора NO-синтазы не отразилось на показателях активности катепсинов и ее распределения, однако применение аргинина, напротив, привело к выраженному статистически значимому нарастанию общей активности катепсинов В и Н за счет как лизосомальной, так и внелизосомальной фракции без изменения доли внелизосомальной активности; для катепсина L статистически значимым оказалось только нарастание неседиментируемой активности.

Анализ изменений коэффициента аутокаталитического действия изучаемых ферментов в цитоплазматической и лизосомальной фракциях (табл. 5) демонстрирует, что подавление синтеза оксида азота под действием L-NAME в дозе 25 мг/кг приводит преимущественно к повышению показателя, что можно трактовать как увеличение доли проферментных

форм катепсинов. Так, статистически значимое повышение значений K_{aca} относительно контроля зарегистрировано для катепсина Н в лизосомальной фракции всех трех органов, кроме того, для внелизосомальной фракции K_{aca} статистически значимо возрастал в печени для катепсина L, в почке – для катепсинов В и L, в легком – для катепсинов В и Н. Интересно, что для катепсина В в лизосомальной фракции K_{aca} при данной модели имел тенденцию к снижению, причем в ткани легкого изменения оказались статистически значимыми. На фоне L-аргинина в дозе 500 мг/кг в ткани печени наблюдалось статистически значимое нарастание K_{aca} для катепсина В в лизосомальной фракции и статистически значимое снижение показателя для катепсина L в цитоплазматической фракции. В ткани почки обнаружено статистически значимое нарастание K_{aca} для катепсинов В и L внелизосомальной фракции.

Таблица 5. Значения коэффициента аутокаталитического действия (K_{aca}) для катепсинов В, L, Н в экспериментальных и контрольных группах (Ме [Q_1 ; Q_3]) Table 5. The values of the coefficient autocatalytical action (K_{aca}) for in vitro, L, H in the experimental and control group (Ме [Q_1 ; Q_3])			
Показатель	Группа/орган		
	Контроль 1		
	Печень	Почка	Легкое
Катепсин В, НСА	1,22 [0,61; 1,33]	0,47 [0,28; 0,71]	0,97 [0,73; 0,98]
Катепсин В, СА	1,15 [0,4; 1,83]	1,18 [0,99; 1,35]	1,14 [0,98; 1,53]
Катепсин L, НСА	0,97 [0,82; 1,08]	0,74 [0,66; 0,78]	1,28 [1,01; 3,11]
Катепсин L, СА	1,23 [0,93; 1,81]	0,8 [0,73; 0,88]	1,46 [1,06; 1,54]
Катепсин Н, НСА	0,65 [0,57; 0,76]	1,01 [0,92; 1,15]	0,87 [0,66; 0,98]
Катепсин Н, СА	0,34 [0,28; 0,41]	1,01 [0,93; 1,12]	0,39 [0,32; 0,41]
	Эксперимент 1 (L-NAME 25 мг/кг, 7 сут)		
	Печень	Почка	Легкое
Катепсин В, НСА	1,82 [0,85; 4,78]	1,27 [0,78; 1,57]* $p = 0,01$	2,02 [1,81; 2,43]* $p = 0,03$
Катепсин В, СА	0,78 [0,64; 1,63]	1,00 [0,87; 1,22]	0,01 [0,01; 0,02]* $p = 0,04$
Катепсин L, НСА	1,61 [1,19; 3,92]* $p = 0,02$	0,98 [0,93; 1,03]* $p = 0,02$	1,18 [1,07; 6,07]
Катепсин L, СА	1,24 [1,03; 4,94]	0,94 [0,82; 1,06]	2,49 [1,51; 3,2]
Катепсин Н, НСА	0,79 [0,73; 0,83]	1,68 [1,06; 2,40]	2,67 [1,68; 4,32]* $p = 0,008$
Катепсин Н, СА	0,56 [0,43; 0,70]* $p = 0,02$	1,78 [1,14; 2,46]* $p = 0,045$	1,02 [0,78; 1,29]* $p = 0,003$
	Контроль 2		
	Печень	Почка	Легкое
Катепсин В, НСА	0,35 [0,26; 0,54]	0,88 [0,77; 0,95]	0,00 [0,00; 0,48]
Катепсин В, СА	0,38 [0,20; 0,56]	0,72 [0,59; 0,86]	0,90 [0,81; 0,98]
Катепсин L, НСА	2,15 [2,11; 17,63]	0,8 [0,61; 0,89]	0,52 [0,12; 1,70]
Катепсин L, СА	1,12 [0,95; 1,19]	0,66 [0,56; 0,93]	0,57 [0,42; 0,78]
Катепсин Н, НСА	0,61 [0,60; 0,67]	0,99 [0,89; 1,06]	0,70 [0,56; 0,73]
Катепсин Н, СА	0,42 [0,34; 0,59]	0,58 [0,37; 0,88]	0,30 [0,27; 0,33]
	Эксперимент 2 (L-аргинин 500 мг/кг, 10 сут)		
	Печень	Почка	Легкое
Катепсин В, НСА	1,21 [0,58; 1,63]	1,39 [1,34; 1,51]* $p = 0,005$	0,15 [0,14; 0,20]
Катепсин В, СА	1,47 [1,28; 4,23]* $p = 0,03$	1,2 [0,57; 2,17]	1,16 [0,77; 1,26]
Катепсин L, НСА	0,84 [0,66; 1,00]* $p = 0,005$	1,03 [0,95; 1,26]* $p = 0,02$	0,57 [0,50; 0,58]
Катепсин L, СА	0,89 [0,68; 0,99]	0,89 [0,69; 0,99]	0,94 [0,73; 1,16]
Катепсин Н, НСА	0,58 [0,5; 0,71]	1,16 [1,00; 1,31]	0,58 [0,52; 0,61]
Катепсин Н, СА	0,40 [0,34; 0,55]	0,71 [0,59; 0,88]	0,27 [0,27; 0,34]

*статистически значимые отличия от соответствующего контроля.
 *statistically significant differences from control.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, данное исследование вносит вклад в развитие нового и актуального для медицины направления: изучение факторов, способных изменять активность и компартментализацию лизосомальных цистеиновых протеиназ, участвующих в столь значимых и взаимосвязанных процессах, как окислительный стресс и апоптоз [18]. Особенности структуры, создающие возможность проявления не только внутри-, но и внелизосомальных эффектов и высокую чувствительность к регуляции активности [19], привлекают внимание исследователей и дают повод рассматривать данную группу ферментов в качестве потенциальной терапевтической мишени для целого ряда патологий [20]. Однако на данный момент данная тема находится на этапе накопления экспериментальных данных, причем основная часть исследований связана с экспериментальной и клинической онкологией, особое внимание при этом уделяется внелизосомальным, а чаще внеклеточным эффектам лизосомальных цистеиновых протеиназ [21–23] и в качестве агентов воздействия рассматриваются лишь природные и синтетические ингибиторы этих ферментов [24]. Описание воздействия на активность и компартментализацию цистеиновых катепсинов в паренхиматозных органах ингибитора и субстрата синтеза оксида азота, сведения о роли которого в различных физиологических и патологических процессах экспоненциально расширяются, составляет научную новизну нашего исследования и может в дальнейшем найти применение как в понимании патогенеза, так и в поиске новых направлений терапевтических воздействий. Важным наблюдением является тот факт, что эффекты ингибитора и субстрата синтеза оксида азота на активность и внутриклеточное распределение лизосомальных цистеиновых протеиназ имеют тканеспецифичность и могут проявляться даже без значительных изменений концентрации метаболитов оксида азота, что ранее было показано нами для ткани тимуса и селезенки [25], а также для

мышечных тканей [26]. Наиболее интересным в данном исследовании мы считаем обнаружение тканеспецифической способности изучаемых веществ изменять внелизосомальную активность катепсинов, при этом повышающий активность эффект ингибитора синтеза NO для катепсина L в ткани почки совпадает с ранее обнаруженным нами для ткани селезенки [27], а снижающий для ткани печени — с таковым для миокарда [28]. Поскольку важным фактором регуляции активности изучаемых лизосомальных цистеиновых протеиназ является аутокаталитический процессинг [29–31], обнаруженные нами изменения коэффициента аутокаталитического действия, указывающие на преимущественное повышение доли проферментных форм, могут как объяснять изменения активности ферментов, так и указывать на повышение их резервного синтеза, без включения на данном этапе в каталитические процессы. Интересно, что данные эффекты тоже, по-видимому, тканеспецифичны. Так, обнаруженная в данном исследовании способность L-NAME преимущественно повышать показатель коэффициента, что можно трактовать как повышение доли проферментных форм в материале, была ранее продемонстрирована для ткани грудной аорты [32], а аналогичный эффект аргинина в отношении катепсина B в ткани печени совпадает с таковым, описанным для тимоцитов и спленоцитов в условиях *in vitro* [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффекты неселективного ингибитора и субстрата синтеза оксида азота на общую активность катепсинов B, L и H в паренхиматозных органах и ее субклеточное распределение являются тканеспецифичными и в ряде случаев разнонаправленными и сопровождаются признаками изменения соотношения проферментных и энзиматически активных форм преимущественно за счет повышения доли проферментных.

Список литературы

1. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: Regulation and function. *Eur Heart J*. 2012;33(7):829-837. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs304
2. Calabrese V, Cornelius C, Rizzarelli E, et al. Nitric Oxide in Cell Survival: A Janus Molecule. *Antioxid Redox Signal*. 2009 Nov;11(11):2717-39. DOI: 10.1089/ARS.2009.2721.
3. Aits S, Jäättelä M. Lysosomal cell death at a glance. *J Cell Sci*. 2013 May 1;126(Pt 9):1905-12. DOI: 10.1242/jcs.091181.
4. Repnik U, Česen MH, Turk B. Measuring Cysteine Cathepsin Activity to Detect Lysosomal Membrane Permeabilization. *Cold Spring Harb Protoc*. 2016 May 2;2016(5). DOI: 10.1101/pdb.prot087114
5. Wang D, Bromme D. Drug delivery strategies for cathepsin inhibitors in joint diseases. *Expert Opin Drug Deliv*. 2005 Nov;2(6):1015-28. DOI: 10.1517/17425247.2.6.1015

6. Dana D, Davalos AR, De S, et al. Development of cell-active non-peptidyl inhibitors of cysteine cathepsins. *Bioorg Med Chem*. 2013 Jun 1;21(11):2975-87. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.03.062
7. Taylor BS, Alarcon LH, Billiar TR. Inducible nitric oxide synthase in the liver: regulation and function. *Biochemistry (Mosc)*. 1998 Jul;63(7):766-81.
8. Mount PF, Power DA. Nitric oxide in the kidney: functions and regulation of synthesis. *Acta Physiol (Oxf)*. 2006 Aug;187(4):433-46. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2006.01582.x
9. Huang HJ, Isakov W, Byers DE, Engle JT, Griffin EA, Kemp D, et al. Imaging Pulmonary Inducible Nitric Oxide Synthase Expression with PET. *J Nucl Med*. 2015 Jan;56(1):76-81. DOI: 10.2967/jnumed.114.146381
10. Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочкаров В.И., Артюшкова Е.Б. Эндотелиопротекторные эффекты L-аргинина при моделировании дефицита окиси азота. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008;71(2):29-31.
11. Дорохина Л.В., Зинчук В.В. Прооксидантно-антиоксидантное равновесие у крыс при гипотермии в условиях коррекции L-аргинин-NO системы. Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия Биологических Наук. 2000;4:83-86.
12. Покровский А.А., Тютельян В.А. Лизосомы. М.: Издательство Наука, 1976.
13. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. Клиническая лабораторная диагностика. 2005;6:15-18.
14. Barrett A.J., Kirschke H. Cathepsin B, Cathepsin H, cathepsin L. *Methods Enzymol*. 1981;80 Pt C:535-61.
15. Панин Л.Е., Маянская Н.Н. Лизосомы: роль в адаптации и восстановлении. Новосибирск: Издательство Наука СО, 1987.
16. Борискина М.А. Изменение активности лизосомальных цистеиновых протеиназ у больных хроническими лейкозами в динамике заболевания. Дисс. ... канд. мед. наук. Рязань, 1996.
17. Арапова А.И. Лизосомальный цистеиновый протеолиз мышечных тканей в условиях изменения синтеза оксида азота. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Рязань, 2017.
18. Repnik U, Stoka V, Turk V, Turk B. Lysosomes and lysosomal cathepsins in cell death. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Jan;1824(1):22-33. DOI: 10.1016/j.bbapap.2011.08.016
19. Turk V, Stoka V, Vasiljeva O, et al. Cysteine cathepsins: From structure, function and regulation to new frontiers. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Jan;1824(1):68-88. DOI: 10.1016/j.bbapap.2011.10.002
20. Siklos M, BenAissa M, Thatcher GRJ. Cysteine proteases as therapeutic targets: does selectivity matter? A systematic review of calpain and cathepsin inhibitors. *Acta Pharm Sin B*. 2015 Nov;5(6):506-19. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.08.001
21. Kos J, Werle B, Lah T, Brunner N. Cystein proteinases and their inhibitors in extracellular fluids: marker for diagnosis and prognosis in cancer. *Int J Biol Markers*. 2000 Jan-Mar;15(1):84-9.
22. Yang Z, Cox JL. Cathepsin L increases invasion and migration of B16 melanoma. *Cancer Cell Int*. 2007 May 8;7:8. DOI: 10.1186/1475-2867-7-8
23. Tu C, Ortega-Cava CF, Chen GS, Fernandes ND, Cavallo-Medved D, Sloane BF, et al. Lysosomal cathepsin B participates in the podosome-mediated extracellular matrix degradation and invasion via secreted lysosomes in v-Src fibroblasts. *Cancer Res*. 2008 Nov 15;68(22):9147-56. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5127.
24. Silva DG, Ribeiro JFR, De Vita D, Cianni L, Franco CH, Freitas-Junior LH, et al. A comparative study of warheads for design of cysteine protease inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2017 Nov 15;27(22):5031-5035. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.10.002
25. Абаленихина Ю.В. Окислительная модификация белков и лизосомальный цистеиновый протеолиз иммунокомпетентных органов крыс в условиях модулирования синтеза оксида азота. Дисс. ... канд. биол. наук. Рязань, 2014.
26. Арапова А.И. Лизосомальный цистеиновый протеолиз мышечных тканей в условиях изменения синтеза оксида азота. Дисс. ... канд. мед. наук. Рязань, 2017.
27. Абаленихина Ю.В., Фомина М.А., Исаков С.А. Окислительная модификация белков и изменение активности катепсина L селезенки крыс в условиях моделирования дефицита синтеза оксида азота. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2013;1:44-48.
28. Арапова А.И., Фомина М.А. Изменение активности и компартиментализации лизосомальных цистеиновых протеиназ сердечной мышцы под действием карнитина и регуляторов синтеза оксида азота. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2015;4:69-75.
29. Васильева О.С., Серебров В.Ю., Турк Б., и др. Изучение механизма аутокаталитической активации прокатепсина H in vitro. Электронный журнал «Исследовано в России». 2002: 1092-1102. Режим доступа: <http://docplayer.ru/31006556-Izuchenie-mehanizma-autokataliticheskoy-aktivacii-prokatepsi-na-h-in-vitro.html>
30. Menard R, Carmona E, Takebe S, Dufour E, Plouffe C, Mason P, Mort JS. Autocatalytic processing of recombinant human procathepsin L. Contribution of both intermolecular and unimolecular events in the processing of procathepsin L in vitro. *J Biol Chem*. 1998 Feb 20;273(8):4478-84.
31. Almeida PC, Nantes IL, Chagas JR, Rizzi CC, Faljoni-Alario A, Carmona E, et al. Cathepsin B activity regulation. Heparin-like glycosaminoglycans protect human cathepsin B from alkaline pH-induced inactivation. *J Biol Chem*. 2001 Jan 12;276(2):944-51.
32. Арапова А.И., Фомина М.А. Аутокаталитические эффекты лизосомальных цистеиновых протеиназ гладкой мышцы аорты крыс. Наука молодых – Eruditio Juvenium. 2015;4:27-32.
33. Абаленихина Ю.В., Фомина М.А. Влияние модуляторов синтеза оксида азота на активность и аутопроцессинг катепсина B иммунокомпетентных органов крыс в условиях in vitro. Наука молодых – Eruditio Juvenium. 2014;1:53-59.

References

1. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: Regulation and function. *Eur Heart J*. 2012;33(7):829-837. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr304
2. Calabrese V, Cornelius C, Rizzarelli E, et al. Nitric Oxide in Cell Survival: A Janus Molecule. *Antioxid Redox Signal*. 2009 Nov;11(11):2717-39. DOI: 10.1089/ARS.2009.2721.
3. Aits S, Jäättelä M. Lysosomal cell death at a glance. *J Cell Sci*. 2013 May 1;126(Pt 9):1905-12. DOI: 10.1242/jcs.091181.
4. Repnik U, Česen MH, Turk B. Measuring Cysteine Cathepsin Activity to Detect Lysosomal Membrane Permeabilization. *Cold Spring Harb Protoc*. 2016 May 2;2016(5). DOI: 10.1101/pdb.prot087114
5. Wang D, Bromme D. Drug delivery strategies for cathepsin inhibitors in joint diseases. *Expert Opin Drug Deliv*. 2005 Nov;2(6):1015-28. DOI: 10.1517/17425247.2.6.1015
6. Dana D, Davalos AR, De S, et al. Development of cell-active non-peptidyl inhibitors of cysteine cathepsins. *Bioorg Med Chem*. 2013 Jun 1;21(11):2975-87. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.03.062
7. Taylor BS, Alarcon LH, Billiar TR. Inducible nitric oxide synthase in the liver: regulation and function. *Biochemistry (Mosc)*. 1998 Jul;63(7):766-81.
8. Mount PF, Power DA. Nitric oxide in the kidney: functions and regulation of synthesis. *Acta Physiol (Oxf)*. 2006 Aug;187(4):433-46. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2006.01582.x
9. Huang HJ, Isakov W, Byers DE, Engle JT, Griffin EA, Kemp D, et al. Imaging Pulmonary Inducible Nitric Oxide Synthase Expression with PET. *J Nucl Med*. 2015 Jan;56(1):76-81. DOI: 10.2967/jnumed.114.146381
10. Pokrovskii MV, Pokrovskaya TG, Kochkarov VI, Artyushkova EB. Endothelioprotective properties of L-arginine on a nitric oxide deficiency model. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2008;71(2):29-31. (In Russian).
11. Dorokhina LV, Zinchuk VV. The prooxidant-antioxidant balance in rats under hypothermia and a correction of L-arginine-NO system. *Proceedings of the National Academy of sciences of Belarus*. 2000;4:83-86. (In Russian).
12. Pokrovskii AA, Tutel'yan VA. *Lizosomy [Lysosomes]*. Moscow: "Nauka" Publ., 1976. (In Russian).
13. Metelskaya VA, Gumanova NG. Screening as a method for determining the serum level of nitric oxide metabolites. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2005;6:15-18. (In Russian).
14. Barrett A.J., Kirschke H. Cathepsin B, Cathepsin H, cathepsin L. *Methods Enzymol*. 1981;80 Pt C:535-61.
15. Panin LE, Mayanskaya NN. *Lizosomy: rol' v adaptatsii i vosstanovlenii [Lysosomes: role in adaptation and recovery]*. Novosibirsk: "Nauka" Publ., 1987. (In Russian).
16. Boriskina MA. Changes in the activity of lysosomal cysteine proteinases in patients with chronic leukemia in the dynamics of the disease. *Diss. Ryazan*, 1996. (In Russian).
17. Arapova AI. Lysosomal cysteine proteolysis of muscle tissues in the conditions of changes in the synthesis of nitric oxide. *Ryazan*, 2017. (In Russian).
18. Repnik U, Stoka V, Turk V, Turk B. Lysosomes and lysosomal cathepsins in cell death. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Jan;1824(1):22-33. DOI: 10.1016/j.bbapap.2011.08.016
19. Turk V, Stoka V, Vasiljeva O, et al. Cysteine cathepsins: From structure, function and regulation to new frontiers. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Jan;1824(1):68-88. DOI: 10.1016/j.bbapap.2011.10.002
20. Siklos M, BenAissa M, Thatcher GRJ. Cysteine proteases as therapeutic targets: does selectivity matter? A systematic review of calpain and cathepsin inhibitors. *Acta Pharm Sin B*. 2015 Nov;5(6):506-19. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.08.001
21. Kos J, Werle B, Lah T, Brunner N. Cystein proteinases and their inhibitors in extracellular fluids: marker for diagnosis and prognosis in cancer. *Int J Biol Markers*. 2000 Jan-Mar;15(1):84-9.
22. Yang Z, Cox JL. Cathepsin L increases invasion and migration of B16 melanoma. *Cancer Cell Int*. 2007 May 8;7:8. DOI: 10.1186/1475-2867-7-8
23. Tu C, Ortega-Cava CF, Chen GS, Fernandes ND, Cavallo-Medved D, Sloane BF, et al. Lysosomal cathepsin B participates in the podosome-mediated extracellular matrix degradation and invasion via secreted lysosomes in v-Src fibroblasts. *Cancer Res*. 2008 Nov 15;68(22):9147-56. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5127.
24. Silva DG, Ribeiro JFR, De Vita D, Cianni L, Franco CH, Freitas-Junior LH, et al. A comparative study of warheads for design of cysteine protease inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2017 Nov 15;27(22):5031-5035. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.10.002
25. Abalenikhina YuV. Oxidative modification of proteins and lysosomal cysteine proteolysis of rat immunocompetent organs in conditions of modulating nitric oxide synthesis. *Diss. Ryazan*, 2014. (In Russian).
26. Arapova AI. Lysosomal cysteine proteolysis of muscle tissues in the conditions of changes in the synthesis of nitric oxide. *Diss. Ryazan*, 2017. (In Russian).
27. Abalenikhina JV, Fomina MA, Isakov SA. Oxidizing updating of proteins and change of activity cathepsin I rats spleen in the conditions of modeling deficiency of nitric oxide synthesis. *I.P.Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2013;1:44-48. (In Russian).
28. Arapova AI, Fomina MA. Change in activity and compartmentalization of lysosomal cysteine proteinases of cardiac muscle subjected to carnitine action and regulators of nitric oxide synthesis. *Kursk scientific and practical bulletin «Man and his health»*. 2015;4:69-75. (In Russian).
29. Vasil'eva OS, Serebrov VYu, Turk B, et al. Izuchenie mekhanizma autokataliticheskoi aktivatsii prokatepsina H in vitro. Investigated in Russia. 2002: 1092-1102. Available at: <http://docplayer.ru/31006556-Izuchenie-mekhanizma-autokataliticheskoy-aktivatsii-prokatepsina-h-in-vitro.html> (In Russian).
30. Menard R, Carmona E, Takebe S, Dufour E, Plouffe C, Mason P, Mort JS. Autocatalytic processing of recombinant human procathepsin L. Contribution of both intermolecular and unimolecular events in the processing of procathepsin L in vitro. *J Biol Chem*. 1998 Feb 20;273(8):4478-84.

31. Almeida PC, Nantes IL, Chagas JR, Rizzi CC, Faljoni-Alario A, Carmona E, et al. Cathepsin B activity regulation. Heparin-like glycosaminoglycans protect human cathepsin B from alkaline pH-induced inactivation. *J Biol Chem*. 2001 Jan 12;276(2):944-51.
32. Arapova AI, Fomina MA. Autocatalytic effect of lysosomal cysteine proteases smooth muscle rat aorta. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2015;4:27-32. (In Russian).
33. Abalenihina JuV, Fomina MA. The impact of modulators of the synthesis of nitric oxide in the activity, autoproducting cathepsin in immunocompetent organs of rats in conditions of in vitro. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2014;1:53-59. (In Russian).

Информация об авторах:

Фомина Мария Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры биологической химии с курсом КЛД ФДПО ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5550-0625>

Терентьев Александр Александрович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2453-8377>

Information about authors:

Mariya A. Fomina, MD, PhD, associate professor of biological chemistry with the course of CDL, FAPE, Ryazan State Medical University

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5550-0625>

Aleksandr A. Terentyev, corresponding member of RAS, MD, PhD, DSc, professor of the department of biochemistry and molecular biology of the faculty of medicine, Pirogov Russian National Research Medical University

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2453-8377>



РОЛЬ ТРОМБОЦИТОВ В ВОСПАЛЕНИИ И ИММУНИТЕТЕ

С.П.Свиридова¹, О.В.Сомонова¹, Ш.Р.Кашия¹, О.А.Обухова¹, А.В.Сотников²

1. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 24
2. ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова», 127299, Российская Федерация, Москва, ул. Приорова, д. 10

Резюме

В последние десятилетия достигнут существенный прогресс в понимании механизмов функционирования тромбоцитов и коррекции тромбоцитарного гемостаза. Тромбоциты рассматриваются как важнейшие участники и нормального, и патологического тромбоцитарного процесса, характерного для самых разных заболеваний и состояний. В представленном обзоре освещены патофизиологические механизмы синтеза тромбоцитами различных медиаторов с паракринными эффектами, которые могут влиять на функцию других клеток. Подробно рассмотрена физиология тромбоцитов. Показана ведущая роль тромбоцитов в патогенезе большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы как модуляторов воспалительных реакций иммунного ответа, которые сегодня рассматриваются как ведущий механизм развития атеросклероза. Обсуждена способность тромбоцитов кодировать воспалительные белки, позволяющая им влиять на функции адаптивного иммунитета. Представлена роль тромбоцитов как ключевого компонента врожденной иммунной системы, что подтверждается наличием на тромбоцитах Toll-подобных рецепторов (TLR) и гликопротеинов, таких как интегрин $\alpha\text{IIb}\beta 3$, гликопротеин Ib-IX и Fc γ RIIa, вовлеченных во взаимодействие с бактериальными клетками. Представлен патогенез формирования тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов за счет быстрого обратимого взаимодействия Р-селектина (CD62P) на поверхности тромбоцита с лигандом-1 гликопротеина Р-селектина (PSGL-1) на плазмолемме лейкоцитов и механизм образования внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs), а также влияние тромбоцитов на функцию лимфоцитов. Рассмотрена роль тромбоцитов в прогрессировании рака, метастазировании и тромбозе, а также проанализирована взаимосвязь тромбозов и метастазирования при злокачественных заболеваниях. Обсуждается эффективность использования антитромбоцитарных препаратов для профилактики тромбозов, поражения сердечно-сосудистой системы и онкологических заболеваний.

Ключевые слова:

тромбоциты, гемостаз, воспаление, тромбоз, иммунитет, тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты

Оформление ссылки для цитирования статьи

Свиридова С.П., Сомонова О.В., Кашия Ш.Р., Обухова О.А., Сотников А.В. Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(3): 40-52. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4

Для корреспонденции

Обухова Ольга Аркадьевна, к.м.н., научный сотрудник отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 115478, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 24
E-mail: obukhova0404@yandex.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 17.04.2018 г., принята к печати 31.08.2018 г.

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4

THE ROLE OF PLATELETS IN INFLAMMATION AND IMMUNITY

S.P.Sviridova¹, O.V.Somonova¹, Sh.R.Kashiya¹, O.A.Obukhova¹, A.V.Sotnikov²

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

2. N.N.Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, 10 Priorova str., Moscow 127299, Russian Federation

Abstract

In recent decades, significant progress has been made in understanding the mechanisms of platelet function and platelet hemostasis correction. Platelets are considered as the most important participants of both normal, and pathological thrombotic process characteristic of the most different diseases and states. In the present review pathophysiological mechanisms of platelet synthesis of various mediators with paracrine effects, which can influence the function of other cells, are consecrated. The physiology of platelets was considered in detail. The leading role of platelets in pathogenesis of the majority of diseases of cardiovascular system as modulators of inflammatory reactions of the immune response which are considered as the leading mechanism of development of atherosclerosis was shown. The ability of platelets to encode inflammatory proteins allowing them to influence adaptive immunity functions was discussed. The role of platelets as a key component of the innate immune system was presented, which is confirmed by the presence of Toll-like receptors (TLR) and glycoproteins, such as integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$, glycoprotein Ib-IX and Fc γ RIIa, involved in interaction with bacterial cells. The pathogenesis of the formation of platelet-leukocyte aggregates due to the rapid reversible interaction of P-selectin (CD62P) on the platelet surface with ligand-1 glycoprotein P-selectin (PSGL-1) on the plasma of leukocytes and the mechanism of extracellular neutrophil traps (NETs), as well as the influence of platelets on the function of lymphocytes was presented. The role of platelets in cancer progression, metastasis and thrombosis is considered, and the interrelation of thrombosis and metastasis in malignant diseases was analyzed. The efficiency of the use of antithrombotic drugs in the prevention of thrombosis and, as a consequence, in the prevention of cardiovascular diseases and cancer was discussed.

Keywords:

thrombocytes, hemostasis, inflammation, thrombosis, immunity, platelet-leukocyte aggregates

For citation

Sviridova S.P., Somonova O.V., Kashiya Sh.R., Obukhova O.A., Sotnikov A.V. The role of platelets in inflammation and immunity. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(3): 40–52. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4

For correspondence

Olga A. Obukhova, MD, PhD, researcher of the department of functional diagnosis, intensive care and rehabilitation, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Health of Russia
Address: 24 Kashirskoe sh., Moscow 115478, Russian Federation
E-mail: obukhova0404@yandex.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 17.04.2018, accepted for publication 31.08.2018

В последние десятилетия достигнут существенный прогресс в понимании механизмов функционирования тромбоцитов и коррекции тромбоцитарного гемостаза. Тромбоциты – важнейшие участники как нормального гемостаза, так и патологического тромбоцитарного процесса, характерного для самых разных заболеваний и состояний. Тромбоз в венозной либо в артериальной системе кровообращения является основной причиной заболеваемости и смертности [1].

Одним из наиболее важных достижений является открытие новых ролей тромбоцитов за пределами их традиционной вовлеченности в первичный гемостаз. Недавние успехи в патофизиологии тромбоцитов показали, что эти клетки способны регулировать экспрессию их гена и белка, синтезировать белок *de novo* и выделять различные медиаторы с паракринными эффектами, которые могут влиять на функцию других клеток. Функция тромбоцитов в поддержании гемостаза изучена очень подробно, более поздние данные свидетельствуют о центральной роли тромбоцитов в воспалительных и иммунных реакциях [2].

Современная концепция патогенеза большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы базируется на результатах изучения механизмов развития и констатации роли воспалительного процесса как в стенке сосудов, так и в периваскулярном регионе органов. Если ранее считали, что атеросклероз – это болезнь накопления липидов, то сегодня в первую очередь обсуждают роль воспаления, вовлеченного во все этапы патологического процесса: от начального – повреждения сосудистой стенки до конечного – развития тромбоцитарных осложнений. Установлено, что тромбообразование является причиной не только острых состояний, но и прогрессирования заболевания. Роль тромбоцитов в атеросклеротическом процессе и в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний имеет важное значение, так как тромбоциты в дополнение к их вкладу в тромбоз и гемостаз модулируют воспалительные реакции и иммунный ответ [3].

Воспалительные реакции играют ключевую роль на разных стадиях опухолевого процесса – в канцерогенезе, прогрессировании и метастазировании, а также в устойчивости к лечению [4, 5]. Тромбоциты имеют решающее значение для гемостатической и иммунологической функции и являются ключевыми участниками в прогрессировании рака, метастазировании и тромбозе. Тромбоз, воспаление и рак взаимосвязаны, и циркулирующие тромбоциты являются клеточным элементом, общим для каждого процесса [6].

Тромбоциты, или кровяные пластинки, – это небольшие (2–4 мкм диаметром) клеточные

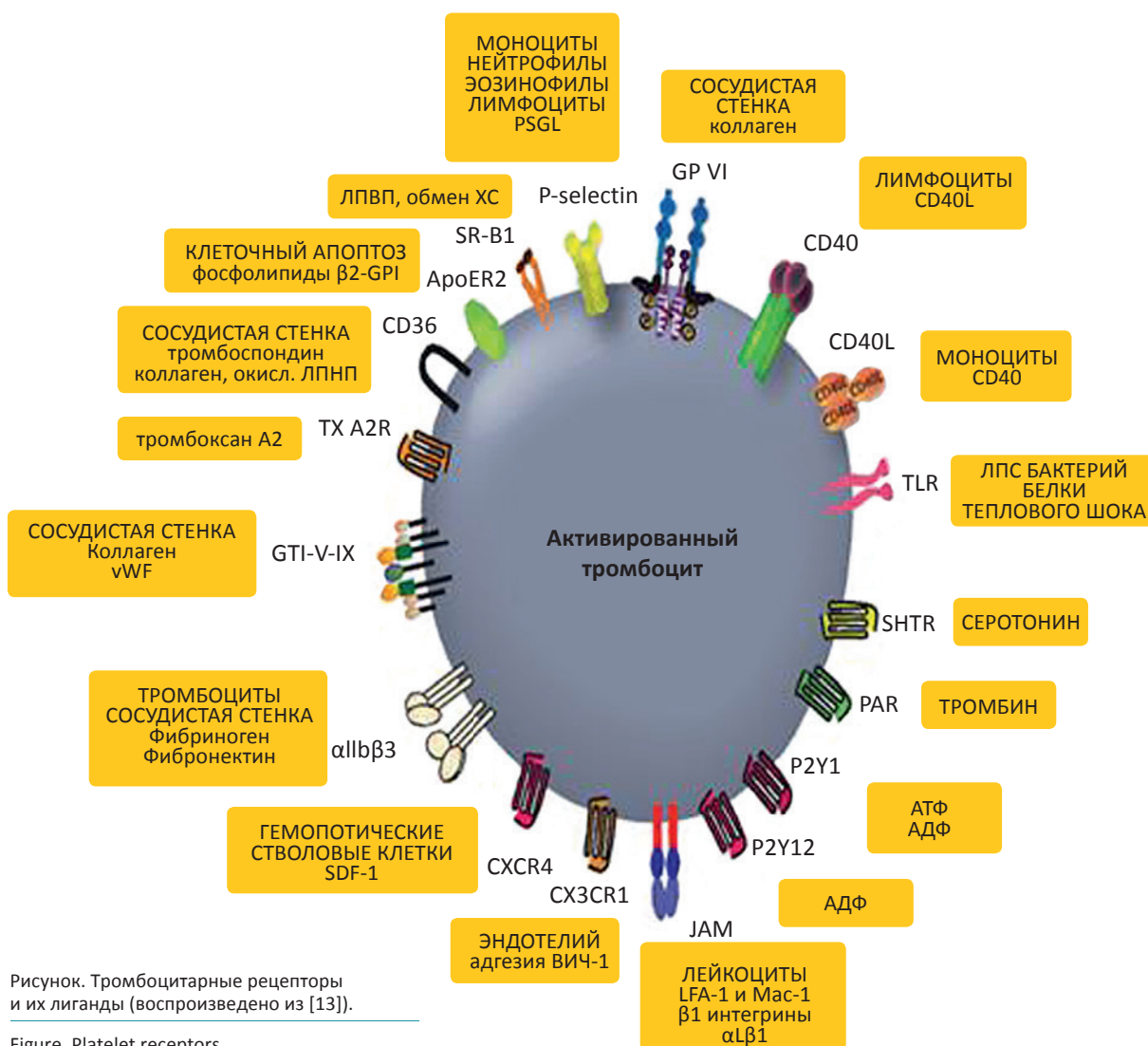
фрагменты, образующиеся при фрагментации цитоплазмы мегакариоцитов костного мозга, циркулируют в крови в покое в течение 5–9 дней, после чего подвергаются фагоцитозу. В покое человеческий организм производит приблизительно 200 миллиардов тромбоцитов в день. В норме количество тромбоцитов в периферической крови составляет $(150\text{--}400 \times 10^9/\text{л})$. Это безъядерные высокодифференцированные и высокоспециализированные клетки крови, обладающие уникальным строением и функциями. Наружная поверхность тромбоцита покрыта гликокаликсом, богатым гликопротеинами. В пространствах многослойной мембраны расположены микротрубочки, формирующие цитоскелет тромбоцита. Цитоплазматическая мембрана тромбоцитов внедряется внутрь клетки с образованием многочисленных переплетенных канальцев, которые служат дополнительным источником мембранной поверхности при активации, а также секреции гранул. Эта система называется «связанной с поверхностью канальцевой системой», или «открытой канальцевой системой». При электронной микроскопии дифференцируются и другие органеллы тромбоцитов: митохондрии, вакуоли, пероксисомы, аппарат Гольджи и гранулы. Гранулы тромбоцитов, различающиеся размерами и электронно-оптической плотностью, содержат внутри себя различные биологически активные вещества; принято выделять 4 типа этих органелл: α -, δ - (так называемые «плотные гранулы»), λ - и γ -гранулы (лизосомы).

Большая часть тромбоцитарных белков, необходимых для ответа на различные физиологические и патологические стимулы, хранится в α -гранулах, плотных гранулах и лизосомах. Считается, что синтез и упаковка гранул происходят главным образом на ранней стадии мегакариоцитоза. Одним из ключевых составляющих α -гранул тромбоцитов является Р-селектин (также известный как CD62P), который играет ключевую роль в связывании тромбоза, гемостаза и воспаления [7].

Тромбоциты являются метаболически активными клетками и способны к синтезу белка *de novo* [8]. Список активных агентов в тромбоцитах значительно расширился благодаря новым технологиям, включая протеомический и липидомический анализ, а также анализ транскриптов мРНК. Анулеатные тромбоциты содержат значительное количество РНК, включая мРНК, микро-РНК, рибосомную и транспортную РНК и некодирующую РНК [9]. Важным механизмом регулирования синтеза белка является микро-РНК (miRNAs). В 2009 г. было зарегистрировано существование miRNAs в тромбоцитах человека [10].

Исследованиями выявлено, что тромбоциты способны непрерывно синтезировать белки в течение короткого их срока жизни [11]. В ряде работ был показан синтез в тромбоцитах белков, секретирующихся из α -гранул, – фибриногена, тромбоспондина, фактора Виллебранда, важных компонентов системы гемостаза – тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена типа 1, интерлейкина IL-1 β , циклооксигеназы 1. Дальнейшие исследования подтвердили, что тромбоциты синтезируют белки, и установили, что структура синтеза белка изменяется в ответ на клеточную активацию [12].

На поверхности тромбоцитов представлен широкий спектр рецепторов, участвующих не только в контроле гемостаза, но и в реализации других функций тромбоцитов, включая регуляцию воспаления, репарации, опухолевого роста и метастазирования



Циркулируя в просвете сосуда, тромбоциты находятся в непосредственной близости к поверхности эндотелиальной выстилки, однако при этом не проявляют своей способности к адгезии, что обусловлено их антиадгезивными свойствами. Неактивированные тромбоциты проявляют очень слабую прокоагулянтную активность и не имеют на своей поверхности отрицательно заряженного липидного фосфатидилсерина, необходимого для распространения и усиления реакций коагуляции [15].

Способность к активации – быстрому и в большинстве случаев необратимому переходу в новое состояние – является главным качеством тромбоцита. При стимуляции тромбоциты быстро меняют свою структуру существенной перегруппировкой актинового цитоскелета, характеризующейся изменением формы из дисковидной в шаровидную с образованием ламеллиподий и псевдоподий, изменяющих механизмы движения клеток, тем самым переходя к активированному фенотипу с проагрегационными свойствами [16].

Одним из первых сигналов к активации тромбоцитов становится коллаген – основной белок соединительной ткани, обнажающийся при повреждении сосуда. После активации тромбоцита на внешней поверхности его мембраны появляется отрицательно заряженный липид – фосфатидилсерин. Появление анионных фосфолипидов обеспечивает формирование поверхности для тромбообразования в месте повреждения, а также влияет на мембранный фенотип тромбоцитов. Помимо повреждения сосудов, различные патогены, а также провоспалительные медиаторы активируют тромбоциты [17].

В ходе активации тромбоцита происходит выбрасывание содержимого гранул наружу, после чего процесс активации становится необратимым [18]. Адгезия тромбоцитов к экспрессируемому в зоне повреждения субэндотелиальному внеклеточному матриксу считается начальным этапом, который запускает активацию тромбоцитов. Далее, накапливаясь в зоне повреждения, активированные тромбоциты оказываются способными не только участвовать в развитии тромба, но и инициировать и/или ускорять воспалительные процессы в стенке сосуда [19].

Установлено, что тромбоциты в ответ на клеточную активацию быстро и устойчиво синтезируют белковые продукты с выраженной биологической активностью [11]. Недавние открытия показали, что тромбоциты имеют сложные механизмы посттранскрипции, которые позволяют ему изменять свой протеом, фенотип и функции, выполняя новый синтез белка в ответ на клеточную активацию [20].

Анализ белков активированных тромбоцитов свидетельствует о том, что постоянное количество белков вовлечено в иммунный и воспалительный ответ, что подтверждает роль тромбоцитов в иммунитете и воспалении [4]. Более 300 белков и молекул (например, CD40, CD154) могут выделяться в сосудистую сеть при активации тромбоцитов, вызванной прямым контактом с патогенами. Современное представление о молекулярных механизмах секреции тромбоцитов и механизмов, регулирующих эту функцию (генетической регуляции биогенеза), описано в обзоре E.M. Golebiewska, A.W. Poole [21].

Транскрипторный аппарат тромбоцитов (мРНК) кодирует воспалительные белки. Активированные тромбоциты выделяют из α -гранул различные цитокины, хемокины и факторы роста [22]. Тромбоциты экспрессируют многие иммуномодулирующие молекулы (например, Р-селектин, TLRs, CD40L), секретируют ряд цитокинов (например, ИЛ-1 β , TGF- β и RANTES (Regulated upon Activation Normally T-cell expressed and Secreted) – регулятор активации процессов экспрессии и секреции нормальных Т-лимфоцитов), а также имеют способность взаимодействовать с различными типами иммунных клеток. Перечисленные свойства наделяют тромбоциты способностью влиять как на врожденные, так и на адаптивные реакции иммунной системы [2]. Тромбоциты могут «обмениваться» друг с другом и с другими клетками всеми биологически активными веществами, секретируемыми их внутриклеточными гранулами (в том числе IgG, IgM, IgA и IgE), которые способны выделяться в окружающую среду при активации кровяных пластинок [23, 24].

Тромбоциты являются ключевыми компонентами врожденной иммунной системы, что подтверждается наличием Toll-подобных рецепторов (TLR) на тромбоцитах. Недавние исследования показали, что тромбоциты могут распознавать микробные патогены через TLR, тем самым активно участвуя в иммунном ответе [2, 25].

Для поддержания адекватного гемостаза необходима лишь часть популяции тромбоцитов, избыточное их количество позволяет тромбоцитам выступать в качестве первых и основных «циркулирующих часовых» для распознавания посторонних частиц. Тромбоциты первыми инициируют противомикробную защиту, определяя присутствие патогенов или воспаление через их множественные иммунные рецепторы, такие как иммуноглобулиновые или рецепторы комплементов и TLR. Состояние врожденного иммунитета в значительной мере зависит от качественного и количественного состава тромбоцитов. Когда TLR тромбоцитов обнаруживают микробные виды, активированные тромбоциты

высвобождают мириады провоспалительных медиаторов в сосудистую сеть [26]. Высвобождение большого количества цитокинов, таких как PF-4 или CCL5 (RANTES), приводит к рекрутированию циркулирующих воспалительных клеток и обеспечивает быстрый ответ на инфекцию. В 2002 г. было показано, что многие цитокины, секретируемые тромбоцитами, обладают прямыми противомикробными свойствами [27].

Содержимое третьего типа гранул тромбоцитов – лизосом – гликозидазы, кислотные протеазы и катионные белки обладает бактерицидной активностью. Активированные тромбоциты высвобождают ряд антибактериальных белков, в том числе тромбосидин (ТС)-1 и ТС-2, играющие центральную роль во врожденном иммунитете, которые первоначально были обнаружены в нейтрофилах [2].

TLR являются не единственными рецепторами тромбоцитов, способными взаимодействовать с микробами. Поверхностные мембранные гликопротеины, такие как интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$, гликопротеин Ib-IX и Fc γ RIIa, были вовлечены во взаимодействия с бактериальными клетками [28].

Кроме того, тромбоциты непосредственно участвуют в захвате патогенов в сосудистой сети и их секвестрации. Активированные тромбоциты характеризуются огромной площадью поверхности и «открытой канальцевой системой», которая в сочетании со специализированными рецепторами распознавания может способствовать поглощению сывороточных компонентов, антигенов и патогенов. Тромбоцитарный TLR4 может связывать липополисахарид (бактериальный грамотрицательный эндотоксин) и, как было показано, индуцирует тромбоцитопению *in vivo* [2].

Активированные тромбоциты в кровотоке связываются с лейкоцитами, образуя циркулирующие тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты (ТЛА) за счет быстрого обратимого взаимодействия Р-селектина (CD62P) на поверхности тромбоцита с лигандом 1 гликопротеина Р-селектина (PSGL-1) на плазмолемме лейкоцитов. Это начальное связывание усиливается взаимодействием различных других рецепторов, в зависимости от подтипа лейкоцитов, что приводит к взаимной активации и локальному выделению цитокинов, которые модулируют иммунные ответы.

В обзоре J.B. Kral и соавт. представлены исследования, подчеркивающие центральную роль тромбоцитов в иницировании и модуляции воспалительных и иммунных реакций в организме [17]. Тромбоциты из-за их разнообразных молекул адгезии и хемокинов способны прилипать к лейкоцитам и облегчают их вербовку в места повреждения

тканей или инфекции. Хемокины (хемотаксические цитокины) составляют важный класс провоспалительных цитокинов, необходимых для активации нейтрофилов и моноцитов и привлечения этих клеток в очаг воспаления. Связывание активированных тромбоцитов с лейкоцитами стимулирует выделение цитокинов, окислительный взрыв, фагоцитоз и образование внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs). В зависимости от лежащей в основе патологии, тромбоциты могут усиливать или уменьшать продукцию лейкоцитарных цитокинов, указывая, что взаимодействия тромбоцитов и лейкоцитов представляют собой тонкую сбалансированную систему для ограничения чрезмерного воспаления во время инфекции. То есть тромбоцит – универсальный активный регулятор в воспалительном процессе.

Тромбоциты содержат хемокины и цитокины, в частности CXCL4 (PF-4) и -7, в концентрациях, в 1000 раз превышающих концентрацию в плазме. Показано, что PF-4 стимулирует активацию и дифференцировку моноцитов, а также адгезию нейтрофилов и рекрутирование моноцитов к эндотелию [29, 30]. Тромбоциты и микрочастицы – мембранные фрагменты тромбоцитов, высвобождаемые при стимуляции, могут непосредственно взаимодействовать с нейтрофилами и усиливать фагоцитоз различных бактерий, включая *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pyogenes* [31]. Возрастающее значение тромбоцитов в противомикробном ответе подробно рассмотрено в обзоре M.R. Yeaman [32].

Тромбоциты являются ключевыми участниками врожденного и адаптивного иммунного ответа. Активированные тромбоциты выделяют важный ростовой фактор – TGF- β 1, интерлейкин-1 бета (IL-1 β) и другие цитокины, регулирующие иммунный ответ организма [33]. Особого внимания заслуживают контактные взаимодействия между тромбоцитами и лейкоцитами. Признанные в качестве ключевых участников воспалительных реакций, тромбоциты способны взаимодействовать практически со всеми иммунными клетками. В настоящее время установлено, что тромбоциты могут взаимодействовать с нейтрофилами, эозинофилами, моноцитами и лимфоцитами [34].

Кроме того, различные типы лейкоцитов, включая Т-клетки, экспрессируют CD40L и PSGL, которые могут взаимодействовать с соответствующими им рецепторами на поверхности тромбоцитов. Тромбоциты могут активно модулировать иммунные ответы путем выделения таких иммунных медиаторов, как тромбоцитарный CD40L, который

высвобождается в кровообращение при активации тромбоцитов. Взаимодействие CD40 и его лиганда (CD40L) является центральным в иммунном ответе и воспалении. CD154, также известный как CD40-лиганд, представляет собой мощную секреторную молекулу, которая вызывает активацию лимфоцитов, что было признано многочисленными исследованиями, в которых говорилось о его значимости для потенцирования адаптивного иммунного ответа [35]. Тромбоциты являются основным источником CD154, выделяемого после активации агониста тромбоцитов [36].

Тромбоциты оказывают влияние на функцию лимфоцитов через прямой межклеточный контакт и/или растворимые медиаторы. Кровяные пластинки усиливают адгезию и клеточную миграцию Т-хелперов, Т-киллеров, натуральных киллеров и В-клеток. Тромбоциты также комплексно влияют на другие функциональные аспекты субпопуляций лимфоцитов. Они могут уменьшать секрецию цитокинов и иммуносупрессивный ответ Т-хелперов, увеличивать клеточную пролиферацию Т-киллеров и их цитотоксичность [34]. Кровяные пластинки стимулируют изотипирование и продукцию антител В-клетками, а также повышают эффективность цитолитической активности натуральных киллеров. С другой стороны, лимфоциты могут регулировать тромбоцитарную агрегацию и секрецию, а при иммунодефиците угнетать эффекторную функцию тромбоцитов.

Кроме этого, тромбоцитарно-нейтрофильные взаимодействия могут способствовать иммунной защите, стимулируя образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) в ответ на бактериальную или вирусную инфекцию. NETs – особый вид ловушки, образованный деконденсированными волокнами хроматина с антимикробными факторами, освобождаемыми из гранул. Нейтрофильные гранулоциты после активации выбрасывают во внеклеточное пространство сетеподобные структуры, в состав которых входит ДНК, гистоны, а также различные белки и ферменты гранул, такие как эластаза и миелопероксидаза. Молекулярные механизмы, связывающие продукцию активных форм кислорода с деконденсацией хроматина и его объединением с антимикробными белками, пока недостаточно изучены. Основной функцией NET является поглощение и уничтожение патогенов [37].

Тромбоциты при активации отщепляют липидные микрочастицы, также называемые микровезикулами. Рецепторы на их поверхности сконцентрированы, и поэтому эти частицы обладают колоссальной прокоагулянтной активностью: их поверхность в 50–100 раз более активна, чем поверхность

активированных тромбоцитов [38]. Недавно различными исследователями показано, что факторы, такие как фактор свертывания FXII [37], тканевые фактор-положительные микрочастицы (MP) [39] и внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) [39] способствуют тромбозу, а FXII при этом, по-видимому, играет первостепенную роль [40, 41].

Таким образом, тромбоциты, благодаря экспрессии специфических адгезионных молекул, TLRs, секреции хемокинов, цитокинов и метаболитов активных форм кислорода, способны устанавливать сигнальные и адгезионные взаимосвязи с нейтрофилами, моноцитами и лимфоцитами. Это не только определяет их роль в реализации специфического и неспецифического иммунитета, но также формирует связь между процессами тромбогенеза и воспаления [3].

Полученные сведения о различных типах лейкоцитов, субпопуляциях лимфоцитов, адгезивных молекулах, принимающих участие в образовании тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов, раскрывают новые возможности для изучения механизмов миграции клеток, развития иммунных реакций, воспаления и тромбоза. Изучение специфики и механизмов тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий при разных заболеваниях позволяет использовать показатели ТЛА для прогнозирования исхода патологического процесса и оценки эффективности проводимой терапии. Подсчет ТЛА осуществляется проточным цитометром FC 500 (Beckman Coulter, Brea, CA, USA). Повышенный уровень циркулирующих ТЛА был выявлен при вирусных и бактериальных инфекциях [42].

Циркулирующие ТЛА обнаружены у пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы и считаются чувствительным маркером активации тромбоцитов. Взаимодействие тромбоцитов-лейкоцитов модулирует инициирование, развитие и прогрессирование атеросклероза. Атеросклероз связан с усилением активации тромбоцитов и высвобождением провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , sCD40L, CXCL4 и CCL5, которые усиливают адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам и инфильтрацию тканей [43]. Поскольку лейкоциты и, в частности, моноциты, содержат и могут продуцировать тканевой фактор, особенно когда Р-селектин связывается с PSGL-1, взаимодействие инициации тромбоцитов и лейкоцитов может иметь важное значение для инициирования коагуляции. Доказана связь между количеством циркулирующих ТЛА и выраженностью атеросклеротического повреждения при остром коронарном синдроме, инсульте и поражении периферических сосудов [44].

Несколько клинических наблюдений подтверждают потенциальную роль взаимодействия тромбоцитов и лейкоцитов при сосудистых заболеваниях. Наличие циркулирующих агрегатов ТЛА в периферической крови у пациентов с нестабильной стенокардией расценивается ранним маркером острого инфаркта миокарда. Формирование ТЛА после ангиопластики коронарной артерии рассматривается как прогностический индекс острой повторной окклюзии [45].

Лабораторные параметры, которые отражают состояние системного воспаления, были исследованы как прогностические биомаркеры при различных онкологических заболеваниях. Эти воспалительные маркеры включали модифицированный прогностический показатель Глазго (mGPS), отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) [46].

В работах Ю.А.Витковского и соавт. установлено, что лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия является объективным показателем, отражающим как состояние иммунитета, так и гемостаза в норме и при патологических состояниях, в том числе онкологии [47].

Отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) было предложено как независимый фактор прогноза у больных с солидными опухолями, включая колоректальный рак, немелкоклеточный рак легких, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак яичников [48–53].

Исследованиями М. Кара и соавт. показано, что высокое отношение количества тромбоцитов к лимфоцитам предсказывает плохой прогноз у пациентов с карциномой гортани, что указывает на решающую роль тромбоцитов в опухолевом росте и инвазии опухолей [54]. Таким образом, все больше доказательств того, что тромбоциты играют центральную роль в воспалении и иммунных реакциях.

Фармакологическая модуляция обеих сторон тромбоза — коагуляционного каскада и активации тромбоцитов имеет большое клиническое значение [55].

Недавние исследования показали, что белки GP IIb/IIIa, P2Y₁₂ и Р-селектин, экспрессированные на поверхности тромбоцитов и являющиеся мишенями современных антиагрегантных препаратов, служат мостами в CD4⁺ лимфоцитарно-тромбоцитарном взаимодействии [56], а их ингибирование влияет также на иммунитет и, изменяя реакцию тромбоцитов на воспаление, снижает смертность от инфекций и сепсиса [57].

Одновременно с этим существенны и продолжают накапливаться доказательства вклада тромбоцитов в прогрессирование рака. Эти данные также согласуются с существующей концепцией о том, что антитромбоцитарные препараты считаются частью адъювантной терапии рака. Ретроспективный анализ больших баз данных пациентов поддерживает противоопухолевый эффект аспирина. Имеются убедительные доказательства противоопухолевой активности аспирина (селективного ингибитора COX-1 и COX-2), который подавляет функцию тромбоцитов, образование простагландина и тромбоксана, что приводит к блокаде провоспалительных и увеличению секреции противовоспалительных медиаторов [58].

Ретроспективный анализ больших популяций пациентов, ежедневно принимающих аспирин, выявил аспирин-зависимый профилактический эффект при некоторых видах рака. Многочисленные клинические наблюдения и лабораторные исследования показали, что регулярное использование аспирина связано с уменьшением риска развития колоректального рака, рака пищевода, молочной железы, легкого, предстательной железы, печени и кожи [59].

Данные N.M.Cooke. и соавт. свидетельствуют о том, что антиагреганты-ингибиторы P2Y₁₂ могут снижать метастазирование опухоли при определенных видах рака [60].

Таким образом, получено все больше доказательств того, что тромбоциты играют центральную роль в воспалении и иммунных реакциях.

Список литературы

1. Freedman JE. Molecular regulation of platelet-dependent thrombosis. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2725-34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.494468
2. Jenne CN, Urrutia R, Kubes P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity. *Int J Lab Hematol*. 2013 Jun;35(3):254-61. DOI: 10.1111/ijlh.12084.
3. Wagner DD, Burger PC. Platelets in inflammation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Dec;23(12):2131-7. DOI: 10.1161/01.ATV.0000095974.95122.EC
4. Karin M. Nuclear factor-kappa B in cancer development and progression. *Nature*. 2006 May 25;441(7092):431-6. DOI: 10.1038/nature04870

5. Обухова О.А., Кашия Ш.Р., Курмуков И.А. Профилактика тромбозов в онкогинекологии. Онкогинекология. 2013;2:64-72.
6. Meikle CKS, Kelly CA, Garg P, Wuescher LM, Ali RA, Worth RG. Cancer and Thrombosis: The Platelet Perspective. *Front Cell Dev Biol.* 2017 Jan 5;4:147. DOI: 10.3389/fcell.2016.00147
7. Machlus KR, Italiano JE. The incredible journey: from megakaryocyte development to platelet formation. *J Cell Biol.* 2013 Jun 10;201(6):785-96. DOI: 10.1083/jcb.201304054
8. Lindemann S, Gawaz M. The active platelet: translation and protein synthesis in an anucleate cell. *Semin Thromb Hemost.* 2007 Mar;33(2):144-50.
9. Kapur R, Semple JW. Platelets as immune-sensing cells. *Blood Adv.* 2016 Nov 22;1(1):10-14. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016000067
10. Landry P, Plante I, Ouellet DL, Perron MP, Rousseau G, Provost P. Existence of a microRNA pathway in anucleate platelets. *Nat Struct Mol Biol.* 2009 Sep;16(9):961-6. DOI: 10.1038/nsmb.1651
11. Rosenwald IB, Pechet L, Han A, Lu L, Pihan G, Woda B, et al. Expression of translation initiation factors eIF-4E and eIF-2alpha and a potential physiologic role of continuous protein synthesis in human platelets. *Thromb Haemost.* 2001 Jan;85(1):142-51.
12. Zimmerman GA, Weyrich AS. Signal-Dependent Protein Synthesis by Activated Platelets New Pathways to Altered Phenotype and Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Mar;28(3):s17-24. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.160218.
13. Солпов А.В. Тромбоцитарно-лейкоцитарная адгезия в норме и патологии: диссертация ... доктора медицинских наук: 03.03.01. Чита, 2015, 233 с.
14. Leslie M. Cell biology. Beyond clotting: the powers of platelets. *Science.* 2010 Apr 30;328(5978):562-4. DOI: 10.1126/science.328.5978.562.
15. Heemskerk JW, Mattheij NJ, Cossmans JM. Platelet-based coagulation: different populations, different functions. *J Thromb Haemost.* 2013 Jan;11(1):2-16. DOI: 10.1111/jth.12045
16. Fox JE. Cytoskeletal proteins and platelet signaling. *Thromb Haemost.* 2001 Jul;86(1):198-213.
17. Kral JB, Schrottmaier WC, Salzmann M, Assinger A. Platelet Interaction with Innate Immune Cells. *Transfus Med Hemother.* 2016 Mar;43(2):78-88. DOI: 10.1159/000444807.
18. Yakimenko AO, Verholomova FY, Kotova YN, Ataulakhov FI, Panteleev MA. Identification of different proaggregatory abilities of activated platelet subpopulations. *Biophys J.* 2012 May 16;102(10):2261-9. DOI: 10.1016/j.bpj.2012.04.004.
19. Lindemann S, Kraemer B, Daub K, Stellos K, Gawaz M. Molecular pathways used by platelets to initiate and accelerate atherogenesis. *Curr Opin Lipidol.* 2007 Oct;18(5):566-73. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3282ef7c1e
20. Weyrich AS, Lindemann S, Tolley ND, Kraiss LW, Dixon DA, Mahoney TM, et al. Change in protein phenotype without a nucleus: translational control in platelets. *Semin Thromb Hemost.* 2004 Aug;30(4):491-8. DOI: 10.1055/s-2004-833484
21. Golebiewska EM, Alastair W. Poole Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev.* 2015 May;29(3):153-62. DOI: 10.1016/j.blre.2014.10.003
22. De Maat S, Maas C. Factor XII: form determines function. *J Thromb Haemost.* 2016 Aug;14(8):1498-506. DOI: 10.1111/jth.13383.
23. McNicol A, Israels SJ. Beyond hemostasis: the role of platelets in inflammation, malignancy and infection. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2008 Jun;8(2):99-117.
24. Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets: signaling cells in the immune continuum. *Trends Immunol.* 2004 Sep;25(9):489-95. DOI: 10.1016/j.it.2004.07.003
25. Li Z, Yang F, Dunn S, Gross AK, Smyth SS. Platelets as immune mediators: their role in host defense responses and sepsis. *Thromb Res.* 2011 Mar;127(3):184-8. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.10.010
26. Stark RJ, Aghakasiri N, Rumbaut RE. Platelet-derived Toll-like receptor 4 (TLR-4) is sufficient to promote microvascular thrombosis in endotoxemia. *PLoS One.* 2012;7(7):e41254. DOI: 10.1371/journal.pone.0041254
27. Tang YQ, Yeaman MR, Selsted ME. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infect Immun.* 2002 Dec;70(12):6524-33.
28. Kerrigan SW, Cox D. Platelet-bacterial interactions. *Cell Mol Life Sci.* 2010 Feb;67(4):513-23. DOI: 10.1007/s00018-009-0207-z
29. Andonegui G, Kerfoot SM, McNagny K, Ebbert KV, Patel KD, Kubes P. Platelets express functional Toll-like receptor-4. *Blood.* 2005 Oct 1;106(7):2417-23. DOI: 10.1182/blood-2005-03-0916
30. Gleissner CA, von Hundelshausen P, Ley K. Platelet chemokines in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Nov;28(11):1920-7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.169417.
31. Hurley SM, Kahn F, Nordenfelt P, Morgelin M, Sorensen OE, Shannon O. Platelet-dependent neutrophil function is dysregulated by m protein from *Streptococcus pyogenes*. *Infect Immun.* 2015 Sep;83(9):3515-25. DOI: 10.1128/IAI.00508-15.
32. Yeaman MR. Platelets: at the nexus of antimicrobial defence. *Nat Rev Microbiol.* 2014 Jun;12(6):426-37. DOI: 10.1038/nrmicro3269
33. Fujimi S, Mac Conmara PM, Maung AA, Yan Zang, Mannick JA, Lederer JA, et al. Platelet depletion in mice increases mortality after thermal injury. *Blood.* 2006 Jun 1;107(11):4399-406. DOI: 10.1182/blood-2005-09-3776
34. Li N. Platelet-lymphocyte cross-talk. *J Leukoc Biol.* 2008 May;83(5):1069-78. DOI: 10.1189/jlb.0907615.
35. Elgueta R, Benson MJ, de Vries VC, Wasiuk A, Guo Y, Noelle RJ. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunol Rev.* 2009 May;229(1):152-72. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00782.x.
36. Yacoub D, Hachem A, Théorêt JF, Gillis MA, Mourad W, Merhi Y. Enhanced levels of soluble CD40 ligand exacerbate platelet aggregation and thrombus formation through a CD40-dependent tumor necrosis factor receptor-associated factor-2/Rac1/p38

mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Dec;30(12):2424-33. DOI: 10.1161/ATVB-AHA.110.216143

37. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004 Mar 5;303(5663):1532-5. DOI: 10.1126/science.1092385

38. Sinauridze EI, Kireev DA, Popenko NY, Pichugin AV, Panteleev MA, Krymskaya OV, et al. Platelet microparticle membranes have 50- to 100 - fold higher specific procoagulant activity than activated platelets. *Thromb Haemost.* 2007 Mar;97(3):425-34.

39. Owens AP, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circ Res.* 2011 May 13;108(10):1284-97. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.233056.

40. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD Jr, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Sep 7;107(36):15880-5. DOI: 10.1073/pnas.1005743107.

41. Obukhova O, Kashiya S, Kurmukov I. Metabolic Disorders in Patients with Advanced Gastric Cancer before Antitumor Chemotherapy. *Clinical Nutrition.* 2017;36:216.

42. Hottz ED, Medeiros-de-Moraes IM, Vieira-de-Abreu A, de Assis EF, Vals-de-Souza R, Castro-Faria-Neto HC, et al. Platelet activation and apoptosis modulate monocyte inflammatory responses in dengue. *J Immunol.* 2014 Aug 15;193(4):1864-72. DOI: 10.4049/jimmunol.1400091

43. Badrnya S, Schrottmaier WC, Kral JB, Yaiw KC, Volf I, Schab-bauer G, et al. Platelets mediate oxidized low-density lipoprotein-induced monocyte extravasation and foam cell formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Mar;34(3):571-80. DOI: 10.1161/ATVBHAHA.113.302919

44. Maloney SF, Brass LF, Diamond SL. P2Y12 or P2Y1 inhibitors reduce platelet deposition in a microfluidic model of thrombosis while apyrase lacks efficacy under flow conditions. *Integr Biol (Camb).* 2010 Apr;2(4):183-92. DOI: 10.1039/b919728a

45. Mickelson JK, Lakkis NM, Villarreal-Levy G, Hughes BJ, Smith CW. Leukocyte activation with platelet adhesion after coronary angioplasty: a mechanism for recurrent disease? *J Am Coll Cardiol.* 1996 Aug;28(2):345-53. DOI: 10.1016/0735-1097(96)00164-7

46. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol.* 2010 Jan;6(1):149-63. DOI: 10.2217/fo.09.136

47. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. *Медицинская иммунология.* 2006;8(5-6):745-53.

48. Ozawa T, Ishihara S, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, et al. The preoperative platelet to lymphocyte ratio is a prognostic marker in patients with stage II colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2015 Sep;30(9):1165-71. DOI: 10.1007/s00384-015-2276-9.

49. Zhao QT, Yuan Z, Zhang H, Zhang XP, Wang HE, Wang ZK, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancers: a meta-analysis including 3,720 patients. *Int J Cancer.* 2016 Jul 1;139(1):164-70. DOI: 10.1002/ijc.30060

50. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg.* 2010 Aug;200(2):197-203. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.041.

51. Lian L, Xia YY, Zhou C, Shen XM, Li XL, Han SG, et al. Application of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in early diagnosis and prognostic prediction in patients with resectable gastric cancer. *Cancer Biomark.* 2015;15(6):899-907. DOI: 10.3233/CBM-150534

52. Xiaobin Gu, Xian-Shu Gao, Ming Cui, Mu Xie, Chuan Peng, Yun Bai, et al. Clinico-pathological and prognostic significance of platelet to lymphocyte ratio in patients with gastric cancer. *Oncotarget.* 2016 Nov 1;7(44):72276-72289. DOI: 10.18632/oncotarget.10848

53. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Jul;23(7):1204-12. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0146

54. Kara M, Uysal S, Altinışık U, Cevizci S, Güçlü O, Dereköy FS. The pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and red cell distribution width predict prognosis in patients with laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017 Jan;274(1):535-542. DOI: 10.1007/s00405-016-4250-8

55. Koenig-Oberhuber V, Filipovic M. New antiplatelet drugs and new oral anticoagulants. *Br J Anaesth.* 2016 Sep;117 Suppl 2:ii74-ii84. DOI: 10.1093/bja/aew214.

56. Solpov A, Shenkman B, Vitkovsky Y, Brill G, Koltakov A, Farzam N, et al. Platelets enhance CD4+ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: Role of platelet aggregation, integrins, and non-integrin receptors. *Thromb Haemost.* 2006 May;95(5):815-21.

57. Ueno M, Kodali M, Tello-Montoliu A, Angiolillo DJ. Role of platelets and antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(6):431-42.

58. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, Freeman K, Johnson S, Kandala NB, et al. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews. *Health Technol Assess.* 2013 Sep;17(43):1-253. DOI: 10.3310/hta17430.

59. Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, Doss DB. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review). *Oncol Rep.* 2005 Apr;13(4):559-83.

60. Cooke NM, Spillane CD, Shils O, O'Leary J, Kenny D. Aspirin and P2Y12 inhibition attenuate platelet-induced ovarian cancer cell invasion. *BMC Cancer.* 2015 Sep 9;15:627. DOI: 10.1186/s12885-015-1634-x.

References

- Freedman JE. Molecular regulation of platelet-dependent thrombosis. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2725-34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.494468
- Jenne CN, Urrutia R, Kubes P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity. *Int J Lab Hematol*. 2013 Jun;35(3):254-61. DOI: 10.1111/ijlh.12084.
- Wagner DD, Burger PC. Platelets in inflammation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Dec;23(12):2131-7. DOI: 10.1161/01.ATV.0000095974.95122.EC
- Karin M. Nuclear factor-kappa B in cancer development and progression. *Nature*. 2006 May 25;441(7092):431-6. DOI: 10.1038/nature04870
- Obukhova OA, Kashiya ShR, Kourmukov IA. Thrombosis prevention in oncogynecology. *Oncogynecology*. 2013;2:64-72. (In Russian).
- Meikle CKS, Kelly CA, Garg P, Wuescher LM, Ali RA, Worth RG. Cancer and Thrombosis: The Platelet Perspective. *Front Cell Dev Biol*. 2017 Jan 5;4:147. DOI: 10.3389/fcell.2016.00147
- Machlus KR, Italiano JE. The incredible journey: from megakaryocyte development to platelet formation. *J Cell Biol*. 2013 Jun 10;201(6):785-96. DOI: 10.1083/jcb.201304054
- Lindemann S, Gawaz M. The active platelet: translation and protein synthesis in an anucleate cell. *Semin Thromb Hemost*. 2007 Mar;33(2):144-50.
- Kapur R, Semple JW. Platelets as immune-sensing cells. *Blood Adv*. 2016 Nov 22;1(1):10-14. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016000067
- Landry P, Plante I, Ouellet DL, Perron MP, Rousseau G, Provost P. Existence of a microRNA pathway in anucleate platelets. *Nat Struct Mol Biol*. 2009 Sep;16(9):961-6. DOI: 10.1038/nsmb.1651
- Rosenwald IB, Pechet L, Han A, Lu L, Pihan G, Woda B, et al. Expression of translation initiation factors eIF-4E and eIF-2alpha and a potential physiologic role of continuous protein synthesis in human platelets. *Thromb Haemost*. 2001 Jan;85(1):142-51.
- Zimmerman GA, Weyrich AS. Signal-Dependent Protein Synthesis by Activated Platelets New Pathways to Altered Phenotype and Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Mar;28(3):s17-24. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.160218.
- Solpov AV. Thrombocyte-leukocyte adhesion in norm and pathology. Dissertation. Chita, 2015, 233 p. (In Russian).
- Leslie M. Cell biology. Beyond clotting: the powers of platelets. *Science*. 2010 Apr 30;328(5978):562-4. DOI: 10.1126/science.328.5978.562.
- Heemskerk JW, Mattheij NJ, Cosemans JM. Platelet-based coagulation: different populations, different functions. *J Thromb Haemost*. 2013 Jan;11(1):2-16. DOI: 10.1111/jth.12045
- Fox JE. Cytoskeletal proteins and platelet signaling. *Thromb Haemost*. 2001 Jul;86(1):198-213.
- Kral JB, Schrottmaier WC, Salzmann M, Assinger A. Platelet Interaction with Innate Immune Cells. *Transfus Med Hemother*. 2016 Mar;43(2):78-88. DOI: 10.1159/000444807.
- Yakimenko AO, Verholomova FY, Kotova YN, Ataulakhanov FI, Panteleev MA. Identification of different proaggregatory abilities of activated platelet subpopulations. *Biophys J*. 2012 May 16;102(10):2261-9. DOI: 10.1016/j.bpj.2012.04.004.
- Lindemann S, Kraemer B, Daub K, Stellos K, Gawaz M. Molecular pathways used by platelets to initiate and accelerate atherogenesis. *Curr Opin Lipidol*. 2007 Oct;18(5):566-73. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3282ef7c1e
- Weyrich AS, Lindemann S, Tolley ND, Kraiss LW, Dixon DA, Mahoney TM, et al. Change in protein phenotype without a nucleus: translational control in platelets. *Semin Thromb Hemost*. 2004 Aug;30(4):491-8. DOI: 10.1055/s-2004-833484
- Golebiewska EM, Alastair W. Poole Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev*. 2015 May;29(3):153-62. DOI: 10.1016/j.blre.2014.10.003
- McNicol A, Israels SJ. Beyond hemostasis: the role of platelets in inflammation, malignancy and infection. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2008 Jun;8(2):99-117.
- Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets: signaling cells in the immune continuum. *Trends Immunol*. 2004 Sep;25(9):489-95. DOI: 10.1016/j.it.2004.07.003
- Li Z, Yang F, Dunn S, Gross AK, Smyth SS. Platelets as immune mediators: their role in host defense responses and sepsis. *Thromb Res*. 2011 Mar;127(3):184-8. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.10.010
- Stark RJ, Aghakasiri N, Rumbaut RE. Platelet-derived Toll-like receptor 4 (TLR-4) is sufficient to promote microvascular thrombosis in endotoxemia. *PLoS One*. 2012;7(7):e41254. DOI: 10.1371/journal.pone.0041254
- Tang YQ, Yeaman MR, Selsted ME. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infect Immun*. 2002 Dec;70(12):6524-33.
- Kerrigan SW, Cox D. Platelet-bacterial interactions. *Cell Mol Life Sci*. 2010 Feb;67(4):513-23. DOI: 10.1007/s00018-009-0207-z
- Andonegui G, Kerfoot SM, McNaghy K, Ebbert KV, Patel KD, Kubes P. Platelets express functional Toll-like receptor-4. *Blood*. 2005 Oct 1;106(7):2417-23. DOI: 10.1182/blood-2005-03-0916
- Gleissner CA, von Hundelshausen P, Ley K. Platelet chemokines in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Nov;28(11):1920-7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.169417.
- Hurley SM, Kahn F, Nordenfelt P, Morgelin M, Sorensen OE, Shannon O. Platelet-dependent neutrophil function is dysregulated by m protein from *Streptococcus pyogenes*. *Infect Immun*. 2015 Sep;83(9):3515-25. DOI: 10.1128/IAI.00508-15.
- Yeaman MR. Platelets: at the nexus of antimicrobial defence. *Nat Rev Microbiol*. 2014 Jun;12(6):426-37. DOI: 10.1038/nrmicro3269
- Fujimi S, Mac Conmara PM, Maung AA, Yan Zang, Mannick JA, Lederer JA, et al. Platelet depletion in mice increases mortality after thermal injury. *Blood*. 2006 Jun 1;107(11):4399-406. DOI: 10.1182/blood-2005-09-3776
- Li N. Platelet-lymphocyte cross-talk. *J Leukoc Biol*. 2008 May;83(5):1069-78. DOI: 10.1189/jlb.0907615.
- Elgueta R, Benson MJ, de Vries VC, Wasiuk A, Guo Y, Noelle RJ. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunol Rev*. 2009 May;229(1):152-72. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00782.x.

35. Yacoub D, Hachem A, Théorêt JF, Gillis MA, Mourad W, Merhi Y. Enhanced levels of soluble CD40 ligand exacerbate platelet aggregation and thrombus formation through a CD40-dependent tumor necrosis factor receptor-associated factor-2/Rac1/p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Dec;30(12):2424-33. DOI: 10.1161/ATVB-AHA.110.216143
36. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004 Mar 5;303(5663):1532-5. DOI: 10.1126/science.1092385
37. Sinauridze EI, Kireev DA, Popenko NY, Pichugin AV, Panteleev MA, Krymskaya OV, et al. Platelet microparticle membranes have 50- to 100 - fold higher specific procoagulant activity than activated platelets. *Thromb Haemost.* 2007 Mar;97(3):425-34.
38. De Maat S, Maas C. Factor XII: form determines function. *J Thromb Haemost.* 2016 Aug;14(8):1498-506. DOI: 10.1111/jth.13383.
39. Owens AP, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circ Res.* 2011 May 13;108(10):1284-97. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.233056.
40. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD Jr, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Sep 7;107(36):15880-5. DOI: 10.1073/pnas.1005743107.
41. Obukhova O, Kashiya S, Kurmukov I. Metabolic Disorders in Patients with Advanced Gastric Cancer before Antitumor Chemotherapy. *Clinical Nutrition.* 2017;36:216.
42. Hottz ED, Medeiros-de-Moraes IM, Vieira-de-Abreu A, de Assis EF, Vals-de-Souza R, Castro-Faria-Neto HC, et al. Platelet activation and apoptosis modulate monocyte inflammatory responses in dengue. *J Immunol.* 2014 Aug 15;193(4):1864-72. DOI: 10.4049/jimmunol.1400091
43. Badrnya S, Schrottmaier WC, Kral JB, Yaiw KC, Volf I, Schab-bauer G, et al. Platelets mediate oxidized low-density lipoprotein-induced monocyte extravasation and foam cell formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Mar;34(3):571-80. DOI: 10.1161/ATVBHAHA.113.302919
44. Maloney SF, Brass LF, Diamond SL. P2Y12 or P2Y1 inhibitors reduce platelet deposition in a microfluidic model of thrombosis while apyrase lacks efficacy under flow conditions. *Integr Biol (Camb).* 2010 Apr;2(4):183-92. DOI: 10.1039/b919728a
45. Mickelson JK, Lakkis NM, Villarreal-Levy G, Hughes BJ, Smith CW. Leukocyte activation with platelet adhesion after coronary angioplasty: a mechanism for recurrent disease? *J Am Coll Cardiol.* 1996 Aug;28(2):345-53. DOI: 10.1016/0735-1097(96)00164-7
46. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol.* 2010 Jan;6(1):149-63. DOI: 10.2217/fon.09.136
47. Vitkovsky YuA, Kuznick BI, Solpov AN. Pathogenetic significance of lymphocyte-to-platelet adherence. *Medical Immunology.* 2006;8(5-6):745-53. (In Russian).
48. Ozawa T, Ishihara S, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, et al. The preoperative platelet to lymphocyte ratio is a prognostic marker in patients with stage II colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2015 Sep;30(9):1165-71. DOI: 10.1007/s00384-015-2276-9.
49. Zhao QT, Yuan Z, Zhang H, Zhang XP, Wang HE, Wang ZK, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancers: a meta-analysis including 3,720 patients. *Int J Cancer.* 2016 Jul 1;139(1):164-70. DOI: 10.1002/ijc.30060
50. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg.* 2010 Aug;200(2):197-203. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.041.
51. Lian L, Xia YY, Zhou C, Shen XM, Li XL, Han SG, et al. Application of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in early diagnosis and prognostic prediction in patients with resectable gastric cancer. *Cancer Biomark.* 2015;15(6):899-907. DOI: 10.3233/CBM-150534
52. Xiaobin Gu, Xian-Shu Gao, Ming Cui, Mu Xie, Chuan Peng, Yun Bai, et al. Clinico-pathological and prognostic significance of platelet to lymphocyte ratio in patients with gastric cancer. *Oncotarget.* 2016 Nov 1;7(44):72276-72289. DOI: 10.18632/oncotarget.10848
53. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Jul;23(7):1204-12. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0146
54. Kara M, Uysal S, Altinşik U, Cevizci S, Güçlü O, Dereköy FS. The pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and red cell distribution width predict prognosis in patients with laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017 Jan;274(1):535-542. DOI: 10.1007/s00405-016-4250-8
55. Koenig-Oberhuber V, Filipovic M. New antiplatelet drugs and new oral anticoagulants. *Br J Anaesth.* 2016 Sep;117 Suppl 2:ii74-ii84. DOI: 10.1093/bja/aew214.
56. Solpov A, Shenkman B, Vitkovsky Y, Brill G, Koltakov A, Farzam N, et al. Platelets enhance CD4+ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: Role of platelet aggregation, integrins, and non-integrin receptors. *Thromb Haemost.* 2006 May;95(5):815-21.
57. Ueno M, Kodali M, Tello-Montoliu A, Angiolillo DJ. Role of platelets and antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(6):431-42.
58. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, Freeman K, Johnson S, Kandala NB, et al. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews. *Health Technol Assess.* 2013 Sep;17(43):1-253. DOI: 10.3310/hta17430.
59. Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, Doss DB. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review). *Oncol Rep.* 2005 Apr;13(4):559-83.
60. Cooke NM, Spillane CD, Shils O, O'Leary J, Kenny D. Aspirin and P2Y12 inhibition attenuate platelet-induced ovarian cancer cell invasion. *BMC Cancer.* 2015 Sep 9;15:627. DOI: 10.1186/s12885-015-1634-x.

Информация об авторах:

Свиридова Светлана Петровна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии №1
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сомонова Оксана Васильевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник клинко-диагностической лаборатории
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кашия Шалва Робертович, к.м.н., заведующий отделом функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Обухова Ольга Аркадьевна, к.м.н., научный сотрудник отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сотников Анатолий Вячеславович, д.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации
ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»

Information about authors:

Svetlana P. Sviridova, MD, PhD, DSc, professor, leading researcher of the ICU №1, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology
of Ministry of Health of Russia
Oksana V. Somonova, MD, PhD, DSc, leading researcher of the clinical diagnostic laboratory, N.N.Blokhin National Medical Research Center
of Oncology of Ministry of Health of Russia.
Shalva R. Kashiya, MD, PhD, head of the department of functional diagnosis, intensive care and rehabilitation, N.N.Blokhin National Medical Research Center
of Oncology of Ministry of Health of Russia
Olga A. Obukhova, MD, PhD, researcher of the department of functional diagnosis, intensive care and rehabilitation, N.N.Blokhin National Medical Research
Center of Oncology of Ministry of Health of Russia
Anatolii V. Sotnikov, MD, PhD, DSc, head of the department of ICU, N.N.Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics



АНАТОМИЯ СОСУДИСТО-НЕРВНОГО ПУЧКА И МЕТОДЫ ЕЕ СОХРАНЕНИЯ ПРИ НЕРВОСБЕРЕГАЮЩЕЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

Г.С.Геворгян¹, А.А.Костин^{1,2}, Н.В.Воробьев², К.М.Нюшко², А.Г.Мурадян^{1,2}, И.А.Тараки¹, Ю.В.Самсонов²

1. ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
2. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Обеспечение высокого качества жизни мужчины после выполнения радикальной простатэктомии по поводу рака предстательной железы (РПЖ) в настоящее время является одной из актуальных проблем урологии и андрологии. Нервосберегающая радикальная простатэктомия является одной из высокотехнологичных операций в урологии, и задача хирурга состоит не только в удалении опухоли предстательной железы, но и в обеспечении высокого качества жизни пациента. О важности и актуальности данной проблемы свидетельствует тот факт, что именно ей посвящено большинство вопросов, возникающих у больных в беседе с хирургом еще до хирургического вмешательства.

Национальный институт здравоохранения США показывает, что прирост заболеваемости РПЖ ежегодно составляет около 9,5%, а локализованная форма стала встречаться у более молодых мужчин. В связи с этим перед хирургом стоит задача не только излечить пациента от злокачественного образования, но и сохранить эректильную функцию и показатели континенции, тем самым улучшить качество жизни.

На современном этапе диагностические методы дают возможность значительно чаще обнаруживать ранний рак предстательной железы, благодаря чему выявление и лечение таких пациентов стало более доступным и позволяет применить данную операцию. Однако для сохранения сосудисто-нервного пучка обязательным является знание анатомических особенностей данной зоны.

За последние несколько десятилетий проведены анатомические исследования, которые описали нейроанатомию предстательной железы и прилегающей ткани. В этой статье кратко изложены последние результаты исследований нейроанатомических исследований, некоторые из которых противоречат установленному консенсусу в отношении анатомии таза.

Ключевые слова:

рак предстательной железы, сосудисто-нервный пучок, нервосберегающая радикальная простатэктомия, РПЖ

Оформление ссылки для цитирования статьи

Геворгян Г.С., Костин А.А., Воробьев Н.В., Нюшко К.М., Мурадян А.Г., Тараки И.А., Самсонов Ю.В. Анатомия сосудисто-нервного пучка и методы ее сохранения при нервосберегающей простатэктомии. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(3): 53-66. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-5

Для корреспонденции

Геворгян Грант Суренович, аспирант кафедры урологии, онкологии и радиологии ФПК МР ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» на базе отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
E-mail: gevorgyan.grant@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8264-9871>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 25.05.2018 г., принята к печати 31.08.2018 г.

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-5

ANATOMY OF THE NEUROVASCULAR BUNDLE AND METHODS OF ITS PRESERVATION WITH NERVE-SPARING PROSTATECTOMY

H.S.Gevorgyan¹, A.A.Kostin^{1,2}, N.V.Vorobyev², K.M.Nyushko², A.G.Muradyan^{1,2}, I.A.Taraki¹, Y.V.Samsonov²

1 RUDN University, 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

2 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

Providing a high quality of life for a man after performing radical prostatectomy for prostate cancer is currently one of the topical problems of urology and andrology. Nervous-protective radical prostatectomy is one of the high-tech operations in urology and the surgeon's task is not only to remove the tumor of the prostate gland, but also to ensure a high quality of life for the patient. The importance and urgency of this problem is evidenced by the fact that most of the issues that arise in patients in conversation with a surgeon before surgical intervention are devoted to it.

The National Institute of Health of the USA shows that the incidence of prostate cancer is about 9.5% per year, and the localized form began to occur in younger men. In this regard, the surgeon faces the task not only to cure the patient of malignant education, but also to maintain the erectile function and the continent's indicators, thereby improving the quality of life.

At the present stage, diagnostic methods make it possible to detect early prostate cancer much more often, so that the identification and treatment of such patients become more accessible and allows the use of this operation. However, for the preservation of the neurovascular bundle, it is mandatory to know the anatomical features of this zone.

Over the past few decades, anatomical studies have been conducted that described the neuroanatomy of the prostate and the adjacent tissue. This article summarizes the latest results of studies of neuroanatomical studies, some of which contradict the established consensus on pelvic anatomy.

Keywords:

prostate cancer, neurovascular bundle, nerve-sparing radical prostatectomy, PC

For citation

Gevorgyan H.S., Kostin A.A., Vorobyev N.V., Nyushko K.M., Muradyan A.G., Taraki I.A., Samsonov Y.V. Anatomy of the neurovascular bundle and methods of its preservation with nerve-sparing prostatectomy. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(3): 53-66. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-5

For correspondence

Hrant S. Gevorgyan, postgraduate student of the department of urology, oncology and radiology of FPC MD RUDN University on the base of the department of oncology, P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Center – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

E-mail: gevorgyan.grant@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8264-9871>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 25.05.2018, accepted for publication 31.08.2018

Обеспечение высокого качества жизни мужчины после выполнения радикальной простатэктомии по поводу рака предстательной железы (РПЖ) в настоящее время является одной из актуальных проблем урологии и андрологии. Важнейшую роль в ее решении играет сохранение сексуальной функции, в частности предупреждение эректильной дисфункции (ЭД). О важности и актуальности данной проблемы свидетельствует тот факт, что именно ей посвящено большинство вопросов, возникающих у больных в беседе с хирургом еще до операции. ЭД отмечается у 44–75% мужчин после радикальной простатэктомии [1]. Для решения данной проблемы используется нервосберегающая радикальная простатэктомия (НСПЭ), позволяющая сохранить окружающие предстательную железу сосудисто-нервные пучки (СНП). РПЖ находится на втором месте по встречаемости среди всех онкологических заболеваний у мужчин, так, в 2012 г. выявлено около 1,1 млн случаев, что составляет 15% всех онкологических заболеваний [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2014 г. в России выявлено 26 885 случаев РПЖ, в США – 233 159 [3]. За последнее десятилетие отмечается увеличение выявляемости локализованных форм РПЖ в связи с более расширенным использованием простатического специфического антигена (ПСА), пальцевого ректального исследования предстательной железы и ультразвукового исследования (УЗИ) [4]. Национальный институт здравоохранения США показывает, что прирост заболеваемости РПЖ ежегодно составляет около 9,5%, а локализованная форма стала встречаться у более молодых мужчин [5]. В связи с этим перед хирургом стоит задача не только излечить пациента от злокачественного образования, но и сохранить эректильную функцию и показатели континенции, тем самым улучшить качество жизни [6–8]. За последние несколько десятилетий проведены анатомические исследования, которые описали нейроанатомию предстательной железы и прилегающей ткани. В этой статье кратко изложены последние результаты исследований нейроанатомических исследований, некоторые из которых противоречат установленному консенсусу в отношении анатомии таза.

Нейроанатомия предстательной железы

В 1982 г. Уолш и Донкер [9] описали точный ход вегетативных нервов, иннервирующих кавернозные тела, отходящих из тазового нервного сплетения. Они находятся на боковых поверхностях прямой кишки, ближе к основанию семенных пузырьков, далее идут по дорсолатеральной поверхности предстательной железы, непосредственно примы-

кая к истинной капсуле предстательной железы, между слоем простатической и боковой тазовой фасции. Нервы кавернозных тел идут между предстательной железой и прямой кишкой по дорсолатеральной поверхности мембранозной части уретры, где они пересекают мочеполовую диафрагму. На уровне предстательной железы от СНП к последней отходят немногочисленные нервные пучки, которые пересекаются во время хирургического вмешательства и удаляются вместе с препаратом. При этом они не играют никакой роли в дальнейшем сохранении потенции [10]. Это открытие привело к более подробному изучению нейроанатомии и возможных хирургических методов сохранения СНП и эректильной функции. Однако в настоящий момент продолжаются дебаты по поводу точности нахождения СНП и корректности его сохранения как анатомической структуры (рис. 1).

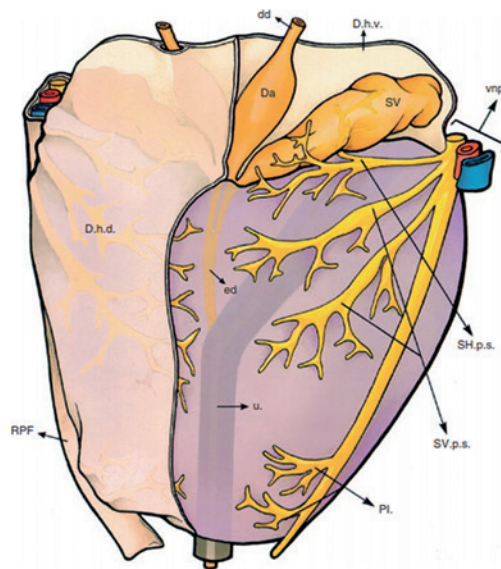


Рис. 1. Анатомическое строение дорзальной поверхности предстательной железы, сосудисто-нервных пучков и фасциального комплекса [11].

RPF – перипростатическая фасция Ретциуса; SV – семенные пузырьки; PI – нижняя ножка; Dhd – фасция Денонвилле, дорзальная поверхность; Dhv – фасция Денонвилле, вентральная поверхность; dd – семявыносящий проток; Da – ампула семявыносящего протока; SHps – горизонтальная ветвь верхней ножки нервного пучка; SVps – вертикальная ветвь верхней ножки нервного пучка; vnp – сосудисто-нервный пучок; ed – семявыбрасывающий проток; u – уретра.

Fig. 1. Anatomical structure of the dorsal surface of the prostate gland, neurovascular bundles and the fascial complex [11]. RPF – periprostatic fascia of Retzius; SV – seminal vesicles; PI – lower leg; Dhd – fascia of Denonville, dorsal surface; Dhv – fascia of Denonville, ventral surface; dd – the vas deferens; Da – ampulla of the vas deferens; SHps – horizontal branch of the upper leg of the nerve bundle; SVps – vertical branch of the upper leg of the nerve bundle; vnp is a neurovascular bundle; ed – the ejaculatory duct; u – urethra.

Связь СНП и кавернозных сосудов с фасцией Денонвилле впервые опроверг в 1998 г. Kourambas и соавт. [12], а в 2004 г. Costello и соавт. [13] описали связь между СНП предстательной железы с семенными пузырьками. Были выявлены три функциональных компонента СНП: первый – задний и заднебоковые нервы, которые лежат в фасции Денонвилле и переходят в параректальную фасцию, иннервируя прямую кишку. Второй компонент – это латеральный СНП, иннервирующий мышцу, поднимающую прямую кишку. Третий компонент, первоначально описанный Уолш и Донкер в 1982 г. [9], лежит вдоль заднебоковой поверхности предстательной железы. В связи с довольно сложной анатомической структурой всех трех компонентов осложняется и сама хирургическая техника выполнения нервосберегающей простатэктомии. A.Takenaka и соавт. [14] показали, что ветви гипогастральных и чревных нервов соединяются на нескольких уровнях, формируя сетчатоподобную структуру без образования нервного пучка. В работе Lunasek и соавт. [15] говорится, что кавернозные нервы проходят вдоль предстательной железы и смещаются кпереди, рассеиваясь вдоль простатической капсулы по типу «занавеси». Исходя из вышесказанного, была предложена методика «вскрытие занавеса»: выделение нервного пучка с более вентральным иссечением капсулы. Кроме того, Menon и соавт. [16] описали методику для максимального сохранения большого количества нервных пучков, проходящих через боковую фасцию предстательной железы. Техника названа «вуаль Афродиты» [17–19].

Распределение парапростатических нервов

Анатомические исследования показывают различные уровни прохождения перипростатических нервов как в дорсолатеральном, так и в вентролатеральном направлениях [20–23]. Eichelberg и соавт. [20] доказали, что, несмотря на то, что в большинстве случаев СНП имеют заднебоковое расположение, есть случаи (22–29%), когда СНП находится по передней поверхности капсулы предстательной железы. Проведя морфологический анализ 95 образцов после радикальной простатэктомии, Lee и соавт. [23] выявили 20–23% случаев, когда СНП лежал на передней поверхности предстательной железы. Кроме того, в половине случаев нервы были в виде пучка, а в остальных случаях сетчатобразно распространялись по поверхности предстательной железы.

С помощью компьютеризированной планиметрии Ganzer и соавт. [21, 22] описали ход парапростатических и капсульных СНП на послеоперационных препаратах после радикальной простатэктомии.

Самая частая зона, где встречался СНП, выпала на заднебоковой участок предстательной железы: 84%, 75% и 74,5% у основания, в середине и у верхушки соответственно, однако эти показатели изменчивы. В около 40% случаев зона СНП выявлена по переднебоковой поверхности предстательной железы, а в 46% случаев – по задней поверхности. Однако большей проблемой является выявление той зоны СНП, которая отвечает за эректильную функцию. Kaiho и соавт. [24] с помощью электрофизиологического тестирования доказали участие парапростатических СНП в возникновении эрекции. При стимуляции СНП наибольшая амплитуда кавернозного давления образуется на 5 ч условного циферблата, однако амплитуду давления также выявили между 1-м и 5-м часами условного циферблата нижнебоковых участков предстательной железы у всех пациентов.

Несмотря на доказанное существование переднебоковых парапростатических нервов, их подробное изучение важно для понимания патофизиологии и возможности их функционирования. Alsaid и соавт. [25] показали расположение и тип нервных волокон. СНП берет начало от нижнего поджелудочного сплетения и обеспечивает холинергическую, адренергическую и сенсорную иннервацию семенных сосудов, семявыносящих протоков, предстательной железы и наружного сфинктера уретры. Однако в своем исследовании Costello и соавт. [26] обнаружили, что функционально значимые парасимпатические нервные волокна составляют наименьшую часть нервов, расположенных на переднелатеральной поверхности предстательной железы. Ganzer и соавт. [27] в 2012 г., используя иммуногистохимическую дифференцировку между проэректильными парасимпатическими и симпатическими нервными волокнами, подтвердили, что парасимпатические нервы рассеяны у основания предстательной железы и в основном имеют заднебоковой ход у верхушки. Следовательно, теряет смысл высокое переднее иссечение фасции предстательной железы с целью сохранения СНП, проходящих по передней поверхности фасции.

Анатомические особенности внутритазовых фасций

Эндопельвикальная фасция является продолжением тазовой фасции и имеет два листка: висцеральный и париетальный. Простатическая фасция, или висцеральный листок, покрывает тазовые органы, в том числе мочевой пузырь, семенные пузырьки, предстательную железу и прямую кишку. Париетальный листок покрывает мышцу, поднимающую задний проход. Из висцерального

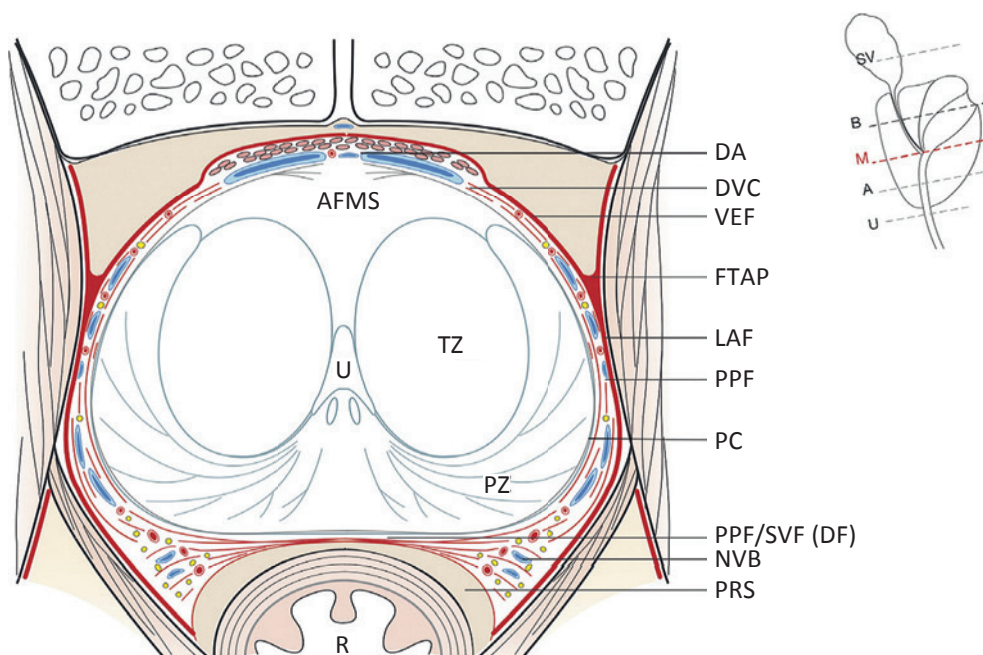


Рис. 2. Аксиальное сечение предстательной железы [33].

A – апекс; AFMS – передняя фибромускулярная строма; B – мочевого пузыря; DA – передняя стенка детрузора; DF – фасция Денонвиллье; DVC – дорзальный сосудистый комплекс; FTAP – фасциальные сухожилия таза; LAF – фасция мышцы, поднимающей задний проход; M – средняя часть простаты; NVB – сосудисто-нервный пучок; PC – псевдокапсула; PPF – перипростатическая фасция; PPF/SVF – задняя простатическая фасция/фасция семенных пузырьков; PRS – периректальное пространство; PZ – периферическая зона; R – прямая кишка; SV – семенные пузырьки; TZ – транзитная зона; U – уретра; VEF – висцеральная внутритазовая фасция.

Fig. 2. Axial section of prostatic and periprostatic fascia at midprostate [33].

A – apex; AFMS – anterior fibromuscular stroma; B – bladder; DA – detrusor apron; DF – Denonvilliers fascia; DVC – dorsal vascular complex; FTAP – fascial tendinous arch of pelvis; LAF – levator ani fascia; M – midprostate; NVB – neurovascular bundle; PC – pseudocapsule; PPF – periprostatic fascia; PPF/SVF – posterior prostatic fascia/semlinal vesical fascia; PRS – perirectal space; PZ – peripheral zone; R – rectum; SV – seminal vesicle; TZ – transition zone; U – urethra; VEF – visceral endopelvic fascia.

и париетального листков образуется сухожильная дуга таза. Также формируются лобково-пузырные и лобково-простатические связки [28, 29]. Простатическая фасция, или перипростатическая фасция, включает в себя все фасции, находящиеся снару́жи от псевдокапсулы предстательной железы. В соответствии с локализацией простатическая фасция делится на переднюю, латеральную и заднюю фасции. Передняя фасция покрывает переднюю часть простаты, детрузорный фартук, дорсальный сосудистый комплекс [30]. Между простатической фасцией и капсулой предстательной железы образуется интрафасциальная плоскость. Фасция мышцы, поднимающей задний проход, находится снару́жи от простатической фасции и является границей для межфасциальной плоскости. Фасцию мышцы, поднимающей задний проход, и простатическую фасцию хирург видит как перипростатическую фасцию [31]. Задняя поверхность предстательной железы и семенные пузырьки плотно покрыты сплошным слоем задней простатической фасции, которая

называется брюшинно-промежностной, или фасцией Денонвиллье (Denonvillier) [32]. Полное понимание и представление фасциальных слоев предстательной железы имеет определяющее значение для выполнения нервосберегающей простатэктомии (рис. 2).

Методики сохранения СНП

Было предложено несколько методов для оптимизации сохранения эректильной функции на основе описанных выше анатомических принципов: интерфасциальная, интрафасциальная, экстрафасциальная диссекции (рис. 3).

При интерфасциальной диссекции СНП выделяется латеральнее простатической фасции по передне-латеральным и заднелатеральным сторонам предстательной железы. Далее диссекция продолжается медиальнее СНП на 5 и 7 ч или 2 и 10 ч условного циферблата предстательной железы в осевом срезе [34, 35]. Однако при выполнении данной методики, в зависимости от анатомических особенностей, есть

вероятность частичного повреждения СНП. Основываясь на опыте, полученном при интерфасциальном выделении СНП, Stolzenburg и соавт. [36, 37] отметили важность глубины диссекции для сохранения СНП. В этом случае диссекция выполняется в плоскости над капсулой простаты, медиальнее простатической фасции в области заднелатеральной и переднелатеральной сторон предстательной железы и впереди от фасции Денонвиллье. Tewari и соавт. рассмотрели анатомию СНП после проведения роботизированной простатэктомии. Они сгруппировали нейронные структуры, отвечающие за эректильную функцию, в проксимальную сосудисто-нервную пластину (ПСНП), преобладающий СНП и вспомогательные нервные пучки (ВНП). ПСНП проводит и передает эректогенные нервные импульсы и расположена латеральнее шейки мочевого пузыря, семенных пузырьков и ветвей нижних везикальных сосудов. СНП – это классический пучок, несущий импульсы к кавернозным телам, а ВНП предполагаются как вспомогательные нервные окончания вокруг предстательной железы, которые могут служить путями дополнительных импульсов для эрекции [38].

Tewari и Srivastva описывают СНП скорее как большую разветвленную сеть нервных волокон, нежели отдельную структуру. В случае стандартной нервосберегающей простатэктомии в большинстве случаев сохраняется только основной СНП, а проксимальные и задние нервные окончания удаляются вместе с препаратом. В случае роботизированной хирургии есть возможность сохранить также эти нервные структуры, что приводит к улучшению результатов эректильной функции и континенции, без ухудшения онкологических результатов [39, 40].

Menon и соавт. [17, 18] была внедрена новая техника выделения предстательной железы с сохранением фасций по задней, заднелатеральной, передней поверхностям, что приводит к максимальному сохранению сосудисто-нервных пучков. Техника была названа «покров Афродиты», или «супервейл». С данной техникой у 94% пациентов отмечен полноценный половой акт спустя 6–18 мес после нервосберегающей простатэктомии. В работе Tewari и соавт. [41] при помощи методики «супервейл» примерно у 93% пациентов восстановилась эректильная функция, при этом частота встречаемости положительного края составила 10,5%.

Интрафасциальная диссекция проходит на границе псевдокапсулы предстательной железы, сохраняя при этом перипростатическую фасцию. Данная методика позволяет полностью сохранить СНП, однако увеличивает риск положительного края в случае экстракапсулярного роста опухоли. Экстра-

фасциальная диссекция выполняется латеральнее фасции мышцы, поднимающей задний проход, и позади перипростатической фасции. В этом случае СНП будет частично удален или травмирован. Такая диссекция имеет более радикальные результаты и считается онкологически более безопасной, однако несет с собой вероятность полной ЭД [42, 43].

В 2012 г. Montosi и соавт. [44] была предложена альтернативная терминология рассечения плоскостей с целью нервосбережения. Так, интра-, интер- и экстрафасциальная диссекции были заменены на полное, частичное и минимальное нервосбережение (рис. 3с). Tewari и соавт. предложили систему классификации, основанную на четырех классах диссекции [39]. Границами диссекции были приняты вены на боковых поверхностях предстательной железы как сосудистые ориентиры для определения плоскостей рассечения. По системе классификации нервосбережения от 1 до 4 за 1 было принято максимальное нервосбережение, за 4 – отсутствие нервосбережения. Диссекция между перипростатическими венами и псевдокапсулой предстательной железы считается 1-м классом. В случаях когда граница диссекции проходит только по венам, это 2-й класс. Если диссекция выполняется с большим захватом перипростатической клетчатки над венами – 3-й класс, а экстрафасциальная диссекция уже приравнена к 4 классу (рис. 3д).

Спорным остается вопрос о связи между сохранением СНП и качеством удержания мочи. Choi и соавт. [45] в своей работе показали, что на 4-й месяц после двусторонней нервосберегающей простатэктомии удержание мочи у пациентов лучше по сравнению с радикальной простатэктомией (47% против 27%), однако через 12 мес функциональные результаты практически не отличаются. Аналогичные результаты получены в исследовании Ko и соавт. [46], где на 3-й месяц после НСРП удержание мочи в исследуемой группе лучше по сравнению с группой радикальной простатэктомии. Немаловажную роль в удержании мочи также имеет состояние сосудов малого таза. В работе Montorsi и соавт. [47] показана связь между ЭД и системным заболеванием сосудов малого таза, что имеет прямое воздействие на состояние внешнего сфинктера мочевого пузыря. Gandaglia и соавт. [48] установили, что необходимо учитывать предоперационную эректильную функцию как фактор влияния на качество удержания мочи. В данном исследовании приняли участие 752 пациента с разной степенью ЭД. Через год после хирургического вмешательства у 78% пациентов с нормальной эректильной функцией отмечено полное удержание, а у пациентов с разной степенью ЭД полное удержание наблюдалось 70%.

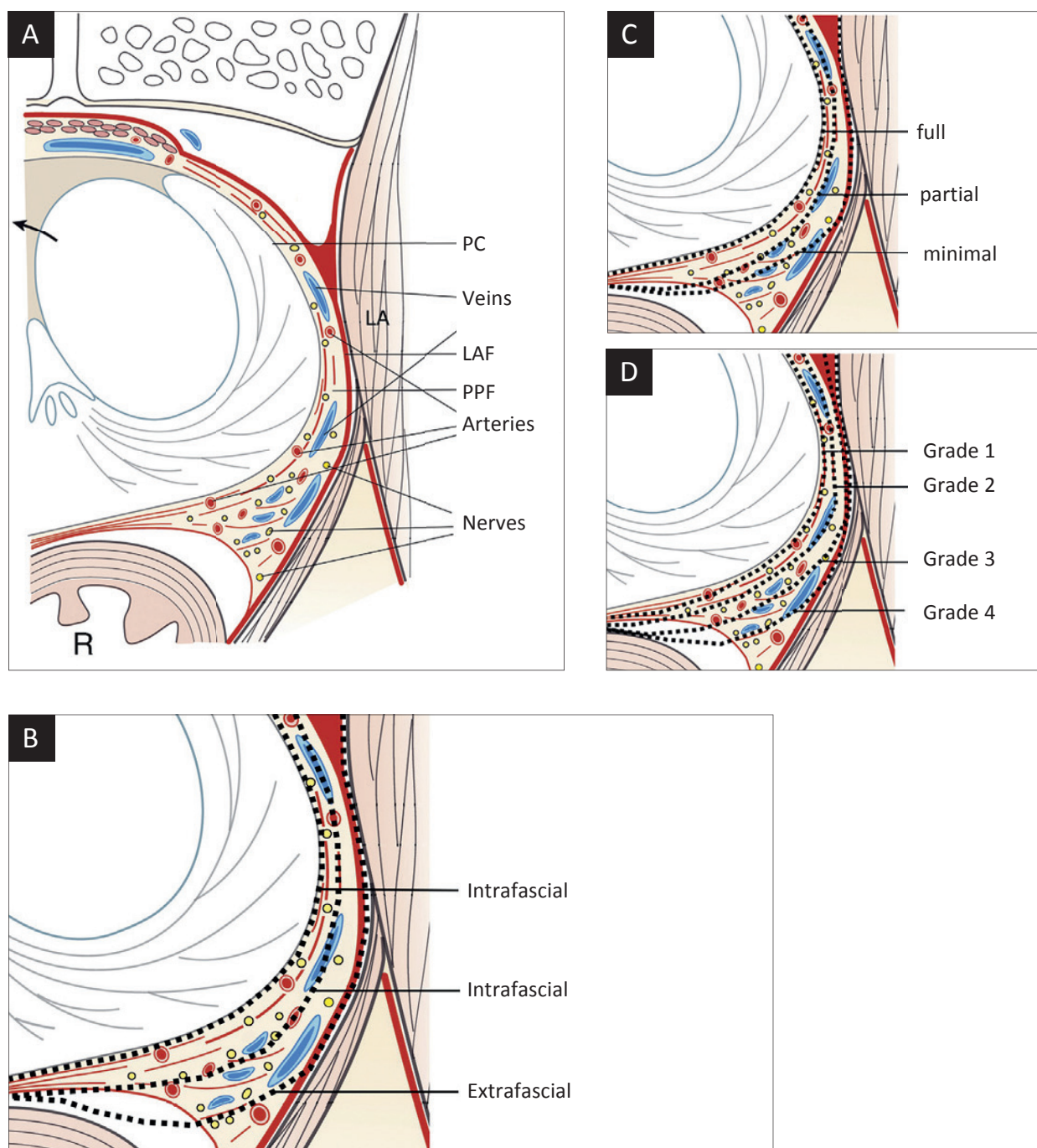


Рис. 3. А – обзор осевого сечения предстательной железы и перипростатической фасции в срединном срезе (простата повернута против часовой стрелки); В – увеличенное осевое сечение с тремя плоскостями диссекции: внутрифасциальное, межфасциальное и экстрафасциальное; С – увеличенное осевое сечение с тремя плоскостями диссекции: полное, частичное и минимальное нервосбережение; D – уровни нервосбережения: 1-й, 2-й, 3-й, 4-й. LA – мышца, поднимающая задний проход; LAF – фасция мышцы, поднимающей задний проход; PC – псевдокапсула предстательной железы; PPF – перипростатическая фасция; R – прямая кишка [33].

Fig. 3. A – Overview of the axial section of the prostate gland and periprostatic fascia in the median section (prostate rotated counter-clockwise); B – Increased axial section with three planes of dissection: intrafascial, interfascial and extrafascial; C – Increased axial section with three dissection planes: complete, partial and minimal nerve-sparing; D – levels of nerve-sparing: 1st, 2nd, 3rd, 4th. LA – levator ani muscle; LAF – levator ani fascia; PC – pseudocapsule of prostate; PPF – periprostatic fascia; R – rectum [33].

Собственный опыт

В отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России с 2016 г. при выполнении нервосберегающей простатэктомии начато использование водоструйной диссекции при выполнении НСРП. Водоструйная технология вначале была использована в хирургии печени [49], сердечно-сосудистой хирургии [50], а также в нейрохирургии [51]. При использовании водоструйного диссектора на операциях печени уменьшаются количество кровопотери и травматизация паренхимы по сравнению с ультразвуковым скальпелем и диссекцией тупым путем [52, 53]. При использовании водоструйного диссектора кинетическая энергия воды передается на поверхность ткани, делая в ней разрез [54]. Рассечение тканей с помощью струи воды имеет несколько преимуществ над обычными инструментами. Одним из них является селективное удаление ткани с сохранением сосудов, имеющих разные тканевые параметры прочности. Так, водоструйный диссектор дает возможность рассечения тканей с сохранением сосудов, диаметр которых составляет 100–200 мкм [55, 56]. Еще одним заметным преимуществом является то, что он помогает избежать термического повреждения окружающей паренхимы, которое при применении электрического скальпеля, электромагнитных, ультразвуковых и лазерных приборов было бы неизбежно [57, 58]. С июля 2016 г. по январь 2018 г. выполнено 35 нервосберегающих простатэктомий с использованием водоструйного диссектора, из них у 30 пациентов СНП сохранен с двух сторон, в 5 случаях – с одной

стороны. У всех пациентов в предоперационном периоде верифицирован локализованный рак предстательной железы I, II стадии (сT1c-T2b), низкого риска прогрессирования. Во всех случаях сумма баллов по Глисон до операции составила 6 (3 + 3). Среднее значение ПСА до лечения – $7,2 \pm 1,0$ нг/мл. Возраст пациентов варьировал от 52 до 65 лет. Медиана времени наблюдения составила 6 ± 3 мес. Эректильную функцию оценивали с помощью Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-15), средний балл до операции составил $27 \pm 1,5$. При плановом морфологическом исследовании категория Т распределилась следующим образом: 28% ($n = 10$) – pT2a, 20% ($n = 7$) – pT2b, 42,8% ($n = 15$) – pT2c, 8,2% ($n = 3$) – pT3a. Сумма баллов по Глисон в 71,5% ($n = 25$) составила 6 (3 + 3), а в 28,5% ($n = 10$) – 7 (3 + 4) баллов. Положительный хирургический край был отмечен только у 6% пациентов. Во всех остальных случаях хирургические вмешательства выполнены радикально (R0) (рис. 4). Интраоперационная кровопотеря во всех случаях была минимальной (в среднем 200 мл), медиана времени операции составила 120 ± 20 мин. У всех пациентов проанализирована эректильная функция, континенция мочи через 3, 6, 12 мес после хирургического вмешательства. Эректильная функция восстановилась у 26 (75%) пациентов. Средний балл МИЭФ-15 составил 23. Через 3 мес после хирургического лечения полное удержание мочи наблюдалось у 33 (95%) пациентов, недержание мочи не отмечалось. Также проводился опрос пациентов по международным шкалам: IPSS, средний показатель которой составил 4 ± 1 ; возрастных

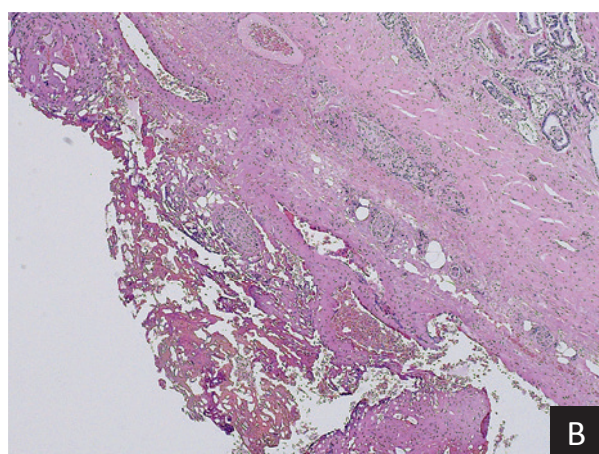
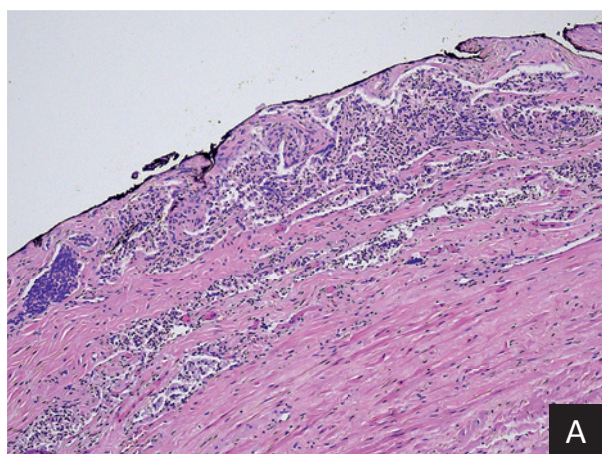


Рис. 4. А – край резекции по псевдокапсуле предстательной железы водоструйным диссектором; В – край резекции по псевдокапсуле предстательной железы при классической нервосберегающей простатэктомии.

Fig. 4. A – the edge of the resection of the pseudo-capsule of the prostate gland by a water-jet dissector; B – the edge of a pseudocapsule resection of the prostate of classical nerve-sparing prostatectomy.

симптомов у мужчин (AMS), по данным которой отмечено отсутствие или наличие слабовыраженных симптомов; госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), по данным которой субклинических и клинических показателей тревоги и депрессии ни у одного пациента не выявлено. Таким образом, наш опыт показывает, что применение водоструйного диссектора для нервосберегающей простатэктомии уменьшает кровопотерю, продолжительность хирургического вмешательства, а также показывает лучшие результаты в сохранении эректильной функции, удержания мочи и психоэмоционального состояния пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время активное изучение анатомии окружающих тканей предстательной железы позволяет улучшать как онкологические, так и функцио-

нальные результаты хирургических вмешательств. Основываясь на детальной анатомии, онкологическом процессе и хирургических навыках, сохранение СНП носит персонализированный характер и зависит от множества факторов. Также активно развиваются многочисленные методы визуализации тканей предстательной железы, такие как многофотонная микроскопия для визуализации тканей в реальном времени, оптическая когерентная томография и флуоресцентные пептиды [59, 60]. Эти технологии, а также точные знания о нейроанатомии предстательной железы выявляют направление нервов и очагов нервного ветвления, которые незаметны в процессе выполнения хирургического вмешательства. Однако данная сфера требует дальнейших исследований для развития и внедрения вышеперечисленных методов в повседневную клиническую практику для улучшения онкологических и функциональных отдаленных результатов

Список литературы

1. Мазо Е.Б., Гусейнов М.М. Эректильная дисфункция после радикальной простатэктомии у больных раком предстательной железы: возможности лечения. Фарматека. 2006;15.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86. DOI: 10.1002/ijc.29210
3. Всемирная организация здравоохранения, 2014. Доступно по: <http://www.who.org/ru/>
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году. М., 2016. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2014.pdf
5. Edwards BK, Noone AM, Mariotto AB, Simard EP, Boscoe FP, Henley SJ, Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer*. 2014 May 1;120(9):1290-314. DOI: 10.1002/cncr.28509
6. Asimakopoulos AD, Miano R, Di Lorenzo N, Spera E, Vespasiani G, Mugnier C. Laparoscopic versus robot-assisted bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: comparison of pentafecta rates for a single surgeon. *Surg Endosc*. 2013 Nov;27(11):4297-304. DOI: 10.1007/s00464-013-3046-9.
7. Berge V, Berg RE, Hoff JR, Wessel N, Diep LM, Karlsen SJ, Eri LM. A prospective study of transition from laparoscopic to robot-assisted radical prostatectomy: quality of life outcomes after 36-month follow-up. *Urology*. 2013 Apr;81(4):781-6. DOI: 10.1016/j.urology.2013.01.017.
8. Porpiglia F, Morra I, Lucci Chiarissi M, Manfredi M, Mele F, Grande S, Randomised controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2013 Apr;63(4):606-14. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.007
9. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*. 1982 Sep;128(3):492-7.
10. Gillitzer R, Thüroff JW. Technical advances in radical retro-pubic prostatectomy techniques for avoiding complications. Part II: vesico-urethral anastomosis and nerve-sparing prostatectomy. *BJU Int*. 2003 Jul;92(2):178-84.
11. Joan C, et al. Atlas of multiparametric prostate MRI : with PI-RADS approach and anatomic-MRI-pathological correlation. Edited by Vilanova JC. Springer Nature, 2017. 156 p.
12. Kourambas J, Angus DG, Hosking P, Chou ST. A histological study of Denonvilliers' fascia and its relationship to the neurovascular bundle. *Br J Urol*. 1998 Sep;82(3):408-10.
13. Costello AJ, Brooks M, Cole OJ. Anatomical studies of the neurovascular bundle and cavernosal nerves. *BJU Int*. 2004 Nov;94(7):1071-6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.05106.x
14. Takenaka A, Murakami G, Soga H, Han SH, Arai Y, Fujisawa M. Anatomical analysis of the neurovascular bundle supplying penile cavernous tissue to ensure a reliable nerve graft after radical prostatectomy. *J Urol*. 2004 Sep;172(3):1032-5. DOI: 10.1097/01.ju.0000135648.33110.df
15. Lunacek A, Schwentner C, Fritsch H, Bartsch G, Strasser H. Anatomical radical retropubic prostatectomy: 'curtain dissection' of the neurovascular bundle. *BJU Int*. 2005 Jun;95(9):1226-31. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05510.x

16. Menon M, Hemal AK; VIP Team. Vattikuti Institute prostatectomy: a technique of robotic radical prostatectomy: experience in more than 1000 cases. *J Endourol.* 2004 Sep;18(7):611-9; discussion 619. DOI: 10.1089/end.2004.18.611
17. Menon M, Shrivastava A, Bhandari M, Satyanarayana R, Siva S, Agarwal PK. Vattikuti Institute prostatectomy: technical modifications in 2009. *Eur Urol.* 2009 Jul;56(1):89-96. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.04.032
18. Menon M, Kaul S, Bhandari A, Shrivastava A, Tewari A, Hemal A. Potency following robotic radical prostatectomy: a questionnaire based analysis of outcomes after conventional nerve sparing and prostatic fascia sparing techniques. *J Urol.* 2005 Dec;174(6):2291-6, discussion 2296. DOI: 10.1097/01.ju.0000181825.54480.eb
19. Montorsi F, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Zanni G, Briganti A, et al. Improving the preservation of the urethral sphincter and neurovascular bundles during open radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol.* 2005 Dec;48(6):938-45. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.09.004
20. Eichelberg C, Erbersdobler A, Michl U, Schlomm T, Salomon G, Graefen M, et al. Nerve distribution along the prostatic capsule. *Eur Urol.* 2007 Jan;51(1):105-10; discussion 110-1. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.05.038
21. Ganzer R, Blana A, Gaumann A, Stolzenburg JU, Rabenalt R, Bach T, et al. Topographical anatomy of periprostatic and capsular nerves: quantification and computerised planimetry. *Eur Urol.* 2008 Aug;54(2):353-60. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.04.018.
22. Ganzer R, Blana A, Stolzenburg JU, Rabenalt R, Fritsche HM, Wieland WF, et al. Nerve quantification and computerized planimetry to evaluate periprostatic nerve distribution-does size matter? *Urology.* 2009 Aug;74(2):398-403. DOI: 10.1016/j.urolgy.2008.12.076
23. Lee SB, Hong SK, Choe G, Lee SE. Periprostatic distribution of nerves in specimens from non-nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2008 Oct;72(4):878-81. DOI: 10.1016/j.urolgy.2008.05.038
24. Kaiho Y, Nakagawa H, Saito H, Ito A, Ishidoya S, Saito S, et al. Nerves at the ventral prostatic capsule contribute to erectile function: initial electrophysiological assessment in humans. *Eur Urol.* 2009 Jan;55(1):148-54. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.09.022.
25. Alsaid B, Karam I, Bessede T, Abdlsamad I, Uhl JF, Delmas V, et al. Tridimensional computer-assisted anatomic dissection of posterolateral prostatic neurovascular bundles. *Eur Urol.* 2010 Aug;58(2):281-7. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.04.002.
26. Costello AJ, Dowdle BW, Namdarian B, Pedersen J, Murphy DG. Immunohistochemical study of the cavernous nerves in the periprostatic region. *BJU Int.* 2011 Apr;107(8):1210-5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09711.x
27. Ganzer R, Stolzenburg JU, Wieland WF, Brundl J. Anatomic study of periprostatic nerve distribution: immunohistochemical differentiation of parasympathetic and sympathetic nerve fibres. *Eur Urol.* 2012 Dec;62(6):1150-6. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.03.039
28. Takenaka A, Hara R, Soga H, Murakami G, Fujisawa M. A novel technique for approaching the endopelvic fascia in retro-pubic radical prostatectomy, based on an anatomical study of fixed and fresh cadavers. *BJU Int.* 2005 Apr;95(6):766-71. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05397.x
29. Myers RP. Practical surgical anatomy for radical prostatectomy. *Urol Clin North Am.* 2001 Aug;28(3):473-90.
30. Walz J, Burnett AL, Costello AJ, Eastham JA, Graefen M, Guillonnet B, et al. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy related to optimization of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2010 Feb;57(2):179-92. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.11.009.
31. Nielsen ME, Schaeffer EM, Marschke P, Walsh PC. High anterior release of the levator fascia improves sexual function following open radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 2008 Dec;180(6):2557-64; discussion 2564. DOI: 10.1016/j.juro.2008.08.047.
32. Villers A, McNeal JE, Freiha FS, Boccon-Gibod L, Stamey TA. Invasion of Denonvilliers' fascia in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 1993 Apr;149(4):793-8.
33. Walz J, Epstein JI, Ganzer R, Graefen M, Guazzoni G, Kaouk J, et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. *Eur Urol.* 2016 Aug;70(2):301-11. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.01.026.
34. Zorn KC, Gofrit ON, Orvieto MA, Mikhail AA, Zagaja GP, Shalhav AL. Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: functional and pathologic outcomes with interfascial nerve preservation. *Eur Urol.* 2007 Mar;51(3):755-62; discussion 763. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.10.019
35. Barré C. Open radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol.* 2007 Jul;52(1):71-80. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.11.057
36. Stolzenburg JU, Rabenalt R, Tannapfel A, Liatsikos EN. Intrafascial nerve-sparing endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. *Urology.* 2006 Jan;67(1):17-21. DOI: 10.1016/j.urolgy.2005.09.052
37. Stolzenburg JU, Rabenalt R, Do M, Schwalenberg T, Winkler M, Dietel A, et al. Intrafascial nerve-sparing endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2008 May;53(5):931-40. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.11.047
38. Tewari A, Takenaka A, Mtui E, Horninger W, Peschel R, Bartsch G, et al. The proximal neurovascular plate and the tri-zonal neural architecture around the prostate gland: importance in the athermal robotic technique of nerve-sparing prostatectomy. *BJU Int.* 2006 Aug;98(2):314-23. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06266.x
39. Tewari AK, Srivastava A, Huang MW, Robinson BD, Shevchuk MM, Durand M, et al. Anatomical grades of nerve sparing: a risk-stratified approach to neural-hammock sparing during robot-assisted radical prostatectomy (RARP). *BJU Int.* 2011 Sep;108(6 Pt 2):984-92. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10565.x.
40. Srivastava A, Chopra S, Pham A, Sooriakumaran P, Durand M, Chughtai B, et al. Effect of a risk-stratified grade of nerve-sparing technique on early return of continence after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2013 Mar;63(3):438-44. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.009.

41. Tewari AK, Ali A, Metgud S, Theckumpampil N, Srivastava A, Khani F, et al. Functional outcomes following robotic prostatectomy using athermal, traction free risk-stratified grades of nerve sparing. *World J Urol.* 2013 Jun;31(3):471-80. DOI: 10.1007/s00345-012-1018-7
42. Myers RP, Villers A. Anatomic considerations in radical prostatectomy. In: Kirby RS, Partin AW, Feneley M, Kellogg Parsons J, editors. *Prostate cancer; principles and practice.* Abingdon: Taylor and Francis; 2006. pp. 701-13.
43. Walsh PC, Partin AW. Anatomic radical retropubic prostatectomy. In: Wein WJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh urology.* ed. 9. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2006. p. 2956-78.
44. Montorsi F, Wilson TG, Rosen RC, Ahlering TE, Artibani W, Carroll PR, et al. Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol.* 2012 Sep;62(3):368-81. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.057.
45. Choi WW, Freire MP, Soukup JR, Yin L, Lipsitz SR, Carvas F, et al. Nerve-sparing technique and urinary control after robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *World J Urol.* 2011 Feb;29(1):21-7. DOI: 10.1007/s00345-010-0601-z.
46. Ko YH, Coelho RF, Chauhan S, Sivaraman A, Schatloff O, Cheon J, et al. Factors affecting return of continence 3 months after robot-assisted radical prostatectomy: analysis from a large, prospective data by a single surgeon. *J Urol.* 2012 Jan;187(1):190-4. DOI: 10.1016/j.juro.2011.09.037
47. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Salonia A, Briganti A, Werba JP, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: Matching the right target with the right test in the right patient. *Eur Urol.* 2006 Oct;50(4):721-31. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.07.015
48. Gandaglia G, Suardi N, Gallina A, Capitanio U, Abdollah F, Salonia A, et al. Preoperative erectile function represents a significant predictor of postoperative urinary continence recovery in patients treated with bilateral nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol.* 2012 Feb;187(2):569-74. DOI: 10.1016/j.juro.2011.10.034
49. Papachristou DN, Barters R. Resection of the liver with a water jet. *Br J Surg.* 1982 Feb;69(2):93-4.
50. Aroussi AA, Sami IM, Leguerrier A, Verhoye JP. The blower: a useful tool to complete thrombectomy of the mechanical prosthetic valve. *Ann Thorac Surg.* 2006 May;81(5):1911-2. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.02.070
51. Terzis AJ, Nowak G, Rentzsch O, Arnold H, Diebold J, Baretton G. A new system for cutting brain tissue preserving vessels: water jet cutting. *Br J Neurosurg.* 1989;3:361-6.
52. Izumi R, Yabushita K, Shimizu K, Yagi M, Yamaguchi A, Konishi K, Nagakawa T, Miyazaki I. Hepatic resection using a water jet dissector. *Surg Today.* 1993;23:31-5.
53. Rau HG, Duessel AP, Wurzbacher S. The use of water-jet dissection in open and laparoscopic liver resection. *HPB (Oxford).* 2008;10(4):275-80. DOI: 10.1080/13651820802167706.
54. Oertel J, Gaab MR, Knapp A, Essig H, Warzok R, Piek J. Water jet dissection in neurosurgery: experimental results in the porcine cadaveric brain. *Neurosurgery.* 2003 Jan;52(1):153-9.
55. Nakagawa A, Hirano T, Jokura H, Uenohara H, Ohki T, Hashimoto T, et al. Pulsed holmium: yttrium-aluminum-garnet laser-induced liquid jet as a novel dissection device in neuroendoscopic surgery. *J Neurosurg.* 2004 Jul;101(1):145-50. DOI: 10.3171/jns.2004.101.1.0145
56. Ohki T, Nakagawa A, Hirano T, Hashimoto T, Menezes V, Jokura H, et al. Experimental application of pulsed Ho: YAG laser-induced liquid jet as a novel rigid neuroendoscopic dissection device. *Lasers Surg Med.* 2004;34(3):227-34. DOI: 10.1002/lsm.20021
57. Oertel J, Gaab MR, Schiller T, Schroeder HW, Warzok R, Piek J. Towards waterjet dissection in neurosurgery: experimental in vivo results with two different nozzle types. *Acta Neurochir (Wien).* 2004 Jul;146(7):713-20. DOI: 10.1007/s00701-004-0265-9
58. Schurr MO, Wehrmann M, Kunert W, Melzer A, Lirici MM, Trapp R, et al. Histologic effects of different technologies for dissection in endoscopic surgery: Nd: YAG laser, high frequency and water-jet. *Endosc Surg Allied Technol.* 1994; 2: 195-201
59. Rais-Bahrami S, Levinson AW, Fried NM, Lagoda GA, Hristov A, Chuang Y, et al. Optical coherence tomography of cavernous nerves: a step toward real-time intraoperative imaging during nerve-sparing radical prostatectomy. *Urology.* 2008 Jul;72(1):198-204. DOI: 10.1016/j.urology.2007.11.084
60. Whitney MA, Crisp JL, Nguyen LT, Friedman B, Gross LA, Steinbach P, et al. Fluorescent peptides highlight peripheral nerves during surgery in mice. *Nat Biotechnol.* 2011 Apr;29(4):352-6. DOI: 10.1038/nbt.1764

References

1. Mazo EB, Guseinov MM. Erektill'naya disfunktsiya posle radikal'noi prostatektomii u bol'nykh rakom predstatel'noi zhelezy: vozmozhnosti lecheniya. *Pharmateca.* 2006;15. (In Russian).
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1;136(5):E359-86. DOI: 10.1002/ijc.29210
3. World Health Organization, 2014 Available at: <http://www.who.org.ru/>
4. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2014. Moscow, 2016. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2014.pdf (In Russian).
5. Edwards BK, Noone AM, Mariotto AB, Simard EP, Boscoe FP, Hensley SJ, Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer.* 2014 May 1;120(9):1290-314. DOI: 10.1002/cncr.28509

6. Asimakopoulos AD, Miano R, Di Lorenzo N, Spera E, Vespaiani G, Mugnier C. Laparoscopic versus robot-assisted bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: comparison of pentapecta rates for a single surgeon. *Surg Endosc.* 2013 Nov;27(11):4297-304. DOI: 10.1007/s00464-013-3046-9.
7. Berge V, Berg RE, Hoff JR, Wessel N, Diep LM, Karlsen SJ, Eri LM. A prospective study of transition from laparoscopic to robot-assisted radical prostatectomy: quality of life outcomes after 36-month follow-up. *Urology.* 2013 Apr;81(4):781-6. DOI: 10.1016/j.urolgy.2013.01.017.
8. Porpiglia F, Morra I, Lucci Chiarissi M, Manfredi M, Mele F, Grande S, Randomised controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2013 Apr;63(4):606-14. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.007
9. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol.* 1982 Sep;128(3):492-7.
10. Gillitzer R, Thüroff JW. Technical advances in radical retropubic prostatectomy techniques for avoiding complications. Part II: vesico-urethral anastomosis and nerve-sparing prostatectomy. *BJU Int.* 2003 Jul;92(2):178-84.
11. Joan C, et al. Atlas of multiparametric prostate MRI : with PI-RADS approach and anatomic-MRI-pathological correlation. Edited by Vilanova JC. Springer Nature, 2017. 156 p.
12. Kourambas J, Angus DG, Hosking P, Chou ST. A histological study of Denonvilliers' fascia and its relationship to the neurovascular bundle. *Br J Urol.* 1998 Sep;82(3):408-10.
13. Costello AJ, Brooks M, Cole OJ. Anatomical studies of the neurovascular bundle and cavernosal nerves. *BJU Int.* 2004 Nov;94(7):1071-6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.05106.x
14. Takenaka A, Murakami G, Soga H, Han SH, Arai Y, Fujisawa M. Anatomical analysis of the neurovascular bundle supplying penile cavernous tissue to ensure a reliable nerve graft after radical prostatectomy. *J Urol.* 2004 Sep;172(3):1032-5. DOI: 10.1097/01.ju.0000135648.33110.df
15. Lunacek A, Schwentner C, Fritsch H, Bartsch G, Strasser H. Anatomical radical retropubic prostatectomy: 'curtain dissection' of the neurovascular bundle. *BJU Int.* 2005 Jun;95(9):1226-31. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05510.x
16. Menon M, Hemal AK; VIP Team. Vattikuti Institute prostatectomy: a technique of robotic radical prostatectomy: experience in more than 1000 cases. *J Endourol.* 2004 Sep;18(7):611-9; discussion 619. DOI: 10.1089/end.2004.18.611
17. Menon M, Shrivastava A, Bhandari M, Satyanarayana R, Siva S, Agarwal PK. Vattikuti Institute prostatectomy: technical modifications in 2009. *Eur Urol.* 2009 Jul;56(1):89-96. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.04.032
18. Menon M, Kaul S, Bhandari A, Shrivastava A, Tewari A, Hemal A. Potency following robotic radical prostatectomy: a questionnaire based analysis of outcomes after conventional nerve sparing and prostatic fascia sparing techniques. *J Urol.* 2005 Dec;174(6):2291-6, discussion 2296. DOI: 10.1097/01.ju.0000181825.54480.eb
19. Montorsi F, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Zanni G, Briganti A, et al. Improving the preservation of the urethral sphincter and neurovascular bundles during open radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol.* 2005 Dec;48(6):938-45. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.09.004
20. Eichelberg C, Erbersdobler A, Michl U, Schlomm T, Salomon G, Graefen M, et al. Nerve distribution along the prostatic capsule. *Eur Urol.* 2007 Jan;51(1):105-10; discussion 110-1. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.05.038
21. Ganzer R, Blana A, Gaumann A, Stolzenburg JU, Rabenalt R, Bach T, et al. Topographical anatomy of periprostatic and capsular nerves: quantification and computerised planimetry. *Eur Urol.* 2008 Aug;54(2):353-60. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.04.018.
22. Ganzer R, Blana A, Stolzenburg JU, Rabenalt R, Fritsche HM, Wieland WF, et al. Nerve quantification and computerized planimetry to evaluate periprostatic nerve distribution-does size matter? *Urology.* 2009 Aug;74(2):398-403. DOI: 10.1016/j.urolgy.2008.12.076
23. Lee SB, Hong SK, Choe G, Lee SE. Periprostatic distribution of nerves in specimens from non-nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2008 Oct;72(4):878-81. DOI: 10.1016/j.urolgy.2008.05.038
24. Kaiho Y, Nakagawa H, Saito H, Ito A, Ishidoya S, Saito S, et al. Nerves at the ventral prostatic capsule contribute to erectile function: initial electrophysiological assessment in humans. *Eur Urol.* 2009 Jan;55(1):148-54. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.09.022.
25. Alsaid B, Karam I, Bessede T, Abdlsamad I, Uhl JF, Delmas V, et al. Tridimensional computer-assisted anatomic dissection of posterolateral prostatic neurovascular bundles. *Eur Urol.* 2010 Aug;58(2):281-7. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.04.002.
26. Costello AJ, Dowdle BW, Namdarian B, Pedersen J, Murphy DG. Immunohistochemical study of the cavernous nerves in the periprostatic region. *BJU Int.* 2011 Apr;107(8):1210-5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09711.x
27. Ganzer R, Stolzenburg JU, Wieland WF, Brundl J. Anatomic study of periprostatic nerve distribution: immunohistochemical differentiation of parasympathetic and sympathetic nerve fibres. *Eur Urol.* 2012 Dec;62(6):1150-6. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.03.039
28. Takenaka A, Hara R, Soga H, Murakami G, Fujisawa M. A novel technique for approaching the endopelvic fascia in retropubic radical prostatectomy, based on an anatomical study of fixed and fresh cadavers. *BJU Int.* 2005 Apr;95(6):766-71. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05397.x
29. Myers RP. Practical surgical anatomy for radical prostatectomy. *Urol Clin North Am.* 2001 Aug;28(3):473-90.
30. Walz J, Burnett AL, Costello AJ, Eastham JA, Graefen M, Guillon-B, et al. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy related to optimization of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2010 Feb;57(2):179-92. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.11.009.
31. Nielsen ME, Schaeffer EM, Marschke P, Walsh PC. High anterior release of the levator fascia improves sexual function following open radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 2008 Dec;180(6):2557-64; discussion 2564. DOI: 10.1016/j.juro.2008.08.047.

32. Villers A, McNeal JE, Freiha FS, Boccon-Gibod L, Stamey TA. Invasion of Denonvilliers' fascia in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 1993 Apr;149(4):793-8.
33. Walz J, Epstein JI, Ganzer R, Graefen M, Guazzoni G, Kaouk J, et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. *Eur Urol.* 2016 Aug;70(2):301-11. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.01.026.
34. Zorn KC, Gofrit ON, Orvieto MA, Mikhail AA, Zagaja GP, Shalhav AL. Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: functional and pathologic outcomes with interfascial nerve preservation. *Eur Urol.* 2007 Mar;51(3):755-62; discussion 763. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.10.019
35. Barré C. Open radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol.* 2007 Jul;52(1):71-80. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.11.057
36. Stolzenburg JU, Rabenalt R, Tannapfel A, Liatsikos EN. Intrafascial nerve-sparing endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. *Urology.* 2006 Jan;67(1):17-21. DOI: 10.1016/j.urolgy.2005.09.052
37. Stolzenburg JU, Rabenalt R, Do M, Schwalenberg T, Winkler M, Dietel A, et al. Intrafascial nerve-sparing endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2008 May;53(5):931-40. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.11.047
38. Tewari A, Takenaka A, Mtui E, Horninger W, Peschel R, Bartsch G, et al. The proximal neurovascular plate and the tri-zonal neural architecture around the prostate gland: importance in the athermal robotic technique of nerve-sparing prostatectomy. *BJU Int.* 2006 Aug;98(2):314-23. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06266.x
39. Tewari AK, Srivastava A, Huang MW, Robinson BD, Shevchuk MM, Durand M, et al. Anatomical grades of nerve sparing: a risk-stratified approach to neural-hammock sparing during robot-assisted radical prostatectomy (RARP). *BJU Int.* 2011 Sep;108(6 Pt 2):984-92. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10565.x.
40. Srivastava A, Chopra S, Pham A, Sooriakumaran P, Durand M, Chughtai B, et al. Effect of a risk-stratified grade of nerve-sparing technique on early return of continence after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2013 Mar;63(3):438-44. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.009.
41. Tewari AK, Ali A, Metgud S, Theckumparampil N, Srivastava A, Khani F, et al. Functional outcomes following robotic prostatectomy using athermal, traction free risk-stratified grades of nerve sparing. *World J Urol.* 2013 Jun;31(3):471-80. DOI: 10.1007/s00345-012-1018-7
42. Myers RP, Villers A. Anatomic considerations in radical prostatectomy. In: Kirby RS, Partin AW, Feneley M, Kellogg Parsons J, editors. *Prostate cancer; principles and practice.* Abingdon: Taylor and Francis; 2006. pp. 701-13.
43. Walsh PC, Partin AW. Anatomic radical retropubic prostatectomy. In: Wein WJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh urology.* ed. 9. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2006. p. 2956-78.
44. Montorsi F, Wilson TG, Rosen RC, Ahlering TE, Artibani W, Carroll PR, et al. Best practices in robotassisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol.* 2012 Sep;62(3):368-81. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.057.
45. Choi WW, Freire MP, Soukup JR, Yin L, Lipsitz SR, Carvas F, et al. Nerve-sparing technique and urinary control after robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *World J Urol.* 2011 Feb;29(1):21-7. DOI: 10.1007/s00345-010-0601-z.
46. Ko YH, Coelho RF, Chauhan S, Sivaraman A, Schatloff O, Cheon J, et al. Factors affecting return of continence 3 months after robot-assisted radical prostatectomy: analysis from a large, prospective data by a single surgeon. *J Urol.* 2012 Jan;187(1):190-4. DOI: 10.1016/j.juro.2011.09.037
47. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Salonia A, Briganti A, Werba JP, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: Matching the right target with the right test in the right patient. *Eur Urol.* 2006 Oct;50(4):721-31. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.07.015
48. Gandaglia G, Suardi N, Gallina A, Capitanio U, Abdollah F, Salonia A, et al. Preoperative erectile function represents a significant predictor of postoperative urinary continence recovery in patients treated with bilateral nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol.* 2012 Feb;187(2):569-74. DOI: 10.1016/j.juro.2011.10.034
49. Papachristou DN, Barters R. Resection of the liver with a water jet. *Br J Surg.* 1982 Feb;69(2):93-4.
50. Aroussi AA, Sami IM, Leguerrier A, Verhoye JP. The blower: a useful tool to complete thrombectomy of the mechanical prosthetic valve. *Ann Thorac Surg.* 2006 May;81(5):1911-2. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.02.070
51. Terzis AJ, Nowak G, Rentzsch O, Arnold H, Diebold J, Baretton G. A new system for cutting brain tissue preserving vessels: water jet cutting. *Br J Neurosurg.* 1989;3:361-6.
52. Izumi R, Yabushita K, Shimizu K, Yagi M, Yamaguchi A, Konishi K, Nagakawa T, Miyazaki I. Hepatic resection using a water jet dissector. *Surg Today.* 1993;23:31-5.
53. Rau HG, Duessel AP, Wurzbacher S. The use of water-jet dissection in open and laparoscopic liver resection. *HPB (Oxford).* 2008;10(4):275-80. DOI: 10.1080/13651820802167706.
54. Oertel J, Gaab MR, Knapp A, Essig H, Warzok R, Piek J. Water jet dissection in neurosurgery: experimental results in the porcine cadaveric brain. *Neurosurgery.* 2003 Jan;52(1):153-9.
55. Nakagawa A, Hirano T, Jokura H, Uenohara H, Ohki T, Hashimoto T, et al. Pulsed holmium: yttrium-aluminum-garnet laser-induced liquid jet as a novel dissection device in neuroendoscopic surgery. *J Neurosurg.* 2004 Jul;101(1):145-50. DOI: 10.3171/jns.2004.101.1.0145
56. Ohki T, Nakagawa A, Hirano T, Hashimoto T, Menezes V, Jokura H, et al. Experimental application of pulsed Ho: YAG laser-induced liquid jet as a novel rigid neuroendoscopic dissection device. *Lasers Surg Med.* 2004;34(3):227-34. DOI: 10.1002/lsm.20021
57. Oertel J, Gaab MR, Schiller T, Schroeder HW, Warzok R, Piek J. Towards waterjet dissection in neurosurgery: experimental in vivo results with two different nozzle types. *Acta Neurochir (Wien).*

2004 Jul;146(7):713-20. DOI: 10.1007/s00701-004-0265-9

58. Schurr MO, Wehrmann M, Kunert W, Melzer A, Lirici MM, Trapp R, et al. Histologic effects of different technologies for dissection in endoscopic surgery: Nd: YAG laser, high frequency and water-jet. *Endosc Surg Allied Technol.* 1994; 2: 195-201

59. Rais-Bahrami S, Levinson AW, Fried NM, Lagoda GA, Hristov A, Chuang Y, et al. Optical coherence tomography of cav-

ernous nerves: a step toward real-time intraoperative imaging during nerve-sparing radical prostatectomy. *Urology.* 2008 Jul;72(1):198-204. DOI: 10.1016/j.urology.2007.11.084

60. Whitney MA, Crisp JL, Nguyen LT, Friedman B, Gross LA, Steinbach P, et al. Fluorescent peptides highlight peripheral nerves during surgery in mice. *Nat Biotechnol.* 2011 Apr;29(4):352-6. DOI: 10.1038/nbt.1764

Информация об авторах:

Геворгян Грант Суменович, аспирант кафедры урологии, онкологии и радиологии ФПК МР ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» на базе отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8264-9871>

Костин Андрей Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, онкологии и радиологии ФПК МР ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», первый заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Воробьев Николай Владимирович, к.м.н., руководитель отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Нюшко Кирилл Михайлович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

Мурадян Аветик Гагикович, клинический аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», врач-онколог Поликлиники Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6601-6289>

Тараки Ивад Ахмадович, клинический ординатор отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Самсонов Юрий Владимирович, к.м.н., ведущий научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в онкологии (РЦИТЭО) Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about authors:

Hrant S. Gevorgyan, postgraduate student of the department of urology, oncology and radiology of FPC MD RUDN University on the base of the department of oncology, P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Center – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8264-9871>

Andrey A. Kostin, MD, PhD, DSc, professor, head of department of urology, oncology and radiology of FAS, Medical institute, RUDN University of Russia; first deputy general director National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Nikolay V. Vorobyev, MD, PhD, head of department of oncology, P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Center – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Kirill M. Nyushko, MD, PhD, leading researcher of oncological department, P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Center – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

Avetik G. Muradyan, clinical post-graduate student of the department of urology and operative nephrology with the course of oncology, RUDN University of Russia, oncologist of polyclinic, P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Center – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6601-6289>

Ivad A. Taraki, clinical resident of oncological department, P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Center – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

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



ВЫСОКОИНТЕНСИВНАЯ ФОКУСИРОВАННАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ АБЛЯЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.И.Москвичева

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

Резюме

Рак молочной железы – наиболее частое и социально значимое злокачественное опухолевое заболевание женского населения Российской Федерации. В настоящее время для лечения данной патологии все большее развитие получают методики органосохраняющего хирургического пособия, позволяющего добиться максимального косметического эффекта наряду с соблюдением принципов онкологической безопасности.

В последние десятилетия исследователи разных стран демонстрируют осуществимость и техническую безопасность использования различных мини-инвазивных методов термической абляции ранних стадий злокачественных новообразований молочной железы, отличающихся относительной простотой выполнения, прекрасными косметическими результатами, коротким сроком реабилитации больных. К ним относятся гипертермические методики (радиочастотная, микроволновая, лазерная абляция) и гипотермический метод (криоабляция). Каждая методика имеет уникальные характеристики воздействия на опухоль и выполняется под контролем ультразвука, компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Технический успех данных методов абляции достигается в 93–98% случаев. Полный некроз опухоли после выполнения радиочастотной абляции наблюдают у 76–100% больных раком молочной железы, лазерной абляции – у 13–76%, микроволновой абляции – у 0–8%, криоабляции – у 36–83%. Частота развития специфических осложнений локальной термической деструкции составляет 4–13%.

На сегодняшний момент существует лишь одна методика неинвазивного экстракорпорального выполнения термической абляции опухолей различной локализации – высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия, эффективность и безопасность которой в качестве метода локальной деструкции доброкачественных и злокачественных новообразований молочной железы продемонстрированы многими авторами.

Как и все методики термической абляции, данный метод имеет свои ограничения, осложнения и недостатки. В данной статье представлен литературный обзор, освещающий возможности выполнения данного метода локальной деструкции у больных злокачественными новообразованиями молочной железы.

Ключевые слова:

рак молочной железы, фиброаденомы молочной железы, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия, HIFU-терапия, термическая абляция

Оформление ссылки для цитирования статьи

Москвичева Л.И. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция злокачественных новообразований молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(3): 67–76. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-6

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 Российской Федерации

Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

E-mail: ludamed16@mail.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 03.05.2018 г., принята к печати 31.08.2018 г.

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-6

HIGH-INTENSITY FOCUSED ULTRASONIC ABLATION OF BREAST CANCER

L.I.Moskvicheva

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

Abstract

Breast cancer is the most frequent and socially significant malignant tumor disease of the female population of the Russian Federation. At present, for the treatment of this pathology, the methods of the organ-preserving surgical manual allowing to achieve the maximum cosmetic effect along with the observance of the principles of cancer safety are getting more and more developed,.

In recent decades, researchers from different countries demonstrate the feasibility and technical safety of various mini-invasive methods of thermal ablation of early stages of breast cancer, characterized by relative simplicity of implementation, excellent cosmetic results, short-term rehabilitation of patients. These include hyperthermic techniques (radiofrequency, microwave, laser ablation) and hypothermic method (cryoablation). Each technique has unique characteristics of impact on the tumor and is performed under the control of ultrasound, computer tomography or magnetic resonance imaging. The technical success of these ablation techniques is achieved in 93–98% of cases. Complete tumor necrosis after radiofrequency ablation is observed in 76–100% of patients with breast cancer, laser ablation – in 13–76%, microwave ablation – in 0–8%, cryoablation – in 36–83%. The frequency of development of specific complications of local thermal destruction is 4–13%.

To date, there is only one method of noninvasive extracorporeal thermal ablation of tumors of different localization – high-intensity focused ultrasound therapy, the effectiveness and safety of which as a method of local destruction of benign and malignant tumors of the breast demonstrated by many authors.

Like all methods of thermal ablation, high-intensity focused ultrasound therapy has its limitations, complications and disadvantages.

This article presents a literary review that highlights the possibilities of this method of local destruction in patients with malignant tumors of the breast.

Keywords:

breast cancer, breast fibroadenoma, high-intensity focused ultrasound, HIFU, thermal ablation

For citation

Moskvicheva L.I. High-intensity focused ultrasonic ablation of breast cancer. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(3): 67–76. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-6

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 Botkinskiyproezd, Moscow 125284, Russian Federation

E-mail: ludamed16@mail.ru

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

Conflict of interest. Author report no conflict of interest.

The article was received 03.05.2018, accepted for publication 31.08.2018

Рак молочной железы – наиболее частое и социально значимое злокачественное опухолевое заболевание женского населения Российской Федерации. Внедрение в практическую медицину современных скрининговых программ, а также усовершенствование инструментальных методов диагностики позволяет выявлять данную патологию на ранних стадиях развития. Удельный вес больных раком молочной железы I–II стадии среди пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом в 2016 г. составил 69,7% [1].

На сегодняшний день единственным способом радикального лечения рака молочной железы является оперативное вмешательство, входящее в состав комбинированной либо комплексной терапии. Несмотря на возможность полного излечения, факт наличия злокачественной опухоли данной локализации, а также характер проводимого по ее поводу лечения значительно сказываются на психоэмоциональном состоянии пациенток в связи с анатомическими и функциональными изменениями структур передней грудной стенки.

В настоящее время все большее развитие получают методики органосохраняющего хирургического пособия, позволяющего добиться максимально-го косметического эффекта наряду с соблюдением принципов онкологической безопасности. Данные вмешательства проводятся больным ранним раком молочной железы и характеризуются показателями долгосрочной выживаемости пациентов, аналогичными таковым при выполнении мастэктомии по Холстеду [2].

В последние десятилетия исследователи разных стран демонстрируют осуществимость и техническую безопасность использования различных мини-инвазивных методов термической абляции ранних стадий злокачественных новообразований молочной железы, отличающихся относительной простотой выполнения, прекрасными косметическими результатами, коротким сроком реабилитации больных. К ним относятся гипертермические методики (радиочастотная, микроволновая, лазерная абляция) и гипотермический метод (криоабляция). Каждая методика имеет уникальные характеристики воздействия на опухоль и выполняется под контролем ультразвука, компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Технический успех данных методов абляции достигается в 93–98% случаев, а частота развития специфических осложнений составляет 4–13%, среди которых преобладают повреждения кожного покрова и здоровых мягких тканей в проекции опухоли [3].

По данным литературы, при выполнении радиочастотной абляции у больных с опухолью молочной

железы размерами 0,5–2,0 см полная деструкция достигается в 76–100% случаев, микроволновой абляции – в 0–8%, лазерной абляции – в 13–76%, криоабляции – в 36–83% [4, 5].

На сегодняшний момент существует лишь одна методика неинвазивного экстракорпорального выполнения термической абляции опухолей различной локализации – высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия (high-intensive focused ultrasound, HIFU-терапия, фокусированная ультразвуковая абляция), изучение которой представляется наиболее интересным и перспективным. Рядом авторов продемонстрирована эффективность и безопасность данной методики в качестве метода консервативного лечения единичных и множественных доброкачественных новообразований молочной железы. Данный факт позволил прогнозировать аналогичные возможности HIFU-терапии у больных злокачественными опухолями данной локализации и подтолкнул ученых на проведение соответствующих исследований.

В данной статье представлен литературный обзор, освещающий возможности выполнения данного метода локальной деструкции у больных злокачественными новообразованиями молочной железы.

Технические возможности высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии опухолей молочной железы

HIFU-терапия – неинвазивный метод термической абляции солидных опухолей, в основе которого лежит переход энергии сфокусированных механических волн с частотой выше 20 кГц в тепловую энергию с развитием коагуляционного некроза ткани в точке фокуса. Параллельно с явлениями термической деструкции в данной области происходят процессы акустической кавитации, прямого повреждения мелких сосудов, активации клеток иммунной системы [6].

В настоящее время HIFU-терапия у больных злокачественными и доброкачественными опухолевыми образованиями молочной железы осуществляется на аппаратах под ультразвуковым (УЗ) и магнитно-резонансным (МР) наведением.

К первым относятся аппараты JC Focused Ultrasound Therapeutic System (Chongqing HIFU Technology Company, China) и Echopulse (Theraclion, Malakoff, France) (рисунок).

Машины под УЗ-наведением имеют преимущества по стоимости, доступности, безопасности для пациента, меньшим временным затратам на процедуру. МРТ дает лучшую визуальную картину, возможность проведения температурного контроля во время процедуры, однако значительно дороже и обладает меньшей пространственной подвижностью.

Среди аппаратов для ультразвуковой абляции под МРТ-контролем в настоящее время используют приборы ExAblate 2000 и 2100, разработанные InSightec-TxSonics Ltd (Haifa, Israel and Dallas, TX), и Sonalleve MR HIFU system (Philips, Best, The Netherlands), интегрированные в МРТ-сканер 1,5 или 3 Тесла (рисунок) [6].

HIFU-терапия доброкачественных опухолей молочной железы

Эффективность данного метода термической абляции продемонстрирована рядом ученых при воздействии на доброкачественные опухолевые образования молочной железы.



Рисунок. Аппараты для проведения HIFU-терапии опухолей молочной железы: А – JC Focused Ultrasound Therapeutic System (Chongqing HAIFU Technology Company, China); В – Echopulse (Theraclion, Malakoff, France); С – ExAblate 2000 InSightec-TxSonics, Ltd. (Haifa, Israel and Dallas, TX); D – Sonalleve MR HIFU system (Philips, Best, The Netherlands).

Figure. Apparatus for conducting a HIFU therapy of breast tumors: А – JC Focused Ultrasound Therapeutic System (Chongqing HAIFU Technology Company, China); В – Echopulse (Theraclion, Malakoff, France); С – ExAblate 2000 InSightec-TxSonics, Ltd. (Haifa, Israel and Dallas, TX); D – Sonalleve MR HIFU system (Philips, Best, The Netherlands).

Впервые возможность и целесообразность выполнения HIFU-терапии в качестве метода локального лечения фиброаденом молочной железы описана К.Нупунен и соавт. в 2001 г. Абляцию проводили 9 больным с 11 опухолевыми очагами на аппарате ExAblate. Возраст пациенток составлял 15–38 лет (медиана 29 лет). Полный ответ опухоли на локальное лечение определяли в случае уменьшения объема фиброаденомы более чем на 90%, частичный ответ – на 50–90% и минимальный ответ – на 10–49%. По данным контрольного МРТ с контрастированием, выполненного через 6 мес, выявлено уменьшение среднего объема 8 (72,7%) фиброаденом с $1,9 \pm 1,5$ мл до $1,3 \pm 1,1$ мл ($p = 0,01$); полный ответ опухоли был описан в 6 случаях (54,5%), частичный – в 2 (18,2%), минимальный – в 1 (9,1%), не ответили на проведение абляции 2 (1,2%) очага фиброаденомы.

Болевые ощущения различной степени интенсивности после процедуры имели место у 7 (77,8%) больных, у 1 (11,1%) пациентки отмечено развитие транзиторного отека мягких тканей грудной клетки на стороне воздействия [7].

В 2015 г. B. Cavallo Marincola и соавт. опубликовали результаты проведения ультразвуковой абляции у 10 пациенток в возрасте 18–34 лет (медиана 26 лет) с единичными или множественными фиброаденомами молочной железы. Все больные проходили лечение амбулаторно. Абляцию выполняли на аппарате Echopulse под местной анестезией 2% раствором лидокаина и седацией мидазоламом 2 мг. Суммарно было обработано 12 фиброаденом максимальными размерами 19–44 мм (медиана 26,5 мм). Средняя длительность процедуры составила 136 мин (диапазон 80–210 мин), инсонации – 57,2 мин (диапазон 40–100 мин). Средняя суммарная энергия воздействия составила 115,94 Дж.

Развития побочных эффектов абляции не отмечено, однако в качестве местной реакции на лечение авторы отметили развитие отека и уплотнения мягких тканей обработанной области.

Период наблюдения за больными составил 3 мес, за который отмечено уменьшение максимального диаметра всех обработанных опухолей на 50% [8].

Эффективность HIFU-терапии доброкачественных новообразований молочной железы также продемонстрирована в мультицентровом проспективном исследовании R.Kovatcheva и соавт., куда вошли 42 пациентки с 51 фиброаденомой в одной или обеих молочных железах максимальным размером более 10 мм и локализацией на расстоянии более 5 мм до кожи в условиях фиксированного органа. Одиннадцать пациенток ранее подвергались хирургическому лечению данной патологии.

Средний возраст больных составил 32 года (диапазон 16–52 года), средний объем доброкачественных опухолей молочной железы до локального лечения – 3,89 мл (диапазон 0,34–19,66 мл). При УЗИ с доплеровским картированием до процедуры признаки отсутствия кровотока в проекции фиброаденомы отсутствовали в 39% (20/51) опухолей.

HIFU-терапия была выполнена на аппарате Echopulse под внутривенной седацией. Средняя продолжительность лечения составила 118 мин (диапазон 60–255 мин).

43 (84,3%) опухолевых образования были обработаны однократно, 8 (15,7%) – потребовали выполнения повторной процедуры абляции через 3–9 мес. Среди осложнений процедуры описано развитие ожога кожи в 3 (5,9%) случаях, гиперпигментации кожи в проекции опухоли у 1 (2%) больной, уплотнения подкожной жировой клетчатки над зоной воздействия – у 1 (2%) пациентки.

При 2-месячном наблюдении отмечено среднее уменьшение объема фиброаденом на $33,2\% \pm 19,1\%$, 6-месячном – на $59,2\% \pm 18,2\%$ ($p < 0,001$), 12-месячном – $72,5\% \pm 16,7$ ($p < 0,001$). При контрольных УЗИ через 1 нед, 2, 6 и 12 мес существенного изменения экзогенности опухолей не отмечено, однако через 2 мес после HIFU-терапии признаки васкуляризации опухоли отсутствовали в 54% фиброаденом, а через 6 и 12 мес этот процент увеличился до 64% и 67% соответственно [9].

В 2016 г. M.C.Peek и соавт. опубликовали результаты сравнительного исследования, куда вошли 40 больных фиброаденомой молочной железы: 20 пациенткам исследуемой группы была проведена ультразвуковая абляция опухоли на аппарате Echopulse под местной анестезией; 20 больным группы контроля локальное воздействие на опухоль не проводилось.

По данным УЗИ через 6 мес в опытной группе отмечено уменьшение среднего объема опухоли на 43,5%, что значительно выше, чем в контрольной, где динамика объема фиброаденомы составила 4,6% ($p = 0,002$) [10].

В 2017 г. рядом авторов описана возможность редукции объема доброкачественных опухолей молочной железы до 77,32% при однократном выполнении абляции ($p < 0,001$) и 90,47% ($p = 0,003$) при двукратном выполнении процедуры за 24-месячный период наблюдения [11].

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция злокачественных новообразований молочной железы

Полученные результаты проведения HIFU-терапии у больных фиброаденомами молочной

железы явились предиктором для изучения данного метода локальной термической деструкции применимо к злокачественным опухолям данной локализации.

В 2016 г. Liming Guan и Gang Xu продемонстрировали результаты рандомизированного исследования эффективности и безопасности проведения HIFU-терапии у больных ранним раком молочной железы I–IIb стадии. В исследование вошли 50 пациенток с доказанным инвазивным раком молочной железы (клиническая стадия cT1-2N0-2M0), у которых опухоль была четко визуализирована при УЗИ и располагалась на расстоянии более 10 мм от кожи и передней грудной стенки и более 20 мм от сосково-ареолярной области. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1. В контрольную группу вошли 25 пациенток в возрасте 25–65 лет, у которых было диагностировано злокачественное новообразование молочной железы размерами 23–45 мм; I стадия опухолевого процесса была выявлена у 7 больных, IIA – у 5 пациенток, IIB – у 13 больных; в 11 случаях определялись клинические данные о метастатическом поражении ипсилатеральных лимфатических узлов. Всем больным данной группы выполняли самостоятельную модифицированную радикальную мастэктомию.

В опытную группу были включены 25 пациенток в возрасте 22–63 года, максимальный диаметр опухоли молочной железы у которых составлял 21–48 мм; I стадия опухолевого процесса была диагностирована у 6 пациенток, IIA – у 4 больных, IIB – у 15 пациенток; в 12 случаях имелись данные о метастатическом поражении ипсилатеральных лимфатических узлов. Всем пациенткам данной группы под общим наркозом была проведена ультразвуковая абляция опухоли с захватом 20 мм здоровой ткани по ее периферии на аппарате JC Focused Ultrasound Therapeutic System. Интенсивность ультразвука во время воздействия составляла 5000–20 000 Вт/см², мощность – 300–400 Вт, скорость сканирования – 1–3 мм/с, а длина дорожки – 20 мм. Продолжительность сеанса фокусированной ультразвуковой абляции колебалась от 40 мин до 2,2 ч (медиана – 1,1 ч).

Через 1–2 нед после выполнения термической абляции всем пациенткам опытной группы выполняли модифицированную радикальную мастэктомию. После операции все пациенты получали по показаниям специфическое лекарственное лечение и лучевую терапию.

Все удаленные препараты были направлены на гистологическое и иммуногистохимическое исследование, которые продемонстрировали наличие коагуляционного некроза целевой области у всех больных опытной группы, отсутствие жизнеспособ-

ных клеток в зоне деструкции, разрушение капилляров, венул и артериол диаметром до 2 мм в зоне HIFU-воздействия. Уровень экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в удаленных препаратах опытной группы был достоверно ниже аналогичного показателя в контрольной и составил $1,31 \pm 0,65$ и $10,23 \pm 2,20$ соответственно ($p < 0,000$).

После проведения ультразвуковой абляции у всех больных наблюдалась местная реакция мягких тканей молочной железы в проекции опухоли в виде их отека, который самостоятельно разрешался через 7 дней после процедуры. Одиннадцать (44%) пациенток предъявляли жалобы на дискомфорт или болевые ощущения в зоне деструкции, в 3 (12%) случаях отмечено развитие лихорадки более 38°C в течение 48 ч после абляции. Данные явления были успешно купированы консервативными методами в течение 1–3 дней [12].

Аналогичные результаты были получены в исследовании Wu F. и соавт., куда вошли 48 больных ранним раком молочной железы клинической стадии cT1-2N0-2M0: в контрольную группу – 25 пациенток, в котором было выполнено только оперативное вмешательство; в исследуемую – 23 пациентки со злокачественными опухолями молочной железы размером $3,1 \pm 0,79$ см (диапазон 2,0–4,7 см), которым на первом этапе лечения была выполнена высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция опухоли, за которой через 1–2 нед последовало выполнение мастэктомии. HIFU-терапию выполняли на аппарате JC Focused Ultrasound Therapeutic System на фоне внутривенной седации (4/23) или общего наркоза (19/23). В зону обработки входила сама опухоль и область шириной 1,5–2,0 см вокруг видимой при УЗИ границы образования. Интенсивность воздействия составляла 5000–15 000 Вт/см². Длительность сеанса HIFU-терапии составила 45–150 мин (медиана 80 мин).

Отек мягких тканей молочной железы на стороне воздействия после выполнения абляции был отмечен у всех пациенток; ощущение тепла, чувство тяжести и боль в проекции опухоли – у 14 (60,8%) больных. В одном случае (4,4%) выявлено развитие ожога кожи I степени.

Модифицированная радикальная мастэктомия была выполнена всем больным через 7–14 сут. По данным морфологического исследования, во всех удаленных препаратах после HIFU-абляции выявлен коагуляционный некроз опухоли со средним захватом 1,8 см визуальное неизмененной ткани (диапазон 1,5–2,2 см) с признаками лечебного патоморфоза опухоли IV степени.

Иммуногистохимическое исследование проводили с целью определения молекулярных индикаторов пролиферации и метастазирования опухолевых клеток. Индексы маркировки ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) в нормальной ткани молочной железы, «нативном» раке и HIFU-обработанной опухоли составили 6%, 44% и 0% соответственно. Положительные по молекулам клеточной адгезии CD44v6 клетки присутствовали в 4,5% образцов нормальной ткани молочной железы, 56% – в контрольной группе и не были обнаружены в препаратах группы HIFU-терапии. Матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9) в нормальных клетках молочной железы и препаратах после ультразвуковой абляции не выявлялась, тогда как ММП-9-положительные клетки в неизмененных удаленных опухолевых узлах составили 60% [13].

В 2017 г. J.E.Renske van den Bijgaart и соавт. провели систематический обзор результатов исследований, демонстрирующих влияние HIFU-терапии на местные и общие иммунные реакции организма. Авторы указывают, что ультразвуковая термическая абляция посредством разрушения опухоли (некроз и апоптоз злокачественных клеток) способствует созданию в данной области антигенного депо, содержащего все типы опухолевых белков, которые могут быть захвачены тканерезидентными дендритными клетками либо пассивно поступать в кровотоки и задерживаться фагоцитируемыми клетками лимфатических узлов. В результате чего происходит высвобождение иммунокомпетентными клетками хемоаттрактантов, активирующих дендритные клетки, макрофаги, CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ лимфоциты в периферической зоне деструкции молочной железы. Также отмечается повышение активности цитотоксических Т-лимфоцитов и значительное увеличение секреции интерферона- γ и фактора некроза опухоли- α , которые вызывают повышение активности натуральных киллеров, CD3⁺ и CD4⁺ лимфоцитов в периферической крови, способствуют увеличению концентрации цитокинов Th2-типа, интерлейкинов-6 и -10 в сыворотке крови после HIFU-обработки, а также снижению числа иммуносупрессивных цитокинов, включая сосудистый эндотелиальный фактор роста, трансформирующие факторы роста- β 1 и - β 2 [14].

В 2016 г. L.G.Merckel и соавт. продемонстрировали результаты проведения фокусированной ультразвуковой абляции у 10 больных инвазивным ранним раком молочной железы размерами 1,0–5,0 см. По данным МРТ расположение опухоли соответствовало досягаемости датчиков HIFU в положении пациента лежа, расстояние от кожи и грудных мышц до новообразования составляло более

1,0 см. На первом этапе лечения абляция была выполнена всем пациентам под внутривенной седацией на аппарате Sonalleve MR HIFU system, интегрированном в МРТ-сканер 1,5 Тесла. Применяемая акустическая мощность варьировала от 50 до 100 Вт. Воздействие прерывали при достижении температуры более 80°C по данным магнитно-резонансной термометрии. Средняя общая продолжительность процедуры HIFU составила 145 мин, среднее фактическое время инсонации – 1,7 мин. После выполнения абляции ожогов кожи не отмечено. У одной пациентки на коже обнаружены 3 белесых очаговых образования размерами 0,5–1,5 см, при гистологическом исследовании которых патологии выявлено не было. Две (20%) пациентки предъявляли жалобы на наличие тошноты и эпизоды рвоты, 8 (80%) больных – на наличие умеренной боли в зоне воздействия. Через 10 дней всем пациентам было выполнено резекционное оперативное вмешательство с биопсией сторожевого лимфатического узла.

У 6 (60%) больных по данным планового морфологического исследования наблюдался полный некроз опухоли после абляции, при этом выявлена корреляция между уровнем приложенной во время воздействия акустической энергии и размером некроза опухоли при гистологическом исследовании ($p = 0,002$) [15].

По данным доступной мировой литературы, морфологическая картина полного локального коагуляционного термического некроза в удаленных препаратах молочных желез отмечается в 59–100% случаев после проведения абляции на аппаратах под ультразвуковым наведением и в 17–96,9% – под магнитно-резонансным контролем [16]. Ряд авторов отмечают факт повышения вероятности достижения полного некроза опухоли при захвате в зону воздействия визуально здоровой ткани молочной железы на расстоянии не менее 10 мм, а также при абляции опухолей максимальным размером до 5 см [17, 18].

F.Wu и соавт. продемонстрировали показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы I–IV стадии после проведения консервативного комплексного лечения с проведением HIFU-терапии на аппарате JC Focused Ultrasound Therapeutic System в качестве локального метода воздействия, составившие 95% и 89% соответственно. Медиана наблюдения за больными составила 54,8 мес, за которые в 9,1% (2/22) случаев отмечено развитие местного рецидива [19].

По данным H.Furusawa после проведения ультразвуковой абляции на аппарате ExAblate 2000 рецидив рака молочной железы диагностировали в 4,8% (1/21) случаев за средний период наблюдения, равный 14 мес [20].

Для оценки полноты абляции в случае проведения консервативного лечения злокачественных новообразований молочной железы в настоящее время ряд авторов рекомендуют использование МРТ с внутривенным контрастированием и выполнение тонкоигольной биопсии опухоли с морфологическим исследованием [21].

D.Gianfelice и соавт. продемонстрировали возможность безопасного проведения повторных процедур ультразвуковой абляции на аппарате ExAblate 2000 у 24 больных раком молочной железы, отказавшихся от хирургического лечения или признанных неоперабельными ввиду выраженной сопутствующей соматической патологии, а также информативность выполнения МРТ с контрастированием для оценки местного статуса после данного вида лечения. Фокусированная ультразвуковая абляция была выполнена на фоне проведения гормональной терапии тамоксифеном. Контрольную МРТ молочных желез с внутривенным контрастированием выполняли через 10 дней, 1, 3 и 6 мес после абляции, чрескожную биопсию опухолевого очага – через 6 мес. В случае получения по данным гистологического исследования биоптата остаточной опухолевой ткани проводили второй сеанс ультразвуковой абляции под МР-навигацией.

Двадцать три из 24 пациенток полностью завершили протокол исследования. Ожог кожи II степени был отмечен у 1 (4,2%) больной. У 19 (79%) больных после одного или двух сеансов лечения, по данным морфологического исследования, определялись отрицательные результаты биопсии, из них по данным МРТ в 18 случаях (94,7%) наблюдалось отсутствие накопления контраста в области опухоли, что свидетельствовало об ее деструкции [22].

Все исследователи отмечают высокий технический успех процедур ультразвуковой абляции, удовлетворительную переносимость лечения больными, прекрасный косметический результат, безопасность метода. В качестве наиболее часто встречаемых осложнений, связанных с проведением HIFU-абляции злокачественных новообразований молочной железы, описывают развитие боли в зоне лечения (40,1–80%), отека мягких тканей молочной железы на стороне поражения (16,8–100%), ожогов кожи I–III степени (4–17%), лихорадки более 38°C (12%), приступов тошноты и рвоты (20%), связанных с проведением наркоза или внутривенной седации [23–26].

Многие исследователи отмечают, что проведение любых абляционных методик, включая HIFU-терапию, не показано больным мультицентричным раком молочной железы, а также в случае расположения опухоли на расстоянии менее 1 см от кожи и/или передней грудной стенки [8].

В качестве недостатков методов термической локальной деструкции злокачественных новообразований молочной железы отмечают отсутствие возможности выполнения полноценного патоморфологического и иммуногистохимического исследования опухоли после процедуры, определения точных размеров образования и степени патоморфоза опухоли, необходимость строгого динамического наблюдения с целью своевременного выявления рецидива и прогрессирования заболевания, психоэмоциональные переживания пациенток, связанные с сохранением некротизированных опухолевых масс в молочной железе, сомнительный косметический эффект в случае развития осложнений [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, золотым стандартом достижения локального контроля над заболеванием у больных злокачественными новообразованиями молочной железы является оперативное вмешательство, однако в последние десятилетия активно исследуются консервативные методы местного воздействия, к которым относятся мини-инвазивные и неинвазивные методики термической абляции. Данные методы отличаются высокой эффективностью и безопасностью, простотой выполнения, прекрасными косметическими результатами и коротким сроком реабилитации больных.

Особого внимания исследователей заслуживает высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия в связи с неинвазивным характером ее проведения. По данным проанализированной мировой литературы, метод демонстрирует высокий процент достижения локальной деструкции при воздействии на доброкачественные опухоли и ранние формы злокачественных новообразований молочной железы при низком числе осложнений и местных реакций.

Продемонстрированные различными исследованиями эффективность и безопасность высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии в качестве метода локального контроля у больных доброкачественными и злокачественными новообразованиями молочной железы позволяют предполагать аналогичные возможности данного вида термической абляции в составе комплексного лечения у больных первично операбельным или местно-распространенным раком молочной железы в случае невозможности выполнения им оперативного вмешательства ввиду наличия выраженной сопутствующей патологии, а также их отказа от хирургического пособия.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИЦР” Минздрава России. 2016. 236 с. Доступно по: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2015.pdf>
2. Бит-Сава Е.М., Егоренков В.В., Дамениа А.О., Мельникова О.А., Ахмедов Р.М., Моногарова М.А., и др. Новые подходы в хирургии рака молочной железы. Практическая онкология. 2017;18(3):232-245.
3. Mauri G, Sconfienza LM, Pescatori LC, Fedeli MP, Ali M, Di Leo G, Sardanelli F. Technical success, technique efficacy and complications of minimally invasive imaging-guided percutaneous ablation procedures of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017 Aug;27(8):3199-3210. DOI: 10.1007/s00330-016-4668-9.
4. Zhao Z, Wu F. Minimally-invasive thermal ablation of early-stage breast cancer: a systemic review. *Eur J Surg Oncol.* 2010 Dec;36(12):1149-55. DOI: 10.1016/j.ejso.2010.09.012
5. Maloney E, Hwang JH. Emerging HIFU applications in cancer therapy. *Int J Hyperthermia.* 2015 May;31(3):302-9. DOI: 10.3109/02656736.2014.969789.
6. Peek MCL, Wu F. High-intensity focused ultrasound in the treatment of breast tumours. *Ecanermedscience.* 2018 Jan 10;12:794. DOI: 10.3332/ecancer.2018.794. eCollection 2018.
7. Hynynen K, Pomeroy O, Smith DN, Huber PE, McDannold NJ, Kettenbach J, et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study. *Radiology.* 2001;219(1):176-185. DOI: 10.1148/radiology.219.1.r01ap02176
8. Cavallo Marincola B, Pediconi F, Anzidei M, Miglio E, Di Mare L, Telesca M, et al. High-intensity focused ultrasound in breast pathology: non-invasive treatment of benign and malignant lesions. *Expert Rev Med Devices.* 2015 Mar;12(2):191-9. DOI: 10.1586/17434440.2015.986096
9. Kovatcheva R, Guglielmina JN, Abehsera M, Boulanger L, Laurent N, Poncelet E. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment of breast fibroadenoma – a multicenter experience. *J Ther Ultrasound.* 2015 Jan 22;3(1):1. DOI: 10.1186/s40349-014-0022-3.
10. Peek MC, Ahmed M, Scudder J, Baker R, Pinder SE, Douek M. High intensity focused ultrasound in the treatment of breast fibroadenomata: results of the HIFU-F trial. *Int J Hyperthermia.* 2016;32(8):881-8. DOI: 10.1080/02656736.2016.1212278
11. Kovatcheva R, Zaletel K, Vlahov J, Stoinov J. Long-term efficacy of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment of breast fibroadenoma. *J Ther Ultrasound.* 2017 Mar 16;5:1. DOI: 10.1186/s40349-017-0083-1.
12. Guan L, Xu G. Damage effect of high-intensity focused ultrasound on breast cancer tissues and their vascularities. *World J Surg Oncol.* 2016 May 26;14(1):153. doi: 10.1186/s12957-016-0908-3.
13. Wu F, Wang Z-B, Cao Y-De, Chen W-Z, Bai J, Zou J-Z, Zhu H. A randomised clinical trial of high-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of patients with localised breast cancer. *Br J Cancer.* 2003 Dec 15;89(12):2227-33.
14. van den Bijgaart RJ, Eikelenboom DC, Hoogenboom M, Fütterer JJ, den Brok MH, Adema GJ. Thermal and mechanical high-intensity focused ultrasound: perspectives on tumor ablation, immune effects and combination strategies. *Cancer Immunol Immunother.* 2017 Feb;66(2):247-258. DOI: 10.1007/s00262-016-1891-9
15. Merckel LG, Knüttel FM, Deckers R, van Dalen T, Schubert G, Peters NH, et al. First clinical experience with a dedicated MRI-guided high-intensity focused ultrasound system for breast cancer ablation. *Eur Radiol.* 2016 Nov;26(11):4037-4046. DOI: 10.1007/s00330-016-4222-9
16. Li S, Wu PH. Magnetic resonance image-guided versus ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound in the treatment of breast cancer. *Chin J Cancer.* 2013 Aug;32(8):441-52. DOI: 10.5732/cjc.012.10104
17. Schmitz AC, Gianfelice D, Daniel BL, Mali WP, van den Bosch MA. Image-guided focused ultrasound ablation of breast cancer: current status, challenges, and future directions. *Eur Radiol.* 2008 Jul;18(7):1431-41. DOI: 10.1007/s00330-008-0906-0
18. Gianfelice D, Khiat A, Amara M, Belblidia A, Boulanger Y. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of breast cancer: correlation of dynamic contrast-enhanced MRI with histopathological findings. *Breast Cancer Res Treat.* 2003 Nov;82(2):93-101. DOI: 10.1023/B:BREA.0000003956.11376.5b
19. Wu F, Wang ZB, Zhu H, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound treatment for patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Jul;92(1):51-60. DOI: 10.1007/s10549-004-5778-7
20. Furusawa H, Namba K, Nakahara H, Tanaka C, Yasuda Y, Hirabara E, et al. The evolving non-surgical ablation of breast cancer: MR guided focused ultrasound (MRgFUS). *Breast Cancer.* 2007;14(1):55-8. DOI: 10.2325/jbcs.14.55
21. Kim SH, Jung SE, Kim HL, Hahn ST, Park GS, Park WC. The potential role of dynamic MRI in assessing the effectiveness of high-intensity focused ultrasound ablation of breast cancer. *Int J Hyperthermia.* 2010;26(6):594-603. DOI: 10.3109/02656736.2010.481275
22. Gianfelice D, Khiat A, Boulanger Y, Amara M, Belblidia A. Feasibility of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery as an adjunct to tamoxifen therapy in high-risk surgical patients with breast carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2003 Oct;14(10):1275-82.
23. Peek MC, Ahmed M, Napoli A, ten Haken B, Mc Williams S, Usiskin SI, et al. Systematic review of high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of breast cancer. *Br J Surg.* 2015 Jul;102(8):873-82; discussion 882. DOI: 10.1002/bjs.9793.
24. Hsiao YH, Kuo SJ, Tsai HD, Chou MC, Yeh GP. Clinical Application of High-intensity Focused Ultrasound in Cancer Therapy. *J Cancer.* 2016 Jan 3;7(3):225-31. DOI: 10.7150/jca.13906
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. Yu T, Luo J. Adverse events of extracorporeal ultrasound-guided high intensity focused ultrasound therapy. *PLoS One.* 2011;6(12):e26110. DOI: 10.1371/journal.pone.0026110.
27. Peek MCL, Douek M. Ablative techniques for the treatment of benign and malignant breast tumours. *J Ther Ultrasound.* 2017 Jul 3;5:18. DOI: 10.1186/s40349-017-0097-8

References

1. 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. 2016. p. 236. Available at: <http://www.oncolgy.ru/service/statistics/condition/2015.pdf> (In Russian).
2. Bit-Sava EM, Egorenkov VV, Damenia AO, Melnikova OA, Akhmedov RM, Monogarova MA, Anchabadze MG, Moiseenko VM. New approaches in breast cancer surgery. *Practical Oncology*. 2017;18 (3):232-245 (In Russian).
3. Mauri G, Sconfienza LM, Pescatori LC, Fedeli MP, Ali M, Di Leo G, Sardanelli F. Technical success, technique efficacy and complications of minimally invasive imaging-guided percutaneous ablation procedures of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2017 Aug;27(8):3199-3210. DOI: 10.1007/s00330-016-4668-9.
4. Zhao Z, Wu F. Minimally-invasive thermal ablation of early-stage breast cancer: a systemic review. *Eur J Surg Oncol*. 2010 Dec;36(12):1149-55. DOI: 10.1016/j.ejso.2010.09.012
5. Maloney E, Hwang JH. Emerging HIFU applications in cancer therapy. *Int J Hyperthermia*. 2015 May;31(3):302-9. DOI: 10.3109/02656736.2014.969789.
6. Peek MCL, Wu F. High-intensity focused ultrasound in the treatment of breast tumours. *Ecancermedicalscience*. 2018 Jan 10;12:794. DOI: 10.3332/ecancer.2018.794. eCollection 2018.
7. Hynynen K, Pomeroy O, Smith DN, Huber PE, McDannold NJ, Kettenbach J, et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study. *Radiology*. 2001;219(1):176–185. DOI: 10.1148/radiology.219.1.r01ap02176
8. Cavallo Marincola B, Pediconi F, Anzidei M, Miglio E, Di Mare L, Telesca M, et al. High-intensity focused ultrasound in breast pathology: non-invasive treatment of benign and malignant lesions. *Expert Rev Med Devices*. 2015 Mar;12(2):191-9. DOI: 10.1586/17434440.2015.986096
9. Kovatcheva R, Guglielmina JN, Abehsera M, Boulanger L, Laurent N, Poncelet E. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment of breast fibroadenoma – a multicenter experience. *J Ther Ultrasound*. 2015 Jan 22;3(1):1. DOI: 10.1186/s40349-014-0022-3.
10. Peek MC, Ahmed M, Scudder J, Baker R, Pinder SE, Douek M. High intensity focused ultrasound in the treatment of breast fibroadenoma: results of the HIFU-F trial. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(8):881-8. DOI: 10.1080/02656736.2016.1212278
11. Kovatcheva R, Zalete K, Vlahov J, Stoinov J. Long-term efficacy of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment of breast fibroadenoma. *J Ther Ultrasound*. 2017 Mar 16;5:1. DOI: 10.1186/s40349-017-0083-1.
12. Guan L, Xu G. Damage effect of high-intensity focused ultrasound on breast cancer tissues and their vascularities. *World J Surg Oncol*. 2016 May 26;14(1):153. doi: 10.1186/s12957-016-0908-3.
13. Wu F, Wang Z-B, Cao Y-De, Chen W-Z, Bai J, Zou J-Z, Zhu H. A randomised clinical trial of high-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of patients with localised breast cancer. *Br J Cancer*. 2003 Dec 15;89(12):2227-33.
14. van den Bijgaart RJ, Eikelenboom DC, Hoogenboom M, Fütterer JJ, den Brok MH, Adema GJ. Thermal and mechanical high-intensity focused ultrasound: perspectives on tumor ablation, immune effects and combination strategies. *Cancer Immunol Immunother*. 2017 Feb;66(2):247-258. DOI: 10.1007/s00262-016-1891-9
15. Merckel LG, Knüttel FM, Deckers R, van Dalen T, Schubert G, Peters NH, et al. First clinical experience with a dedicated MRI-guided high-intensity focused ultrasound system for breast cancer ablation. *Eur Radiol*. 2016 Nov;26(11):4037-4046. DOI: 10.1007/s00330-016-4222-9
16. Li S, Wu PH. Magnetic resonance image-guided versus ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound in the treatment of breast cancer. *Chin J Cancer*. 2013 Aug;32(8):441-52. DOI: 10.5732/cjc.012.10104
17. Schmitz AC, Gianfelice D, Daniel BL, Mali WP, van den Bosch MA. Image-guided focused ultrasound ablation of breast cancer: current status, challenges, and future directions. *Eur Radiol*. 2008 Jul;18(7):1431-41. DOI: 10.1007/s00330-008-0906-0
18. Gianfelice D, Khat A, Amara M, Belblidia A, Boulanger Y. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of breast cancer: correlation of dynamic contrast-enhanced MRI with histopathological findings. *Breast Cancer Res Treat*. 2003 Nov;82(2):93-101. DOI: 10.1023/B:BREA.0000003956.11376.5b
19. Wu F, Wang ZB, Zhu H, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound treatment for patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2005 Jul;92(1):51-60. DOI: 10.1007/s10549-004-5778-7
20. Furusawa H, Namba K, Nakahara H, Tanaka C, Yasuda Y, Hirabara E, et al. The evolving non-surgical ablation of breast cancer: MR guided focused ultrasound (MRgFUS). *Breast Cancer*. 2007;14(1):55-8. DOI: 10.2325/jbcs.14.55
21. Kim SH, Jung SE, Kim HL, Hahn ST, Park GS, Park WC. The potential role of dynamic MRI in assessing the effectiveness of high-intensity focused ultrasound ablation of breast cancer. *Int J Hyperthermia*. 2010;26(6):594-603. DOI: 10.3109/02656736.2010.481275
22. Gianfelice D, Khat A, Boulanger Y, Amara M, Belblidia A. Feasibility of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery as an adjunct to tamoxifen therapy in high-risk surgical patients with breast carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2003 Oct;14(10):1275-82.
23. Peek MC, Ahmed M, Napoli A, ten Haken B, Mc Williams S, Usiskin SI, et al. Systematic review of high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of breast cancer. *Br J Surg*. 2015 Jul;102(8):873-82; discussion 882. DOI: 10.1002/bjs.9793.
24. Hsiao YH, Kuo SJ, Tsai HD, Chou MC, Yeh GP. Clinical Application of High-intensity Focused Ultrasound in Cancer Therapy. *J Cancer*. 2016 Jan 3;7(3):225-31. DOI: 10.7150/jca.13906
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. Yu T, Luo J. Adverse events of extracorporeal ultrasound-guided high intensity focused ultrasound therapy. *PLoS One*. 2011;6(12):e26110. DOI: 10.1371/journal.pone.0026110.
27. Peek MCL, Douek M. Ablative techniques for the treatment of benign and malignant breast tumours. *J Ther Ultrasound*. 2017 Jul 3;5:18. DOI: 10.1186/s40349-017-0097-8

Информация об авторе:

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 Российской Федерации

Information about author:

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



ИНГИБИТОРЫ EGFR В ЛЕЧЕНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

М.В.Забелин¹, А.Д.Каприн², А.А.Костин², Е.В.Гамеева², С.Е.Варламова¹

1. Институт постдипломного профессионального образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России, 123098, Российская Федерация, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23
2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4

Резюме

В данной статье рассматриваются вопросы применения ингибиторов EGFR в лечении больных колоректальным раком, механизмы их действия, специфичные проявления токсичности. Приведен обзор современных данных литературы по использованию как одобренных для клинического применения (цетуксимаб, панитумумаб), так и находящихся на этапе клинических исследований анти-EGFR антител. Ингибиторы EGFR – одна из основных групп таргетных препаратов, используемых для лечения больных колоректальным раком. Отдельно обсуждается корреляция между токсичностью и эффективностью данных препаратов. Область их применения ограничена лечением диссеминированных форм заболевания, однако в перспективе число доступных анти-EGFR антител может вырасти, рассматривается возможность их применения в новых условиях, в том числе в рамках курсов химиолучевой терапии.

Ключевые слова:

колоректальный рак, рак прямой кишки, таргетная терапия, ингибиторы EGFR

Оформление ссылки для цитирования статьи

Забелин М.В., Каприн А.Д., Костин А.А., Гамеева Е.В., Варламова С.Е. Ингибиторы EGFR в лечении колоректального рака. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(3): 77-84. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-7

Для корреспонденции

Забелин Максим Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и радиационной медицины Института постдипломного профессионального образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России

Адрес: 123098, Российская Федерация, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

E-mail: maximzabelin@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9816-3614>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 14.05.2018 г., принята к печати 31.08.2018 г.

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-7

EGFR INHIBITORS IN THE TREATMENT OF COLORECTAL CANCER

M.B.Zabelin¹, A.D.Kaprin², A.A.Kostin², E.V.Gameeva², S.E.Varlamova¹

1. Institute of postgraduate professional education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC), 23 Marshala Novikova str., Moscow, 123098, Russian Federation
2. National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga region, 249036, Russian Federation

Abstract

This article discusses the use of EGFR inhibitors in the treatment of patients with colorectal cancer. The mechanisms of their action, specific manifestations of toxicity are considered. A review of current literature data on the use of both approved for clinical use (cetuximab, panitumumab) and anti-EGFR antibodies at the stage of clinical trials is presented. EGFR inhibitors are one of the main groups of targeted drugs used to treat patients with colorectal cancer. The correlation between toxicity and efficacy of these drugs is discussed separately. The scope of their application is limited to the treatment of disseminated forms of the disease, but in the future the number of available anti-EGFR antibodies may grow, the possibility of their use in new conditions, including in the framework of chemoradiotherapy.

Keywords:

colorectal cancer, rectal cancer, targeted therapy, EGFR inhibitors

For citation

Zabelin M.B., Kaprin A.D., Kostin A.A., Gameeva E.V., Varlamova S.E. EGFR inhibitors in the treatment of colorectal cancer. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(3): 77-84. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-7

For correspondence

Maxim B. Zabelin, MD, PhD, DSc, head of the department of oncology and radiology,
Institute of postgraduate professional education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)
Address: 23 Marshala Novikova str., Moscow, 123098, Russian Federation
E-mail: maximzabelin@mail.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9816-3614>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 14.05.2018, accepted for publication 31.08.2018

Ингибиторы EGFR – одна из основных групп таргетных препаратов, используемых для лечения больных метастатическим колоректальным раком. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) – основоположник семейства 4 известных ErbB рецепторов тирозинкиназы, отвечающий за сигнальный путь, обеспечивающий инвазивный рост, метастазирование и ангиогенез опухолевой клетки. Два коммерчески доступных моноклональных антитела, зарегистрированные для лечения колоректального рака, – цетуксимаб и панитумумаб направлены на блокирование внеклеточного компонента рецептора EGFR. Обусловленное этими препаратами снижение экспрессии EGFR на поверхности клетки приводит к аресту опухолевых клеток в G1-фазе, индукции механизмов апоптоза, а также опосредованному снижению ангиогенеза, инвазивного и метастатического потенциала [1]. Кроме того, Fc-область цетуксимаба становится видимой для иммунной системы после связывания с EGFR опухолевых клеток [2]. При этом цетуксимаб преимущественно стимулирует антителозависимые механизмы цитотоксичности, будучи IgG1 антителом, в отличие от IgG2 панитумумаба [3, 4].

В 60–80% случаях колоректального рака наблюдается гиперэкспрессия гена рецептора к эпидермальному фактору роста (EGFR), что делает возможным применение моноклональных антител, блокирующих работу данного рецептора [5, 6]. Стоит отметить, что на данную терапию отвечают не все пациенты. Так, например, при наличии мутации в гене *KRAS* терапия моноклональными антителами к EGFR неэффективна [7]. Известно, что на эффективность лечения моноклональными антителами к EGFR могут влиять также мутации генов *NRAS* и *P13K*. Кроме того, имеются данные о таком возможном неблагоприятном факторе, как мутация гена *BRAF*, при которой антитела к EGFR неэффективны [8].

Эффективность и безопасность цетуксимаба при лечении колоректального рака

К зарегистрированным препаратам моноклональных антител к EGFR относятся цетуксимаб и панитумумаб [9].

Цетуксимаб – химерное моноклональное антитело (IgG1), которое связывается с внеклеточным доменом рецептора эпидермального фактора роста, частично состоит из мышинных антител, что потенциально может вызывать нежелательные иммунологические реакции [10]. Также описывается способность цетуксимаба индуцировать врожденные механизмы антителозависимой клеточной цитотоксичности за счет взаимодействия с FcγRIII(CD16)-рецепторами на поверхности натуральных киллеров,

что приводит к развитию их тропности к клеткам опухоли с мембранным EGFR [11].

Для цетуксимаба был проведен ряд клинических исследований как с первой, так и с другими линиями химиотерапии KPP [12]. Добавление цетуксимаба к первой линии химиотерапии увеличивало частоту ответов на лечение, а также общую выживаемость [13, 14]. Так, сравнение режимов FOLFOX4 и FOLFOX4 + цетуксимаб показало достоверное усиление ответа опухоли на терапию при добавлении цетуксимаба, аналогичные результаты были продемонстрированы при исследовании режимов FOLFIRI и FOLFIRI + цетуксимаб [15]. В исследовании режимов FOLFIRI и FOLFIRI + цетуксимаб в первой линии лечения больных метастатическим колоректальным раком ответ на терапию составил 38,7% и 46,9% соответственно [16]. В исследовании CRYSTAL добавление цетуксимаба к режиму FOLFIRI в первой линии лечения достоверно увеличивало медиану общей выживаемости пациентов на 3,5 мес [17]. В клиническом исследовании, проводившемся в Ханты-Мансийском автономном округе, было выявлено значительное увеличение медианы выживаемости до прогрессирования в группе FOLFOX-4 + цетуксимаб по сравнению с группой, принимавшей только FOLFOX-4, по другим показателям наблюдалось лишь небольшое улучшение [18].

Применение цетуксимаба у пациентов, резистентных к химиотерапии, достоверно увеличивало продолжительность жизни и выживаемость больных в сравнении с контрольной группой, получавшей симптоматическую терапию. В исследовании EPIC были показаны достоверное увеличение показателя медианы времени до прогрессирования и значительно большая частота общих ответов на терапию при добавлении цетуксимаба к иринотекану у пациентов, у которых ранее отмечалось прогрессирование на фоне химиотерапии с использованием фторпиримидинов и оксалиплатина [19].

Стоит отметить, что в качестве адъювантной терапии цетуксимаб не продемонстрировал положительных результатов в проведенных клинических исследованиях, отмечалась даже тенденция к ухудшению [20].

В исследованиях при терапии цетуксимабом отмечалось развитие следующих нежелательных явлений: поражения кожи и подкожной клетчатки (по некоторым данным – в 80–90% случаев), в частности, угреподобная пустулезная сыпь, локализуемая на лице и верхней части тела, а также нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, тошнота, слабость, нейтропения, нарушение электролитного баланса (например, гипомagneмия), гиперчувствительность [10]. При этом в ряде исследований отме-

чалось, что наблюдается корреляция между кожной токсичностью и эффективностью цетуксимаба [7]. Смертельных исходов, связанных с приемом цетуксимаба, не отмечалось [12].

Панитумумаб в лечении больных метастатическим колоректальным раком

Панитумумаб – человеческое моноклональное антитело к EGFR, по некоторым данным обладающее большей аффинностью к EGFR, чем натуральные лиганды [10].

По результатам клинических исследований режимов химиотерапии FOLFOX и FOLFIRI в сравнении с режимами FOLFOX + панитумумаб и FOLFIRI + панитумумаб соответственно были выявлены значительные улучшения объективного эффекта терапии и медианы времени до прогрессирования при добавлении панитумумаба в обоих вариантах терапии [13]. При этом введение панитумумаба в схему терапии не увеличивает достоверно общую выживаемость [10]. Так, в исследовании PRIME добавление панитумумаба к режиму FOLFOX в первой линии лечения метастатического рака толстой кишки достоверно увеличивало медиану выживаемости без прогрессирования на 1,6 мес, но не общую выживаемость [21]. Тем не менее в исследовании J.Y. Douillard и соавт. [22] опубликованы данные, которые продемонстрировали, что у пациентов с отсутствием мутаций *RAS* выживаемость без прогрессирования составляла 10,1 мес при терапии панитумумабом+FOLFOX4 против 7,9 мес только с FOLFOX4. Общая выживаемость составила 26,0 мес в группе панитумумаб + FOLFOX4 против 20,2 мес в группе только FOLFOX4. При этом в 17% случаев с немутированным экзоном 2 *KRAS* имели место другие мутации *RAS*, связанные с более низкой выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью с помощью лечения панитумумабом + FOLFOX4, что согласуется с результатами у пациентов с мутациями *KRAS* в экзоне 2.

Применение панитумумаба в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией статистически значимо увеличивало объективный эффект по сравнению с группой, получавшей только наилучшую поддерживающую терапию [23]. Впервые препарат был зарегистрирован именно для самостоятельного применения у пациентов, у которых уже отмечалось прогрессирование на фоне оксалиплатин- и иринотекансодержащих схем терапии [24]. В целом отмечается не меньшая эффективность панитумумаба по сравнению с цетуксимабом у больных с метастатическим колоректальным раком, рефрактерным к химиотерапии [8].

При терапии панитумумабом отмечаются следующие нежелательные явления: кожные поражения (сыпь, как и в случае с цетуксимабом), диарея, нарушение электролитного баланса (в частности, гипомagneмия) [6, 8].

Эффективность и безопасность моноклональных антител к EGFR, проходящих клинические исследования

На данный момент несколько моноклональных антител, действующих на EGFR-рецепторы, проходят клинические исследования. В том числе рассматривается возможность использования данной группы таргетных препаратов у пациентов с метастатическими формами заболевания.

Нимотузумаб проходит вторую фазу клинических исследований в комбинации с лучевой терапией и химиотерапией капецитабином у больных местнораспространенным раком прямой кишки. Пациенты (клиническая стадия T3/4 или N+) получали каждую неделю нимотузумаб. Капецитабин (825 мг/м²) вводили перорально два раза в день в дни проведения лучевой терапии. Основной конечной точкой был уровень полного патологического ответа. Нимотузумаб продемонстрировал хорошую эффективность в сочетании с лучевой терапией и в комбинации с капецитабином. Отмечена безопасность использования такой комбинации и необходимость проведения дальнейших клинических испытаний [25].

Нимотузумаб также изучался во второй линии лечения больных диссеминированным колоректальным раком, также в рамках исследования второй фазы [26]. Препарат использовался у пациентов с «диким типом» гена *KRAS* в сочетании с иринотеканом. В исследовании участвовали 22 пациента. Иринотекан вводили в дозе 180 мг/м² 1 раз в 2 нед до прогрессирования заболевания или развития нежелательного явления (НЯ) или максимум 6 циклов. Нимотузумаб вводили в дозах 200, 400, 600 или 800 мг в неделю до прогрессирования заболевания или развития нежелательных явлений. Первичными конечными точками были частота объективных ответов и токсичность. Вторичные конечные точки – это выживаемость без прогрессирования заболевания и общая выживаемость. Ни у одного из пациентов не было обнаружено токсичности 3–4 степени, связанной с применением нимотузумаба. У 2 пациентов при использовании нимотузумаба в дозировке 400 мг и у 3 пациентов в дозировке 600 мг развилась кожная сыпь (1 степень). Максимально переносимая доза не была достигнута. В группе получающих 600 мг частичный ответ был у 40% пациентов (4 из 10), прогрессирование заболевания – у 60% (6 из 10). В группе 400 мг стабилизация заболевания

была у 20% (1 из 5) и прогрессирование заболевания – у 80% (4 из 5). В группе получающих 200 мг стабилизация заболевания наблюдалась у 50% (2 из 4 пациентов) и прогрессирование заболевания – у 50% (2 из 4 пациентов). Исследователи пришли к выводу, что добавление нимотузумаба в дозе 600 мг 1 раз в неделю к иринотекану в качестве терапии второй линии пациентов с метастатическим колоректальным раком является безопасным.

Нецитумумаб в рамках клинического исследования второй фазы использовался у больных метастатическим колоректальным раком [27]. Нецитумумаб в комбинации с FOLFFOX6 показал эффективность, сравнимую с комбинацией зарегистрированных антител к EGFR в первой линии терапии по показателям частоты ответа, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Наиболее часто проявляемые побочные эффекты: нейтропения, астения, кожные и подкожные поражения, сыпь.

На первой фазе клинических исследований находится препарат Sym004, который представляет из себя смесь (1:1) двух рекомбинантных химерических моноклональных антител [28]. По механизму действия он ингибирует неперекрывающиеся эпитопы EGFR (mAb992 и mAb1024). Препарат получали 42 пациента с рефрактерным к химиотерапии метастатическим колоректальным раком. 13% достигли частичного ответа на лечение, у 44% пациентов отмечалось некоторое уменьшение размеров опухоли, частичный ответ на лечение и стабилизация заболевания отмечались для 67%. Медиана времени до прогрессирования составила 3,3 мес, у отдельных пациентов превышая 5 мес. Для Sym004 наиболее часто отмечались следующие нежелательные явления: кожная сыпь, сухость кожи, гипомегнемия, зуд, воспаление слизистых, диарея.

Также первую фазу клинических исследований проходит препарат GC1118 [29]. Изучаются безопасность, переносимость, иммуногенность и максимальная толерантная доза GC1118 у пациентов с прогрессирующими солидными опухолями. В исследовании приняли участие 24 пациента. GC1118 внутривенно вводили в течение 2 ч в дни 1, 8, 15 и 22. В ходе исследования оценивалась дозозимитирующая токсичность. Если опухоль не прогрессировала, GC1118 вводили 1 раз в неделю. Эскалация дозы

определялась байесовской моделью логистической регрессии с контролем передозировки. Двадцать четыре пациента получали GC1118 в пяти дозировках: 0,3 мг/кг ($n = 4$), 1,0 мг/кг ($n = 4$), 3,0 мг/кг ($n = 4$), 4,0 мг/кг ($n = 6$) и 5,0 мг/кг ($n = 6$). В группе с дозировкой 5,0 мг/кг у двух пациентов наблюдались дозозимитирующая токсичность, проявляющаяся токсичностью на кожу 3 степени. В остальных группах дозозимитирующей токсичности не наблюдалась. Максимальная переносимая доза была определена как 5,0 мг/кг. Связанные с GC1118 нежелательные явления включали кожную токсичность (зуд (58%), дерматит (50%), сухость кожи (42%), паронихию (29%) и макулопапулезную сыпь (25%), а также стоматит (29%). Диарея развилась только у 2 пациентов ($\leq$ степень 2). Фармакокинетическое исследование показало типичные профили распределения лекарственного средства, обусловленные мишенью, посредством связывания лиганд-рецептор. Учитывая токсичность и фармакокинетические данные, доза в 4,0 мг/кг была определена как рекомендованная доза для фазы 2. Частичный ответ на лечение был у 3 пациентов, и стабилизация заболевания отмечалась у 12 пациентов. Средняя выживаемость без прогрессирования составила 13,3 нед (95% доверительный интервал: 5,1–21,1). Таким образом, было определено, что максимальная переносимая доза была равна 5 мг/кг, а рекомендуемая доза для фазы 2 составила 4 мг/кг. GC1118 в основном хорошо переносился.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ингибиторы EGFR – одна из основных групп таргетных препаратов, использующихся для лечения больных колоректальным раком. На сегодняшний день одобрены для клинического использования только 2 препарата со схожими показателями эффективности и профилями токсичности – цетуксимаб и панитумумаб. Область их применения пока ограничена лечением диссеминированных форм заболевания. Однако в перспективе число доступных анти-EGFR антител может вырасти, рассматривается возможность их применения в новых условиях, в том числе в рамках курсов химиолучевой терапии.

Список литературы

1. Kiyota A, Shintani S, Mihara M, Nakahara Y, Ueyama Y, Matsumura T, et al. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody 225 upregulates p27(KIP1) and p15(INK4B) and induces G1 arrest in oral squamous carcinoma cell lines. *Oncology*. 2002;63(1):92-8. DOI: 10.1159/000065726

2. Iannello A., Ahmad A. Role of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in the efficacy of therapeutic anti-cancer monoclonal antibodies. *Cancer Metastasis Rev.* 2005 Dec;24(4):487-99. DOI: 10.1007/s10555-005-6192-2

3. Kawaguchi Y, Kono K, Mimura K, Sugai H, Akaike H, Fujii H. Cetuximab induce antibody-dependent cellular cytotoxicity against EGFR-expressing esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2007 Feb 15;120(4):781-7. DOI: 10.1002/ijc.22370
4. Kurai J, Chikumi H, Hashimoto K, Yamaguchi K, Yamasaki A, Sako T, et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by cetuximab against lung cancer cell lines. *Clin Cancer Res*. 2007 Mar 1;13(5):1552-61. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1726
5. Трякин А.А. Таргетная терапия колоректального рака, рака желудка и поджелудочной железы. *Практическая онкология*. 2010;11(3):143-150.
6. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Потенциальные предикторы эффективности анти-EGFR-терапии при метастатическом раке толстой кишки. *Онкологическая колопроктология*. 2013;2:21-30.
7. Артамонова Е.В. Цетуксимаб в терапии метастатического рака толстой кишки: кожная токсичность и пути решения проблемы. *Онкологическая колопроктология*. 2011;3:21-28.
8. Воронцова К.А., Черноглазова Е.В., Вышинская Г.В. Таргетные препараты во второй линии противоопухолевой терапии диссеминированного колоректального рака. *Медицинский совет*. 2015;8:91-92.
9. Бесова Н.С. Эволюция лекарственной терапии диссеминированного колоректального рака. *Таргетная терапия. Эффективная фармакотерапия*. 2011;25:12-21.
10. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Таргетные препараты в терапии рака толстой кишки. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;36:30-37.
11. Кит О.И., Кириченко Е.Ю., Новикова И.А., Максимов А.Ю., Филиппова С.Ю., Гранкина А.Ц., Златник Е.Ю. Иммуноterapia колоректального рака: современное состояние и перспективы (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2017;9(3):138-150 DOI: 10.17691/stm2017.9.3.18.
12. Доброва Н. Цетуксимаб в лечении метастатического колоректального рака. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;35:24-9.
13. Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э. Таргетная терапия анти-EGFR моноклональными антителами в лечении колоректального рака. *Злокачественные опухоли*. 2016; Спецвыпуск 1_97-91. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-87-91
14. Горчаков С.В., Правосудов И.В., Васильев С.В., Олейник В.В., Оношко М.В., Попов Д.Е., и др. Современные подходы к лечению больных колоректальным раком с метастазами в печень: обзор литературы. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина*. 2015;3:55-68.
15. Venook A, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland S, Goldberg R, Alberts S, et al. Phase III study of irinotecan/5FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/LV (FOLFOX)±cetuximab for patients (pts) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC): CALGB 80203 preliminary results. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(18):3509.
16. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(18):4000.
17. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):2011-9. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.5091.
18. Феоктистова П.С., Загинайко А.В., Карасева В.В., Хайленко В.А. Таргетная терапия метастатического колоректального рака. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2016;Спецвыпуск:76-84.
19. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 May 10;26(14):2311-9. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.1193
20. Goldberg R, Sargent D, Thibodeau S, Mahoney M, Shields A, Chan E, et al. Adjuvant mFOLFOX6 plus or minus cetuximab (Cmab) in patients (pts) with KRAS mutant (m) resected stage III colon cancer (CC): NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(1):3508.
21. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31):4697-705. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.4860.
22. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12;369(11):1023-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1305275.
23. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1658-64. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.1620
24. Argiles G, Dienstmann R, Elez E, Tabernero J. Panitumumab: a summary of clinical development in colorectal cancer and future directions. *Future Oncol*. 2012 Apr;8(4):373-89. DOI: 10.2217/fon.12.20
25. Jin T, Zhu Y, Luo J-L, Zhou N, Li D-C, Ju H-X, et al. Prospective phase II trial of nimotuzumab in combination with radiotherapy and concurrent capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2015 Mar;30(3):337-45. DOI: 10.1007/s00384-014-2097-2.
26. Zhou J, Shen L, Gao J. A dose escalation study of nimotuzumab plus irinotecan as second-line treatment in metastatic colorectal cancer with wild-type K-ras. *Book A dose escalation study of nimotuzumab plus irinotecan as second-line treatment in metastatic colorectal cancer with wild-type K-ras*. Editor American Society of Clinical Oncology, 2012.

27. Elez E, Hendlisz A, Delaunoy T, Sastre J, Cervantes A, Varea R, et al. Phase II study of necitumumab plus modified FOLFOX6 as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2016 Feb 16;114(4):372-80. DOI: 10.1038/bjc.2015.480
28. Dienstmann R, Patnaik A, Garcia-Carbonero R, Cervantes A, Benavent M, Rosello S, et al. Safety and Activity of the First-in-Class Sym004 Anti-EGFR Antibody Mixture in Patients with

Refractory Colorectal Cancer. *Cancer Discov*. 2015 Jun;5(6):598-609. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-1432

29. Lee KW, Oh D-Y, Han S-W, Kim JW, Shin J-W, Jo S-J, et al. A first-in-human phase 1 study of GC1118, a novel monoclonal antibody inhibiting epidermal growth factor receptor (EGFR), in patients with advanced solid tumors. Book A first-in-human phase 1 study of GC1118, a novel monoclonal antibody inhibiting epidermal growth factor receptor (EGFR), in patients with advanced solid tumors. Editor American Society of Clinical Oncology, 2016.

References

1. Kiyota A, Shintani S, Mihara M, Nakahara Y, Ueyama Y, Matsumura T, et al. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody 225 upregulates p27(KIP1) and p15(INK4B) and induces G1 arrest in oral squamous carcinoma cell lines. *Oncology*. 2002;63(1):92-8. DOI: 10.1159/000065726
2. Iannello A., Ahmad A. Role of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in the efficacy of therapeutic anti-cancer monoclonal antibodies. *Cancer Metastasis Rev*. 2005 Dec;24(4):487-99. DOI: 10.1007/s10555-005-6192-2
3. Kawaguchi Y, Kono K, Mimura K, Sugai H, Akaike H, Fujii H. Cetuximab induce antibody-dependent cellular cytotoxicity against EGFR-expressing esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2007 Feb 15;120(4):781-7. DOI: 10.1002/ijc.22370
4. Kurai J, Chikumi H, Hashimoto K, Yamaguchi K, Yamasaki A, Sako T, et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by cetuximab against lung cancer cell lines. *Clin Cancer Res*. 2007 Mar 1;13(5):1552-61. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1726
5. Tryakin A.A. Targetnaya terapiya kolorektal'nogo raka, raka zheludka i podzheludochnoi zhelezy. *Practical Oncology*. 2010;11(3):143-150. (In Russian).
6. Fedyanin MYu, Tryakin AA, Tjulandin SA. Potential predictors of anti-EGFR-treatment efficacy in metastatic colorectal cancer. *Oncological Coloproctology*. 2013;2:21-30. (In Russian).
7. Artamonova EV. Cetuximab in metastatic colon cancer treatment: skin toxicity and solutions to this problem. *Oncological Coloproctology*. 2011;3:21-28. (In Russian).
8. Vorontsova KA, Chernoglazova EV, Vyshinskaya GV. Targeted drugs in the second line anticancer therapy of disseminated colorectal cancer. *Meditinskiy Sovet (Medical Council)*. 2015;8. (In Russian).
9. Besova NS. Evolyutsiya lekarstvennoi terapii disseminirovannogo kolorektal'nogo raka. *Targetnaya terapiya. Effective Pharmacotherapy*. 2011;25:12-21. (In Russian).
10. Fedyanin MYu, Tryakin AA, Tyulyandin SA. Targetnye preparaty v terapii raka tolstoi kishki. *Effective Pharmacotherapy*. 2012;36:30-37. (In Russian).
11. Kit OI, Kirichenko EY, Novikova IA, Maksimov AY, Filippova SY, Grankina AO, Zlatnik EY. Colorectal Cancer Immunotherapy: Current State and Prospects (Review). *Modern Technologies in Medicine*. 2017;9(3):138-150. DOI: 10.17691/stm2017.9.3.18 (In Russian).
12. Dobrova NS. Tsetuksimab v lechenii metastaticheskogo kolorektal'nogo raka. *Effective Pharmacotherapy*. 2012;35:24-9. (In Russian).

13. Vladimirova LYu, Abramova NA, Storozhakova AE. Targetnaya terapiya anti-EGFR monoklonal'nymi antitelami v lechenii kolorektal'nogo raka. *Malignant Tumours*. 2016;S1:87-91. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-87-91 (In Russian).

14. Gorchakov SV, Pravosudov IV, Vasiljev SV, Oleynik VV, Onoshko MV, Popov DE, et al. Modern approach to treatment of colorectal cancer patients with liver metastases (literature review). *Vestnik SPbSU. Medicine*. 2015;3:55-68. (In Russian).

15. Venook A, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland S, Goldberg R, Alberts S, et al. Phase III study of irinotecan/5FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/LV (FOLFOX)±cetuximab for patients (pts) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCR): CALGB 80203 preliminary results. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(18):3509.

16. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(18):4000.

17. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):2011-9. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.5091.

18. Feoktistova P.S., Zaginaiko A.V., Karaseva V.V., Khailenko V.A. Targetnaya terapiya metastaticheskogo kolorektal'nogo raka. *Zdravookhranenie Yugry: opyt i innovatsii*. 2016;S1:76-84. (In Russian).

19. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 May 10;26(14):2311-9. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.1193

20. Goldberg R, Sargent D, Thibodeau S, Mahoney M, Shields A, Chan E, et al. Adjuvant mFOLFOX6 plus or minus cetuximab (Cmab) in patients (pts) with KRAS mutant (m) resected stage III colon cancer (CC): NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(1):3508.

21. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31):4697-705. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.4860.

22. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2013 Sep 12;369(11):1023-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1305275.
23. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007 May 1;25(13):1658-64. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.1620
24. Argiles G, Dienstmann R, Elez E, Tabernero J. Panitumumab: a summary of clinical development in colorectal cancer and future directions. *Future Oncol.* 2012 Apr;8(4):373-89. DOI: 10.2217/fon.12.20
25. Jin T, Zhu Y, Luo J-L, Zhou N, Li D-C, Ju H-X, et al. Prospective phase II trial of nimotuzumab in combination with radiotherapy and concurrent capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2015 Mar;30(3):337-45. DOI: 10.1007/s00384-014-2097-2.
26. Zhou J, Shen L, Gao J. A dose escalation study of nimotuzumab plus irinotecan as second-line treatment in metastatic colorectal cancer with wild-type K-ras. Book A dose escalation study of nimotuzumab plus irinotecan as second-line treatment in metastatic colorectal cancer with wild-type K-ras. Editor American Society of Clinical Oncology, 2012.
27. Elez E, Hendlisz A, Delaunoy T, Sastre J, Cervantes A, Varea R, et al. Phase II study of necitumumab plus modified FOLFOX6 as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2016 Feb 16;114(4):372-80. DOI: 10.1038/bjc.2015.480
28. Dienstmann R, Patnaik A, Garcia-Carbonero R, Cervantes A, Benavent M, Rosello S, et al. Safety and Activity of the First-in-Class Sym004 Anti-EGFR Antibody Mixture in Patients with Refractory Colorectal Cancer. *Cancer Discov.* 2015 Jun;5(6):598-609. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-1432
29. Lee KW, Oh D-Y, Han S-W, Kim JW, Shin J-W, Jo S-J, et al. A first-in-human phase 1 study of GC1118, a novel monoclonal antibody inhibiting epidermal growth factor receptor (EGFR), in patients with advanced solid tumors. Book A first-in-human phase 1 study of GC1118, a novel monoclonal antibody inhibiting epidermal growth factor receptor (EGFR), in patients with advanced solid tumors / Editor American Society of Clinical Oncology, 2016.

Информация об авторах:

Забелин Максим Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и радиационной медицины Института постдипломного профессионального образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9816-3614>

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Костин Андрей Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, онкологии и радиологии ФПК МР ФГАОВ ВО «Российский университет дружбы народов», первый заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Гамеева Елена Владимировна, к.м.н., заместитель директора по лечебной работе Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Варламова Светлана Евгеньевна, ассистент кафедры онкологии и радиационной медицины Института постдипломного профессионального образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России

Information about authors:

Maxim B. Zabelin, MD, PhD, DSc, head of the department of oncology and radiology, Institute of postgraduate professional education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9816-3614>

Andrey D. Kaprin, academician of RAS, MD, PhD, DSc, professor, Corr. member of the Russian Academy of Education; Honored Physician of the Russian Federation; General Director of National Medical Radiology Research Centre, Head of Department of Urology with Course of Urological Oncology, Faculty for Postgraduate Training, Peoples' Friendship University of Russia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Andrey A. Kostin, MD, PhD, DSc, professor, head of department of urology, oncology and radiology of FAS, Medical institute, RUDN University of Russia; first deputy general director National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Elena V. Gameeva, MD, PhD, deputy director for medical work, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Svetlana E. Varlamova, assistant of the department of oncology and radiology, Institute of postgraduate professional education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)



ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРАВМЫ МОШОНКИ И ЯИЧКА В УСЛОВИЯХ СОВРЕМЕННОГО МЕГАПОЛИСА

С.К.Яровой^{1,2}, Р.А.Хромов², Ш.Л.Восканян²

1. Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 105425, Российская Федерация, г. Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4
2. ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д.Плетнёва» Департамента здравоохранения г. Москвы, 105077, Российская Федерация, г. Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

Резюме

В статье проанализированы данные 414 пациентов с травмой мошонки и яичка, пролеченных в 2008–2017 гг. силами ургентной андрологической службы по г. Москве.

Более 90% обратившихся по поводу травмы мошонки и яичка пациентов имели возраст менее 60 лет. В мирное время в условиях мегаполиса (г. Москва) в подавляющем большинстве случаев наблюдается тупая (без нарушения целостности кожного покрова) травма мошонки и яичка (суммарно 89,4%). Из них 77,3% приходится на тупую спортивную и бытовую травму яичка различной степени тяжести с ярко выраженным преобладанием сравнительно легких повреждений, в частности ушиба яичка. Открытые травмы сравнительно редки – суммарно 10,6%. Среди открытых травм преобладают разрывы мошонки без повреждения ее органов (63,6% от общего числа пациентов, обратившихся по поводу открытых ранений мошонки и ее органов).

Потребность в экстренных оперативных вмешательствах при травме органов мошонки оказалась неожиданно низкой – 53,1%, что связано с преобладанием легких вариантов травмы – ушиба мошонки и ушиба яичка (суммарно 61,4% по частоте обращений за урологической помощью), в определенных ситуациях допускающих возможность консервативного лечения или даже динамического наблюдения.

Ключевые слова:

травма мошонки и яичка, экстренная урологическая помощь

Оформление ссылки для цитирования статьи

Яровой С.К., Хромов Р.А., Восканян Ш.Л. Эпидемиологические аспекты травмы мошонки и яичка в условиях современного мегаполиса. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(3): 85–95. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-8

Для корреспонденции

Яровой Сергей Константинович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, врач клинический фармаколог НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д.Плетнёва» Департамента здравоохранения г. Москвы

Адрес: 105425, Российская Федерация, г. Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 4

E-mail: yarovoy.sk@yandex.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 27.03.2018 г., принята к печати 31.08.2018 г.

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF SCROTAL AND TESTICLE TRAUMA IN MODERN METROPOLIS

S.K.Yarovoy^{1,2}, R.A.Khromov², Sh.L.Voskanyan²

1 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
2 D.Pletnyov City Clinical Hospital Department of Health of Moscow, 32 11th Parkovaya str.,
Moscow 105077, Russian Federation

Abstract

The article analyzes the data of 414 patients with scrotal and testicular injuries treated in 2008–2017 by the forces of urgent andrologic service in Moscow.

More than 90% of patients who applied for injury to the scrotum and testicle were under the age of 60 years. In peacetime, in the conditions of the metropolis (Moscow) in the vast majority of cases there is a blunt (without breaking the integrity of the skin) injury of the scrotum and testicle (a total of 89.4%). Of these, 77.3% are blunt sports and domestic injury of the testicle of varying severity with a pronounced predominance of relatively light injuries, in particular, the bruise of the testicle. Open injuries are relatively rare—a total of 10.6%. Among open injuries, ruptures of the scrotum without damage to its organs are predominate (63.6% of the total number of patients who applied for open wounds of the scrotum and its organs).

The need for emergency surgical interventions in scrotal injury was unexpectedly low—53.1%, which is due to the predominance of mild trauma options – scrotal injury and testicular injury (a total of 61.4% in the frequency of urological care), in certain situations allowing the possibility of conservative treatment or even dynamic observation.

Keywords:
trauma of the scrotum and testis, emergency urological help

For citation

Yarovoy S.K., Khomov R.A., Voskanyan S.L. Epidemiological aspects of scrotal and testicle trauma in modern metropolis. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(3): 85–95. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-8

For correspondence

Sergey K. Yarovoy, MD, PhD, DSc, leading researcher, clinical pharmacologist, 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, D.Pletnyov City Clinical Hospital Department of health of Moscow

Address: 51/4 3rd Parkovaya str., Moscow, 105425, Russian Federation
E-mail: yarovoy.sk@yandex.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 27.03.2018, accepted for publication 31.08.2018

Экстренная урологическая помощь пациентам с травмой мошонки и яичка долгое время не являлась приоритетным направлением научных исследований. Связано это с несколькими причинами. Поверхностное расположение органа, сравнительная легкость диагностики его состояния создавали иллюзию отсутствия сложностей при определении объема травматизации тканей. Парность органа и отсутствие угрозы жизни при его утрате, возможности современной заместительной гормональной терапии привели к относительному расширению показаний к орхэктомии. Определенную роль также сыграла сравнительная малочисленность и крайняя разнородность таких пациентов, что затрудняет создание достаточных для научного анализа однородных выборок.

Между тем социальная значимость проблемы достаточно высока, так как последствия травмы яичка могут стать причиной утраты фертильности, стойкого болевого синдрома, реже – гипогонадизма и эректильной дисфункции, то есть приводить к значительному снижению качества жизни пациентов [1].

Общеизвестно, что при оказании экстренной медицинской помощи пострадавшим важное значение имеет не только квалификация хирурга, но и время, прошедшее с момента получения травмы до поступления пациента в лечебно-профилактическое учреждение (ЛПУ). Это особенно актуально при разрыве уретры [2]. Однако при травме яичка эта проблема малоактуальна. Интенсивный, нередко изнуряющий болевой синдром, невозможность ходьбы вследствие острого отека мошонки вынуждают пациентов в кратчайшие сроки обращаться за урологической помощью. Случаи отсроченного поступления пациентов с травматическим гематомой или разрывом яичка в настоящее время практически не встречаются.

В научной литературе вопросы ургентной помощи при травме мошонки и яичка освещены в общем виде без проработки деталей. Основная часть публикаций представляет собой рекомендации урологических или травматологических врачебных сообществ или экспертные мнения.

Н.А.Лопаткин и соавт. (2009) [3] предлагали при открытой травме яичка двухэтапную тактику. После обезболивания и первичной хирургической обработки рану мошонки и яичка не ушивать, а вести открыто. Окончательный объем вмешательства определять по стиханию активного воспалительного процесса, то есть через 3–4 нед.

Z.Pogorelic и соавт. (2011), наоборот, считают правильным по возможности выполнять одномоментное вмешательство. Если операция произведена

в течение 72 ч с момента травмы, вероятность склерозирования яичка, по мнению авторов, минимальна [4].

Рекомендации Российской ассоциации урологов (2016) также указывают на необходимость максимально активной хирургической тактики в кратчайшие сроки после повреждения яичка. Указаны первичная хирургическая обработка и, по возможности, первичное ушивание дефекта белочной оболочки яичка. Однако показания к орхэктомии особо не оговорены [5].

Европейская урологическая ассоциация (2017) вопросы оперативного лечения травмы органов мошонки рассмотрела лишь в общем виде [6]. Основная рекомендация состоит в максимально щадящем отношении к яичку, то есть в целом перекликается с мнением Российского общества урологов.

Наиболее детально изучаемый вопрос проработан Американской травматологической ассоциацией. Ее мнение несколько отличается от рекомендаций EAU и ROU [7]. Этой ассоциацией предложена классификация травм органов мошонки, согласно которой разработан алгоритм лечения в зависимости от объема и вида поражения.

- I – контузия либо гематома.
- II – субклиническое повреждение белочной оболочки.
- III – повреждение белочной оболочки с потерей <50% паренхимы.
- IV – повреждение белочной оболочки с потерей >50% паренхимы.
- V – полное размозжение либо отрыв яичка.

При I–II степени травмы предлагается консервативное лечение с ограниченными показаниями к экстренному оперативному вмешательству: гематоме, превышающей в объеме контралатеральное яичко более чем в 3 раза или напряженная гематома с выраженным болевым синдромом. При III–IV степени травмы яичка показано выполнение органосохраняющей операции. Лишь V степень травмы (по сути, полное травматическое разрушение органа) считается однозначным показанием к орхэктомии.

В отечественной урологии одним из шагов к систематизации медицинской помощи мужчинам, страдающим острыми заболеваниями и травмами половых органов, явилось создание ургентной андрологической службы по г. Москве (приказ Департамента здравоохранения г. Москвы №1 от 09.01.2008. «Об организации оказания ургентной андрологической помощи жителям г. Москвы») на базе Городской клинической урологической больницы (ГКУБ №47).

С 01.09.2012 г. Городская клиническая урологическая больница №47 была реорганизована в форме присоединения к Городской клинической больнице №57 (ныне – ГБУЗ ГКБ им. Д.Плетнёва Департамента здравоохранения г. Москвы), которая и является в настоящее время базой urgentной андрологической службы.

Концентрация значительной части экстренных андрологических пациентов мегаполиса в одной клинике позволила авторам формировать группы и проводить исследования, направленные на совершенствование помощи пациентам с травмой мошонки и яичка.

Настоящая статья посвящена эпидемиологическим аспектам травмы мошонки и яичка в условиях современного мегаполиса.

В исследование включались пациенты, обратившиеся за экстренной урологической помощью в ГБУЗ ГКУБ №47 ДЗ г. Москвы, ГБУЗ ГКБ им. Д.Д.Плетнёва по поводу различных механических повреждений мошонки и ее органов.

Критерии исключения: немеханическая травма (термические и химические ожоги, отморожения, лучевая травма), изолированное повреждение придатка яичка, семенного канатика, сочетанная травма.

Эпидемиология травматических повреждений мошонки и яичка

За период с 2008 по 2017 гг. сотрудниками urgentной андрологической службы по г. Москве была оказана помощь 414 пациентам с повреждениями мошонки и ее органов.

Динамика числа обращений за стационарной урологической помощью этих пациентов представлена на рис. 1. В среднем поступало 41,4 пациентов в год. За прошедшие 10 лет обращаемость за экстренной урологической помощью в связи с травмой мошонки и яичка оставалась в целом стабильной и не демонстрировала выраженных тенденций к росту или снижению. Колебания показателя обращаемости оказались незначительными и статистически недостоверными (рис. 1).

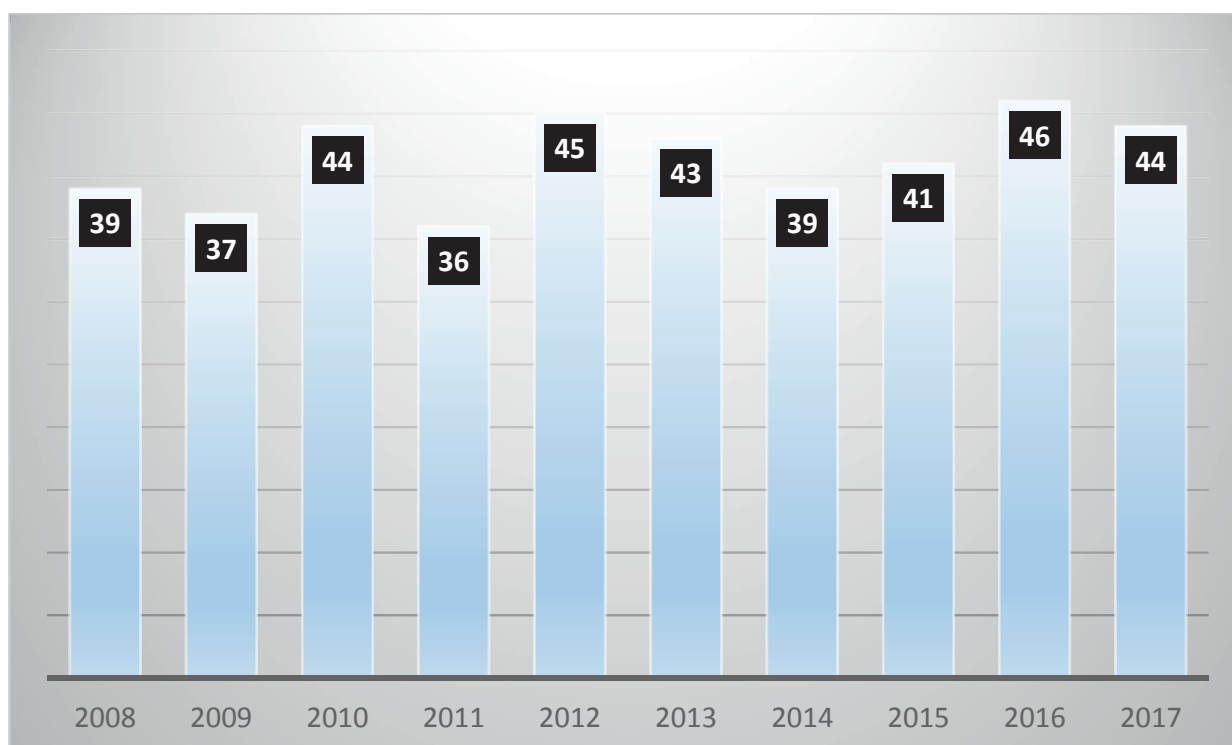


Рис. 1. Распределение количества обращений за стационарной урологической помощью по поводу травм мошонки и яичка по годам, $n = 414$.

*Здесь и в рис. 2–7. НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава РФ, ГБУЗ ГКУБ №47 ДЗ г. Москвы, ГБУЗ ГКБ им. Д.Д.Плетнёва ДЗ г. Москвы, 2008–2017 гг.

Fig. 1. The distribution of the number of applications for stationary urological care is presented for injuries of the scrotum and testicle by year, $n = 414$.

Возраст пациентов – от 18 до 72 лет. Преобладали мужчины в возрасте менее 60 лет (91,6% от общего количества больных) (табл. 1), что определяло высокую социальную значимость лечебных мероприятий – возвращение трудоспособности и, по возможности, сохранение фертильности и эректильной функции.

Примерно половина пациентов (204 – 49,3%) обратились с ушибом яичка. Разрыв яичка был диагностирован у 110 пациентов (26,6%), полное

травматическое разрушение яичка (размозжение) отмечено у 6 больных, что составило 1,4% от общей выборки. Изолированный ушиб мошонки без видимого повреждения яичка, его придатка, семенного канатика отмечен у 50 пациентов (12,1%).

Открытая рана мошонки без видимого повреждения яичка, придатка, семенного канатика послужила поводом для госпитализации у 28 пациентов (6,8%). Открытая рана мошонки с повреждением яичка отмечена у 16 больных, что составило 3,9% от общей выборки (рис. 2).

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту Table 1. The distribution of patients by age			
Возраст	До 40 лет	40–60 лет	Старше 60 лет
Кол-во больных	197 (47,6%)	182 (44,0%)	35 (8,4%)

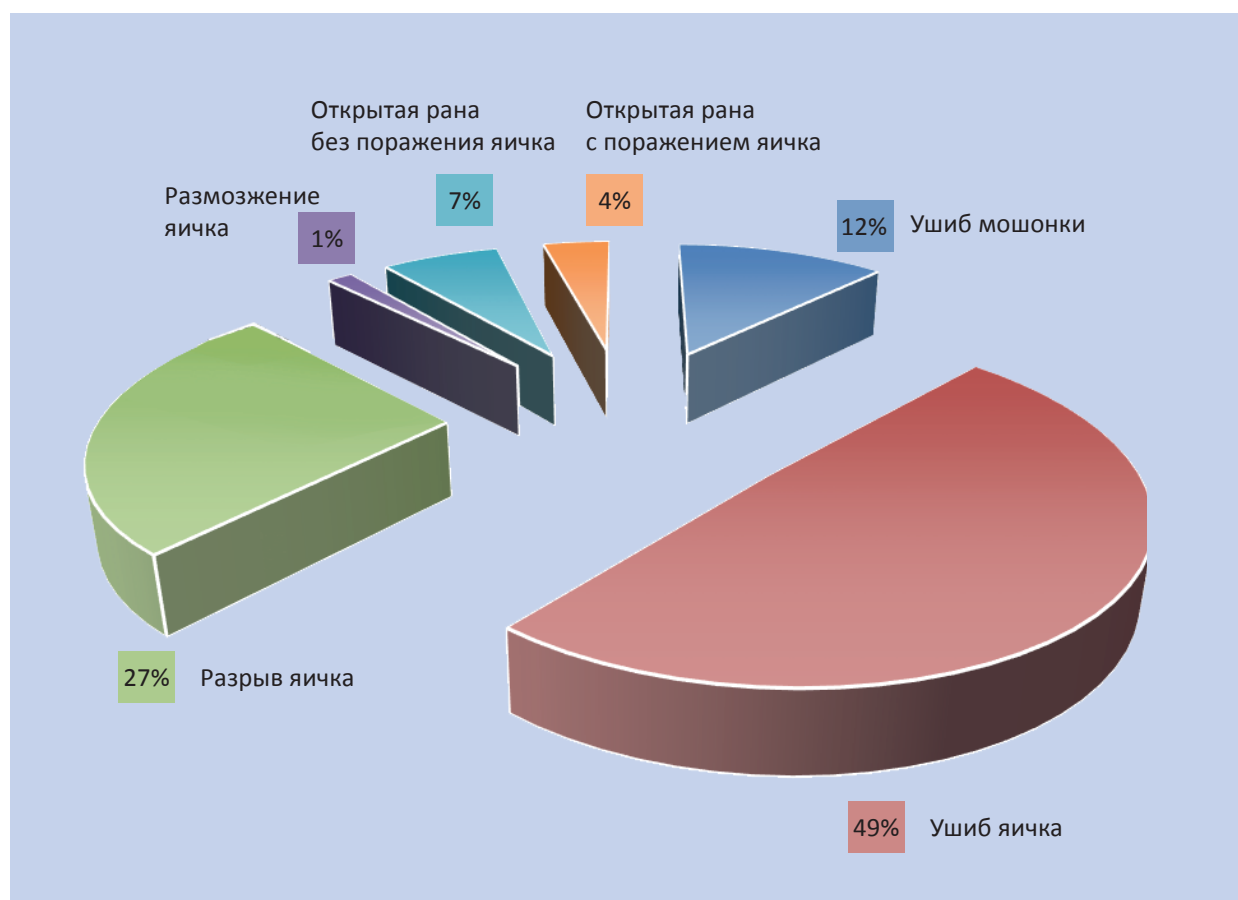


Рис. 2. Распределение вариантов травмы мошонки и яичка по частоте встречаемости, $n = 414$.

Fig. 2. Distribution of variants of scrotal and testicular injury by frequency of occurrence, $n = 414$.



Рис. 3. Сводное распределение пациентов по этиологии травмы, n = 414.

Fig. 3. Consolidated distribution of patients according to etiology of injury, n = 414.

Таблица 2. Распределение пациентов по этиологии травмы Table 2. The distribution of patients according to etiology of injury						
Этиология/вид повреждения	Ушиб мошонки	Ушиб яичка	Разрыв яичка	Размозжение яичка	Открытое ранение	Сводное распределение
Спортивная травма, n (%)	27 (54,0)	92 (45,0)	33 (30,0)	3 (50,0)	1 (2,3)	156 (37,7)
Дорожно-транспортные происшествия, n (%)	1 (2,0)	2 (1,0)	42 (38,2)	1 (16,7)	7 (15,9)	53 (12,8)
Бытовая травма, n (%)	16 (32,0)	95 (46,6)	23 (20,9)	0 (0,0)	17 (38,6)	151 (36,5)
Криминальная травма, n (%)	0 (0,0)	13 (6,4)	5 (4,5)	2 (33,3)	9 (20,5)	29 (7,0)
Производственная травма, n (%)	6 (12,0)	2 (1,0)	7 (6,4)	0 (0,0)	10 (22,7)	25 (6,0)

Этиологические факторы травмы яичка и мошонки отличались разнообразием. Были выделены: спортивная, бытовая, производственная, криминальная травма, а также повреждения, полученные в результате дорожно-транспортных происшествий.

Если анализировать общую выборку, то доминирует спортивная и бытовая травма – суммарно 74,2% (37,7% и 36,5% соответственно). На долю транспортной травмы пришлось 12,8%. Еще реже пациенты обращались с криминальной и производственной травмой – 7,0% и 6,0% соответственно (рис. 3).

Этиология травмы определяет специфику повреждений. Для спортивной травмы характерны тупые повреждения, по типу ударов и ущемлений (табл. 2). Например, ущемление яичка между седлом велосипеда и костями таза. Повреждения при спортивной травме могут быть любой степени выраженности, в том числе и очень тяжелые – половина (50,0%) всех наблюдавшихся случаев размозжения яичка были получены на тренировках или соревнованиях. Но для спортивной травмы несвойственны открытые ранения мошонки и яичка [8].

При бытовой травме яичка и мошонки, наоборот, открытые ранения редкостью не являются. В большинстве случаев они являются следствием нарушения техники безопасности при работе с электро- и бензоинструментом, особенно в нетрезвом состоянии. Другой частый вариант бытовой травмы – всевозможные падения пожилых мужчин. Повреждения при этом сравнительно легкие – ушибы и гематомы мошонки, реже – яичка.

Производственная травма яичка и мошонки очень схожа с бытовой – характерны открытые ранения или нетяжелые тупые повреждения.

Транспортная травма отличается тяжестью. Самый характерный вариант – разрыв яичка. Иногда сила удара такова, что рвется кожа мошонки, и повреждение классифицируется как открытое ранение.

Криминальная травма яичка и мошонки чаще тупая, чем открытая. Наиболее частый вариант – ушиб яичка вследствие удара ногой в промежность. Открытые ранения обычно являются следствием колющего удара ножом, при этом яичко зачастую остается неповрежденным [9].

Обстоятельства получения травмы мошонки и яичка у каждого пациента должны подробно изучаться и анализироваться. Анамнез, разумеется, не может служить аргументом при постановке диагноза, но позволяет правильно поставить акценты при диагностическом поиске и определении дальнейшей тактики лечения.

Экстренные оперативные вмешательства по поводу травм мошонки и ее органов

Суммарно в экстренном порядке было прооперировано 220 пациентов из 414, что составило 53,1%. В кратчайшие сроки после поступления были прооперированы: все пациенты, обратившиеся по поводу открытых травм (суммарно 10,6%), разрыва и размозжения яичка (суммарно 28,0%), а также 54 пациента, поступившие с ушибом яичка (26,5% общего числа поступивших с ушибом яичка) и 6 пациентов с ушибом мошонки (12,0% общего числа поступивших с ушибом мошонки). Показанием к экстренному оперативному вмешательству при ушибе яичка служило травматическое гематоцеле (объем >50 мл), выраженный болевой синдром,

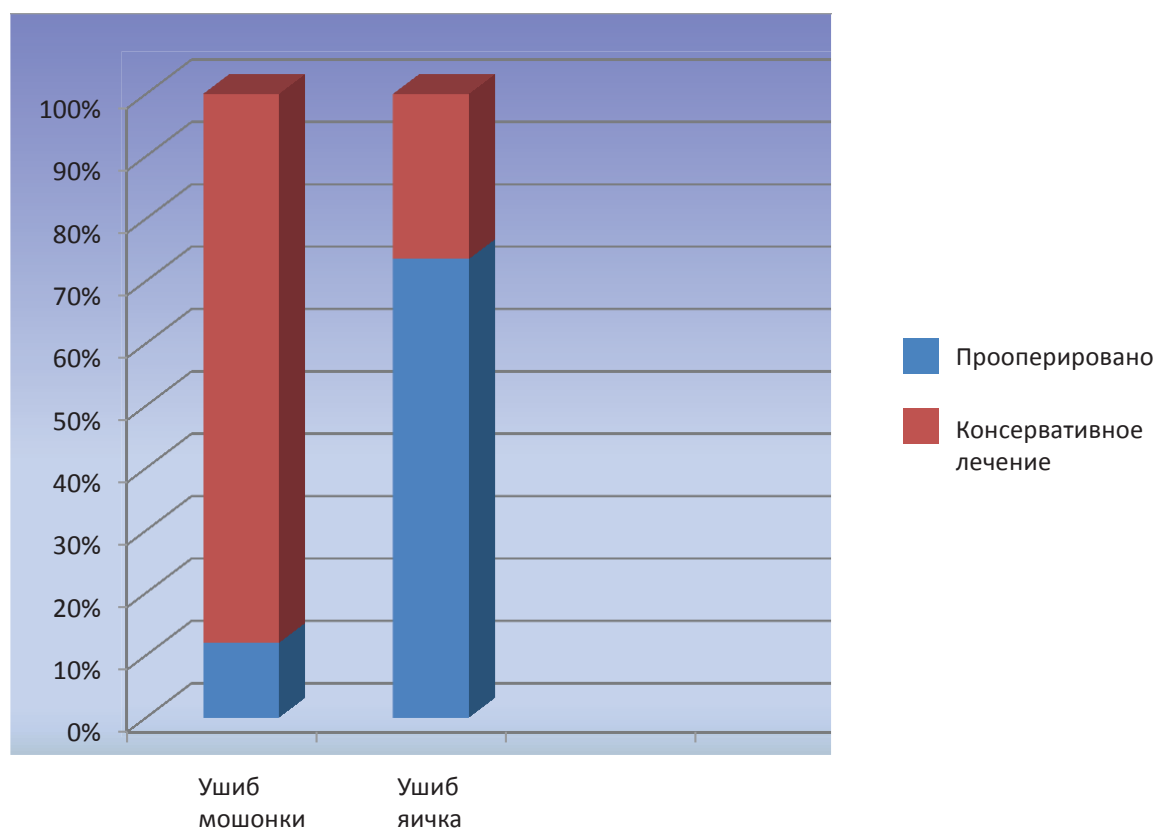


Рис. 4. Доля оперированных больных при ушибе мошонки и при ушибе яичка, $n = 254$.

Fig. 4. The proportion of operated patients with injury of scrotum and testis injury, $n = 254$.

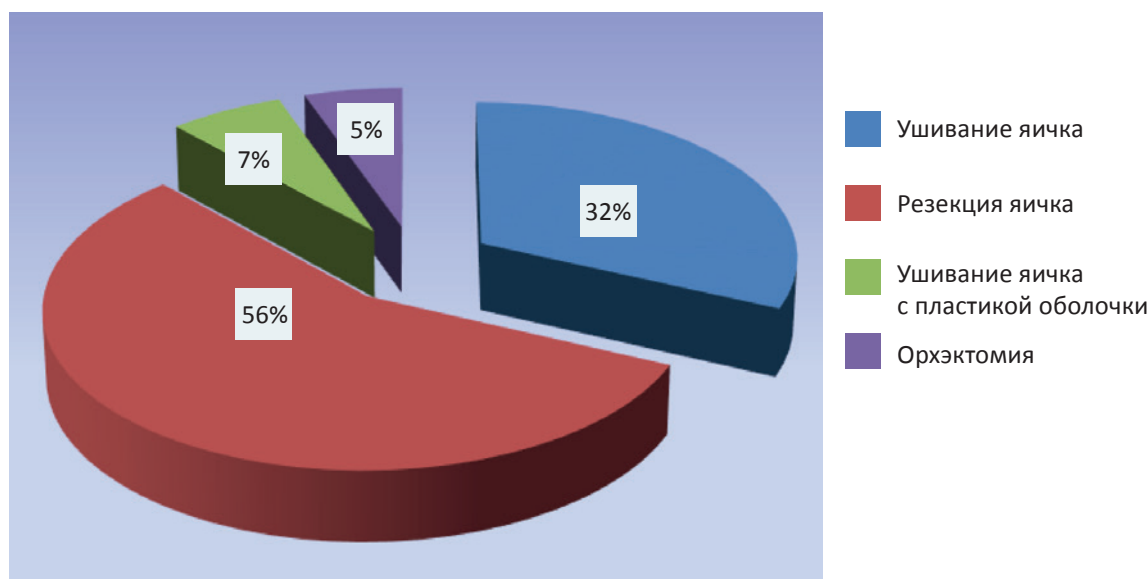


Рис. 5. Распределение оперативных вмешательств при разрыве яичка, $n = 110$.

Fig. 5. Distribution of surgical interventions in testicular rupture, $n = 110$.

подозрение на разрыв яичка. При ушибе мошонки – гематома объемом >50 мл, а также прогрессивное нарастание гематомы, подозрение на разрыв яичка. Такая хирургическая тактика основана на рекомендациях РОУ, ЕАУ и Американской травматологической ассоциации.

При ушибе мошонки без видимого повреждения яичка и его придатка всем прооперированным пациентам (6 человек – 12,0% общего числа обратившихся с указанным видом травмы) выполнены ревизия мошонки, эвакуация гематомы, при необходимости – коагуляция кровоточащих сосудов.

При ушибе яичка и травматическом гематоцеле выполнялись ревизия яичка, эвакуация гематоцеле, при необходимости – коагуляция кровоточащих сосудов (54 пациента – 26,5% общего числа обратившихся с указанным видом травмы) (рис. 4).

При разрыве яичка хирургическая помощь оказана всем обратившимся пациентам, при этом оперативные вмешательства распределились по частоте выполнения следующим образом: ушивание яичка – 31,8%, резекция яичка – 56,4%, ушивание яичка с пластикой оболочки – 6,4%, орхэктомия – 5,4%. Суммарно органосохраняющие вмешательства были выполнены 94,6% пациентов (рис. 5).

При травматическом разрушении (размозжении) яичка выполнялась орхэктомия.

При открытой травме (суммарно 44 пациента) всем пациентам производилась первичная хирур-

гическая обработка раны мошонки, ревизия яичка на стороне поражения. Если яичко при визуальной оценке оказывалось интактным и повреждение ограничивалось самой мошонкой (28 пациентов), оперативное вмешательство завершалось послойным ушиванием раны. При открытой травме мошонки с поражением яичка (16 пациентов) пяти пациентам выполнено ушивание яичка (что составило 31,3% общего числа пациентов с открытой травмой яичка), четверем – резекция яичка (25%), семи – орхэктомия (43,7%). Органосохраняющие операции при открытой травме яичка произведены 56,3% пациентов.

Определенный интерес, особенно для организаторов урологической службы, может представлять сводное распределение оперативных вмешательств по частоте выполнения при экстренной хирургической помощи пациентам, поступившим с травмой органов мошонки (рис. 6). Чаще всего выполняется резекция яичка, на долю которого приходится 30% общего числа первичных операций этой категории больных. Ушивание яичка производится примерно в 1,6 раза реже (18,2%), при этом отдельным пациентам выполняется ушивание яичка с первичной пластикой с использованием его оболочек (3,2%). Разумеется, все виды пластических операций возможны при условии асептичности раны, в изучаемой ситуации – при тупой травме без нарушения целостности кожных покровов. Первичная

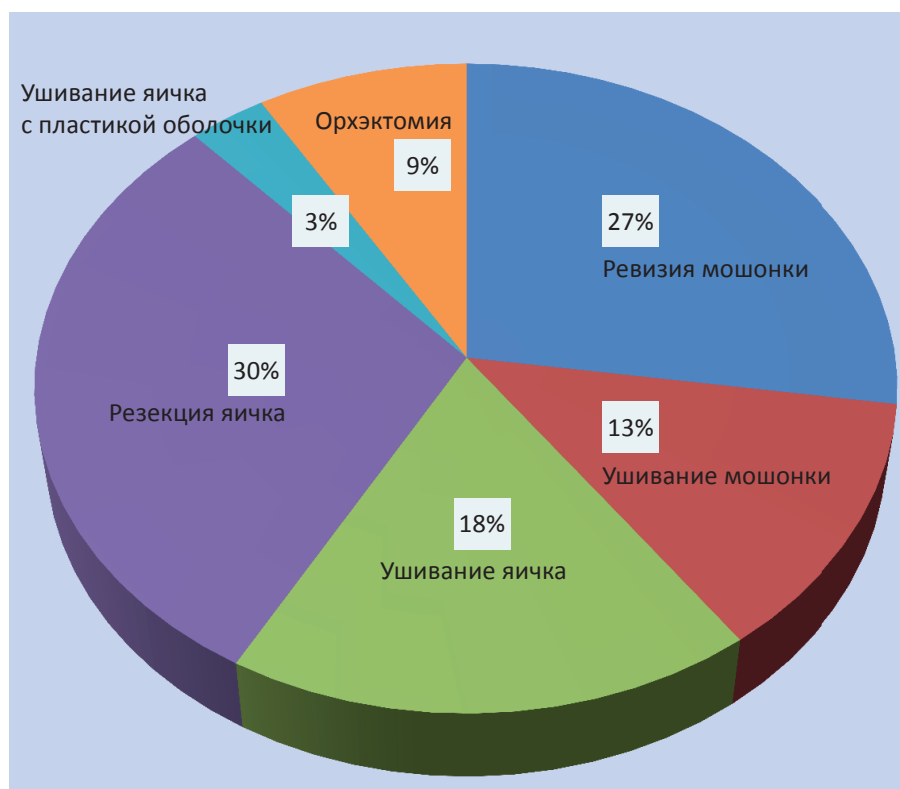


Рис. 6. Сводное распределение оперативных вмешательств при травме мошонки и яичка, $n = 220$.

Fig. 6. Summary distribution of surgical interventions in scrotal and testicular trauma, $n = 220$.



Рис. 7. Частота экстренных оперативных вмешательств при травме мошонки и яичка, $n = 414$.

Fig. 7. The frequency of emergency surgery for scrotal and testicular injury, $n = 414$.

орхэктомия требуется сравнительно редко – в 8,6% случаев, главным образом при полном травматическом разрушении (размозжении) органа. У 40% пациентов объем травматического повреждения не требовал вмешательства на яичке: выполнялась ревизия мошонки при тупой травме с эвакуацией гематомы, гематоцеле, коагуляцией кровоточащих сосудов – 27,3% или первичная хирургическая обработка открытой раны мошонки – 12,7% (рис. 6).

Потребность в экстренных оперативных вмешательствах при травме органов мошонки оказалась неожиданно низкой – всего 53,1% (рис. 7), что, по всей видимости, связано с преобладанием сравнительно легких вариантов травмы – ушиба мошонки и ушиба яичка (суммарно 61,4% по частоте обращений за урологической помощью), в определенных ситуациях допускающих возможность консервативного лечения или даже динамического наблюдения.

Первичные орхэктомии выполнялись нечасто – у 8,6% пациентов, однако при открытой травме яичка вероятность выполнения первичной орхэктомии оказалась в 8,1 раза выше, чем при разрыве яичка вследствие тупой травмы. Абсолютным показанием к экстренной орхэктомии служит полное разрушение (размозжение) органа, но этот вид травмы встречается редко (<1,5% по частоте обращений за урологической помощью) и не оказывает существенного влияния на статистические показатели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из приведенных данных следует, что в мирное время в условиях мегаполиса (г. Москва) в подавляющем большинстве случаев наблюдается тупая (без нарушения целостности кожного покрова) травма мошонки и ее органов (суммарно 89,4%). Из них 77,3% приходится на тупую спортивную и бытовую травму яичка различной степени тяжести с ярко выраженным преобладанием сравнительно легких повреждений, в частности ушиба яичка, то есть без видимого разрыва белочной оболочки. Открытые травмы сравнительно редки – суммарно 10,6%. Среди открытых травм преобладают разрывы мошонки без повреждения ее органов (6,8% общей выборки, 63,6% общего числа пациентов, обратившихся по поводу открытых ранений мошонки и ее органов).

Таким образом, в условиях современного мегаполиса ключевыми задачами урологической службы при оказании urgentной помощи по поводу травматических повреждений мошонки и яичка являются: быстрая и достоверная диагностика разрывов оболочек яичка, оценка объема травматического гематоцеле, четкое определение показаний к ревизии яичка при его ушибе, к органосохраняющим операциям при разрыве яичка, а также адекватная медикаментозная терапия – обезболивание и антибактериальная профилактика при необходимости оперативного вмешательства.

Список литературы

1. Monga M, Hellstrom WJ. Testicular Trauma. *Adolesc Med.* 1996 Feb;7(1):141-148.
2. Tsang T, Demby AM. Penile fracture with urethral injury. *J Urol.* 1992 Feb;147(2):466-8
3. Урология. Национальное руководство. Под ред. Н.А.Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, 1024 с.
4. Pogorelić Z, Jurić I, Biočić M, Furlan D, Furlan D, Budimir D, Todorčić J, Milunović KP. Management of testicular rupture after blunt trauma in children. *Pediatr Surg Int.* 2011 Aug;27(8):885-9. DOI: 10.1007/s00383-011-2873-9
5. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г.Аляева, П.В.Глыбочко, Д.Ю.Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016, 496 с.
6. Sharma DM, Serafetinidis E, Sujenthiran A, Elshout PJ, Djakovic N, Gonsalves M, et al. Grey Areas: Challenges of Developing Guidelines in Adult Urological Trauma.. *Eur Urol Focus.* 2016 Apr;2(1):109-110. DOI: 10.1016/j.euf.2015.11.005.
7. Hohenfellner M, Santucci R.A. *Emergencies in Urology.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2007.
8. Яровой С.К., Хромов Р.А., Дзидзария А.Г., Прохоров А.В. Вопросы urgentной андрологии. М.: Уромедиа, 2016, 120 с.
9. Phonsombat S, Master VA, McAninch JW. Penetrating external genital trauma: a 30-year single institution experience. *J Urol.* 2008 Jul;180(1):192-5; discussion 195-6. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.041.

References

- 1.Monga M, Hellstrom WJ. Testicular Trauma. *Adolesc Med.* 1996 Feb;7(1):141-148.
- 2.Tsang T, Demby AM. Penile fracture with urethral injury. *J Urol.* 1992 Feb;147(2):466-8
- 3.Urologiya [Urology]. Edited by N.A.Lopatkin. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ., 2009, 1024 p.
- 4.Pogorelić Z, Jurić I, Biočić M, Furlan D, Furlan D, Budimir D, Todorčić J, Milunović KP. Management of testicular rupture after blunt trauma in children. *Pediatr Surg Int.* 2011 Aug;27(8):885-9. DOI: 10.1007/s00383-011-2873-9
- 5.Urologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii [Urology. Russian clinical guidelines]. Edited by Yu.G.Alyayev, P.V.Glybochko, D.Yu.Pushkar. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ., 2016, 496 p. (In Russian).
- 6.Sharma DM, Serafetinidis E, Sujenthiran A, Elshout PJ, Djakovic N, Gonsalves M, et al. Grey Areas: Challenges of Developing Guidelines in Adult Urological Trauma.. *Eur Urol Focus.* 2016 Apr;2(1):109-110. DOI: 10.1016/j.euf.2015.11.005.
- 7.Hohenfellner M, Santucci R.A. *Emergencies in Urology.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2007.
- 8.Yarovoi SK, Khromov RA, Dzidzariya AG, Prokhorov AV. *Voprosy urgentnoi andrologii.* Moscow: "Uromedia" Publ., 2016, 120 p. (In Russian).
- 9.Phonsombat S, Master VA, McAninch JW. Penetrating external genital trauma: a 30-year single institution experience. *J Urol.* 2008 Jul;180(1):192-5; discussion 195-6. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.041.

Информация об авторах:

Яровой Сергей Константинович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, врач клинический фармаколог НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва» Департамента здравоохранения г. Москвы

Хромов Роман Александрович, врач-уролог 1 урологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва» Департамента здравоохранения г. Москвы, руководитель urgentной андрологической службы по г. Москве

Восканян Шушанна Левоновна, врач-эпидемиолог ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва» Департамента здравоохранения г. Москвы

Information about authors:

Sergey K. Yarovoy, MD, PhD, DSc, leading researcher, clinical pharmacologist, 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, D.Pletnyov City Clinical Hospital Department of Health of Moscow

Roman A. Khromov, urologist of 1st urological department, D.Pletnyov City Clinical Hospital Department of Health of Moscow, head of urgent andrological service in Moscow

Shushanna L. Voskanyan, epidemiologist, D.Pletnyov City Clinical Hospital Department of Health of Moscow.



СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПО ДАННЫМ КАРДИОТОКОГРАФИИ

И.М.Ордянец, У.Т.Мехдиева, А.М.Савичева

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

Резюме

Цель исследования. Определить реальные возможности оценки состояния плода в ante- и интранатальном периодах по данным кардиотокографии (КТГ).

Пациенты и методы. Проспективно обследованы 73 пациентки с физиологическим течением беременности в 24–40 нед. Оценивалась практическая значимость автоматизированного фетального монитора G6B plus GENERAL MEDITECH, позволяющего одновременно определять состояние матери и плода.

Результаты. Средний показатель артериального давления у обследованных женщин составил $127,2 \pm 3,6$ на $73,7 \pm 2,3$ мм рт. ст., пульс – $76 \pm 1,5$ в 1 мин. Что касается сократительной способности матки, то у 47 (64,4%) беременных в 24–30 нед она связана с диагностикой, а у 19 (26%) – это предвестник предстоящих родов. Средний показатель SpO_2 составил $99,12 \pm 0,11\%$, независимо от срока беременности, у 7 (9,6%) беременных – 97%, 40 (54,8%) – 99% и 21 (28,8%) – 100%.

С целью оценки состояния плода по характеру его сердцебиения нами произведен автоматизированный анализ КТГ по W.Fisher, Д.Редману, FIGO: по W.Fisher в зависимости от срока беременности 6–7 баллов выявлено у 12 (16,4%) беременных в 25–26 нед и у 9 (12,3%) – в 40 нед, что по балльной шкале соответствует подозрительному типу. Критерии Доуза–Редмана были соблюдены у 47 (64,4%) беременных и не соблюдены – у 26 (35,6%). Интерпретация по директивам FIGO как нормальная выявлена у 64 (87,7%) беременных и у 9 (12,3%) – сомнительная. В зависимости от срока беременности эту группу составили те же 9 (12,3%) беременных в сроке 40 нед.

Заключение. Автоматизированный анализ позволяет провести корреляционную зависимость между основными показателями благополучия материнского организма (SpO_2 , артериальное давление, пульс, температура тела, ЭКГ) и параметрами КТГ плода (по шкале Фишера, по критериям Доуза–Редмана и по директивам FIGO) с целью разработки акушерской тактики ведения каждой конкретной пациентки во время беременности и в родах.

Ключевые слова:

беременность, плацентарная недостаточность, плод, гипоксия, диагностика, кардиотокография

Оформление ссылки для цитирования статьи

Ордянец И.М., Мехдиева У.Т., Савичева А.М. Современные подходы к диагностике плацентарной недостаточности по данным кардиотокографии. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(3): 96–101. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-9

Для корреспонденции

Мехдиева Улькар Тофиг кызы, ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

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

E-mail: ulik_1990@mail.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 06.02.2018 г., принята к печати 31.08.2018 г.

MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS OF PLACENTAL INSUFFICIENCY ACCORDING TO CARDIOTOCOGRAPHY

I.M.Ordiyants, U.T.Mekhdieva, A.M.Savicheva

RUDN University, 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

Abstract

Purpose. The goal is to determine the real possibilities of assessing the fetal condition in the ante- and intranatal periods according to the data of cardiotocography

Patients and methods. 73 patients with physiological pregnancy at 24–40 weeks were prospectively examined. The practical significance of the g6b plus General MEDITECH automated fetal monitor, which allows to determine the condition of the mother and fetus at the same time, was evaluated.

Results. The average blood pressure in the examined women was 127.2 ± 3.6 by 73.7 ± 2.3 mm. gt; pillars, pulse – $76 \pm 1,5$ beats/min. As for the contractile capacity of the uterus, 47 (64,4%) pregnant women in 24–30 weeks. associated with diagnosis, and 19 (26%) – are harbingers of the forthcoming birth. The average SpO_2 was $99.12 \pm 0.11\%$. Regardless of the gestational age, in 7 (9.6%) pregnant women – 97%, 40 (54.8%) – 99% and 21 (28.8%) – 100%.

In order to assess the fetal condition by the nature of his heartbeat, we performed an automated CTG analysis according to W. Fisher, D. Redman, FIGO: according to W. Fisher, depending on the gestational age of 6–7 points, 12 (16.4%) pregnant women in 25–26 weeks and 9 (12.3%) – 40 weeks, which according to the ball scale corresponds to a suspicious type. The Doze–Redman criteria were met in 47 (64.4%) pregnant women and were not met – in 26 (35.6%). Interpretation according to FIGO guidelines as normal was detected in 64 (87.7%) pregnant women and in 9 (12.3%) – doubtful. Depending on the period of pregnancy, this group consisted of the same 9 (12.3%) pregnant women in a period of 40 weeks.

Conclusion. Automated analysis allows for the correlation between the main indicators of the well-being of the maternal organism (SpO_2 , blood pressure, pulse, body temperature, ECG) and fetal CTG parameters (Fisher scale, Dowz Redman criteria and FIGO guidelines) to develop obstetric tactics for each specific patient during pregnancy and childbirth.

Keywords:

pregnancy, placental insufficiency, fetus, hypoxia, diagnosis, cardiotocography

For citation

Ordiyants I.M., Mekhdieva U.T., Savicheva A.M. Modern approaches to the diagnosis of placental insufficiency according to cardiotocography. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(3): 96–101. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-9

For correspondence

Ulcir T. Mekhdieva, resident of the Department of obstetrics and gynecology with a course of Perinatology, RUDN University
Address: 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation
E-mail: ulik_1990@mail.ru

Information about funding. Not reported.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 06.02.2018, accepted for publication 31.08.2018

Хорошо изученная в последней четверти XX в. плацентарная недостаточность (ПН) представляет собой результат сложной поликаузальной реакции плода и плаценты, возникающей при самых различных патологических состояниях материнского организма [1], в основе которой лежит нарушение компенсаторно-приспособительных механизмов фетоплацентарного комплекса на молекулярном, клеточном, тканевом, органном уровнях [2], реализующейся в компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной фазах [3]. Как интегральный показатель внутриутробного неблагополучия, ПН не только формирует перинатальную смертность (до 44%) и перинатальную заболеваемость (100%), но и является фактором риска короткой и плохой жизни.

В последние два десятилетия среди акушеров-гинекологов, эмбриологов и морфологов возрос интерес к исследованию зоны непосредственного контакта плацентарных ворсин с материнской тканью матки – плацентарного ложа (ПЛ). ПЛ является весьма важным структурным компонентом фетоплацентарной системы (ФПС), поскольку в нем представлено морфофункциональное взаимодействие концевых отделов артериальной и венозной системы матки и инвазирующих клеток цитотрофобласта, являющихся неотъемлемой частью главной морфофункциональной единицы плаценты – котиледона.

По современным представлениям, адекватный прирост объема маточно-плацентарного кровотока при нормально протекающей беременности обеспечивается специфической гестационной перестройкой спиральных артерий за счет инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта в их стенки, разрушения эластомышечных оболочек, вскрытия и последовательного расширения просвета спиральных артерий.

Морфологической основой развития ПН в ранние сроки беременности являются изменения микроциркуляции в спиральных артериях вследствие первичного нарушения анатомического строения ПЛ матки [4, 5]. Основное физиологическое значение второй волны цитотрофобластической инвазии заключается в том, чтобы посредством гестационной перестройки стенок и расширения просветов радиальных артерий, вернее, их миометриальных сегментов увеличить объем притока материнской крови в межворсинчатое пространство и подготовить тем самым адекватные гемодинамические условия для опережающего роста плода по сравнению с менее интенсивным увеличением массы плаценты [6–8].

Согласно исследованиям Л.Н.Читиашвили [9], морфологические изменения париетального эндометрия, ворсин плаценты и маточно-плацентарной области в течение II триместра физиологической беременности имеют следующие характеристики:

- в гестационном отрезке 19–22 нед морфологических признаков – продолжение второй волны цитотрофобластической инвазии;
- в 23–24 нед – замедление второй волны цитотрофобластической инвазии;
- в 25–26 нед – остановка второй волны цитотрофобластической инвазии в маточно-плацентарной области.

Таким образом, основными постулатами XXI в. являются: доминирующее значение нарушений гестации в ранние сроки; отсутствие эффективности антенатальных мероприятий по причине их позднего начала; сдержанный оптимизм в оценке перспектив их коррекции.

При анализе общепринятых функциональных тестов в диагностике ПН было выявлено, что они высокоинформативны только при тяжелых формах данного осложнения. При ультразвуковой био- и плацентометрии диагностика ПН составляет 55%; при кардиотокографии (КТГ) и доплерометрии сосудов системы мать-плацента-плод – 42% и только при декомпенсированных формах ПН информативность этих тестов повышается до 83%.

Таким образом, перед клиницистами встает актуальный вопрос о поиске новых диагностических критериев, которые позволили бы наиболее рано выявить пациентов с высоким риском развития ПН, диагностировать ранние проявления на доклиническом уровне, прогнозировать возможный вариант течения ПН и, следовательно, акушерскую тактику в каждом конкретном случае. И этот поиск до настоящего времени остается одним из приоритетных направлений в современном акушерстве [10–13].

Цель исследования – определить реальные возможности оценки состояния плода в ante- и интранатальном периодах по данным КТГ.

Задачи исследования:

- поиск новых диагностических критериев, которые позволили бы наиболее рано выявить пациентов с высоким риском развития ПН;
- возможность диагностировать ранние проявления ПН на доклиническом уровне;
- прогнозировать возможный вариант течения ПН и, следовательно, акушерскую тактику в каждом конкретном случае (в зависимости от варианта ПН).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Согласно цели и задачам исследования, нами были обследованы 73 пациентки с физиологическим течением беременности в 24–40 нед беременности.

Нами были подведены итоги скринингового исследования, в котором оценивалась практическая значимость автоматизированного фетального монитора G6B plus GENERAL MEDITECH, позволяющего одновременно определять состояние матери и плода. Определена функциональная оценка состояния плода на основании регистрации частоты сердцебиения и его изменений в зависимости от сократительной деятельности матки, действия внешних раздражителей или активности самого плода.

Преимуществами прибора являются:

- ante- и интранатальный анализ в одном аппарате;
- несколько видов автоматического анализа КТГ одновременно: Fisher, Д.Редман, FIGO;
- режим мать/плод позволяет диагностировать как состояние плода, так и матери (АД, ЧСС, SpO₂, температуру тела, дыхание);
- автоматическая расшифровка данных КТГ, распечатка состояния матери и плода по каждому параметру и общего балла во время беременности (с 24 нед) и в родах.

Для создания базы данных и математической обработки статистического материала в качестве основного программного обеспечения выбран пакет модулей для статистической обработки данных STATISTICA® for Windows, Release 8.0 компании StatSoft® Inc., США (2009). При сравнении переменных с нормальным распределением использовался критерий Стьюдента (для двух независимых групп) и ANOVA (для нескольких независимых групп). Каждому параметру выкопировки отводилась одна переменная в созданной базе данных, позиции по которым шифровались традиционным способом (0, 1, 2, 3...). Количественные признаки заносились в базу данных без изменений. За достоверную принимали разность средних при $p < 0,05$ ($T > 2$). При проведении корреляционного анализа связь оценивалась как сильная при абсолютном значении коэффициента корреляции $r > 0,7$, как имеющая среднюю силу – при $r = 0,69–0,3$ и как слабая – при $r < 0,29$.

Многофакторный статистический анализ сочетания критериев диагностики состояния плода (интерпретация КТГ по шкале Фишера, по критериям Доуза–Редмана и по директивам FIGO) позволил снизить частоту ложноположительных результатов КТГ и диагностировать ранние проявления ПН.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

АД обследованных женщин составило $127,2 \pm 3,6/73,7 \pm 2,3$ мм рт. ст., пульс – $76 \pm 1,5$ в 1 мин. Особое внимание было уделено показателю сатурации. В медицине под сатурацией понимают концентрацию кислорода в крови, которая выражается в процентном соотношении. Каждая молекула гемоглобина способна переносить 4 молекулы кислорода. В наших исследованиях всем 73 пациенткам в 38–40 нед беременности определялся показатель сатурации (SpO₂). Показатель SpO₂ у 7 (9,6%) беременных составил 97%, у 40 (54,8%) – 99% и у 21 (28,8%) – 100%.

С целью оценки состояния плода по характеру его сердцебиения нами проведен автоматизированный анализ КТГ по W.Fisher, Д.Редману, FIGO.

Общий балл при оценке КТГ по W.Fisher составил $7,72 \pm 0,14$ балла. Вместе с тем в зависимости от срока беременности 6–7 баллов выявлено у 12 (16,4%) беременных в 25–26 нед и у 9 (12,3%) – в 40 нед, что по балльной шкале соответствует подозрительному типу.

Разработка системы Доуза–Редмана для оценки дородовой КТГ началась в 1978 г., а первая коммерческая система была выпущена на рынок компанией Oxford Instruments в конце 1980-х гг. Она была предназначена для работы с любым монитором, и назначением системы было определить при достаточном объеме информации, в норме ли плод и требуется ли далее мониторинг. Норма определялась количеством критериев, ныне называемых критериями Доуза–Редмана, с минимальной длительностью записи 10 мин. Эпизоды высокой вариабельности в среднем составили $13,96 \pm 0,82$ (мин), а низкой – $0,43 \pm 0,19$ (мин). В целом по показателям КТГ критерии Доуза–Редмана были соблюдены у 47 (64,4%) беременных и не соблюдены – у 26 (35,6%).

Интерпретация по директивам FIGO представлена следующим образом. Из представленных данных следует, что нормальная КТГ выявлена у 64 (87,7%) беременных и у 9 (12,3%) – сомнительная. В зависимости от срока беременности эту группу составили те же 9 (12,3%) беременных в сроке 40 нед.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно заключению Немецкого общества акушерства и гинекологии (DGGG), использование компьютеризированных систем с постоянным развитием программного обеспечения анализа показателей КТГ позволит избежать недостатков метода.

Особенно важным является мнение, что такой подход позволит значительно повысить диагности-

ческие возможности метода не только при угрожающих состояниях плода, но и при начальных признаках нарушений его состояния. На сегодняшний день КТГ позволяет не только диагностировать гипоксические состояния плода, но и проводить дифференциацию нарушений его состояний. Так, отсутствие акцелераций и снижение вариабельности базального ритма, сопровождающиеся децелерациями, обусловлены фетоплацентарной недостаточностью. Аналогичные изменения сердечного ритма плода без децелераций свидетельствуют о врожденных сердечных или неврологических аномалиях.

Оценивая практическую значимость автоматизированного фетального монитора G6B plus GENERAL MEDITECH, позволяющего одновременно определять состояние матери и плода, необходимо выделить следующие его преимущества:

– диагностику состояния плода с 24 нед беременности (до завершения второй волны инвазии цитотрофобласта) с целью выявления пациенток с высоким риском развития ПН;

– сочетание трех критериев диагностики состояния плода (интерпретация КТГ по шкале Фишера, по критериям Доуза–Редмана и по директивам FIGO) позволяет снизить частоту ложноположительных результатов, диагностировать ранние проявления на доклиническом уровне, а также прогнозировать возможные варианты развития ПН;

– автоматизированный анализ позволяет провести корреляционную зависимость между основными показателями благополучия материнского организма (SpO_2 , артериальное давление, пульс, температура тела, ЭКГ) и параметрами КТГ плода с целью разработки акушерской тактики ведения каждой конкретной пациентки во время беременности и в родах.

Сочетание трех критериев диагностики состояния плода (интерпретация КТГ по шкале Фишера, по критериям Доуза–Редмана и по директивам FIGO) у 9 (12,3%) беременных позволило на доклиническом уровне прогнозировать декомпенсацию ПН.

Список литературы

1. Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н. Введение в перинатальную медицину. М.: «Медицина», 1978, 296 с.
2. Калашникова Е.П., Федорова М.В. Недостаточность плаценты. Акушерство и гинекология. 1979;8:57-59.
3. Радзинский В.Е., Смалько П.Я. Биохимия плацентарной недостаточности. Киев: Наук. думка, 1987, 120 с.
4. Ранние сроки беременности. Под ред. Радзинского В.Е., Оразмурадовой А.А. М.: МИА, 2005, с. 11-16.
5. Page JM, Thorsten V, Reddy UM, Dudley DJ, Hogue CJR, Saade GR, et al. Potentially Preventable Stillbirth in a Diverse U.S. Cohort. *Obstet Gynecol.* 2018 Feb;131(2):336-343. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002421
6. Лазарева Г.А., Хурасева А.Б., Клычева О.И. Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности. Научные ведомости, Серия Медицина. Фармация. 2014;18(189),27:5-10.
7. Якимова А.В., Макаров К.Ю., Соколова Т.М. Антитромботическая терапия как средство улучшения перинатальных исходов у женщин с плацентарной недостаточностью (Обзор литературы). Эффективная фармакотерапия. 2015;50:6-10.
8. Sherrell H, Dunn L, Clifton V, Kumar S. Systematic review of

maternal Placental Growth Factor levels in late pregnancy as a predictor of adverse intrapartum and perinatal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Jun;225:26-34. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.059.

9. Читашивили Л.Н. Нарушение фетоплацентарного гомеостаза во втором триместре беременности. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007, 17 с.
10. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Побединская О.С., Минаева А.В. Профилактика перинатальных осложнений у беременных с анемией. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2015;3:137-42.
11. Радзинский В.Е., Арабаджян С.И., Ордиянц И.М. Перинатальный риск запоздалого абдоминального родоразрешения. РУДН, Медицина. 2017;21(1):76-83. DOI: 10.22363/2313-0245-2017-21-1-76-82
12. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Побединская О.С. Профилактика плацентарной недостаточности при анемии. Акушерство и гинекология. Методические рекомендации, 2017.
13. Silver RM Examining the link between placental pathology, growth restriction, and stillbirth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 May;49:89-102. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.03.004.

References

1. Garmasheva NL, Konstantinova NN. Vvedenie v perinatal'nyu meditsinu [Introduction to perinatal medicine]. Moscow: "Meditsina" Publ., 1978, 296 p. (In Russian).
2. Kalashnikova EP, Fedorova MV. Nedostatochnost' platsenty. Akusherstvo i ginekologiya. 1979;8:57-59. (In Russian).
3. Radzinskii VE, Smal'ko PYa. Biokhimiya platsentarnoi nedostatochnosti [Biochemistry of placental insufficiency]. Kiev, 1987, 120 p. (In Russian).
4. Rannie sroki beremennosti. Edited by Radzinskii VE, Orazmuradova AA. Moscow: "MIA", 2005, pp. 11-16. (In Russian).
5. Page JM, Thorsten V, Reddy UM, Dudley DJ, Hogue CJR, Saade GR, et al. Potentially Preventable Stillbirth in a Diverse U.S. Cohort. Obstet Gynecol. 2018 Feb;131(2):336-343. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002421
6. Lazareva GA, Khuraseva AB, Klycheva OI. Modern look to the problem of fetoplacental insufficiency. Scientific bulletins of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacia. 2014;18(189),27:5-10. (In Russian).
7. Yakimova AV, Makarov KYu, Sokolova TM. Anti-Thrombotic Therapy as a Means for Improving Perinatal Outcome in Women with Placental Insufficiency (Literature Review). Effective Pharmacotherapy. 2015;50:6-10. (In Russian).
8. Sherrell H, Dunn L, Clifton V, Kumar S. Systematic review of maternal Placental Growth Factor levels in late pregnancy as a predictor of adverse intrapartum and perinatal outcomes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Jun;225:26-34. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.059.
9. Chitiashvili LN. Violation of fetoplacental homeostasis in the second trimester of pregnancy. Diss. Moscow, 2007, 17 p. (In Russian).
10. Radzinsky VE, Ordiyants IM, Pobedinskaya OS, Minaeva AV. Prevention of perinatal complications in pregnant women with anemia. Obstetrics and gynecology: News, Opinions, Training. 2015;3:137-42. (In Russian).
11. Radzinsky VE, Arabadzhjan SI, Ordiyants IM. Perinatal risk for delayed abdominal delivery. RUDN Journal of Medicine. 2017;21(1):76-83. DOI: 10.22363/2313-0245-2017-21-1-76-82 (In Russian).
12. Radzinskii VE, Ordiyants IM, Pobedinskaya OS. Prevention of placental insufficiency in anemia. Obstetrics and gynecology. Methodical recommendation, 2017. (In Russian).
13. Silver RM Examining the link between placental pathology, growth restriction, and stillbirth. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.

Информация об авторах:

Ордянец Ирина Михайловна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»
 Мехдиева Улькар Тофиг кызы, ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»
 Савичева Анна Михайловна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Information about authors:

Irina M. Ordiyants, MD, PhD, DSc, professor of the department of obstetrics and gynecology with a course of perinatology, RUDN University
 Ulcar T. Mekhdieva, resident of the department of obstetrics and gynecology with a course of perinatology, RUDN University
 Anna M. Savicheva, postgraduate student of the department of obstetrics and gynecology with a course of perinatology, RUDN University



МЕТОД ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИЖИВАЕМОСТИ АУТОЖИРОВОГО ТРАНСПЛАНТАТА ПОСЛЕ ЛИПОФИЛИНГА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

А.Д.Зикиряходжаев^{1,2,3}, А.А.Калинина–Масри¹, Л.Е.Ротобельская⁴, А.С.Сухотью¹, Ф.Н.Усов¹, В.В.Ратушная¹,
Н.В.Евтягина¹

1. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
2. ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4
3. ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
4. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

Резюме

Цель исследования. Определить приживаемость аутожирового трансплантата после липофилинга в процессе реконструкции у больных раком молочной железы.

Пациенты и методы. В исследование было включено 60 пациенток, которым был выполнен липофилинг как на первом этапе реконструкции, так и на заключительных ее этапах. В статье описывается методика выполнения процедуры липофилинга, контроля и оценки степени приживаемости аутожирового трансплантата.

Результаты. В результате исследования нами была определена средняя приживаемость жировой ткани в реципиентной зоне, которая составила 76,50% ($p < 0,00001$), что далее положительно влияет на проведение последующих этапов реконструкции и на заключительный результат в целом.

Заключение. Учитывая хорошую приживаемость аутожирового трансплантата, липофилинг является частью хирургической реабилитации пациенток после комбинированного/комплексного/хирургического лечения. Процедура применима на первом этапе отсроченной реконструкции, при замене тканевого экспандера на силиконовый эндопротез и как корригирующий метод на заключительном этапе реконструкции.

Ключевые слова:

рак молочной железы, липофилинг, аутожировой трансплантат, отсроченные реконструктивно-пластические операции, качество жизни

Оформление ссылки для цитирования статьи

Зикиряходжаев А.Д., Калинина–Масри А.А., Ротобельская Л.Е., Сухотью А.С., Усов Ф.Н., Ратушная В.В., Евтягина Н.В. Метод оценки результатов приживаемости аутожирового трансплантата после липофилинга у больных раком молочной железы в процессе хирургической реабилитации. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(3): 102-109. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-10

Для корреспонденции

Калинина–Масри Алёна Анатольевна, аспирант отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

E-mail: alenchik7@yandex.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8265-1848>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 02.06.2018 г., принята к печати 31.08.2018 г.

A METHOD FOR ASSESSING THE RESULTS OF SURVIVAL OF AN AUTO-FAT GRAFT AFTER LIPOFILLING IN PATIENTS WITH BREAST CANCER DURING SURGICAL REHABILITATION

A.D.Zikiryakhodzhayev^{1,2,3}, A.A.Kalinina–Masri¹, L.E.Rotobelskaya⁴, A.S.Sukhotko¹, F.N.Usov¹, V.V.Ratushnaya¹, N.V.Evtyagina¹

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. I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 2/4 Bol'shaya Pirogovskaya str., Moscow 119991, Russian Federation
3. RUDN University, 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation
4. N.N.Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Health Ministry of Russia, 23 Kashirskoe sh., Moscow 115478, Russian Federation

Abstract

Purpose. Determine the survival of the auto-fat graft after lipofilling in the process of reconstruction in patients with breast cancer.

Patients and methods. The study included 60 patients who underwent lipofilling both at the first stage of reconstitution and at its final stages. The article describes the procedure for performing the lipofilling procedure, monitoring and evaluation of the degree of survival of the autologous transplant.

Results. As a result of the study, we determined the average survival rate of adipose tissue in the recipient zone, which was 76.50% ($p < 0.00001$), which further positively affects the subsequent stages of reconstruction and the final result as a whole.

Conclusion. Given the good survival of the auto-graft, lipofilling is part of the surgical rehabilitation of patients after combined / complex / surgical treatment. The procedure is applicable in the first stage of delayed reconstruction, with the replacement of the tissue expander with a silicone endoprosthesis and as a corrective method at the final stage of reconstruction.

Keywords:

breast cancer, lipofilling, auto-fat transplant, delayed reconstructive-plastic surgery, quality of life

For citation

Zikiryakhodzhayev A.D., Kalinina–Masri A.A., Rotobelskaya L.E., Sukhotko A.S., Usov F.N., Ratushnaya V.V., Evtyagina N.V. A method for assessing the results of survival of an auto-fat graft after lipofilling in patients with breast cancer during surgical rehabilitation. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(3): 102-109. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-10

For correspondence

Alyona A. Kalinina–Masri, postgraduate of the department of oncology and reconstructive surgery of the mammary gland and skin, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russian Federation
E-mail: alenchik7@yandex.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8265-1848>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 02.06.2018, accepted for publication 31.08.2018

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает сохранять свою лидирующую позицию в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женского населения.

В настоящее время существует множество вариантов хирургического лечения и реабилитации пациенток в процессе комплексного и комбинированного лечения РМЖ, как первично-операбельных, так и стабилизированных, обратившихся для отсроченной реконструкции. В современной пластической и реконструктивно-пластической хирургии основными методами, применяемыми для воссоздания и восполнения объема молочных желез, являются использование искусственных материалов, аутоканей и сочетание этих методов между собой.

С увеличением числа операций на молочной железе растет и число осложнений: как общехирургических, так и эстетических. Пластические хирурги часто сталкиваются с недостаточностью объема, с коррекцией контурных дефектов и деформаций в области молочных желез после операций. В случаях дефицита ткани, недостаточной симметрии молочных желез универсальным филлером является собственная жировая ткань, пересадка которой (липофилинг) является довольно перспективной и прогрессивной методикой. Трансплантация жировой ткани известна уже более 100 лет, однако только в 70-х годах XX в. произошло внедрение этой методики в реконструктивную и пластическую хирургию.

Гибель части жировых клеток аутоотрансплантата после липофилинга – это неизбежная часть результата самой процедуры, что требует повторения процедуры у одной пациентки через определенное время. Неоднократное выполнение процедуры липофилинга направлено на достижение наилучшего эстетического результата хирургического лечения пациенток [1–3]. Данная процедура требует от пациента повышенной самоотверженности для достижения желаемого результата [4]. Однако получение конечного объема молочной железы достигается через три-четыре месяца, и после он стабильно сохраняется, если пациентка поддерживает постоянный вес [5, 6]. Учитывая такой многолетний опыт наблюдения, в настоящий момент активно изучаются факторы, влияющие на сохранение или неприживаемость аутоотрансплантата. Разрабатываются методики обработки жировой ткани и ее введения в реципиентную зону для того, чтобы возможно было с наибольшей вероятностью спрогнозировать степень приживаемости после липофилинга [7–9].

За последние несколько лет метод трансплантации аутожировой ткани приобрел лидирующие позиции в реконструктивно-пластической хирургии

как способ контурной коррекции дефицита и деформации мягких тканей в различных зонах [10–13].

Цель исследования: определить приживаемость аутожирового трансплантата после липофилинга в процессе реконструкции у больных РМЖ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А.Герцена имеется опыт выполнения различных вариантов одномоментных и отсроченных реконструктивно-пластических операций при РМЖ. За период с февраля 2015 г. по июль 2017 г. была проведена 81 процедура липофилинга у 60 пациенток, прошедших комбинированное/комплексное лечение по поводу РМЖ. В 9 случаях (11,1%) для достижения наилучшего эстетического результата липофилинг был выполнен повторно, а однократное проведение понадобилось в 72 случаях (88,9%). В 50 (61,7%) случаях липофилинг был выполнен аппаратным методом, а в 31 (38,3%) – шприцевым.

На момент исследования пациентки были без признаков местного рецидива и прогрессирования основного заболевания по данным комплексного обследования. Возраст пациенток колебался от 20 до 61 лет, в среднем составив $42,61 \pm 9,37$ лет.

Для оценки и контроля состояния реципиентной зоны до и после липофилинга был применен ультразвуковой метод исследования (УЗИ). Для достоверной оценки исходного состояния реципиентной зоны необходимо определение отсутствия или наличия толщины подкожного слоя и кожи для дальнейшего ориентирования и измерения подкожно-жировой клетчатки уже после выполненного липофилинга (рис. 1). Толщина кожи и подкожного

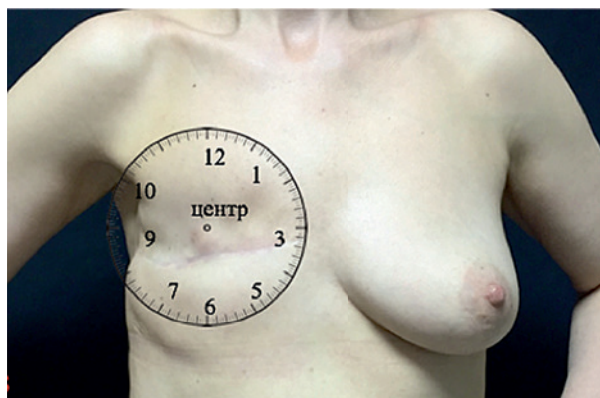


Рис. 1. Девять стандартных точек на грудной стенке для измерения толщины подкожно-жировой клетчатки.

Fig. 1. Nine standard points on the chest wall to measure the thickness of subcutaneous fat.

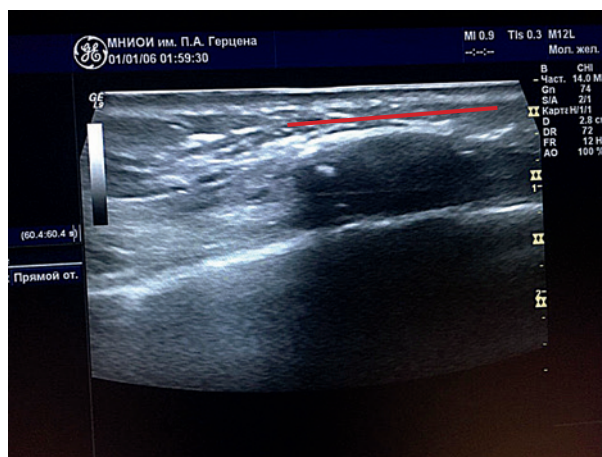


Рис. 2. Вид реципиентной зоны с дефицитом жировой ткани до липофилинга. Красной линией отмечена область между кожей и большой грудной мышцей, где подкожно-жировая клетчатка отсутствует.

Fig. 2. Type of the recipient zone with deficiency of adipose tissue before lipofilling. The red line marks the area between the skin and the large pectoral muscle, where there is no subcutaneous fatty tissue.

слоя измеряется в миллиметрах. Далее, на 1-е сутки после выполненного липофилинга, необходимо измерение толщины подкожного слоя в реципиентной зоне, которая сравнивается с исходными данными, полученными на дооперационном этапе. Измерения выполняются на УЗ-аппарате в девяти стандартных точках согласно часовому циферблату (рис. 2). Подобное исследование повторяется через 2 нед, 1, 2, 3 и 4 мес после липофилинга. Значимыми для дальнейшей оценки являются исходные данные, данные на 1-е сутки (рис. 3) и через 4 мес после липофилинга. В процессе измерений оцениваются не только количественные, но и качественные показатели трансплантированного аутожира (на предмет возникновения липогранулем).

Описание методики выполнения липосакции и подготовки аутожирового трансплантата, примененных в работе

В нашей работе липосакция выполнялась двумя методиками: шприцевым и аппаратным методами. Для каждой пациентки выбор метода определялся исходя из каждого случая индивидуально.

Аппаратная липосакция была выполнена аппаратом Body Jet (Германия) под общим наркозом или местной анестезией. В основе метода лежит удаление жировой ткани из донорской зоны с помощью пульсирующей струи жидкости. Водный раствор (раствор Кляйна), в состав которого входит Sol. NaCl 0,9% 1000 мл + Lidocainum 2% + Adrenaline 2,0, который воздействует на донорскую зону под разными углами и с разной частотой. Липосакция и липофилинг осуществлялись специальными канюлями.



Рис. 3. Вид реципиентной зоны на 1-е сутки после липофилинга. Красной стрелкой отмечена область между кожей и большой грудной мышцей с подкожно-жировой клетчаткой.

Fig. 3. The type of the recipient zone on the 1st day after lipofilling. The red arrow marks the area between the skin and the large pectoral muscle with subcutaneous fat.

В исследовании аппаратный водоструйный метод был применен в 50 случаях (61,7%) из 81.

Шприцевой метод (традиционный) липосакции выполнялся шприцами BRAUN 50 мл. Для липосакции также применялся раствор Кляйна, манипуляция осуществлялась как под общим наркозом, так и под местной анестезией. Забор и введение жировой ткани также осуществлялись специальными канюлями. Аутожировой трансплантат подготавливался для введения в реципиентную зону методом отстаивания в липоколлекторе (рис. 4) и шприцах (рис. 5). На рис. 6 представлен вид готового для введения аутожирового трансплантата.

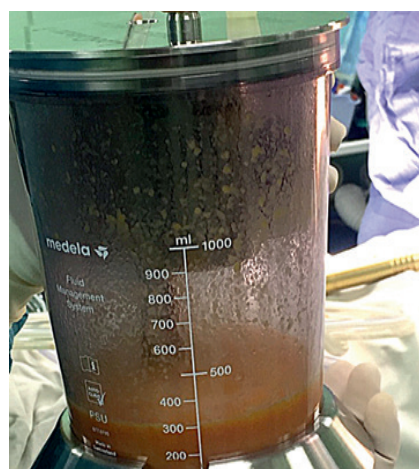


Рис. 4. Жировой раствор в липоколлекторе после липосакции.

Fig. 4. Fat solution in the liposculptor after liposuction.

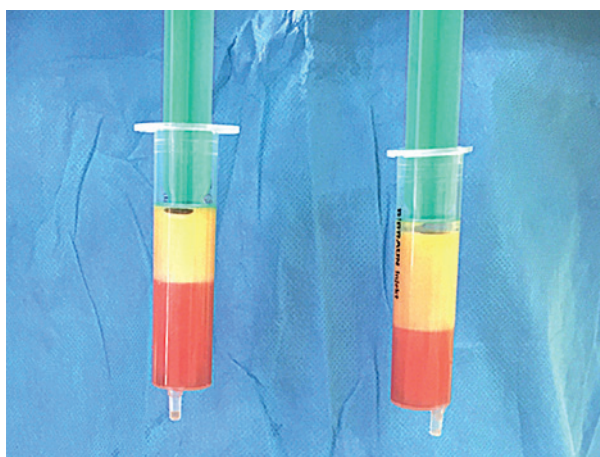


Fig. 5. Auto-fat transplant after decantation in syringes.



Fig. 6. Type of ready-made auto-fat for lipofilling the transplant after decantation in syringes.

Средний показатель лизированного аутожирового трансплантата через 4 мес после выполненного



Fig. 7. Distribution of patients by the stages of lipofilling.

При хорошем результате средняя приживаемость аутожирового трансплантата составила 87,57%

Таблица. Средняя приживаемость аутожира через 4 мес
Table. Average survival rate of autofat after 4 months

Точка	Начальная толщина (n = 81), мм	Первые сутки (n = 81), мм	Результат через 4 мес (n = 77), мм	Дельта	% лизированного	% приживаемости
12 ч	3,31 ± 0,44	9,6 ± 0,55	7,06 ± 0,49	2,54	26,5	73,5
1 ч	3,5 ± 0,43	9,86 ± 0,64	7,14 ± 0,44	2,72	27,6	72,4
3 ч	3,88 ± 0,7	10,64 ± 0,8	8,1 ± 0,76	2,54	23,9	76,1
5 ч	3,32 ± 0,4	8,5 ± 0,71	6,92 ± 0,53	1,58	18,6	81,4
6 ч	3,54 ± 0,43	8,84 ± 0,7	6,95 ± 0,57	1,89	21,4	78,6
7 ч	4,32 ± 0,58	9,18 ± 0,73	7,38 ± 0,68	1,8	19,6	80,4
9 ч	3,19 ± 0,48	10,05 ± 0,74	7,36 ± 0,66	2,69	26,8	73,2
10 ч	3,78 ± 0,59	10,35 ± 0,83	7,82 ± 0,75	2,53	24,4	75,6
Центр	3,99 ± 0,96	11,83 ± 0,93	9,12 ± 0,96	2,71	22,9	77,1
Среднее значение					23,50	76,50

(минимальная приживаемость равна 83,56%, максимальная – 93,09%) ($p < 0,0001$).

При неудовлетворительном результате средняя приживаемость аутожирового трансплантата составила 61,67% (минимальная – 54,43%, максимальная – 66,84%) ($p < 0,0001$).

Нами также были оценены осложнения после липофилинга, к которым отнесли возникновение пальпируемых липогранулем и инфекционные осложнения.

Пальпируемые липогранулемы выявлены в 10 случаях (12,3%), инфекционные осложнения в – 2 случаях (2,5%). В 69 случаях (85,2%) явных осложнений выявлено не было.

Полностью завершили реконструкцию молочной железы при отсроченных реконструкциях 15 (25%) пациенток из 60. Симметрия молочных желез достигнута у 55 пациенток (91,6%) при отсроченных и одномоментных реконструкциях. От необходимых повторных процедур липофилинга отказались 4 пациентки (6,6%).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Злокачественные опухоли молочных желез являются одной из причин инвалидизации, обусловленной отсутствием молочной железы или наличием операционных дефектов. После комбинированного/комплексного лечения по поводу рака молочной железы в настоящее время все чаще говорят не только о количестве прожитых лет без прогрессирования и рецидивирования основного заболевания, но и о качестве жизни. В большинстве случаев от характера выполненной операции зависит дальнейшее социально-активное поведение пациентки.

Важным этапом ранней реабилитации пациенток является уже хирургическая реабилитация, к которой мы относим липофилинг при подготовке к отсроченной реконструкции молочной железы,

в процессе реконструкции и на завершающих ее этапах. Полученные нами данные о приживаемости аутожирового трансплантата дают возможность хирургам, планирующим отсроченную реконструкцию молочной железы, заранее предполагать о результате реконструкции. Средняя приживаемость аутожирового трансплантата по результатам УЗИ по расчетным данным через 4 мес после выполненного липофилинга составила 76,50% ($p < 0,00001$). При этом максимальный показатель приживаемости составил 81,4%, а минимальный – 72,4%. Контроль за сохраненным объемом аутожирового трансплантата в реципиентной зоне возможно осуществлять с помощью УЗ-метода, что является экономически выгодным и простым в выполнении самой процедуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В реконструктивной маммопластике липофилинг применим и как самостоятельный липофилинг для коррекции малых дефектов без применения других методов восстановления, так и комбинация липофилинга с традиционным способом реконструкции «экспандер + имплантат». Аутожировой трансплантат можно применять в виде корригирующего липофилинга после завершающего этапа реконструкции, а также в качестве подготовительного этапа перед установкой тканевого экспандера. При корригирующем липофиллинге аутожировой трансплантат вводят с целью уменьшения определяемых при пальпации и визуализации дефектов наполнения кожного чехла, а при планировании первого этапа отсроченной реконструкции – вводится подкожно по всей поверхности послеоперационного дефекта для создания «жировой подушки» с целью профилактики возможного возникновения такого грозного осложнения, как протрузия имплантата.

Список литературы

1. Зикийраходжаев А.Д., Волченко А.А., Ермощенко М.В., Сухотко А.С. Алгоритм выбора реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы. Поволжский онкологический вестник. 2015;3:38-44.
2. Кочнева И.С. Эволюция липофиллинга. От восстановления объема мягких тканей к регенеративной медицине. Доступно по: <http://www.abriel.ru>
3. Juhl AA, Christensen S, Zachariae R, Damsgaard TE. Unilateral breast reconstruction after mastectomy – patient satisfaction, aesthetic outcome and quality of life. *Acta Oncol.* 2017 Feb;56(2):225-231. DOI: 10.1080/0284186X.2016.1266087.
4. Bayti T, Panouilleres M, Tropet Y, Bonnetain F, Pauchot J. Fat grafting in breast reconstruction. Retrospective study of satisfaction and quality of life about 68 patients. *Ann Chir Plast Esthet.* 2016 Jun;61(3):190-9. DOI: 10.1016/j.anplas.2015.09.004.
5. Delay E, Garson S, Tousson G, Sinna R. Fat injection to the breast: Technique, results, and indications based on 880 procedures over 10 years. *Aesthet Surg J.* 2009 Sep-Oct;29(5):360-76. DOI: 10.1016/j.asj.2009.08.010.
6. Girard AC, Mirbeau S, Gence L, Hivernaud V, Delarue P, Hurlard O, et al. Effect of Washes and Centrifugation on the Efficacy of Lipofilling With or Without Local Anesthetic. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2015 Aug 27;3(8):e496. DOI: 10.1097/GOX.0000000000000465

References

1. Zikiryakhodzhayev AD, Volchenko AA, Ermoshchenkova MV, Sukhotko AS. Selection for reconstruction onco-plastic surgery in patients with breast cancer. *Oncology Bulletin of the Volga Region.* 2015;3:38-44. (In Russian).
2. Kochneva IS. Evolution of lipofilling. From soft tissue volume restoration to regenerative medicine. Available at: <http://www.abriel.ru> (In Russian).
3. Juhl AA, Christensen S, Zachariae R, Damsgaard TE. Unilateral breast reconstruction after mastectomy – patient satisfaction, aesthetic outcome and quality of life. *Acta Oncol.* 2017 Feb;56(2):225-231. DOI: 10.1080/0284186X.2016.1266087.
4. Bayti T, Panouilleres M, Tropet Y, Bonnetain F, Pauchot J. Fat grafting in breast reconstruction. Retrospective study of satisfaction and quality of life about 68 patients. *Ann Chir Plast Esthet.* 2016 Jun;61(3):190-9. DOI: 10.1016/j.anplas.2015.09.004.
5. Delay E, Garson S, Tousson G, Sinna R. Fat injection to the breast: Technique, results, and indications based on 880 procedures over 10 years. *Aesthet Surg J.* 2009 Sep-Oct;29(5):360-76. DOI: 10.1016/j.asj.2009.08.010.
6. Girard AC, Mirbeau S, Gence L, Hivernaud V, Delarue P, Hurlard O, et al. Effect of Washes and Centrifugation on the Efficacy of Lipofilling With or Without Local Anesthetic. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2015 Aug 27;3(8):e496. DOI: 10.1097/GOX.0000000000000465

7. Taek Kim. Liposuction – Then and Now. Available at: <http://www.triblocal.com>
8. Rigotti G, Marchi A, Galie M, Baroni G, Bnati D, Krampera M, et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Apr 15;119(5):1409-22. DOI: 10.1097/01.prs.0000256047.47909.71
9. Khouri RK, Rigotti G, Khouri RK Jr, Cardoso E, Marchi A, Rotemberg SC, et al. Tissue-Engineered Breast Reconstruction with Brava-Assisted Fat Grafting: A 7-Year,488-Patient, Multicenter Experience. *Plast Reconstr Surg.* 2015 Mar;135(3):643-58. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001039.
10. Coleman SR. Structural fat Grafting: More than Permanent Filler. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Sep;118(3 Suppl):108S-120S. DOI: 10.1097/01.prs.0000234610.81672.e7
11. Coleman SR. Structural Fat Grafting. St. Louis, Quality Medical Publishing, 2005.
12. Claro F Jr, Morari J, Moreira LR, Sarian LO, Pinto GA, Velloso LA, Pinto-Neto AM. Unmanipulated native fat exposed to high-energy diet, but not autologous grafted fat by itself, may lead to overexpression of Ki67 and PAI-1. *Springerplus.* 2015 Jun 19;4:279. DOI: 10.1186/s40064-015-1061-0
13. Chirappapha P, Rietjens M, De Lorenzi F, Andrea M, Hamza A, Petit J-Y, et al. Evaluation of Lipofilling Safety in Elderly Patients with Breast Cancer. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2015 Aug 10;3(7):e441. DOI: 10.1097/GOX.0000000000000411

7. Taek Kim. Liposuction – Then and Now. Available at: <http://www.triblocal.com>
8. Rigotti G, Marchi A, Galie M, Baroni G, Bnati D, Krampera M, et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Apr 15;119(5):1409-22. DOI: 10.1097/01.prs.0000256047.47909.71
9. Khouri RK, Rigotti G, Khouri RK Jr, Cardoso E, Marchi A, Rotemberg SC, et al. Tissue-Engineered Breast Reconstruction with Brava-Assisted Fat Grafting: A 7-Year,488-Patient, Multicenter Experience. *Plast Reconstr Surg.* 2015 Mar;135(3):643-58. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001039.
10. Coleman SR. Structural fat Grafting: More than Permanent Filler. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Sep;118(3 Suppl):108S-120S. DOI: 10.1097/01.prs.0000234610.81672.e7
11. Coleman SR. Structural Fat Grafting. St. Louis, Quality Medical Publishing, 2005.
12. Claro F Jr, Morari J, Moreira LR, Sarian LO, Pinto GA, Velloso LA, Pinto-Neto AM. Unmanipulated native fat exposed to high-energy diet, but not autologous grafted fat by itself, may lead to overexpression of Ki67 and PAI-1. *Springerplus.* 2015 Jun 19;4:279. DOI: 10.1186/s40064-015-1061-0
13. Chirappapha P, Rietjens M, De Lorenzi F, Andrea M, Hamza A, Petit J-Y, et al. Evaluation of Lipofilling Safety in Elderly Patients with Breast Cancer. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2015 Aug 10;3(7):e441. DOI: 10.1097/GOX.0000000000000411

Информация об авторах:

Зикиряходжаев Азиз Дильшодович, д.м.н., профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики РУДН, руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ORCID <http://orcid.org/0000-0001-7141-2502>

Калинина–Масри Алёна Анатольевна, аспирант отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8265-1848>

Ротобельская Лидия Евгеньевна, научный сотрудник лаборатории медицинской кибернетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Сухотко Анна Сергеевна, к.м.н., младший научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2337-5919>

Усов Фёдор Николаевич, к.м.н., младший научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ратушная Виктория Валерьевна, к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5025-3378>

Евтягина Наталия Владимировна, клинический ординатор отделения ультразвуковой диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8177-3192>

Information about authors:

Aziz D. Zikiryakhodzhayev, MD, PhD, DSc, professor of the department of oncology and radiology, Peoples Friendship University of Russia, head of the department of oncology and reconstructive surgery of the mammary gland and skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7141-2502>

Alyona A. Kalinina–Masri, postgraduate of the department of oncology and reconstructive surgery of the mammary gland and skin, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8265-1848>

Lidia E. Rotobelskaya, researcher, laboratory of medical cybernetics, N.N.Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Health Ministry of Russia

Anna S. Sukhotko, MD, PhD, junior researcher of the department of oncology and reconstructive surgery of the mammary gland and skin, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2337-5919>

Fedor N. Usov, MD, PhD, junior researcher of the department of oncology and reconstructive surgery of the mammary gland and skin, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Viktoria V. Ratushnaya, MD, PhD, researcher of the department of oncology and reconstructive surgery of the mammary gland and skin, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5025-3378>

Nataliya V. Evtyagina, clinical resident of ultrasound department, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8177-3192>



АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ДИАГНОСТИКА МЕЛАНОМЫ КОЖИ НА ОСНОВЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ИСКУССТВЕННОЙ СВЕРТОЧНОЙ НЕЙРОННОЙ СЕТИ

Д.А.Гаврилов¹, Э.И.Закиров¹, Е.В.Гамеева², В.Ю.Семенов³, О.Ю.Александрова⁴

1. ФГАУ ВО «Московский физико-технический институт» (МФТИ), 141701, Российская Федерация, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9
2. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
3. Институт коронарной и сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119049, Российская Федерация, г. Москва, Ленинский проспект, д. 8, корп. 7
4. ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского», 129110, Российская Федерация, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

Резюме

В последние 10 лет произошла революция в области компьютерного анализа изображений и распознавания образов. Современные алгоритмы компьютерного зрения сравнялись и даже в некоторых задачах превосходили возможности человека. Данный рывок во многом обязан появлению и развитию технологии глубоких сверточных нейросетей.

Последние наработки в области обработки изображений и машинного обучения открывают перспективу создания систем на основе искусственных нейронных сверточных сетей, превосходящих человека в задачах классификации изображений, в частности, при решении задач анализа различных медицинских изображений. Среди наиболее перспективных применений: автоматизированное распознавание и классификация кожных заболеваний, обнаружение патологий на рентгеновских, КТ, МРТ, УЗИ-изображениях. В предлагаемом проекте сфокусируем свое внимание на диагностике заболеваний кожи человека.

В настоящий момент меланома является одним из самых опасных видов злокачественных новообразований кожи с большим количеством смертельных исходов из-за быстрого метастазирования, с трудом поддается лечению. Развитие технологий компьютерного зрения позволило разработать системы технического зрения, позволяющие осуществлять детектирование и классификацию кожных заболеваний с качеством, сопоставимым и в ряде случаев превышающим значения, достигаемые человеком.

В данной работе авторы предлагают алгоритм для первичной диагностики меланомы кожи на основе глубоких нейронных сетей, достигающий точности определения меланомы в 91% на дерматоскопических изображениях. В настоящий момент алгоритм реализован программно и используется в тестовой версии онлайн-системы детектирования и классификации кожных заболеваний, доступной по адресу skincheckup.online.

Благодаря данной разработке открывается перспектива значительного увеличения доли населения, подвергающегося профилактическому осмотру на предмет наличия кожных заболеваний. Наравне с этим, дополнительный источник информации для профильных специалистов также может сыграть роль в постановке верного диагноза.

Ключевые слова:

автоматизированная классификация кожных заболеваний, нейросеть, системы технического зрения, нейронная сеть глубокого обучения

Оформление ссылки для цитирования статьи

Гаврилов Д.А., Закиров Э.И., Гамеева Е.В., Семенов В.Ю., Александрова О.Ю. Автоматизированная диагностика меланомы кожи на основе математической модели искусственной сверточной нейронной сети. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(3): 110-116. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-11

Для корреспонденции

Гаврилов Дмитрий Александрович, канд. техн. наук, доцент кафедры радиоэлектроники и прикладной информатики, руководитель лаборатории цифровых систем специального назначения ФГАУ ВО «Московский физико-технический институт» (МФТИ)
Адрес: 141701, Российская Федерация, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9
E-mail: gavrilov.da@mipt.ru

Информация о финансировании. Исследование проводится на собственные средства кафедры радиоэлектроники и прикладной информатики МФТИ, полученные в качестве прибыли в результате успешного выполнения договоров НИР и ОКР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 19.04.2018 г., принята к печати 31.08.2018 г.

AUTOMATED SKIN MELANOMA DIAGNOSTICS BASED ON MATHEMATICAL MODEL OF ARTIFICIAL CONVOLUTIONAL NEURAL NETWORK

D.A.Gavrilov¹, E.I.Zakirov¹, E.V.Gameeva², V.Yu.Semenov³, O.Yu.Aleksandrova⁴

1. Moscow Institute of Physics and Technology (MIPT), 9 Institutskiy per., Dolgoprudny, Moscow Region 141701, Russian Federation
2. 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
3. Institute for Coronary and Vascular Surgery, A.N.Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8/7 Leninskiy Ave., Moscow 119049, Russian Federation
4. M.Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2, build. 1 Shchepkina str., Moscow 129110, Russian Federation

Abstract

In the last 10 years there has been a revolution in the field of computer image analysis and pattern recognition. Modern algorithms of computer vision equaled and even in some problems surpassed human capabilities. This jerk is largely due to the emergence and development of the technology of deep convolutional neural networks.

Recent developments in the field of image processing and machine learning open up the prospect of creating systems based on artificial neural convolutional networks, superior to humans in problems of image classification, in particular, in solving problems of analysis of various medical images. Among the most promising applications: automated recognition and classification of skin diseases, detection of pathologies on X-ray, CT, MRI, ultrasound imaging. In the proposed project, we will focus our attention on the diagnosis of human skin diseases.

At the moment, melanoma is one of the most dangerous types of malignant tumors of the skin with a lot of deaths due to rapid metastasis, which is difficult to treat. The development of computer vision technology has allowed the development of technical vision systems that allow detection and classification of skin diseases with a quality that is comparable and in some cases exceeds the values attained by man.

In this paper, the authors propose an algorithm for the primary diagnosis of skin melanoma based on deep neural networks, achieving an accuracy of 91% for melanoma in dermatoscopic images. At the moment, the algorithm is implemented programmatically and is used in the test version of the online system for detecting and classifying skin diseases, available at skincheckup.online.

Thanks to this development, the prospect of a significant increase in the proportion of people subjected to preventive examination for the presence of skin diseases opens up. Along with this, an additional source of information for specialized professionals can also play a role in setting the right diagnosis.

Keywords:

automated classification of skin diseases, neural network, vision systems, deep learning neural network

For citation

Gavrilov D.A., Zakirov E.I., Gameeva E.V., Semenov V.Yu., Alexandrova O.Yu. Automated skin melanoma diagnostics based on mathematical model of artificial convolutional neural network. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(3): 110-116. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-11

For correspondence

Dmitry A. Gavrilov, PhD, associate professor of radioelectronics and applied Informatics, head of the laboratory of digital systems for special purposes, Moscow Institute of Physics and Technology (MIPT)
Address: 9 Institutskiy per., Dolgoprudny, Moscow Region, 141701, Russian Federation
E-mail: gavrilov.da@mipt.ru

Information about funding. The research is carried out at the own expense of the department of radio electronics and applied Informatics of MIPT, received as a profit as a result of the successful implementation of contracts for the research studies and development work.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 19.04.2018, accepted for publication 31.08.2018

Меланома считается одним из самых опасных кожных заболеваний, вызывающим наибольшее количество смертей. Заболеваемость меланомой составляет от 1 до 4% всех онкологических диагнозов [1]. Только за 2014 г. в мире было диагностировано 232 000 новых случаев [2], и эта цифра постоянно растет, удваиваясь каждые 20 лет. В то же время, не смотря на высокий уровень смертности, обнаружение меланомы на ранней стадии позволяет с большой вероятностью полностью излечиться от болезни.

В настоящий момент в большинстве медицинских учреждений первичная диагностика меланомы проводится специалистами по макроскопическим и дерматоскопическим фотографиям, которые представляют из себя сильно увеличенные и равномерно подсвеченные изображения участка кожи [3].

На сегодняшний день наиболее используемым симптомокомплексом для диагностики меланомы является ABCDE-тест [4], отслеживающий такие параметры, как асимметричность, ровность границ, цвет образования, его диаметр и изменчивость во времени (рис. 1). Также существуют другие особенности, позволяющие по одному лишь изображению отличить злокачественные образования от доброкачественных.

Идея использования компьютерного зрения для задачи определения рака кожи возникла давно, но долгие годы результаты были недостаточно точны для применения на практике. Примерами могут служить системы для оценки составляющих ABCDE-тестирования [5], достигающие 70% точности. Только недавно развитие технологий в области обработки

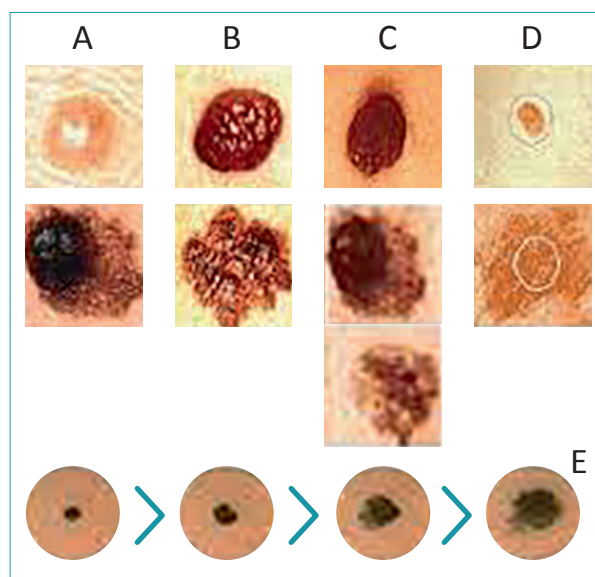


Рис. 1. Критерии ABCDE-анализа.

Fig. 1. Criteria of ABCDE-analysis.

изображений и машинного обучения позволило создать системы на основе искусственных нейронных сверточных сетей, превосходящие человека в задачах классификации объектов (рис. 2).

Кафедра радиоэлектроники и прикладной информатики МФТИ предлагает решение проблемы ранней диагностики меланомы на основе искусственных глубоких сверточных нейронных сетей, различающее родинки и меланомы с высокой точностью без необходимости проводить дорогостоящую биопсию при отсутствии явных подозрений на заболевание.

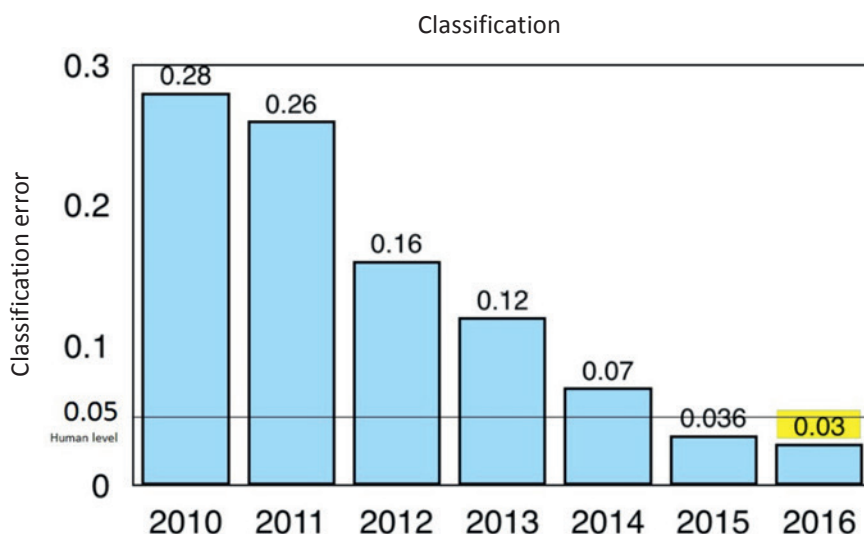


Рис. 2. Динамика улучшения качества классификации изображений благодаря применению технологий машинного обучения.

Fig. 2. Dynamics of improving the quality of image classification through the use of machine learning technologies.

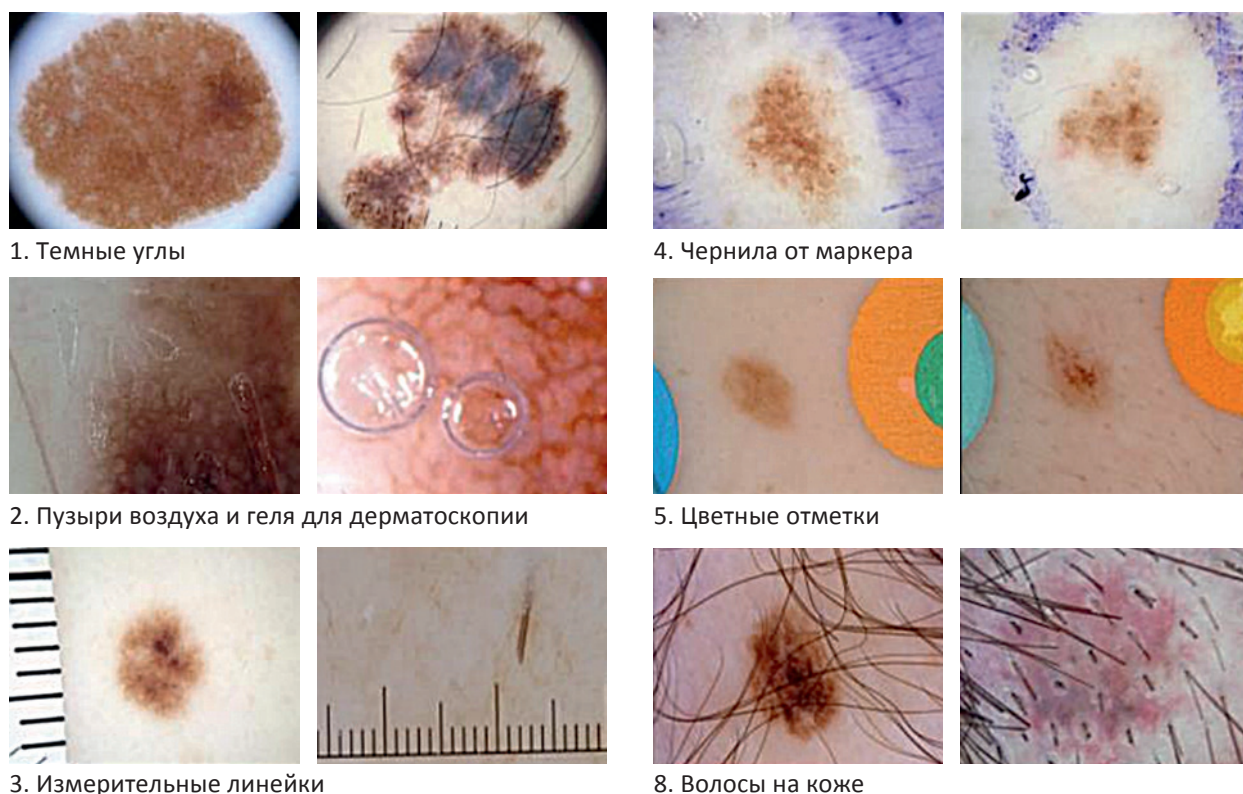


Рис. 3. Примеры помех на изображениях.

Fig.3. Examples of interference in images.

Основная проблема построения таких систем заключается в том, что на данный момент существует слишком мало доступных для использования наборов дерматоскопических изображений, которые можно использовать для обучения и настройки моделей. Самые крупные наборы собраны при участии International Skin Imaging Collaboration (ISIC) [6].

К тому же существующие в открытом доступе данные зачастую невысокого качества, частично зашумлены и содержат помехи, показанные на рисунке 3. Создание устойчивых к подобным проблемам

алгоритмов при ограниченной выборке и является наиболее сложной задачей, которую коллективу удалось решить [8].

Вместо обучения системы классификации кожных заболеваний «с нуля», был использован подход, известный как transfer learning. Нейронная сеть с архитектурой Inception. v.3 (рис. 4), обученная на распознавание миллионов различных изображений с портала ImageNet, была особым образом дополнена 10 000 фотографий кожных образований для отличия доброкачественных опухолей от злокачественных.

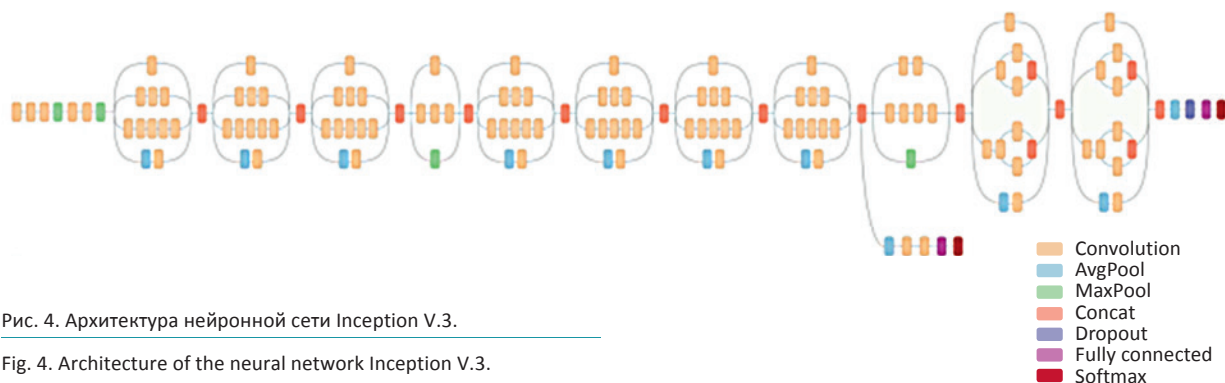


Рис. 4. Архитектура нейронной сети Inception V.3.

Fig. 4. Architecture of the neural network Inception V.3.

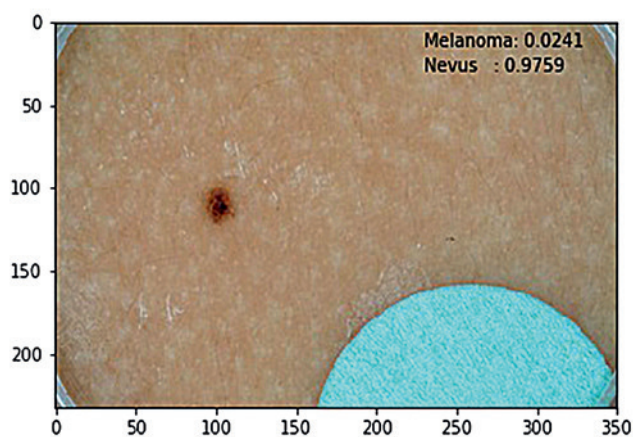


Рис. 5. Пример правильной диагностики невуса.

Fig. 5. An example of the correct diagnosis of a nevus.

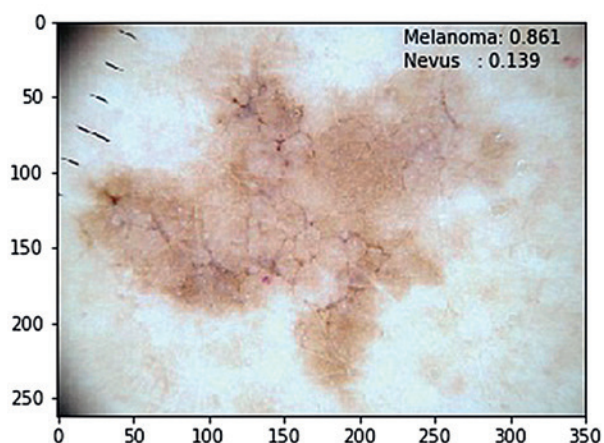


Рис. 6. Пример правильной диагностики меланомы.

Fig. 6. An example of the correct diagnosis of melanoma.

Существующая модель работала с изображениями размером 300×300 пикселей, что гораздо меньше размера типичных дерматологических снимков. Поскольку для правильной классификации заболеваний крайне важны мелкие детали, неразличимые при таком разрешении, в модель было добавлено несколько новых слоев, позволяющих работать с изображениями гораздо большего разрешения.

Полученная модель может работать на дерматоскопических изображениях размером от 500×500 пикселей и достигать при этом точности распознавания меланомы более 91%, что сравнимо с точностью детектирования меланомы, в среднем обеспечиваемой человеком (рис. 5, 6).

В настоящий момент созданная на основе алгоритма система способна также детектировать доброкачественное образование – себорейный кератоз

по дерматологической фотографии с точностью более 90%.

Данный алгоритм может с уверенностью отличить меланому от себорейного кератоза и меланому от доброкачественного невуса, несмотря на то, что это вызывает сложности даже у специалистов в данной области (рис. 7).

В настоящий момент создана система автоматического детектирования и классификации кожных образований, доступная по адресу skincheckup.online [9]. Пользователь может самостоятельно сделать фото кожного образования и направить его на анализ. Фото в обезличенном виде попадает в центр обработки информации, где за несколько секунд производится его анализ. Предварительные результаты поступают на мобильное устройство пользователя.

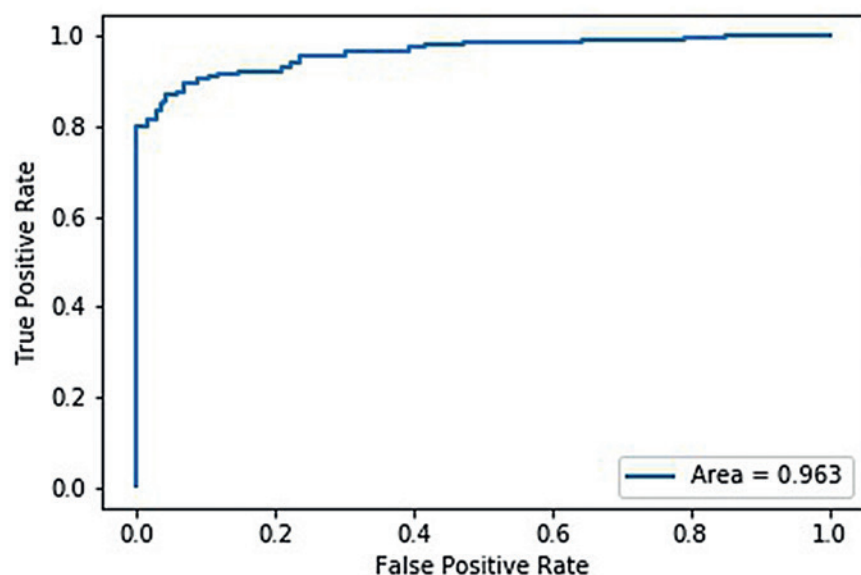


Рис. 7. График AUC-ROC разработанного алгоритма.

Fig. 7. Graph AUC-ROC developed algorithm.

В перспективе планируется выпуск мобильного приложения, где наравне с предварительным анализом будет заложен функционал предоставления пользователю списка ближайших клиник и возможности записи на прием непосредственно из приложения. Планируется привлечь к сотрудничеству клиники, которые согласятся участвовать в тестировании системы и предоставлении обучающих выборок.

После визита к врачу, проведения окончательного анализа, включающего точные инвазивные методики, клиники в автоматическом режиме будут передавать диагноз, поставленный врачом-экспертом, в защищенное хранилище обучающей выборки, тем самым повышая качество последующей работы системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наработки коллектива в области обработки изображений и машинного обучения позволяют создавать системы на основе искусственных нейронных сверточных сетей, превосходящие человека в задачах классификации объектов, в том числе в случае диагностики новообразований кожи. Накапливая под присмотром квалифицированных специалистов опыт диагностики, система сможет анализировать фотографию кожного образования за несколь-

ко секунд и давать ответ с высокой точностью.

Использование интеллектуальных систем такого типа для диагностики кожных заболеваний окажет существенную поддержку в постановке диагноза как дерматологам, так и врачам общей практики.

Кроме того, с внедрением таких диагностических систем станет возможным применение экспертных систем поддержки принятия решений, а также средств удаленного консультирования, так называемой телемедицины.

Созданная онлайн-версия системы позволит миллионам пациентов выполнить первичную диагностику самостоятельно, просто загрузив фотографию родинки с мобильного телефона.

В настоящий момент не существует аналогичной системы детектирования кожных заболеваний, доступной публично. Однако многие компании работают над аналогичными системами в разных областях, что прослеживается из докладов на тематических конференциях, форумах и конгрессах.

Интерес к собственному здоровью, с одной стороны, и отсутствие надобности тратить время на посещение врача – с другой, а также освещение технологии в официальной прессе смогут существенно повысить качество диагностики кожных заболеваний среди широких масс населения.

Список литературы

1. Фрадкин С.З., Залуцкий И.В. Меланома кожи. Минск: Беларусь, 2000, 221 с.
2. World Health Organization. 2014. pp. Chapter 5.14. Доступно по: <https://inovelthng.files.wordpress.com/2016/11/world-cancer-report.pdf>
3. Binder M, Schwarz M, Winkler A, Steiner A, Kaider A, Wolff K, Pehamberger H. "Epiluminescence microscopy. A useful tool for the diagnosis of pigmented skin lesions for formally trained dermatologists. Arch Dermatol. 1995 Mar;131(3):286-91.
4. American Melanoma Foundation. Доступно по: <https://www.myamf.org/melanoma-prevention/#ABCDE's%20of%20Melanoma>
5. Shivangi J, Vandana J, Nitin P. Computer Aided Melanoma Skin Cancer Detection Using Image Processing. Procedia Computer

- Science. 2015;48:735-40. DOI: 10.1016/j.procs.2015.04.209
6. ISIC, "ISIC Archive: The International Skin Imaging Collaboration: Melanoma Project," ISIC, 5 Jan 2016. [Online]. Available: <https://isic-archive.com/#>. [Accessed 20 Jan 2016].
7. An Overview of Melanoma Detection in Dermoscopy Images Using Image Processing and Machine Learning. Доступно по: https://www.researchgate.net/publication/299612436_An_Overview_of_Melanoma_Detection_in_Dermoscopy_Images_Using_Image_Processing_and_Machine_Learning
8. Gavrilov DA. Artificial intelligence-AI image recognition for healthcare. 16 AMWC. Monaco, 2018. P. 84-85.
9. Gavrilov DA. Artificial Intelligence based skin lesions photo recognition. AMEC LIVE and VISAGE Joint Meeting. Monaco, 2017.

References

1. Fradkin CZ, Zalutskii IV. Melanoma kozhi. Minsk: Belarus, 2000, 221 p. (In Russian).
2. World Health Organization. 2014. pp. Chapter 5.14. Available at: <https://inovelthng.files.wordpress.com/2016/11/world-cancer-report.pdf>
3. Binder M, Schwarz M, Winkler A, Steiner A, Kaider A, Wolff K,

- Pehamberger H. "Epiluminescence microscopy. A useful tool for the diagnosis of pigmented skin lesions for formally trained dermatologists. Arch Dermatol. 1995 Mar;131(3):286-91.
4. American Melanoma Foundation. Available at: <https://www.myamf.org/melanoma-prevention/#ABCDE's%20of%20Melanoma>

5. Shivangi J, Vandana J, Nitin P. Computer Aided Melanoma Skin Cancer Detection Using Image Processing. *Procedia Computer Science*. 2015;48:735-40. DOI: 10.1016/j.procs.2015.04.209
6. ISIC, "ISIC Archive: The International Skin Imaging Collaboration: Melanoma Project," ISIC, 5 Jan 2016. [Online]. Available: <https://isic-archive.com/#>. [Accessed 20 Jan 2016].
7. An Overview of Melanoma Detection in Dermoscopy Images Using Image Processing and Machine Learning. Доступно по: https://www.researchgate.net/publication/299612436_An_Overview_of_Melanoma_Detection_in_Dermoscopy_Images_Using_Image_Processing_and_Machine_Learning
8. Gavrilov DA. Artificial intelligence-AI image recognition for helthcare. 16 AMWC. Monaco, 2018. P. 84-85.
9. Gavrilov DA. Artificial Intelligence based skin lesions photo recognition. AMEC LIVE and VISAGE Joint Meeting. Monaco, 2017.

Информация об авторах:

Гаврилов Дмитрий Александрович, канд. техн. наук, доцент кафедры радиоэлектроники и прикладной информатики, руководитель лаборатории цифровых систем специального назначения ФГАУ ВО «Московский физико-технический институт» (МФТИ)

Закиров Эмиль Ильдарович, студент, стажер лаборатории цифровых систем специального назначения ФГАУ ВО «Московский физико-технический институт» (МФТИ)

Гамеева Елена Владимировна, к.м.н., заместитель директора по лечебной работе Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Семенов Владимир Юрьевич, д.м.н., профессор, главный врач Института коронарной и сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Александрова Оксана Юрьевна, д.м.н., профессор, заместитель директора по учебной работе ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского»

Information about authors:

Dmitry A. Gavrilov, PhD, associate professor of radioelectronics and applied Informatics, head of the laboratory of digital systems for special purposes, Moscow Institute of Physics and Technology (MIPT)

Emil I. Zakirov, student, intern of the laboratory of digital systems for special purposes, Moscow Institute of Physics and Technology (MIPT)

Elena V. Gameeva, MD, PhD, deputy director for medical work, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Vladimir Yu. Semenov, MD, PhD, DSc, professor, chief physician, Institute for Coronary and Vascular Surgery, A.N.Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation

Oksana Yu. Alexandrova, MD, PhD, DSc, professor, deputy director for academic affairs, M.Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute



ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС У СОМАТИЧЕСКИ ОТЯГОЩЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ ОНКОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Ю.Д.Удалов¹, А.В.Гордиенко², А.С.Самойлов¹, М.В.Забелин¹, С.А.Бахарев¹

1. ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И.Бурназяна» ФМБА России (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России), 123098, Российская Федерация, г. Москва, ул. Живописная, д. 46

2. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова», 194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Плановые хирургические вмешательства составляют более половины среди всех операций в Российской Федерации, из них более 20–30% выполняется по поводу онкологических заболеваний. Характерным является увеличение количества оперированных больных старших возрастных групп с тяжелой сопутствующей патологией и высоким процентом послеоперационных осложнений, в том числе вследствие психоэмоциональной патологии, которую можно исключить или скорректировать на предоперационном этапе.

Цель исследования. Оценка влияния психоэмоционального состояния соматически отягощенных пациентов онкохирургического профиля на летальность и выявление возможности коррекции психоэмоционального состояния на предоперационном этапе.

Пациенты и методы. В период с 2006 по 2016 гг. в отделениях терапии и онкологии ГБУЗ ГКБ №40 Департамента здравоохранения города Москвы, а также ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России проведен анализ лечения 958 соматически отягощенных пациентов с различной онкопатологией, которым в плановом порядке было выполнено оперативное вмешательство. Анализ психоэмоционального состояния пациентов до и после оперативного вмешательства проводили с использованием диагностических шкал Гамильтона.

Результаты. После ретроспективной оценки определено, что практически все пациенты онкохирургического профиля испытывают различное по силе и достаточно длительное психоэмоциональное напряжение как до, так и после оперативного вмешательства. Это может нарушать кровоток в органах и тканях и приводить к различного рода осложнениям, что проявляется в виде гипоксии и ишемии, которые, в свою очередь, обосновывают развитие послеоперационного делирия и инфаркта миокарда.

Заключение. Определены четкие различия между выраженностью тревоги в группах по исходам госпитализации онкохирургического пациента и тенденция наличия взаимосвязи между уровнем тревожного состояния и осложнениями, развившимися в раннем послеоперационном периоде у соматически отягощенных пациентов. Пациентам онкохирургического профиля в обязательном порядке показана психофармакотерапия в пред- и послеоперационном периодах, в зависимости от выявленной патологии.

Ключевые слова:

психоэмоциональный стресс, снижение летальности, осложнения у пациентов онкохирургического профиля, послеоперационные осложнения

Оформление ссылки для цитирования статьи

Удалов Ю.Д., Гордиенко А.В., Самойлов А.С., Забелин М.В., Бахарев С.А. Психоэмоциональный стресс у соматически отягощенных пациентов онкохирургического профиля как один из факторов послеоперационных осложнений. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(3): 117-125. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-12

Для корреспонденции

Забелин Максим Васильевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии и радиационной медицины ИППО ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна»
Адрес: 123098, Российская Федерация, г. Москва, ул. Живописная, д. 46
E-mail: maximzabelin@mail.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9816-3614>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 28.03.2018 г., принята к печати 31.08.2018 г.

PSYCHOEMOTIONAL STRESS IN SOMATICALLY BURDENED ONCOLOGICAL SURGERY PATIENTS AS ONE OF THE FACTORS OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS

Yu.D.Udalov¹, A.V.Gordienko², A.S.Samoilov¹, M.V.Zabelin¹, S.A.Bakharev¹

1. State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC), 46 Zhivopisnaya str., Moscow 123098, Russian Federation
2. S.M.Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva str., St. Petersburg 194044, Russian Federation

Abstract

Planned surgical interventions account for more than half of all operations in the Russian Federation, of which more than 20–30% are performed for oncological diseases. Characteristic is an increase in the number of operated patients in older age groups with severe concomitant pathology and a high percentage of postoperative complications, including due to psychoemotional pathology, which can be excluded or adjusted at the preoperative stage.

Purpose. Evaluation of the influence of the psychoemotional state of the oncochirical somatically burdened patient on the lethality and revealing the possibility of correction of the psychoemotional state at the preoperative stage.

Patients and methods. In the period from 2006 to 2016 in the departments of therapy and oncology of the Regional Clinical Hospital of the City Clinical Hospital No. 40 of the Moscow City Health Department, A.I.Burnazyan The FMBA of Russia analyzed the treatment of 958 somatically burdened patients with various oncopathology who underwent operative intervention in a planned manner. An analysis of the psychoemotional state of patients before and after surgery was performed using Hamilton diagnostic scales.

Results. After a retrospective evaluation, it was determined that practically all patients of the oncosurgical profile undergo various psychoemotional strains of varying strength and duration, both before and after surgery. This can disrupt the blood flow in the organs and tissues, and lead to various complications, which manifests itself in the form of hypoxia and ischemia, which, in turn, justify the development of postoperative delirium and myocardial infarction.

Conclusions. Clear distinctions between the anxiety severity in groups on outcomes of hospitalization of the oncosurgical patient were determined, and the tendency of the relationship between the level of the anxiety state and the postoperative complications that had been ridden in the early postoperative period in somatically burdened patients was determined. Patients of the oncosurgical profile without fail are shown psychopharmacotherapy in the pre- and postoperative periods, depending on the revealed pathology.

Keywords:

psychoemotional stress, decreased mortality, complications in oncological surgery patients, postoperative complications

For citation

Udalov Yu.D., Gordienko A.V., Samoilov A.S., Zabelin M.V., Bakharev S.A. Psychoemotional stress in somatically burdened oncological surgery patients as one of the factors of postoperative complications. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(3): 117–125. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-12

For correspondence

Maxim B. Zabelin, MD, PhD, DSc, head of the department of oncology, radiology and medical physics, Institute of postgraduate professional education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)
Address: 46 Zhivopisnaya str., Moscow 123098, Russian Federation
E-mail: maximzabelin@mail.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9816-3614>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 28.03.2018, accepted for publication 31.08.2018

Плановые хирургические вмешательства составляют более половины среди всех операций в Российской Федерации, из них более 20–30% выполняется по поводу онкологических заболеваний. Характерным является увеличение количества оперированных больных старших возрастных групп с тяжелой сопутствующей патологией и высоким процентом послеоперационных осложнений [1, 2]. Операционный риск – это сумма опасностей, подстерегающих больного в результате хирургического вмешательства, и вероятность возникновения такого исхода, который явился непосредственным следствием операции, не будучи ее целью [3, 4].

Летальность после плановых оперативных вмешательств у онкологических пациентов составляет от 0,1 до 6,1% и значительно варьирует в зависимости от количества и степени выраженности сопутствующих заболеваний [5]. Некоторые авторы отмечают, что при лечении онкологических больных вопрос влияния психоэмоционального состояния пациентов, особенно пожилого возраста, является открытым для изучения. В частности, Британское гериатрическое сообщество (BGS) определяет несколько факторов, приводящих к развитию послеоперационных осложнений в виде: депрессии, деменции, невозможности выполнять повседневные нагрузки (прием пищи, одевание, туалет и т.д.), а также более тяжелых последствий в виде инсульта и незапланированных госпитализаций в последующие 3 мес [6]. В литературе это объясняется тем, что злокачественные опухоли – это одно из заболеваний, которое несет в себе мощную стрессовую нагрузку для пациента, тем самым показывая, что важна оценка психологического состояния пациента как одной из проблем в онкологической клинике – реакции пациента как личности на болезнь [7].

Термин «психосоматика» происходит от греческих слов *psyche* – дух, душа и *soma* – тело. Понятие «психосоматическая медицина» в своей истории имело различные содержание, описание и определение [8]. В настоящее время существуют специальные методики, позволяющие объективизировать оценку психоэмоционального состояния пациента. Так, в современной медицине раздел психосоматики представляют клинические, психологические, эпидемиологические и лабораторные исследования, которые освещают роль стресса в этиопатогенезе соматических заболеваний, связь патохарактерологических и поведенческих особенностей с чувствительностью или устойчивостью к определенным соматическим заболеваниям, зависимость реакции на болезнь («поведения» в болезни) от типа личностного склада [9]. К одним из таких методов оценки пациента относятся методики анализа

тревожного и депрессивного состояния, в частности шкалы Гамильтона и Шихана [8].

При этом серьезная угроза развития фатальных осложнений возникает как во время операции, так и в раннем послеоперационном периоде, что связано с различными факторами, в том числе и с наличием коморбидных сопутствующих заболеваний. Остро стоит вопрос об объективной оценке общесоматического статуса пациента и прогнозировании риска предстоящего оперативного вмешательства для разработки индивидуализированной тактики подготовки к хирургическому лечению у каждого конкретного пациента [5].

Цель исследования – оценка влияния психоэмоционального состояния соматически ослабленных пациентов онкохирургического профиля на летальность и выявление возможности коррекции психоэмоционального состояния на предоперационном этапе.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с 2006 по 2016 гг. в отделениях терапии и онкологии ГБУЗ ГКБ №40 Департамента здравоохранения города Москвы, а также ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России проведен анализ лечения 958 соматически ослабленных пациентов с различной онкопатологией, которым в плановом порядке было выполнено оперативное вмешательство.

Критерии включения в исследование – пациенты с верифицированной злокачественной патологией, имеющие пять и более клинически значимых сопутствующих заболеваний, оперированные под общим обезболиванием.

Критерии исключения из исследования – пациенты с психической патологией, пациенты, которым предполагалось диагностическое оперативное вмешательство, с декомпенсированной сопутствующей патологией, оперированные по срочным и экстренным показаниям, также с интраоперационным кровотечением более 1 л.

В клинической части исследования все 958 пациентов с онкохирургической патологией были разделены на две группы.

В первую (основную группу) вошли 408 соматически ослабленных пациентов с онкопатологией, которым проведен комплекс лечебно-диагностических мероприятий, направленных на улучшение непосредственных результатов хирургического лечения, после чего прооперированы 396 пациентов (12 пациентам (2,94%) было отказано в операции). Во вторую группу (группу сравнения) – 550 соматически ослабленных больных, которым было про-

ведено стандартное обследование и выполнено плановое хирургическое вмешательство по поводу онкологических процессов различной локализации.

Из обработанных данных видно, что в обеих группах преобладали пациенты в возрасте от 61 до 80 лет. Средний возраст пролеченных пациентов составил $74 \pm 1,12$ г. Женщин было больше, чем мужчин, 579 и 369 пациентов соответственно (табл. 1).

У всех пациентов в предоперационном периоде выявлены сопутствующие заболевания в различном сочетании в количестве от пяти и более у каждого, такие как сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, аритмии сердца, бронхиальная астма, хроническая

обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хронический бронхит, эмфизема легких, пневмосклероз, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии, атеросклеротический кардио- и/или церебросклероз, ожирение различной степени (табл. 2). В обеих группах наиболее распространенными по частоте сопутствующих заболеваний были: атеросклеротический кардио- и/или церебросклероз (в 372 случаях в основной и 498 случаях в группе сравнения), гипертоническая болезнь (в 354 и 325 случаях соответственно), ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь (302 и 325 случая соответственно), сахарный диабет 2 типа

Таблица 1. Распределение оперированных больных по полу и возрасту
Table 1. Distribution of operated patients by sex and age

Возраст больных, лет	Группа сравнения		Основная группа		Всего
	Количество, чел.	%	Количество, чел.	%	Количество, чел.
До 50 лет	1	0,4	—	0	1
51–60	24	4,4	19	3,7	43
61–70	121	22,0	105	25,7	236
71–80	319	58,0	242	58,6	561
>80 лет	62	11,3	49	12,0	111
Итого:	550	100	408	100	958

Таблица 2. Основные сопутствующие заболевания в исследуемых группах
Table 2. Major co-morbidities in the study groups

Сопутствующее заболевание	1-я группа (n = 408)	2-я группа (n = 550)	p
Сахарный диабет 2 типа в стадии компенсации, n (%)	215 (52,7)	222 (40,4)	0,0002
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	302 (74,0)	325 (59,1)	<0,001
Гипертоническая болезнь, n (%)	354 (86,8)	306 (55,6)	<0,001
Аритмии сердца, n (%)	212 (52,0)	196 (35,6)	<0,001
Бронхиальная астма, n (%)	52 (12,8)	33 (6,0)	<0,001
ХОБЛ, хронический бронхит, эмфизема легких, пневмосклероз, n (%)	268 (65,7)	317 (57,6)	0,0112
ОНМК в анамнезе, n (%)	48 (11,8)	77 (14,0)	0,3180
Атеросклеротический кардио- и/или церебросклероз, n (%)	372 (91,2)	498 (90,6)	0,7501
Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии, n (%)	111 (27,2)	83 (15,1)	<0,001
Ожирение различной степени, n (%)	221 (54,1)	158 (28,7)	<0,001

p – уровень значимости различия по распределению нозологий между группами (при $p < 0,05$ группы по частоте сопутствующего заболевания различаются между собой).

в стадии компенсации, хронические заболевания легких, в том числе ХОБЛ и другие заболевания. У каждого пациента имелось по 5 и более сопутствующих заболеваний. По 8 из 10 параметров группы были однородными по структуре и не различались между собой ($p < 0,05$), кроме сопутствующих заболеваний атеросклеротического кардио- и/или церебросклероза и ОНМК в анамнезе.

Преимущественно пациенты оперированы открытым доступом. У всех пациентов обеих исследуемых групп применялся идентичный шовный материал. Время операции в среднем составило $2,16 \pm 0,11$ ч в основной группе и $2,02 \pm 0,09$ ч в группе сравнения ($p > 0,05$, группы не различаются между собой по средней длительности оперативного вмешательства).

Анализ психоэмоционального состояния пациентов до и после оперативного вмешательства проводили с использованием диагностических шкал Гамильтона, включающей 14 пунктов по основным тревожным симптомам (выраженность в баллах от 0 до 4 (0 – нет, 1 – слабая, 2 – средняя, 3 – сильная, 4 – очень сильная)) и Шихана, состоящей из 35 пунктов тревожной симптоматики (также в баллах от 0 до 4). Следует сказать, что ни один из обследованных нами пациентов до и во время развития настоящего заболевания не имел контактов с психиатрами и психотерапевтами. Отметим, что ни у одного из пациентов, включенных в исследование, не было выявлено текущих продуктивных психотических симптомов (галлюцинаций, псевдогаллюцинаций, бредовый идей или кататонических признаков).

Описание и обработка данных проведены в программе Excel и статистическом пакете SPSS 17.0 с использованием методов определения различий между двумя средними (t-критерий Стьюдента) и различий между двумя пропорциями, анализ корреляции (по Спирмену).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для подтверждения нашей теории мы в первую очередь оценили уровень психоэмоционального стресса у пациентов онкохирургического профиля в группе сравнения. Пациенты (550 чел. – группа сравнения), несмотря на предоперационную подготовку, в раннем послеоперационном периоде получили ряд осложнений (табл. 2), хотя были осмотрены терапевтом и анестезиологом и допущены к операции.

К основным психоэмоциональным проявлениям 497 пациентов, вошедших в исследование, из группы сравнения с установленным диагнозом злокачественной опухоли на первичном приеме у врача-психиатра мы отнесли различные степени эмоционального напряжения с использованием регламентированных шкал оценки тревоги – Гамильтона и Шихана (табл. 3). Выполненные нами во взаимодействии с врачом-психиатром клинические и клиничко-психологические исследования были направлены на поиск особенностей формирования тревоги. Пациенты детально обследовались в первые дни обращения в клинику, и все они указывали на наличие внутреннего беспокойства. Оно проявлялось в виде повышенной нервозности, возбудимости, субъективно ощущаемой неусидчивости, у части пациентов возникали неприятные ощущения в глазах и головная боль. В процессе наблюдения отмечено, что у пациентов развивались излишняя требовательность к окружающим, некоторые из них проявляли подозрительность и придирчивость к мелочам, о чем иногда сообщали даже родственники больных. Врачом-психиатром установлено, что у пациентов на фоне длительного беспокойства мучительным становилось ожидание, становилось трудно выполнять точные движения или долго сохранять одну позу. Общение с друзьями

Таблица 3. Выраженность тревожных симптомов перед операцией (баллы) в группе сравнения
Table 3. Severity of anxiety symptoms before surgery (scores) in the comparison group

№	Группа	N	Шкала тревоги Гамильтона, $m \pm \delta$	Шкала тревоги Шихана, $m \pm \delta$
1	Пациенты без осложнений	243	$17,53 \pm 3,98$	$31,27 \pm 7,04$
2	Пациенты с осложнениями	208	$20,12 \pm 5,74$	$39,26 \pm 8,11$
3	Пациенты с летальным исходом	46	$24,65 \pm 6,86$	$42,59 \pm 8,95$

N – объем группы, m – среднее значение, δ – стандартное отклонение среднего.

N – is the volume of the group, m – is the average value, and δ – is the standard deviation of the mean.

со слов самих пациентов быстро надоедало, иногда начинало крайне раздражать, что приводило к конфликтам. Ретроспективное распределение результатов исследования у оперированных пациентов онкохирургического профиля в группе сравнения представлено в таблице 3. При первичном опросе в клинике в легкой и умеренной степени его испытывали 186 человек (37,4%), в выраженной – остальные 311 (62,6%).

У соматически отягощенных пациентов психоэмоциональное напряжение оказывало различное влияние на вегетативные показатели: изменялись сила, ритм и частота сердечных сокращений, с тенденцией к увеличению в 1,2–1,5 раза у 342 человек (71,4%). Уровень артериального давления на момент осмотра и предлагаемого оперативного лечения в среднем увеличивался на 10–15 мм рт. ст. у 213 пациентов (44,5%). У 119 чел. (24,8%) усиливалось потоотделение, у 32 (6,7%) появлялся или усиливался тремор верхних конечностей.

Статистический анализ показал наличие достоверных различий по средним значениям шкал Гамильтона и Шихана для групп по исходам госпитализации онкохирургических пациентов в группе сравнения ($p < 0,05$) (табл. 4). Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что имеется четкая связь между выраженностью тревоги и послеоперационными осложнениями, развившимися в раннем послеоперационном периоде у соматически

отягощенных пациентов, что говорит о важном влиянии стресса на микроциркуляцию в органах и тканях с развитием гипоксемии и гипоксии и вытекающими из этого последствиями.

Ввиду часто регистрируемых отказов врачами-анестезиологами пациентам в обеспечении анестезиологического пособия из-за гипертонического криза, возникающего, чаще всего, в день операции или на операционном столе, нами проведено сопоставление показателей психоэмоционального статуса и параметров гемодинамики. Всем 550 пациентам группы сравнения перед операцией проводили суточное мониторирование АД и ЧСС и фиксировали в карте. Полученные данные сравнивали с их психо-соматическим статусом и показателями, характеризующими уровень вегетативных расстройств.

Отметим, что операцию пришлось отложить и проводить дополнительную гипотензивную терапию у 23 человек (4,2%) в связи с АД выше 180/100 мм рт. ст., перед операцией. Для упрощения визуализации мы соизмерили данные шкал оценки тревоги с частотой пульса и АД у этих пациентов, которые пересчитали в баллы, где ЧСС 60–70 равно 10 баллам, 70–80 – 20 баллам, 80–90 – 30 баллам, более 90 – 40 баллам. Аналогично, АД не выше 120/70 мм рт. ст. равно 10 баллам, не выше 140/80 мм рт. ст. – 20 баллам, не выше 160/90 мм рт. ст. – 30 баллам и выше чем 160/90 мм рт. ст. – 40 баллам.

Таблица 4. Анализ сравнения средних значений по шкалам Гамильтона и Шихана в группах по исходу госпитализации
Table 4. Analysis of the comparison of mean values on the Hamilton and Shihan scales in groups on the outcome of hospitalization

Сравниваемые группы	p (различие по шкале тревоги Гамильтона)	p (различие по шкале тревоги Шихана)
1 и 2	<0,001	<0,001
1 и 3	<0,001	<0,001
2 и 3	<0,001	<0,001

при $p < 0,05$ группы по средним значениям шкал различаются между собой.

Таблица 5. Данные гемодинамики по оперированным пациентам в группе сравнения
Table 5. Hemodynamics data for operated patients in the comparison group

№	Группа	N	Артериальное давление, мм рт. ст.		Частота сердечных сокращений, в минуту $m \pm \delta$
			систолическое, $m \pm \delta$	диастолическое, $M \pm \delta$	
1	Пациенты без осложнений	273	137,8 $\pm$ 5,9	85,3 $\pm$ 4,2	76 $\pm$ 4,14
2	Пациенты с осложнениями	208	148,1 $\pm$ 6,0	94,6 $\pm$ 5,1	80 $\pm$ 4,38
3	Пациенты с летальным исходом	46	165,4 $\pm$ 6,6	100,8 $\pm$ 5,7	84 $\pm$ 5,03

N – объем группы, m – среднее значение, δ – стандартное отклонение среднего.

Таблица 6. Анализ сравнения средних значений по данным гемодинамики в группах по исходу госпитализации
Table 6. Analysis of comparison of mean values from hemodynamic data in groups based on the outcome of hospitalization

Сравниваемые группы	p (САД)	p (ДАД)	p (ЧСС)
1 и 2	<0,001	<0,001	<0,001
1 и 3	<0,001	<0,001	<0,001
2 и 3	<0,001	<0,001	<0,001

при $p < 0,05$ группы по распределению средних значений параметров различаются между собой.

Средние значения гемодинамики, выявленные перед операцией у пациентов, четко различаются в группах по исходу госпитализации – статистический анализ показал наличие достоверных различий по средним значениям гемодинамики онкохирургических пациентов в группе сравнения ($p < 0,05$) (табл. 5, 6), оценка проходила ретроспективно по аналогии с оценкой психоэмоционального статуса. Соответственно, имеются статистически достоверные различия между данными показателями, зависящими от психоэмоционального состояния пациента, в группах по исходу в группе сравнения, что подтверждает наличие взаимосвязи между психоэмоциональным состоянием и послеоперационными осложнениями.

Для визуального анализа были построены гистограммы распределения средних значений шкалы Гамильтона, шкалы Шихана, ЧСС и АД в группе сравнения в зависимости от исхода госпитализации. Данный анализ показал наличие тенденции повышенных показателей в группах с осложнениями по отношению к группе пациентов без осложнений после хирургического вмешательства. Умершие пациенты имели более выраженное сочетание факторов стресса и вегетативных изменений перед хирургическим вмешательством.

По полученным результатам, суммарный анализ подтверждает данные авторов о влиянии психоэмоционального состояния пациентов на послеоперационные осложнения, связанные с развитием циркуляторной гипоксии.

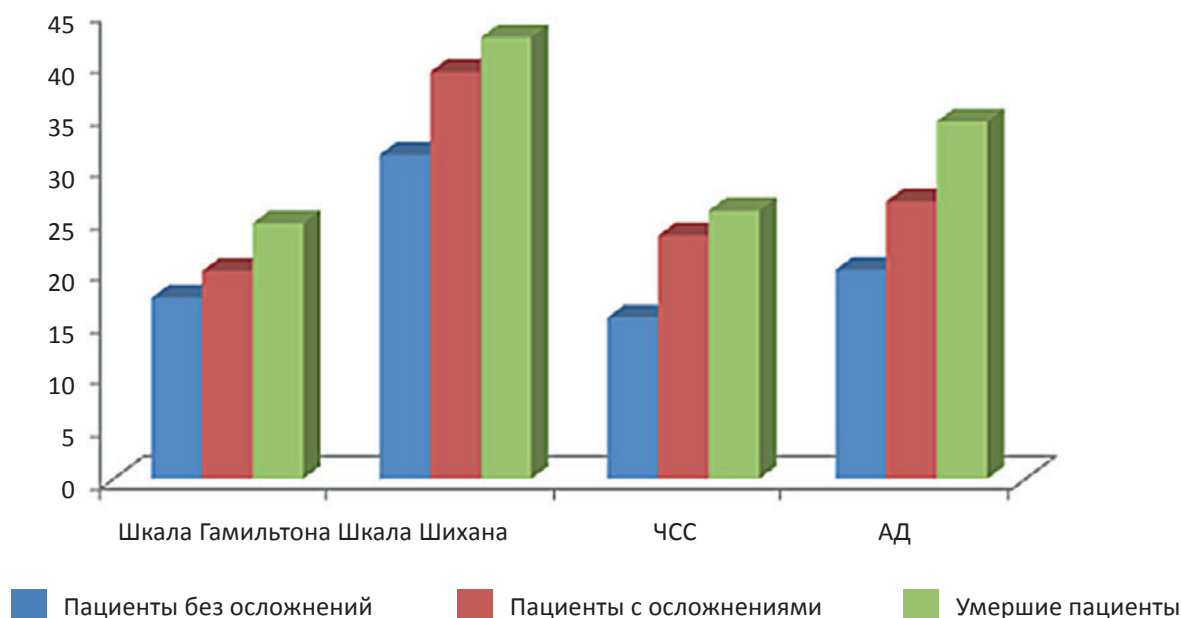


Рис. 1. Сравнительная оценка гемодинамики и уровня тревоги у оперированных пациентов до вмешательства.

Fig. 1. Comparative assessment of hemodynamics and anxiety level in operated patients prior to intervention.

Таким образом, после ретроспективной оценки группы сравнения пациентов ясно, что практически все пациенты онкохирургического профиля испытывают различное по силе и достаточно длительное психоэмоциональное напряжение как до, так и после оперативного вмешательства. Это может нарушать кровоток в органах и тканях и приводить к различного рода осложнениям, что проявляется в виде гипоксии и ишемии, которые, в свою очередь, обосновывают развитие послеоперационного делирия и инфаркта миокарда у наших пациентов. Поэтому возникает необходимость в обязательной психотерапевтической и психофармакологической подготовке не только на подготовительном, но и на протяжении всех этапов лечения пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами определены четкие различия между выраженностью тревоги в группах в зависимости от исходов госпитализации онкохирургических пациентов и тенденция наличия взаимосвязи между уровнем тревожного состояния и послеоперационными осложнениями, развившимися в раннем послеоперационном периоде у соматически ослабленных пациентов. Это позволило подтвердить наличие влияния стресса на микроциркуляцию в органах и тканях с развитием гипоксемии и гипоксии и вытекающими из этого последствиями, что указывает на тот факт, что пациентам онкохирургического профиля в обязательном порядке показана психофармакотерапия в пред- и послеоперационном периодах, в зависимости от выявленной патологии.

Список литературы

1. Бокерия Л.А., Алшибая М.М., Вищипанов С.А., Вищипанов А.С., Чеишвили З.М., Шерипова Э.К. Возраст как фактор операционного риска у больных ишемической болезнью сердца. *Анналы хирургии*. 2013;1:22-26.
2. Кукош М.В., Демченко В.И., Гомозов Г.И. Лечебно-диагностический алгоритм для больных с внутрибрюшными послеоперационными осложнениями. *Медицинский альманах*. 2011;2:96-98.
3. Стилиди И.С., Неред С.Н., Рохоев Г.А. Хирургия рака желудка у больных старческого возраста: современное состояние проблемы. *Современная онкология*. 2012;4:35-41.
4. Алексин А.А., Хороненко В.Э., Пикин О.В., Шеметова М.М. Влияние факторов хирургической агрессии на частоту послеоперационной фибрилляции предсердий у больных

со злокачественными опухолями легких. *Онкология. Журнал им. П.А.Герцена*. 2015;4(3):28-34.

5. Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Россейкин Е.В., Винокуров И.А. Факторы риска и причины госпитальной летальности после операции bental-debono. *Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова*. 2014;5:17-20.
6. British Geriatrics Society. Available at: <http://www.bgs.org.uk>
7. Щербатых Ю.В. Психология стресса и методы коррекции. СПб.: Питер, 2006, с. 122
8. Белялов Ф.И. Психосоматика. 7-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018, 344 с.
9. Водопьянова Н.Е. Психодиагностика стресса. СПб.: Питер, 2009, 336 с.

References

1. Bockeria LA, Alshibaya MM, Vishchipanov SA, Vishchipanov AS, Cheishvili ZM, Sheripova EK. Age as a factor of operative risk in patients with ischemic heart disease. *Annals of Surgery*. 2013;1:22-26. (In Russian).
2. Kukosh MV, Demchenko VI, Gomozev GI. Medical and diagnostic procedure for patients with intraperitoneal postoperative complications. *Medical Almanac*. 2011;2:96-98. (In Russian).
3. Stilidi IS, Nered SN, Rokhoev GA. Khirurgiya raka zheludka u bol'nykh starcheskogo vozrasta: sovremennoe sostoyanie problemy. *Journal of Modern Oncology*. 2012;4:35-41. (In Russian).
4. Aleksin AA, Khoronenko VE, Pikin OV, Shemetova MM. Influence of aggressive surgical factors on the rate of postoperative atrial fibrillation in patients with malignant lung tumors. *On-*

kologiya. Zhurnal imeni P.A. Gerzena (P.A. Herzen Journal of Oncology). 2015;4(3):28-34. (In Russian).

5. Belov IuV, Komarov RN, Rosseikin EV, Vinokurov IA. Факторы риска и причины госпитальной летальности после операции bental-debono. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova (Journal Surgery named after N.I. Pirogov)*. 2014;5:17-20. (In Russian).
6. British Geriatrics Society. Available at: <http://www.bgs.org.uk>
7. Shcherbatykh YuV. Psikhologiya stressa i metody korrektsii [Psychology of stress and correction methods]. St.Petersburg: "Piter" Publ., 2006, p. 122(In Russian).
8. Belyalov F.I. Psikhosomatika [Psychosomatics]. 7-e izd. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ., 2018, 344 p. (In Russian).
9. Vodop'yanova N.E. Psikhodiagnostika stressa [Psychodiagnostics of stress]. St.Petersburg: "Piter" Publ., 2009, 336 p. (In Russian).

Информация об авторах:

Удалов Юрий Дмитриевич, к.м.н., заместитель генерального директора по медицинской части, доцент кафедры терапии ИППО ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И.Бурназяна» ФМБА России (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России)

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7108-1774>

Гордиенко Александр Волеславович, д.м.н., профессор, полковник медицинской службы, начальник кафедры и клиники госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова»

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6901-6436>

Самойлов Александр Сергеевич, д.м.н., генеральный директор ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И.Бурназяна» ФМБА России (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России)

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1227-2332>

Забелин Максим Васильевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии и радиационной медицины ИППО ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И.Бурназяна»

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9816-3614>

Бахарев Сергей Александрович, аспирант кафедры анестезиологии и реанимации ИППО ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И.Бурназяна» ФМБА России (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России)

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2213-6147>

Information about authors:

Yuriy D. Udalov MD, PhD, deputy general director of medical department, associate professor of therapy, Institute of postgraduate professional education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7108-1774>

Aleksandr V. Gordienko, MD, PhD, DSc, professor, colonel of medical service, head of the department and hospital therapy clinic, S.M.Kirov Military Medical Academy

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6901-6436>

Alexander S. Samoilov, MD, PhD, DSc, general director, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1227-2332>

Maxim B. Zabelin, MD, PhD, DSc, head of the department of oncology, radiology and medical physics, Institute of postgraduate professional education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9816-3614>

Sergey A. Bakharev, postgraduate student of the department of anaesthesiology and reanimation, Institute of postgraduate professional education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2213-6147>



СТЕНОЗ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА У ПАЦИЕНТА С АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫМ ОСТЕОПЕТРОЗОМ II ТИПА

А.А.Вишневский

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
191036, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4

Резюме

Представленное клиническое наблюдение пациента 41 года с аутосомно-доминантной формой остеопетроза II типа интересно не только с точки зрения сложности диагностики редкого генетического заболевания, осложнившегося стенозом позвоночного канала, но и определения тактики лечения. Больной проходил обследование и лечение у фтизиатров. Гистологическое исследование материала, полученного при трепанобиопсии, показало дистрофические изменения костной ткани и скудную инфильтрацию лимфоцитами; данных за туберкулезное поражение позвоночника выявлено не было. Учитывая выраженные неврологические нарушения на фоне компрессии спинного мозга, а также нестабильность позвоночника, больному было проведено паллиативное оперативное вмешательство (открытая биопсия с декомпрессией позвоночного канала, задняя ламинарная фиксация Th_{VIII–LII} и передняя фиксация Th_{VIII–XII} комбинированным титановым имплантом). Гистологическое исследование тканей, полученных при открытой биопсии, позволило заподозрить редкое заболевание и окончательно верифицировать диагноз после проведения генетической экспертизы.

Ключевые слова:

генетическое исследование, инфекционные спондилиты, мутация гена *CLCN7*, остеопетроз, паллиативное хирургическое лечение, тип наследования, туберкулезный спондилит

Оформление ссылки для цитирования статьи

Вишневский А.А. Стеноз позвоночного канала грудного отдела позвоночника у пациента с аутосомно-доминантным остеопетрозом II типа. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(3): 126–135. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-13

Для корреспонденции

Вишневский Аркадий Анатольевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник, нейрохирург ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 191036, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4
E-mail: vichnevsky@mail.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Автор выражает благодарность руководителю лаборатории патологической анатомии ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Наумовой Татьяне Александровне за предоставленные снимки гистологических исследований пациента.

Статья поступила 26.05.2018 г., принята к печати 31.08.2018 г.

STENOSIS OF THE SPINAL CANAL OF THE THORACIC SPINE IN A PATIENT WITH AUTOSOMAL DOMINANT OSTEOPETROSIS TYPE 2

A.A.Vishnevskiy

Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2-4 Ligovskii pr.,
St. Petersburg 191036, Russian Federation

Abstract

The presented clinical observation of a 41-year-old patient with an autosomal dominant form of osteopetrosis type II is interesting not only from the point of view of the complexity of diagnosis of a rare genetic disease complicated by spinal stenosis, but also to determine the tactics of treatment. The patient was examined and treated by phthisiatricians. Histological examination of the material obtained with trepanobiopsy showed dystrophic changes in bone tissue and poor infiltration with lymphocytes; data for tuberculosis of the spine was not revealed. Taking into account the pronounced neurological disorders on the background of spinal cord compression, as well as the instability of the spine, the patient was carried out palliative surgery (open biopsy with decompression of the spinal canal, posterior laminar fixation of ThVIII—LII and anterior fixation of ThVIII—XII combined titanium implant). Histological examination of tissues obtained by open biopsy allowed to suspect a rare disease and finally verify the diagnosis after genetic examination.

Keywords:

genetic testing, infectious spondylitis, the CLCN7 gene mutation, osteopetrosis, palliative surgical treatment, inheritance, tuberculous spondylitis

For citation

Vishnevskiy A.A. Stenosis of the spinal canal of the thoracic spine in a patient with autosomal dominant osteopetrosis type 2. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(3): 126–135. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-13

For correspondence

Arkadiy A.Vishnevskiy, MD, PhD, DSc, leading researcher, neurosurgeon, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 2-4 Ligovskii pr., St. Petersburg 191036, Russian Federation
E-mail: vichnevsky@mail.ru

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

Conflict of interest. Author report no conflict of interest.

Acknowledgement. The author is grateful to Naumova Tatyana Aleksandrovna, the head of the pathological anatomy laboratory of the Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology for providing images of the patient's histological studies.

The article was received 26.05.2018, accepted for publication 31.08.2018

Остеопетроз (утолщение кости за счет увеличения слоя компактного вещества) – группа наследственных и спорадических заболеваний, в основе которых лежит нарушение костного ремоделирования, приводящего к диффузному остеосклерозу – избыточной минеральной плотности костной ткани, сочетающейся с очаговой резорбцией последней. Клинические проявления – повышенная ломкость костей и своеобразная неврологическая симптоматика.

Остеопетроз врожденный системный (*osteopetrosis congenital systemica*), или «мраморная» болезнь (*morbus marmoreus*), – гетерогенная группа редких, генетически обусловленных костных дисплазий, проявляющихся диффузным (с поражением практически всего скелета) остеосклерозом с исчезновением трабекулярной структуры костной ткани на рентгенограммах.

Заболевание, признаки которого впервые были описаны в 1904 г. немецким рентгенологом Н.Е.Альберс–Шёнбергом, нередко называют синдромом или болезнью Альберс–Шенберга [1].

В «Нозологии и классификации генетических нарушений костно-суставной системы: пересмотр 2010 г.» (Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2010 revision) остеопетроз относят к группе скелетных дисплазий (Skeletal dysplasias – SKD), сопровождающихся увеличением денситометрической плотности [2, 3]. Заболевание выявляют и у женщин, и мужчин в любом возрасте – от младенческого до старческого.

Злокачественное течение «мраморной болезни» у детей, или «злокачественный детский остеопетроз», – ранняя форма заболевания, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу (Autosomal recessive osteopetrosis – ARO), почти в 50% случаев обусловлена мутациями в генах *TCIRG1* и *CLCN7* [4, 5]. Общая заболеваемость ранней формой остеопетроза составляет 1 случай на 250 000 населения [6].

Поздняя форма остеопетроза, имеющая аутосомно-доминантный тип передачи (Autosomal dominant osteopetrosis – ADO), встречается чаще – 1 случай на 20 000 населения [2, 7]. Большинство авторов описывают мутации в гене *CLCN7* в локусах V289L и A542V [3, 8–11].

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез заболевания до конца остаются неясными. В основе остеопетроза лежит нарушение баланса между образованием и резорбцией костной ткани вследствие уменьшения количества или неправильного функционирования остеокластов II типа. Высказано также предположение о наследственном дефиците карбоангидразы II [12].

Некоторые авторы считают реализацию остеорезорбции через трансформирующий фактор роста-β1 (transforming growth factor-β1) [13].

Вследствие дисбаланса ремоделирования костная ткань уплотняется и становится избыточной, но теряет упругость и становится хрупкой. При развитии диффузного остеосклероза происходит замещение внутрикостной полости трубчатых костей и губчатого вещества плоских костей соединительной тканью. Повышенная плотность хрупких костей часто приводит к патологическим переломам [2, 14].

Остеосклеротические изменения развиваются преимущественно за счет эндостальной ткани. При разрастании периоста на поверхности костей образуются участки не плотного (как в норме), а губчатого костного вещества. Вследствие закрытия костномозговых каналов возникает гипопластическая анемия, также развивается компенсаторное увеличение лимфатических узлов, печени и селезенки. Губчатую ткань плоских костей (позвонки, ключицы, череп) замещает плотное костное вещество; вследствие этого процесса возможны увеличение размеров и деформация черепа, что может также стать причиной сдавления в костных каналах черепных нервов и, соответственно, прогрессирующего ухудшения зрения и слуха.

Клиническая картина

Клиническая картина остеопетроза зависит от генетической формы заболевания [15, 16].

ARO имеет тяжелое прогрессирующее течение и может проявляться уже внутриутробно. У новорожденных и грудных детей наблюдают прогрессирующую анемию, гепатоспленомегалию, гидроцефалию, а также сдавление черепных нервов (слепота, тугоухость) [3, 16]. Больные дети обычно не доживают до 10 лет; причиной смерти нередко бывает инфекция [2, 14–16].

ADO в ряде случаев протекает бессимптомно, а уплотнение костей выявляют при рентгенологическом исследовании по поводу другого заболевания («случайная находка»). Переломы (чаще – бедренной кости) возникают даже при незначительных травмах и нередко бывают единственным проявлением заболевания; в некоторых случаях присоединяется остеомиелит [11, 17].

Вследствие неравномерной перестройки кортикального слоя и образования шероховатостей на внутренней поверхности черепа могут возникать эпидуральные, реже – субдуральные кровоизлияния. В литературе имеются единичные сведения о переломах позвонков на фоне остеопетроза [18–22].

Таблица. Лабораторные и клинические проявления типов поздней формы остеопетроза, наследуемого по аутосомно-доминантному типу Table. Laboratory and clinical manifestations of types of late form of osteopetrosis inherited by autosomal dominant type		
Проявление	Тип остеопетроза	
Локализация очагов остеосклероза на рентгенограммах, в том числе:	I	II
кости черепа	Преимущественно свод черепа (утолщение)	Преимущественно основание черепа
позвоночник	Очаги отсутствуют	Концевые пластинки тел позвонков* («полосатый», «сэндвичный» позвоночник)
кости таза	Очаги отсутствуют	Крылья подвздошных костей*
Риск развития переломов	Низкий	Высокий
Уровень кислой фосфатазы крови	Не изменен	Повышен

Примечание: *мраморность по типу «кость в кости».

На основании некоторых рентгенологических, биохимических и клинических признаков выделяют два типа аутосомно-доминантного остеопетроза (таблица) [16].

Диагностика и лечение

Редкость заболевания и, как следствие, малое количество наблюдений и опубликованных исследований уменьшают возможность разработать научно-обоснованные рекомендации по ведению этих пациентов.

Тем не менее в согласованных рекомендациях международной рабочей группы по остеопетрозу от 2017 г. при установлении диагноза предлагается опираться на клинические проявления заболевания (поражение черепных нервов и челюстно-лицевой области, анемия, лейкопения) и характерную картину при использовании лучевых методов диагностики [16]. Так, компьютерная томография и сцинтиграфия скелета с ^{99m}Tc -MDP (радиоизотопный диагностический препарат технеций с молекулярной массой 99 метилendisфосфонат) помогают оценить зоны поражения костно-суставной системы [16, 23, 24].

Генетическое тестирование добавляет важную информацию за счет выявления мутаций в гене *CLCN7*. При аутосомно-доминантном типе наследования высока вероятность наличия признаков остеопетроза и у родителей больного (их целесообразно обследовать клинически и рентгенологически). Дети больных могут иметь потомков, страдающих остеопетрозом, с вероятностью до 50%.

При биохимическом исследовании крови у взрослых пациентов уровень кальция и активность

щелочной фосфатазы в плазме обычно не изменены; у детей встречаются гипофосфатемия и умеренная гипокальциемия. Активность кислой фосфатазы в плазме обычно повышена.

Поскольку этиологического лечения не существует, при переломах пациентам выполняют паллиативные операции. В качестве консервативной терапии предлагаются лечение ингибиторами костной резорбции (угнетение активности остеокластов), гипербарическая оксигенация [20, 25].

Приводим клиническое наблюдение.

Пациент Г., 41 г., поступил в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» (ФГБУ «СПб НИИ фтизиопульмонологии») с жалобами на умеренную боль в грудном отделе позвоночника (по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – до 3–4 баллов), усиливающуюся при перемене положения, слабость в нижних конечностях.

Anamnesis morbi: считает себя больным с июня 2016 г., когда на фоне относительного благополучия появилась боль в спине. В течение года периодически отмечал преходящую слабость в нижних конечностях, но к врачам не обращался и продолжал работать. В июле 2017 г. появилась выраженная слабость в ногах, перестал самостоятельно передвигаться. Лечился амбулаторно по месту жительства; диагноз: дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника. При магнитно-резонансной томографии позвоночника от 10.09.2017 выявлена деструкция тел $\text{Th}_{\text{XI-XII}}$, спондилолистез Th_{XI} , осложненный паравертебральным и эпидуральным объемным процессом. При гистологическом исследовании

материала, полученного при трепанобиопсии от 15.09.2017, обнаружены дистрофические изменения костной ткани, скудная инфильтрация лимфоцитами. Данных за специфическое туберкулезное поражение не выявлено.

После проведения диагностической манипуляции слабость в нижних конечностях прогрессировала. Для дальнейшего лечения пациент был направлен в противотуберкулезный диспансер с диагнозом: туберкулезный спондилит, стеноз на уровне Th_{XI-XII} . В анализах крови данных за системный воспалительный ответ не выявлено: С-реактивный белок (СРБ) – отрицательный, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 13 мм/ч. Реакция на введение аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (Диаскинтест) отрицательная. Тем не менее пациенту была назначена противотуберкулезная химиотерапия (I режим), на фоне которой сила в проксимальных отделах нижних конечностей возросла до 2–3 баллов. С диагнозом «туберкулезный спондилит Th_{X-XII} » направлен в ФГБУ «СПб НИИ фтизиопульмонологии» для хирургического лечения.

Anamnesis vitae. Контакт с инфекционными больными отрицал. Около 9 лет назад были удалены все зубы (съёмные зубные протезы). 3 года назад был

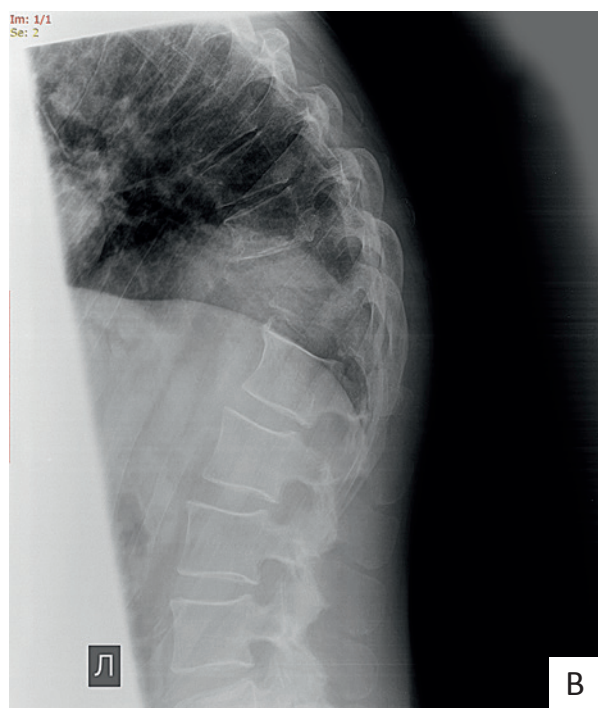
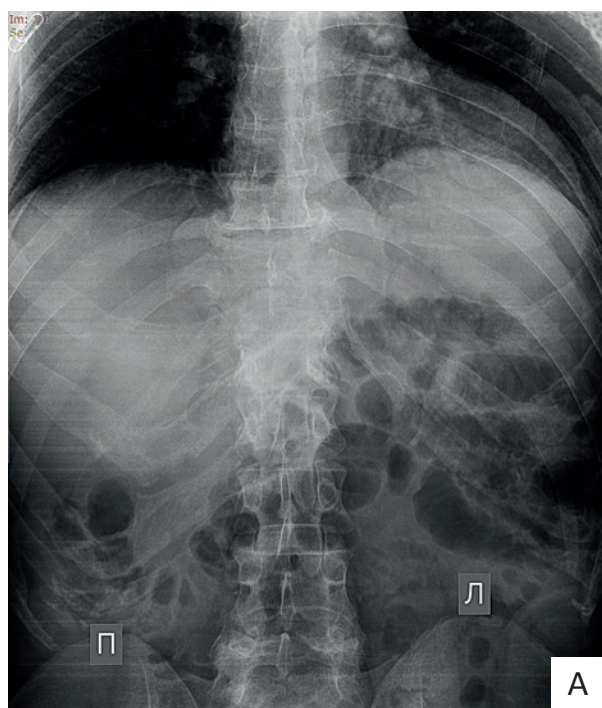
оперирован в ЛОР-клинике по поводу остеолита косточек среднего уха.

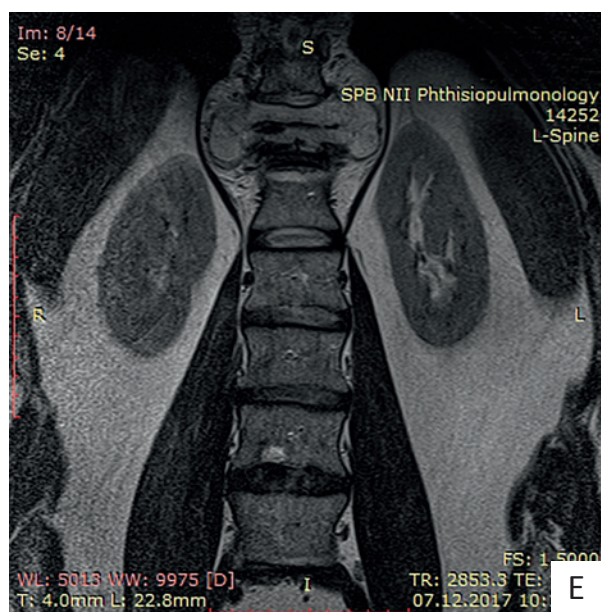
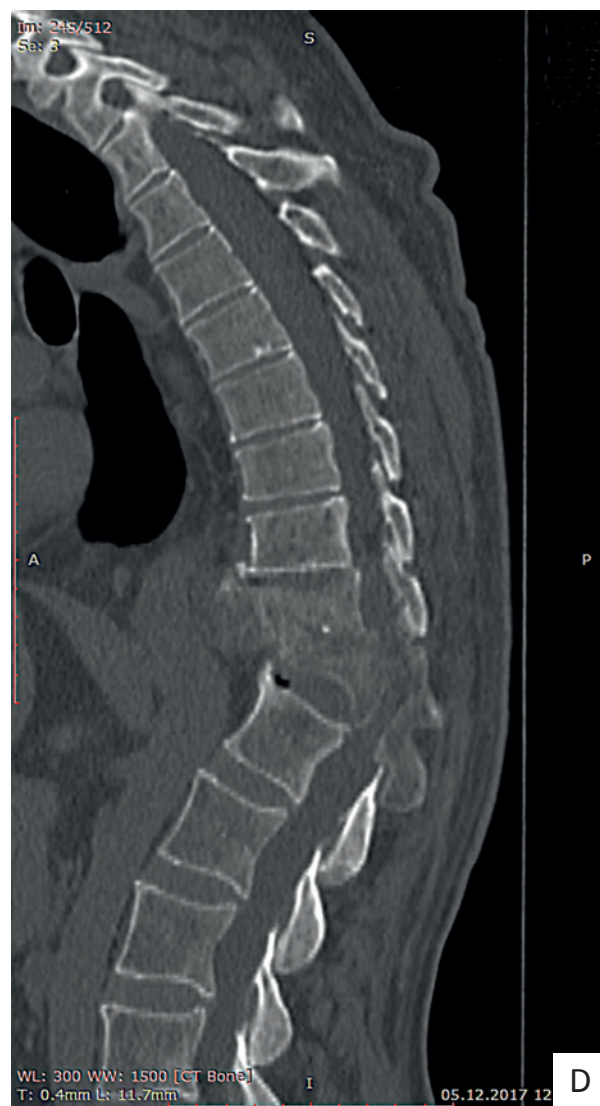
St. praesens: ходит с помощью костылей. Выраженная сутулость: кифоз нижнегрудного отдела позвоночника. Болезненность при пальпации остистых отростков Th_{XI-XII} и при нагрузке по оси позвоночника (оценка по ВАШ – 4 балла). Поражены два позвоночно-двигательных сегмента – $Th_{X-Th_{XII}}$. Индекс функциональной дееспособности поясничного отдела позвоночника (Oswestry disability index – ODI) – 86. Нестабильность позвоночника по шкале SINS (Spine Instability Neoplastic Score) – 15 баллов.

Неврологический статус. Очаговые симптомы со стороны черепных нервов отсутствуют. Изменения в неврологическом статусе по шкале Frankel [Frankel C.] – категория C; по классификации ASIA (American Spinal Injury Association) – двигательные функции – 78, чувствительные – 86. Симптомы Ласера (Lasegue E.C.) отрицательные. Мышечная сила в проксимальных отделах нижних конечностей 2–3 балла (больше снижена справа), проводниковые нарушения с уровня Th_{XII} . Имеют место патологические стопные знаки; спастический синдром по шкале Эшфорта (Ashford S.) – 2 балла. Нарушений функций тазовых органов нет.

Рис. 1, А–F. Рентгенограммы (А, В), компьютерные томограммы (С, D) и магнитно-резонансные томограммы (Е, F) пациента П., 41 года. А, С, Е – фронтальные проекции, В, D, F – сагиттальные. Объяснения в тексте.

Fig. 1, A–F. Radiographs (A, B), computer tomograms (C, D) and magnetic resonance tomograms (E, F) of patient P., 41 years old. A, C, E – frontal projections, B, D, F – sagittal. Explanations in the text.





На рентгенограммах (рис. 1 А, В), компьютерных томограммах (рис. 1 С, D) и магнитно-резонансных томограммах (рис. 1 Е, F) позвоночника обнаружены: тотальная деструкция тел Th_{XI-XII} и $1/3 Th_{XI}$; в этой области расположено образование (абсцесс?), распространяющееся паравертебрально в обе стороны и содержащее секвестры. Спондилолистез Th_{XII} III степени. Эпидуральное образование повышенной плотности (абсцесс?), сдавливающее спинной мозг. Эпиконус сужен до 3 мм.

Дифференциальную диагностику проводили между инфекционными спондилитами, обменными нарушениями и опухолевым поражением позвоночника. Изменения в анализе крови: повышение уровня СРБ до 8,6 мг/л, лимфопения (8%), нейтрофилез – $13,2 \times 10^9$; СОЭ – 30 мм/ч свидетельствовали в пользу инфекционного процесса.

Вместе с тем, прогредиентное подострое течение заболевания (более 2 лет), выявленный экзофитный

рост могли быть признаками доброкачественного новообразования позвоночника.

С учетом выраженных неврологических нарушений (глубокий нижний парапарез, тип С) на фоне компрессии спинного мозга, а также нестабильности позвоночника больному были одномоментно проведены открытая биопсия с декомпрессией позвоночного канала, задняя ламинарная фиксация $Th_{VIII-LII}$ и передняя фиксация $Th_{VIII-XII}$ комбинированным титановым имплантом Pyramesh с пастой ReproBone (Medtronic, США).

При гистологическом исследовании биоптата выявлено увеличение массы и нарушение архитектоники костного вещества. Костные клетки беспорядочно нагромождены и образуют характерные округлые слоистые структуры, неравномерно расположенные в областях энхондрального роста (рис. 2 А–С).

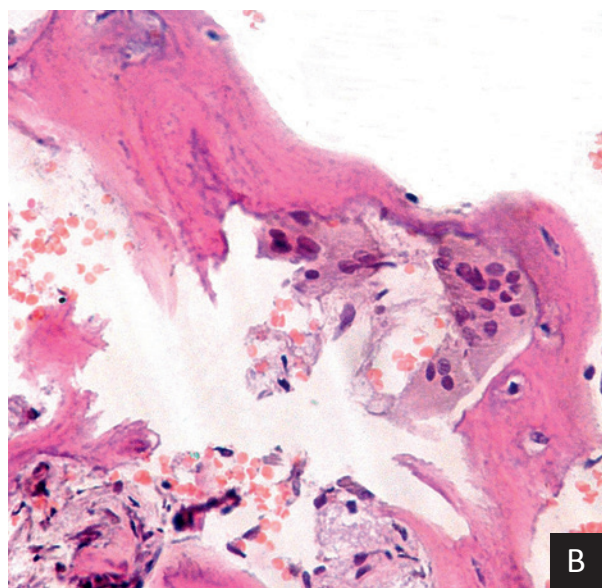
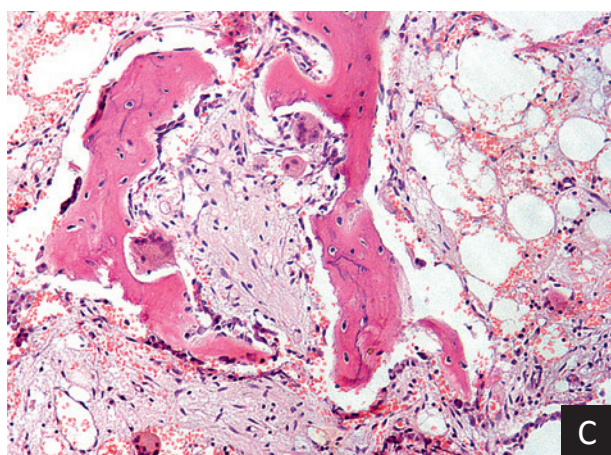
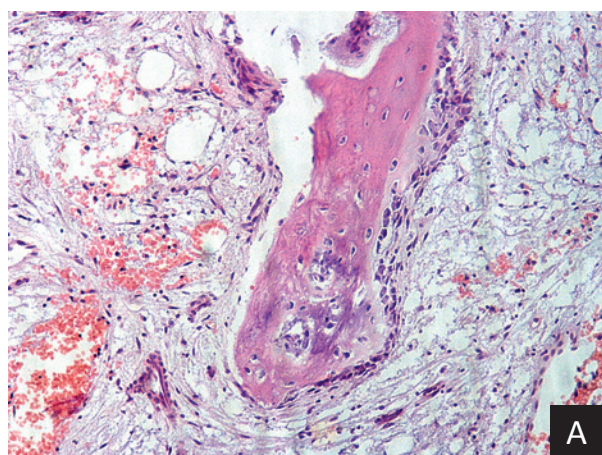


Рис. 2. А–С. Гистологические препараты биоптата (окраска гематоксилином и эозином) пациента П., 41 г.
А (×100) – уплотнение костной ткани, очаговая петрификация.
В (×200) – очаги рассасывания костной ткани, остеокласты.
С (×200) – дистрофические изменения костной ткани, фиброз костного мозга, замещение его жировой тканью, остеокласты.

Fig. 2. А–С. Histological preparations of biopate (coloring with hematoxylin and eosin) of patient P., 41 g.
А (×100) – densification of bone tissue, focal petrification.
В (×200) – foci of bone resorption, osteoclasts.
С (×200) – dystrophic changes in bone tissue, bone marrow fibrosis, replacement with its adipose tissue, osteoclasts.

На фоне проведенного лечения отмечалось увеличение мышечной силы в нижних конечностях до 3–4 баллов; по классификации ASIA двигательные функции – 88, чувствительные – 101.

Генетическое исследование выявило мутацию в гене *CLCN7*. Выписан из клиники в удовлетворительном состоянии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленный у пациента остеопетроз в значительной мере можно считать случайной находкой.

Даже соблюдение стандарта обследования (трепанобиопсия при выявлении деструкции грудных позвонков) не позволило врачам вовремя верифицировать заболевание. Тем не менее отказываться от гистологической верификации не стоит; как альтернативу необходимо проводить открытую биопсию.

В план обследования также следовало включить сцинтиграфию скелета с ⁹⁹технецием или ⁶⁷галлием, позитронно-эмиссионную томографию, что позволило бы выявить дополнительные локусы костных поражений [24, 25].

Трепанобиопсия не только не позволила установить этиологию заболевания, но и привела к ухудшению неврологического статуса.

«Хирургическая пауза» составила более года от начала заболевания.

Выявленные при МРТ деструктивные изменения позвонков с экзофитным ростом и стенозом позвоночного канала в грудном отделе врачи трактовали как туберкулезный спондилит, и пациенту была назначена противотуберкулезная терапия.

При подобных клинических проявлениях и результатах лучевой диагностики инфекционные спондилиты необходимо дифференцировать не только от опухолевых и опухолеподобных заболеваний, но и от остеосклеротических метастазов (в частности, при аденокарциномах предстательной и молочной желез), болезни Педжета (Paget J.), миелофиброза, болезни Эрдейма–Честера (Erdheim J., Chester W.) (нелангергансовый гистиоцитоз неизвестной этиологии), серповидноклеточной болезни, гипервитаминоза D, гипопаратиреоза и др.

Генетическое тестирование (мутация в гене *CLCN7*) позволило исключить как наследственные остеосклерозирующие дисплазии (нейропатический инфантильный остеопетроз, инфантильный остеопетроз с почечно-канальцевым ацидозом и др.), пикнодизостоз, остеопойкилии (синдром Бушке–Оллендорфф – Buschke A., Ollendorff H.), так и прогрессирующие диафизарные дисплазии (болезнь Камурати–Энгельманна – Samurati M., Engelmann G.) и врожденное нарушение развития костей (OSCS – osteopathia striata with cranial sclerosis) [18].

Верифицированный диагноз также позволяет провести некоторые профилактические мероприятия у родственников пациента.

Представленный клинический случай интересен не только с точки зрения сложности диагностики, но и определения тактики лечения. Поскольку этиологического лечения при остеопетрозе не существует, пациенту были выполнены паллиативное хирургическое вмешательство и открытая биопсия.

Список литературы

1. Albers-Schonberg H. Roentgenbilder einer seltenen Knochenkrankung. Munch Med Wochenschr. 1904. 5, 51:365.
2. Якупова Э.В., Красавцева Т.Н., Махонин В.Б., Байрамгулов Р.Р., Степанова Р.Н., Халилова А.И. Остеопетроз (обзор литературы и описание собственных наблюдений). Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2006;5(1):40-3.
3. Del Fattore A, Cappariello A, Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. Bone. 2008 Jan;42(1):19-29. DOI: 10.1016/j.bone.2007.08.029
4. Senel K, Ugur M, Erdal A, Özdemir H. Type II autosomal dominant osteopetrosis. Rheumatol Int. 2002 Jul;22(3):116-8. DOI: 10.1007/s00296-002-0200-4
5. Bonapace G, Moricca M, Talarico V, Graziano F, Pensabene L, Miniero R. Identification of two novel mutations on *CLCN7* gene in a patient with malignant osteopetrosis. Ital J Pediatr. 2014 Nov 20;40:90. DOI: 10.1186/s13052-014-0090-6
6. Gillani S, Zaheer Abbas Z. Malignant Infantile Osteopetrosis. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2017 Apr-Jun;29(2):350-352.
7. Rajathi M, Austin RD, Mathew P, Bharathi CS, Srivastava KC. Autosomal-dominant osteopetrosis: an incidental finding. Indian J Dent Res. 2010 Oct-Dec;21(4):611-4. DOI: 10.4103/0970-9290.74234.
8. Cleiren E, Benichou O, Van Hul E, Gram J, Bollerslev J, Singer FR, et al. Albers-Schönberg disease (autosomal dominant osteopetrosis, type II) results from mutations in the *CLCN7* chloride channel gene. Hum Mol Genet. 2001 Dec 1;10(25):2861-7.

9. Wang C, Zhang H, He JW, Gu JM, Hu WW, Hu YQ, et al. The virulence gene and clinical phenotypes of osteopetrosis in the Chinese population: six novel mutations of the CLCN7 gene in twelve osteopetrosis families. *J Bone Miner Metab.* 2012 May;30(3):338-48. DOI: 10.1007/s00774-011-0319-z
10. Zheng H, Shao C, He JW, Fu WZ, Wang C, Zhang ZL. Two novel mutations of CLCN7 gene in Chinese families with autosomal dominant osteopetrosis (type II). *J Bone Miner Metab.* 2016 Jul;34(4):440-6. DOI: 10.1007/s00774-015-0682-2.
11. Liu YP, Lin XH, Yan MY, Lin BQ, Zhuo MY. Debridement in chronic osteomyelitis with benign osteopetrosis: A case report. *Exp Ther Med.* 2016 Nov;12(5):2811-2814. DOI: 10.3892/etm.2016.3706
12. Alsharidi A, Alsuwaida A. Carbonic anhydrase II deficiency: report of a novel mutation. *CEN Case Rep.* 2016 May;5(1):108-112. DOI: 10.1007/s13730-015-0205-y
13. Xiaohong D, Jin LX, Zheng ZW, Yanli Z, Ying H, Tieli Y, Hongwen D. Deficiency of ATP6V1H Causes bone loss by inhibiting bone resorption and bone formation through the TGF- β 1 Pathway. *Theranostics.* 2016 Sep 13;6(12):2183-2195. DOI: 10.7150/thno.17140
14. Armstrong DG, Newfield JT, Gillespie R. Orthopedic management of osteopetrosis: results of a survey and review of the literature. *J Pediatr Orthop* 1999;19(1):122-32.
15. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet. J Rare Dis.* 2009;20:4P5. DOI:10.1186/1750-1172-4-5
16. Calvin C, Wu CC, Econs MJ, Di Meglio LA, Insogna KL, Levine MA, Orchard P, et al. Diagnosis and management of osteopetrosis: consensus guidelines from the osteopetrosis working group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Sep 1;102(9):3111-3123. DOI: 10.1210/jc.2017-01127.

References

1. Albers-Schonberg H. Roentgenbilder einer seltenen Knochenkrankung. *Munch Med Wochenschr.* 1904. 5, 51:365.
2. Yakupova EV, Krasavtseva TN, Makhonin VB, Bairamgulov RR, Stepanova RN, Khalilova AI. Osteopetrosis (review of literature and report of cases). *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2006;5(1):40-3. (In Russian).
3. Del Fattore A, Cappariello A, Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. *Bone.* 2008 Jan;42(1):19-29. DOI: 10.1016/j.bone.2007.08.029
4. Senel K, Ugur M, Erdal A, Özdemir H. Type II autosomal dominant osteopetrosis. *Rheumatol Int.* 2002 Jul;22(3):116-8. DOI: 10.1007/s00296-002-0200-4
5. Bonapace G, Moricca M, Talarico V, Graziano F, Pensabene L, Miniero R. Identification of two novel mutations on CLCN7 gene in a patient with malignant osteopetrosis. *Ital J Pediatr.* 2014 Nov 20;40:90. DOI: 10.1186/s13052-014-0090-6
6. Gillani S, Zaheer Abbas Z. Malignant Infantile Osteopetrosis. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2017 Apr-Jun;29(2):350-352.

17. Jayachandran S, Kumar MS. A paradoxical presentation of rickets and secondary osteomyelitis of the jaw in Type II autosomal dominant osteopetrosis: Rare case reports. *Indian J Dent Res.* 2016 Nov-Dec;27(6):667-671. DOI: 10.4103/0970-9290.199603
18. Katsevman GA, Turner RC, Lucke-Wold BP, Sedney CL, Bhatia S. Osteopathia striata with cranial sclerosis (OSCS): review of the literature and case report demonstrating challenges of spinal fusion after trauma. *Acta Neurochir (Wien).* 2016 Jun;158(6):1115-20. DOI: 10.1007/s00701-016-2794-4.
19. Rathod AK, Dhake RP, Borde MD. Traumatic multiple cervical spine injuries in a patient with osteopetrosis and its management. *Eur Spine J.* 2017 May;26(Suppl 1):229-235. DOI: 10.1007/s00586-017-5083-x
20. Hatz D, Esposito PW, Schroeder B, Burke B, Lutz R, Hasley BP. The Incidence of spondylolysis and spondylolisthesis in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop.* 2011 Sep;31(6):655-60. DOI: 10.1097/BPO.0b013e31822889c9
21. Mohapatra B, Kishen T, Diwan AD. Multiple lumbar pedicle fractures in osteopetrosis. A case report. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010 Apr 15;35(8):E311-5. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181c39082
22. Suzuki S, Awaya G. Stress fracture of the vertebral arch in osteopetrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1986 Dec;(213):232-6.
23. Matrane AE, Issami S, Biss MA. Marble bone disease: the role of SPECT/CT hybrid imagin. *Arch Pediatr.* 2016 Jul;23(7):714-8. DOI: 10.1016/j.arcped.2016.04.009
24. Zheng LC, OuYang XL, Liu GC, Zhang WJ, Zhang XM. Tc-99m-MDP imaging of osteopetrosis. Case report. *Medicine.* 2015;94(22):e929 DOI: 10.1097/MD.0000000000000929
25. Ramkishan D, Narsimulu SY. De conservative Vs operative management of long bone fractures in osteopetrosis: long term study in 12 yrs period. *J. Evolution Medical Dental Science.* 2016;5(69):5003-6. DOI: 10.14260/jemds/2016/1136

7. Rajathi M, Austin RD, Mathew P, Bharathi CS, Srivastava KC. Autosomal-dominant osteopetrosis: an incidental finding. *Indian J Dent Res.* 2010 Oct-Dec;21(4):611-4. DOI: 10.4103/0970-9290.74234.
8. Cleiren E, Benichou O, Van Hul E, Gram J, Bollerslev J, Singer FR, et al. Albers-Schönberg disease (autosomal dominant osteopetrosis, type II) results from mutations in the CLCN7 chloride channel gene. *Hum Mol Genet.* 2001 Dec 1;10(25):2861-7.
9. Wang C, Zhang H, He JW, Gu JM, Hu WW, Hu YQ, et al. The virulence gene and clinical phenotypes of osteopetrosis in the Chinese population: six novel mutations of the CLCN7 gene in twelve osteopetrosis families. *J Bone Miner Metab.* 2012 May;30(3):338-48. DOI: 10.1007/s00774-011-0319-z
10. Zheng H, Shao C, He JW, Fu WZ, Wang C, Zhang ZL. Two novel mutations of CLCN7 gene in Chinese families with autosomal dominant osteopetrosis (type II). *J Bone Miner Metab.* 2016 Jul;34(4):440-6. DOI: 10.1007/s00774-015-0682-2.

11. Liu YP, Lin XH, Yan MY, Lin BQ, Zhuo MY. Debridement in chronic osteomyelitis with benign osteopetrosis: A case report. *Exp Ther Med*. 2016 Nov;12(5):2811-2814. DOI: 10.3892/etm.2016.3706
12. Alsharidi A, Alsuwaida A. Carbonic anhydrase II deficiency: report of a novel mutation. *CEN Case Rep*. 2016 May;5(1):108-112. DOI: 10.1007/s13730-015-0205-y
13. Xiaohong D, Jin LX, Zheng ZW, Yanli Z, Ying H, Tielin Y, Hongwen D. Deficiency of ATP6V1H Causes bone loss by inhibiting bone resorption and bone formation through the TGF- β 1 Pathway. *Theranostics*. 2016 Sep 13;6(12):2183-2195. DOI: 10.7150/thno.17140
14. Armstrong DG, Newfield JT, Gillespie R. Orthopedic management of osteopetrosis: results of a survey and review of the literature. *J Pediatr Orthop* 1999;19(1):122-32.
15. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet. J Rare Dis*. 2009;20:4P5. DOI:10.1186/1750-1172-4-5
16. Calvin C, Wu CC, Econs MJ, Di Meglio LA, Insogna KL, Levine MA, Orchard P, et al. Diagnosis and management of osteopetrosis: consensus guidelines from the osteopetrosis working group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Sep 1;102(9):3111-3123. DOI: 10.1210/jc.2017-01127.
17. Jayachandran S, Kumar MS. A paradoxical presentation of rickets and secondary osteomyelitis of the jaw in Type II autosomal dominant osteopetrosis: Rare case reports. *Indian J Dent Res*. 2016 Nov-Dec;27(6):667-671. DOI: 10.4103/0970-9290.199603
18. Katsevman GA, Turner RC, Lucke-Wold BP, Sedney CL, Bhatia S. Osteopathia striata with cranial sclerosis (OSCS): review of the literature and case report demonstrating challenges of spinal fusion after trauma. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016 Jun;158(6):1115-20. DOI: 10.1007/s00701-016-2794-4.
19. Rathod AK, Dhake RP, Borde MD. Traumatic multiple cervical spine injuries in a patient with osteopetrosis and its management. *Eur Spine J*. 2017 May;26(Suppl 1):229-235. DOI: 10.1007/s00586-017-5083-x
20. Hatz D, Esposito PW, Schroeder B, Burke B, Lutz R, Hasley BP. The Incidence of spondylolysis and spondylolisthesis in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 2011 Sep;31(6):655-60. DOI: 10.1097/BPO.0b013e31822889c9
21. Mohapatra B, Kishen T, Diwan AD. Multiple lumbar pedicle fractures in osteopetrosis. A case report. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010 Apr 15;35(8):E311-5. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181c39082
22. Suzuki S, Awaya G. Stress fracture of the vertebral arch in osteopetrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 1986 Dec;(213):232-6.
23. Matrane AE, Issami S, Bissis MA. Marble bone disease: the role of SPECT/CT hybrid imaging. *Arch Pediatr*. 2016 Jul;23(7):714-8. DOI: 10.1016/j.arcped.2016.04.009
24. Zheng LC, OuYang XL, Liu GC, Zhang WJ, Zhang XM. Tc-99(m)-MDP imaging of osteopetrosis. Case report. *Medicine*. 2015;94(22):e929 DOI: 10.1097/MD.0000000000000929
25. Ramkishan D, Narsimulu SY. De conservative Vs operative management of long bone fractures in osteopetrosis: long term study in 12 yrs period. *J. Evolution Medical Dental Science*. 2016;5(69):5003-6. DOI: 10.14260/jemds/2016/1136

Информация об авторе:

Вишнеvский Аркадий Анатольевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник, нейрохирург ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about author:

Arkadiy A.Vishnevskiy, MD, PhD, DSc, ведущий научный сотрудник, нейрохирург Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation



ПОВРЕЖДЕНИЕ ВЕРХНЕЙ БРЫЖЕЕЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ РАДИКАЛЬНОЙ НЕФРЭКТОМИИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИМ ДОСТУПОМ

Е.А.Круглов, А.И.Наркевич, А.И.Бабич, Ю.А.Побединцева, В.А.Кудлачев, Е.В.Филимонов, А.Н.Гончаров, В.М.Унгурия

ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», 156005, Российская Федерация, г. Кострома, ул. Нижняя Дебря, д. 19

Резюме

В статье представлен редкий клинический случай полного пересечения верхней брыжеечной артерии при лапароскопической радикальной нефрэктомии. Данное осложнение возникло в процессе освоения методики лапароскопической радикальной нефрэктомии, до достижения «плато» кривой обучения, в условиях плохого обзора и изменения взаиморасположения тканей вследствие параканкрозной инфильтрации. Этот вид повреждения имеет высокий риск тотального некроза тонкого кишечника. Однако благодаря согласованным действиям хирургической службы и готовности хирургов к наложению сосудистого шва магистральных сосудов была выполнена успешная реимплантация верхней брыжеечной артерии в аорту, что подтверждается послеоперационным наблюдением. Необходимо отметить, что описания случаев аортальной реимплантации верхней брыжеечной артерии крайне редки в мировой и отечественной литературе, за исключением случаев мезентериальной ишемии. Данный случай вносит свой вклад в описание редких случаев аортальной реимплантации верхней брыжеечной артерии и показывает правильность выбранной хирургической тактики.

Ключевые слова:

лапароскопия, нефрэктомия, кривая обучения, почечно-клеточный рак, ятрогения, верхняя брыжеечная артерия, аортальная реимплантация

Оформление ссылки для цитирования статьи

Круглов Е.А., Наркевич А.И., Бабич А.И., Побединцева Ю.А., Кудлачев В.А., Филимонов Е.В., Гончаров А.Н., Унгурия В.М.

Повреждение верхней брыжеечной артерии при радикальной нефрэктомии лапароскопическим доступом. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(3): 136-141. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-14

Для корреспонденции

Круглов Егор Александрович, врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения №1

ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер»

Адрес: 156005, Российская Федерация, г. Кострома, ул. Нижняя Дебря, д. 19

E-mail: seakruglov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6709-1395>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 14.02.2018 г., принята к печати 31.08.2018 г.

SUPERIOR MESENTERIC ARTERY INJURY DURING LAPAROSCOPIC RADICAL NEPHRECTOMY

E.A.Kruglov, A.I.Narkevich, A.I.Babich, Y.A.Pobedintseva, V.A.Kudlachev, E.V.Filimonov, A.N.Goncharov, V.M.Unguryan

Kostroma Oncological Hospital, 19 Nizhny Debrya str., Kostroma 156005, Russian Federation

Abstract

The authors present to your attention a rare clinical case of complete intersection of the superior mesenteric artery in laparoscopic radical nephrectomy. This complication emerged in the process of learning the technique of laparoscopic radical nephrectomy, before reaching the “plateau” of the learning curve, in conditions of poor vision and in the interposition of tissues due to paratumorous infiltration. This type of injury has a high risk of total necrosis of the small intestine. However, due to the concerted actions of the surgical service and the readiness of surgeons to complete the vascular suture of the main vessels, a successful reimplantation of the superior mesenteric artery into the aorta was performed. This is confirmed by postoperative observation and examination, which included CT angiography. It should be noted that descriptions of cases of aortic reimplantation of the superior mesenteric artery are extremely rare in the world and national literature, except for cases of mesenteric ischemia. This case contributes to the description of rare cases of aortic reimplantation of the superior mesenteric artery and shows the correctness of the selected surgical tactics.

Keywords:

laparoscopy, nephrectomy, learning curve, renal cell carcinoma, iatrogeny, superior mesenteric artery, aortic reimplantation

For citation

Kruglov E.A., Narkevich A.I., Babich A.I., Pobedintseva Y.A., Kudlachev V.A., Filimonov E.V., Goncharov A.N., Unguryan V.M. Superior mesenteric artery injury during laparoscopic radical nephrectomy. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(3): 136–141. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-14

For correspondence

Egor A. Kruglov, oncologist of oncology department №1 of surgical methods of treatment, Kostroma Oncological Hospital
Address: 19 Nizhny Debrya str., Kostroma 156005, Russian Federation
E-mail: seakruglov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6709-1395>

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 14.02.2018, accepted for publication 31.08.2018

Злокачественные новообразования почки в основном представлены почечно-клеточным раком (до 85% случаев) и уротелиальной карциномой чашечно-лоханочной системы. Во всем мире заболеваемость почечно-клеточным раком возрастает с каждым годом в среднем на 2% во всех возрастных группах [1]. Смертность от почечно-клеточного рака в мире следует за увеличением заболеваемости, однако в последние годы, несмотря на рост заболеваемости, уровень смертности стабилизировался благодаря специализированному лечению, что следует из данных международной литературы [1, 2]. По данным отечественного статистического ежегодника «Состояние онкологической помощи населению России в 2017 г.», заболеваемость раком почки на территории России возрастает ежегодно в среднем на 3,5%, в то время как смертность от рака почки ежегодно снижается и составила в 2017 г. 15,2% взятых на учет в 2016 г. [3].

Учитывая, что локализованные формы составляют до трех четвертей всех случаев почечно-клеточного рака, лечебным методом выбора является радикальная операция [1]. В настоящее время лапароскопическая радикальная нефрэктомия является золотым стандартом хирургического лечения при T₁–T₂ опухолях [1, 4]. Она характеризуется всеми преимуществами лапароскопического доступа и более выгодна с экономической точки зрения [4, 5]. Однако такие показатели возможны после достижения плато «кривой обучения», которая, по некоторым данным, составляет не менее 20–35 операций [6, 7]. До достижения данного показателя наблюдается большее по сравнению с открытой радикальной нефрэктомией количество осложнений: 6–12% и 5,4% соответственно [6], в том числе таких грозных как интраоперационные повреждения магистральных сосудов. Вариантная анатомия данной области, деформация сосудов опухолью и потеря правильного эмбрионального слоя вследствие воспаления создают предпосылки к интраоперационным повреждениям ветвей аорты и притоков нижней полой вены [6]. Частота таких повреждений составляет 0,01–0,04% и не имеет тенденции к снижению [8].

Применительно к интраоперационным повреждениям при радикальной нефрэктомии следует рассматривать анатомию области ветвей аорты и притоков нижней полой вены, возможные варианты aberrантного кровоснабжения почек, правильную работу в эмбриологически сложившихся слоях и верную интерпретацию интраоперационной картины с учетом деформаций, вызванных опухолевым процессом. Мы представляем вашему вниманию редкий клинический случай повреждения верхней брыжеечной артерии при лапароскопической не-

фрэктомии с успешной реимплантацией верхней брыжеечной артерии в аорту. Этот вид повреждения имеет высокий риск тотального некроза тонкого кишечника. Данный случай произошел в период становления в нашей клинике лапароскопической нефрэктомии, до достижения «плато» кривой обучения. Успешная реимплантация в данном случае явилась следствием слаженной работы хирургической службы клиники и готовностью хирургической бригады к наложению сосудистого шва магистральных сосудов.

Описание клинического случая

У пациентки при КТ с внутривенным болюсным контрастированием была выявлена опухоль средней трети левой почки размерами 119 × 84 мм, врастающая в чашечно-лоханочную систему, прилежащая к нижнему полюсу селезенки и смещающая вентрально брыжейку тонкой кишки вместе с левой половиной ободочной кишки. Клиническая TNM стадия – cT2bN0M0. На операции в области левой почки образование размерами 12 × 9 × 7 см, вместе



Рисунок 1. Макроскопический вид опухоли левой почки (разрезана во фронтальной плоскости).

Figure 1. Macroscopic view of tumor of the left kidney (cut in the frontal plane).

с почкой и паранефральной клетчаткой размерами 20 × 16 × 14 см. После медиализации нисходящей ободочной кишки вместе с селезенкой и поджелудочной железой выделена левая почечная вена. Выявлен расположенный по вентральной поверхности опухоли сосуд, принятый за деформированную левую почечную артерию, и после проксимального клипирования пересечен. При дальнейшей диссекции выявлена истинная левая почечная артерия. Стало очевидно, что первой была клипирована и пересечена верхняя брыжеечная артерия.

Принято решение о выполнении конверсии доступа и вовлечении в операционную бригаду сосудистого хирурга. Выполнена лапаротомия, установлено, что по верхней брыжеечной артерии отмечается слабый ретроградный артериальный кровоток. После пересечения сосудов левой почки и мобилизации препарата левая почка удалена единым блоком с окружающей паранефральной клетчаткой и парааортальными лимфоузлами (рис. 1). Поврежденная верхняя брыжеечная артерия реимплантирована в аорту ниже места впадения правой почечной

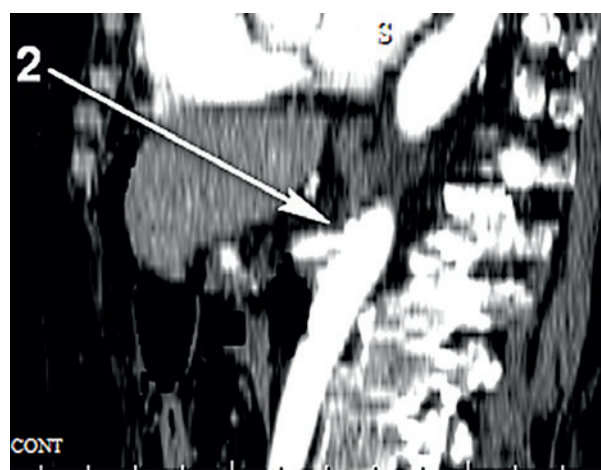


Рис. 2. КТ на 1-е сутки после операции (аксиальный и сагиттальный срезы). 1, 2 – реимплантированный участок верхней брыжеечной артерии, анастомоз с аортой, контраст поступает в верхнюю брыжеечную артерию ортоградно.

Fig. 2. CT scan on the 1st day after the operation (axial and sagittal sections). 1, 2 – reimplanted area of the superior mesenteric artery, anastomosis with the aorta, the contrast enters the superior mesenteric artery orthographically.

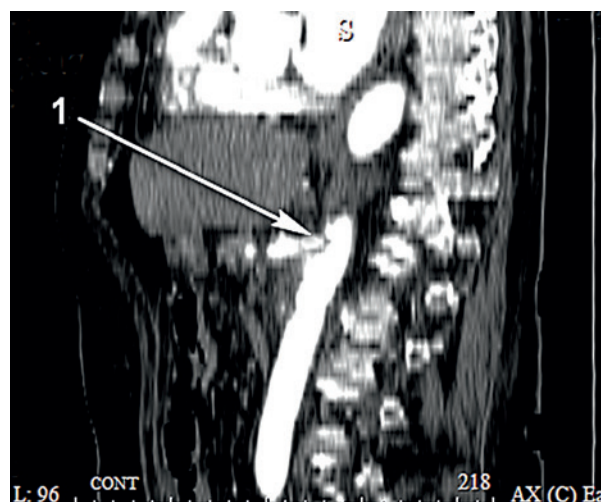
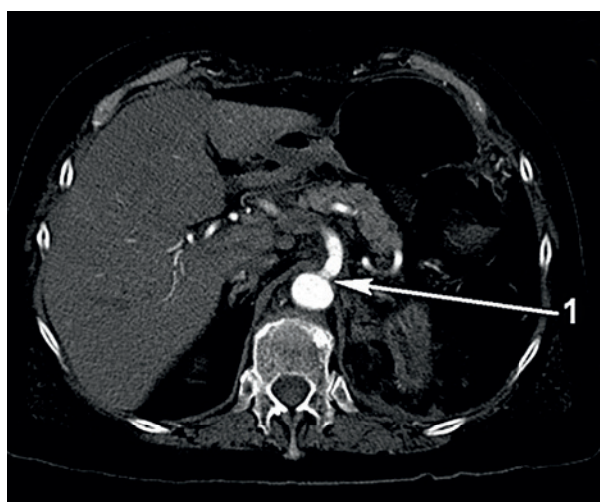


Рис. 3. КТ на 16-е сутки после операции (аксиальный и сагиттальный срезы). 1 – реимплантированный участок верхней брыжеечной артерии, анастомоз с аортой, контраст поступает в верхнюю брыжеечную артерию ортоградно.

Fig. 3. CT scan on the 16th day after the operation (axial and sagittal sections). 1 – reimplanted area of the superior mesenteric artery, anastomosis with the aorta, the contrast enters the superior mesenteric artery orthographically.

артерии. После наблюдения (30 мин) данных за ишемию кишечника не выявлено. Длительность операции: 2 ч 45 мин, кровопотеря: 1000 мл. После операции пациентка переведена под наблюдение в отделение анестезиологии и реанимации. На следующие сутки после операции выполнена КТ живота с внутривенным контрастированием – верхняя брыжеечная артерия контрастируется, отмечается ортоградный кровоток, нарушений в области сосудистого анастомоза нет (рис. 2). На 2-е сутки после операции появились лабораторные признаки послеоперационного панкреатита, которые нормализовались через 3 дня. В последующем у пациентки имела место смешанная гипербилирубинемия, которая на 5-е сутки после операции достигла своего пика (89,9 мкмоль/л). На 16-е сутки выполнения КТ живота с внутривенным контрастированием, по данным которого верхняя брыжеечная артерия контрастируется ортоградно, нарушений в области сосудистого анастомоза нет (рис. 3), пациентка переведена в палату. В течение всего госпитального периода температура не поднималась выше 37,8°C. Пациентка выписана на 22-е сутки после операции. Гистологическое заключение: светлоклеточная

карцинома почки G4 по Fucharman, pT2, край резекции вне опухоли, селезенка с гиалинозом капсулы и диффузно-очаговыми кровоизлияниями в красной пульпе. При контрольном осмотре через 1 мес после выписки – состояние удовлетворительное. В настоящий момент пациентка находится под динамическим наблюдением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описания случаев аортальной реимплантации верхней брыжеечной артерии, за исключением случаев мезентериальной ишемии, в мировой литературе крайне редки. Описание данного клинического случая вносит свой вклад в описание редких случаев аортальной реимплантации верхней брыжеечной артерии и показывает правильность выбранной хирургической тактики в описанных условиях. Несомненно, любой хирургической службе следует предполагать вероятность подобных интраоперационных повреждений и быть готовой к их устранению.

Список литературы

- Jonasch E, Gao J, Rathmell WK. Renal cell carcinoma. *BMJ*. 2014 Nov 10;349:g4797. DOI: 10.1136/bmj.g4797
- Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2017 Jan 26;376(4):354-366. DOI: 10.1056/NEJMra1601333
- Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
- Liatsikos E, Kallidonis P, Do M, Dietel A, Al-Aown A, Constantinidis C, et al. Laparoscopic radical and partial nephrectomy: technical issues and outcome. *World J Urol*. 2013 Aug;31(4):785-91. DOI: 10.1007/s00345-011-0754-4.

- Taari K, Perttälä I, Nisen H. Laparoscopic versus open nephrectomy for renal cell carcinoma? *Scand J Surg*. 2004;93(2):132-6. DOI: 10.1177/145749690409300208
- Higashihara E, Baba S, Nakagawa K, Murai M, Go H, Takeda M, et al. Learning curve and conversion to open surgery in cases of laparoscopic adrenalectomy and nephrectomy. *J Urol*. 1998;159(3):650-3.
- Park YH, Baik KD, Lee YJ, Kim KT, Kim HH. Learning curve analysis for laparoendoscopic single-site radical nephrectomy. *J Endourol*. 2012 May;26(5):494-8. DOI: 10.1089/end.2011.0473
- Григорян Р.А. Релапаротомия в хирургии желудка и двенадцатиперстной кишки. М.: МИА, 2005.

References

- Jonasch E, Gao J, Rathmell WK. Renal cell carcinoma. *BMJ*. 2014 Nov 10;349:g4797. DOI: 10.1136/bmj.g4797
- Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2017 Jan 26;376(4):354-366. DOI: 10.1056/NEJMra1601333
- Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2017 godu [Status of oncological care for the population of Russia in 2017]. Ed by Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre, 2018. (In Russian).
- Liatsikos E, Kallidonis P, Do M, Dietel A, Al-Aown A, Constantinidis C, et al. Laparoscopic radical and partial nephrectomy: technical issues and outcome. *World J Urol*. 2013 Aug;31(4):785-91. DOI: 10.1007/s00345-011-0754-4.

- Taari K, Perttälä I, Nisen H. Laparoscopic versus open nephrectomy for renal cell carcinoma? *Scand J Surg*. 2004;93(2):132-6. DOI: 10.1177/145749690409300208
- Higashihara E, Baba S, Nakagawa K, Murai M, Go H, Takeda M, et al. Learning curve and conversion to open surgery in cases of laparoscopic adrenalectomy and nephrectomy. *J Urol*. 1998;159(3):650-3.
- Park YH, Baik KD, Lee YJ, Kim KT, Kim HH. Learning curve analysis for laparoendoscopic single-site radical nephrectomy. *J Endourol*. 2012 May;26(5):494-8. DOI: 10.1089/end.2011.0473
- Григорян Р.А. Релапаротомия в хирургии желудка и двенадцатиперстной кишки. М.: МИА, 2005.

5. Taari K, Perttilä I, Nisen H. Laparoscopic versus open nephrectomy for renal cell carcinoma? Scand J Surg. 2004;93(2):132-6. DOI: 10.1177/145749690409300208
6. Higashihara E, Baba S, Nakagawa K, Murai M, Go H, Takeda M, et al. Learning curve and conversion to open surgery in cases of laparoscopic adrenalectomy and nephrectomy. J Urol. 1998;159(3):650-3.
7. Park YH, Baik KD, Lee YJ, Kim KT, Kim HH. Learning curve analysis for laparoendoscopic single-site radical nephrectomy. J Endourol. 2012 May;26(5):494-8. DOI: 10.1089/end.2011.0473
8. Grigoryan RA. Relaparotomiya v khirurgii zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki [Relaparotomy in the surgery of the stomach and duodenum]. Moscow: "MIA" Publ., 2005. (In Russian).

Информация об авторах:

Круглов Егор Александрович, врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения №1 ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6709-1395>

Наркевич Анатолий Игоревич, врач-хирург ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер»

Бабич Александр Игоревич, к.м.н., заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения №1 ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер»

Побединцева Юлия Анатольевна, заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер»

Кудлачев Виктор Андрианович, заместитель главного врача по лечебной работе ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер»

Филимонов Евгений Валентинович, заведующий отделением анестезиологии и реанимации ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер»

Гончаров Андрей Николаевич, онколог, уролог онкологического отделения хирургических методов лечения №1 ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер»

Унгурян Владимир Михайлович, к.м.н., главный врач ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер»

Information about authors:

Egor A. Kruglov, oncologist of oncology department №1 of surgical methods of treatment, Kostroma Oncological Hospital

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6709-1395>

Anatoliy I. Narkevich, surgeon of Kostroma Oncological Hospital

Aleksandr I. Babich, MD, PhD, head of oncology department №1 of surgical methods of treatment, Kostroma Oncological Hospital

Julia A. Pobeditseva, deputy chief physician for anaesthesiology and reanimation, Kostroma Oncological Hospital

Victor A. Kudlachev, deputy chief medical officer, Kostroma Oncological Hospital

Evgeny V. Filimonov, head of the department of anaesthesiology and reanimation, Kostroma Oncological Hospital

Andrey N. Goncharov, oncologist, urologist of oncology department №1 of surgical methods of treatment, Kostroma Oncological Hospital

Vladimir M. Unguryan, MD, PhD, chief physician, Kostroma Oncological Hospital



АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ПОСЕЩЕНИЙ ПАЦИЕНТАМИ ВРАЧЕЙ ГОРОДСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ

З.Х.Агамов

ГБУЗ «Городская поликлиника №115 Департамента здравоохранения города Москвы», 123308, Российская Федерация, г. Москва, ул. Демьяна Бедного, д. 8

Резюме

Цель исследования. Определение структуры посещений пациентами врачей в городской поликлинике.

Материалы и методы. По результатам интервьюирования врачей разработана форма для регистрации посещений пациентов на приемах. Зарегистрировано 2531 посещение к терапевтам, урологам и хирургам.

Результаты. Доля посещений, не связанных с оказанием медицинской помощи на приемах у врачей, составила: у терапевтов – 46%, хирургов – 23,4%, урологов – 26,9%. Причинами для посещений, не связанных с оказанием медицинской помощи, являются: выписка льготного рецепта, получение заключения при оформлении посыльного листа на медико-социальную экспертизу, санаторно-курортной карты, для предоставления в другие учреждения, справок; выписка направлений на анализы, исследования и получение их результатов, направлений на консультации, госпитализации в другие учреждения.

Заключение. В структуре посещений пациентами врачей городской поликлиники определена высокая доля посещений, не связанных с оказанием медицинской помощи.

Ключевые слова:

поликлиника, посещение врача, первичная медико-санитарная помощь

Оформление ссылки для цитирования статьи

Агамов З.Х. Анализ структуры посещений пациентами врачей городской поликлиники. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(3): 142-148. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-15

Для корреспонденции

Агамов Загир Хидирович, кандидат медицинских наук, заведующий урологическим отделением, ГБУЗ «Городская поликлиника №115 Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 123308, Российская Федерация, г. Москва, ул. Демьяна Бедного, д. 8

E-mail: azxur@rambler.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3745-4888>

Информация о финансировании. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 02.04.2018 г., принята к печати 31.08.2018 г.

ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF PATIENTS VISITS TO THE CITY POLYCLINIC

Z.Kh.Agamov

City Polyclinic No. 115 of Department of health care of the Moscow, 8 Demyana Bednogo str., Moscow 123308, Russian Federation

Abstract

Purpose. The definition of structure of visits to doctors in the city polyclinic.

Materials and methods. According to the results of doctors interviewing, a form for registration of patients visits was designed. 2531 visits to the therapists, urologists and surgeons were registered.

Results. The proportion of visits not related to the medical care was: therapists – 46%, surgeons – 23,4%, urologists – 26,9%. The reasons for visits not related to the medical care were: for preferential prescriptions; the doctors opinion for medical and social examination, for health resort card, for providing to other institutions, certificates; for referral to take tests, research and obtaining their results, for consultation, hospitalization in other institutions.

Conclusion. In the structure of visits to doctors of the city polyclinic, a high proportion of visits are not related to the medical care.

Keywords:

polyclinic, visit to doctor, primary health care

For citation

Agamov Z.Kh. Analysis of the structure of patients visits to the city polyclinic. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(3): 142-148. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-15

For correspondence

Zagir K. Agamov, MD, PhD, head of the urology department of the City Polyclinic No.115
Address: 8 Demyana Bednogo str., Moscow 123308, Russian Federation
E-mail: azxur@rambler.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3745-4888>

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

Conflict of interest. Author report no conflict of interest.

The article was received 02.04.2018, accepted for publication 31.08.2018

Одной из важнейших задач здравоохранения Российской Федерации является развитие первичной медико-санитарной помощи, что нашло отражение в утвержденной постановлением Правительства РФ государственной программе от 15 апреля 2014 г. №294 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 31 марта 2017 г. №394) «Развитие здравоохранения», где первой подпрограммой является «Профилактика заболеваний и формирование здорового образа жизни. Развитие первичной медико-санитарной помощи» [1]. Ранее существенная роль в укреплении и развитии амбулаторно-поликлинической службы была закреплена как в федеральных программах: приоритетный национальный проект «Здоровье», программа модернизации здравоохранения 2011–2012 гг.; так и в ряде программ на уровне субъектов Российской Федерации.

Несмотря на проводимые реформы, в амбулаторно-поликлиническом секторе сохраняются такие негативные процессы, как неадекватность объемов и характера оказанной медицинской помощи потребностям населения, выраженная дифференциация и узкая специализация врачебного персонала, избыточная регламентация деятельности участкового врача, нарушение координации медицинской помощи на этапах обслуживания, ослабление преемственности в ведении больных и рост хронизации заболеваний, снижение профилактической работы, отсутствие персональной ответственности врача за здоровье пациента [2–5].

В амбулаторно-поликлинических учреждениях отмечается рост числа посещений, не связанных с оказанием медицинской помощи. Ведущими причинами для этих посещений являются: оформление и получение разного рода медицинских документов, справок, направлений на лабораторно-клинические анализы, исследования, получение больничного листа, необходимость выписывать льготные рецепты. Более половины числа посещений участковых терапевтов являются необоснованными и связаны с вышеуказанными причинами; большую часть вызовов участкового врача на дом может осуществлять средний медицинский персонал; треть посещений пациентами участковых врачей касаются вопросов, которые могли быть решены на доврачебном приеме или посредством консультаций по телефону. Также отмечается, что в ряде случаев врачи амбулаторно-поликлинического уровня выполняют работу, относящуюся к обязанностям средних медицинских работников: поиск амбулаторных карт, сопровождение больного до кабинетов, организация работы с документацией (выписка различных справок и направлений на исследования) [6–8].

По данным ряда авторов, для повышения качества медицинской помощи, уменьшения нагрузки на врачей и обеспечения оперативности их работы необходимы мероприятия по диспетчеризации и регулированию потоков пациентов в поликлиниках, создание на их маршрутах необходимой инфраструктуры в соответствии с их потребностями; развитие безбумажного документооборота в медицинских учреждениях путем введения электронных карт с возможностью хранения информации; перераспределение нагрузки между врачами и средним медицинским персоналом за счет расширения функционала последних; внедрение дистанционных форм взаимодействия между медицинскими учреждениями и пациентами [7–10].

Вышеизложенное определило актуальность изучения структуры посещаемости пациентами врачей амбулаторно-поликлинических учреждений, необходимость разработки методов, механизмов и организационных форм оптимизации структуры посещений.

Цель исследования – определение структуры посещаемости пациентами врачей в городской поликлинике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника №115 Департамента здравоохранения города Москвы» в 2017 г.

На первом этапе было проведено групповое интервьюирование врачей (55 терапевтов и 32 узких специалистов), которое позволило разделить поток посещений пациентами врачей на две группы:

- посещения по медицинским показаниям (при которых в момент обращения пациент нуждается в оказании ему медицинской помощи);

- посещения по причинам, не связанным с оказанием медицинской помощи (при которых пациент не нуждается в оказании ему медицинской помощи). В этой группе врачи выделили следующие причины для посещения: выписка льготного рецепта социально не защищенным категориям граждан, хронические заболевания которых требуют постоянного приема препаратов или длительных курсов; получение заключения при оформлении посыльного листа на медико-социальную экспертизу, санаторно-курортной карты, для предоставления в другие учреждения справок; выписка направлений на анализы, исследования и получение их результатов, направлений на консультации, госпитализации в другие учреждения.

Таблица 1. Форма для регистрации посещений пациентов на приеме Table 1. Form for registration of patient attendances during the visits		
Форма для регистрации посещений		Число пациентов
Посещения по медицинским показаниям	С профилактической целью, в т.ч. по диспансеризации	
	По поводу заболевания	
	Для терапевтов Состояния, симптомы, которые послужили поводом для назначения консультации других специалистов Для специалистов В связи с симптомами, не связанными с патологией по профилю специалиста	
Посещения по причинам, не связанным с оказанием медицинской помощи	Выписка льготного рецепта	
	Заключение при оформлении посыльного листа на МСЭ, санаторно-курортной карты, для предоставления в другие учреждения	
	Выписка направлений на анализы, исследования и для получения их результатов, консультации, госпитализации	
Всего на приеме		

На основании полученных данных с целью достоверного определения структуры посещаемости была разработана форма для регистрации посещений на врачебных приемах (табл. 1).

Для регистрации посещений были выбраны такие врачебные специальности, как терапевт, хирург и уролог, ввиду того, что к врачам данных специальностей пациенты имеют возможность записаться напрямую. К врачам остальных врачебных специальностей, представленных в поликлинике, запись возможна только через терапевта.

При этом в разделе «посещения по медицинским показаниям» для оценки потребности в специализированной первичной медико-санитарной помощи для терапевтов отдельно была выделена группа посещений, связанная с состояниями и симптомами, которые послужили поводом для назначения консультации специалистов; а для врачей-специалистов – группа посещений в связи с симптомами, не связанными с патологией по профилю. Также в этот раздел отнесена группа посещений с профилактической целью. Для обеспечения репрезентативности выборка числа посещений была сформирована с учетом таблицы Паниотто [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе форм, заполненных врачами-терапевтами, было зарегистрировано 926 посещений, из которых посещения по медицинским показаниям составили 54% (500 посещений). Из них: посещения с профилактической целью – 21,3%,

по поводу заболеваний – 65,6%, посещения при состояниях, симптомах, которые послужили поводом для назначения консультации других специалистов – 13,1%.

В 46% случаев посещения терапевтов не были связаны с оказанием медицинской помощи (426 посещений).

Структура посещений в этой группе распределилась следующим образом:

- по поводу выписки льготного рецепта пациентам, имеющим социальные льготы и хронические заболевания, требующие постоянного приема препаратов, – 53,4%;
- с целью оформлений направлений на анализы, исследования и получение их результатов, консультации, госпитализации – 28,3%;
- для получения различного рода заключений о состоянии здоровья – 18,3%, из них: в другие учреждения – 42%, при оформлении посыльного листа на МСЭ – 41%, при оформлении санаторно-курортной карты – 17%.

При анализе форм, заполненных врачами-хирургами, зарегистрировано 398 посещений, среди них посещения по медицинским показаниям составили 76,6% (304 посещения). Из них: посещения с профилактической целью – 12,2%, по поводу заболеваний по профилю – 64,7%, с состояниями и симптомами, не связанными с патологией по профилю, – 23,1%, из которых 42,2% были направлены к хирургам врачами других специальностей.

Посещения, не связанные с оказанием медицинской помощи, составили 23,4% (94 посещения), а ее структура распределилась следующим образом:

– по поводу выписки льготного рецепта пациентам, имеющим социальные льготы и хронические заболевания, требующие постоянного приема препаратов, – 41,3%;

– с целью оформлений направлений на анализы, исследования и получение их результатов, консультации, госпитализации – 39,7%;

– для получения заключений о состоянии здоровья по профилю «хирургия» – 19%, из них: в другие учреждения, причем даже при отсутствии хирургической патологии, – 34%, при оформлении посыльного листа на МСЭ – 49%, при оформлении санаторно-курортной карты – 17%.

Врачами-урологами было зарегистрировано 1207 посещений. Анализ показал, что посещения по медицинским показаниям составили 73,1% (883 пациента), из которых: посещения с профилактической целью – 6,1%, по поводу урологических заболеваний – 75,1%, с симптомами, не связанными с урологической патологией, – 18,8%, при этом 47,2% из них были направлены к урологу врачами других специальностей.

В 26,9% случаев посещения не были связаны с оказанием медицинской помощи (324 посещения). Структура посещений в этой группе распределилась следующим образом:

– по поводу выписки льготного рецепта пациентам, имеющим социальные льготы и хронические заболевания, требующие постоянного приема препаратов, – 43,2%;

– с целью оформлений направлений на анализы, исследования и их получение, консультации, госпитализации – 41,3%;

– для получения различного рода заключений о состоянии здоровья по профилю «урология» – 15,5%, из них: в другие учреждения – 38%, при оформлении посыльного листа на МСЭ – 44%, при оформлении санаторно-курортной карты – 18% (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ структуры посещений пациентами врачей выявил высокую долю посещений, не связанных с оказанием медицинской помощи. Данные посещения связаны с выпиской льготного рецепта пациентам, имеющим социальные льготы и хронические заболевания, требующие постоянного или длительного приема препаратов; с оформлением направлений на анализы, исследования и получение их результатов, консультации, госпитализации и посещения,

Таблица 2. Структура посещений пациентами врачей, % (n)

Table 2. The structure of patient visits of doctors, absolute numbers -in brackets

Специальность	Всего посещений	Посещения по медицинским показаниям			Посещения по причинам, не связанным с оказанием медицинской помощи		
		С профилактической целью	По поводу заболевания	С симптомами, не связанными с патологией по профилю (в случае терапевтов, состояния, симптомы, которые послужили поводом, для назначения консультации других специалистов)	Выписка льготного рецепта	Оформление направлений на анализы, исследования и получение их результата, консультации, госпитализации	Заключение о состоянии здоровья при оформлении посыльного листа на МСЭ, санаторно-курортной карты, для предоставления в другие учреждения
Терапевты	926 (посещений)	54% (500)			46% (426)		
		21,3% (106)	65,6% (328)	13,1% (65)	53,4% (227)	28,3% (120)	18,3% (79)
Хирурги	398 (посещений)	76,6% (304)			23,4% (94)		
		12,2% (38)	64,7% (196)	23,1% (70)	41,3% (39)	39,7% (37)	19% (18)
Урологи	1207 (посещений)	73,1% (883)			26,9% (324)		
		6,1% (540)	75,1% (664)	18,8% (165)	43,2% (140)	41,3% (134)	15,5% (50)

связанные с получением заключения при оформлении посыльного листа на медико-социальную экспертизу, санаторно-курортной карты, для представления в другие учреждения. Эти посещения связаны с большими трудозатратами по оформлению медицинской документации, являются весомым демотивирующим фактором в работе врачей, а также приводят к снижению доступности медицинской помощи для пациентов, нуждающихся в ней, и, как следствие, к высокому уровню неудовлетворенности населения работой поликлиники, что определяет необходимость разработки мер по снижению числа этих посещений.

Список литературы

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2014 г. №294 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 31 марта 2017 г. №394). Государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения».
2. Стародубов В.И., Калининская А.А., Шляфер С.И. Первичная медицинская помощь: состояние и перспективы. М.: Медицина, 2007.
3. Шавхалов Р.Н. Анализ эффективности реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» в амбулаторно-поликлинических учреждениях города Москвы. Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2010.
4. Иванов М.В. Научное обоснование совершенствования первичной медико-санитарной помощи на региональном уровне. Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2011.
5. Сквирская Г.П. Актуальные проблемы модернизации амбулаторно-поликлинической помощи населению Российской Федерации. Заместитель главного врача. 2012;8(75):16-26.
6. Мерзлова Н.Б., Серова И.А., Ягодина А.Ю. Проблема изменения стереотипов оказания медицинской помощи

Перспективной представляется разработка организационных технологий, которые позволили бы перераспределить потоки пациентов, посещающих поликлинику по причинам, не связанным с оказанием медицинской помощи, с врачей на средний медицинский персонал путем организации отдельных сестринских приемов с одномоментным расширением их функционала. Наряду с этим активное внедрение в практику амбулаторно-поликлинических учреждений телемедицинских технологий позволило бы охватить широкий спектр вопросов, не связанных с оказанием медицинской помощи, из-за которых в настоящее время пациенты вынуждены посещать медицинские учреждения.

- в России на основе международной классификации функционирования, инвалидности и здоровья. Фундаментальные исследования. 2012;7-1:135-9.
7. Плутницкий А.Н. Совершенствование планирования деятельности врачебного персонала амбулаторного приема ЛПУ. Бюллетень Национального НИИ общественного здоровья им. Семашко. 2012;6:112-5.
8. Шарапов И.В. Организационные проблемы амбулаторно-поликлинической помощи с точки зрения пациентов, врачей и руководителей. Бюллетень Национального НИИ общественного здоровья им. Семашко. 2015;1:198-201.
9. Докотова М.В. Организационно-методические подходы к совершенствованию оказания амбулаторно-поликлинической помощи. Медицинский альманах. 2012;1:17-20.
10. Воронцов Т.Н. Отношение врачей к организации выявления социально значимых заболеваний на ранних стадиях. Бюллетень Национального НИИ общественного здоровья им. Семашко. 2015;1:36-41.
11. Паниотто В.И., Максименко В.С. Статистический анализ социологических данных. Киев: Издательский Дом «КМ Академия», 2004, 270 с.

References

1. Resolution of the Government of the Russian Federation of 15 April 2014 No. 294 (as amended by the decree of the Government of the Russian Federation from March 31, 2017 No. 394). State program of the Russian Federation "health care Development". (In Russian).
2. Starodubov VI, Kalininskaya AA, Shlyafers SI. Pervichnaya meditsinskaya pomoshch': sostoyanie i perspektivy [Primary health care: status and prospects]. Moscow: "Meditsina" Publ., 2007. (In Russian).

3. Shavkhalov RN. Analysis of the effectiveness of the implementation of the priority national project "Health" in outpatient clinics in Moscow. Diss. Moscow, 2010. (In Russian).
4. Ivanov VM. Scientific substantiation of primary health care improvement at the regional level. Diss. Moscow, 2011. (In Russian).
5. Skvirskaya G.P. Aktual'nye problemy modernizatsii ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossiiskoi Federatsii. Zamestitel' glavnogo vracha. 2012;8(75):16-26. (In Russian).

6. Merzlova NB, Serova IA, Yagodina AY. The problem of modifying of stereotypes of medical care in Russia based on international classification of functioning, disability and health. *Fundamental Research*. 2012;7-1:135-9. (In Russian).
7. Plutnitskii A.N. Sovershenstvovanie planirovanie deyatel'nosti vrachebnogo personala ambulatornogo priema LPU. *Byulleten' Natsional'nogo NII obshchestvennogo zdorov'ya im. Semashko*. 2012;6:112-5. (In Russian).
8. Sharapov IV. Organizational problems of ambulatory care from the point of view of patients, physicians and officials. *Byulleten' Natsional'nogo NII obshchestvennogo zdorov'ya im. Semashko*. 2015;1:198-201. (In Russian).
9. Doyutova MV. Organizational and methodical approaches to the improvement of outpatient-and-polyclinic help. *Medical Almanac*. 2012;1:17-20. (In Russian).
10. Vorontsov TN. The attitude of physicians to the organization of socially significant diseases detection at an early stage (according to the materials of sociological surveys). *Byulleten' Natsional'nogo NII obshchestvennogo zdorov'ya im. Semashko*. 2015;1:36-41. (In Russian).
11. Paniotto VI, Maksimenko VS. *Statisticheskii analiz sotsiologicheskikh dannyykh* [Statistical analysis of sociological data]. Kiev: «KM Akademiya» Publ., 2004, 270 p. (In Russian).

Информация об авторе:

Агамов Загир Хидирович, кандидат медицинских наук, заведующий урологическим отделением, ГБУЗ «Городская поликлиника №115 Департамента здравоохранения города Москвы»
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3745-4888>

Information about author:

Zagir K. Agamov, MD, PhD, head of the urology department of the City Polyclinic No.115
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3745-4888>



ОСНОВНЫЕ ПРАВОВЫЕ РИСКИ ПРИ ОКАЗАНИИ ПЛАТНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ ГОСУДАРСТВЕННЫМ МЕДИЦИНСКИМ УЧРЕЖДЕНИЕМ

Е.В.Песенникова, О.В.Гриднев, С.А.Коростелев

ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

В результате анализа нормативно-правовых документов за период с 1990 по 2017 гг., регулирующих медицинскую деятельность в РФ, сформирована классификация правовых рисков медицинского учреждения. Использование данной классификации позволит системно подойти к процессу формирования правовой защиты медицинского учреждения.

Согласно 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья», право на охрану здоровья граждан обеспечивается, в том числе, путем предоставления медицинских услуг на платной основе. Из норм российского законодательства не следует, что данное право может быть реализовано только в частных медицинских учреждениях, что делает государственные медицинские учреждения правомерными участниками этого процесса. Однако, согласно Постановлению Правительства №1006, на государственные учреждения здравоохранения при оказании платных медицинских услуг (ПМУ) наложен ряд ограничений, среди которых – обязанность обосновать правомерность взимания платы с пациента, обеспечив информирование потребителя о его правах по программе государственных гарантий.

На основании проведенного анализа нормативно-правовых актов предложена классификация основных правовых рисков. Наиболее распространенным риском является нарушение Закона РФ «О защите прав потребителей», а также Гражданского кодекса РФ (договорные риски).

Также, по причине отсутствия четкого понятия «врачебной ошибки», установить грань между безответственностью пациентов, халатностью персонала и низким профессионализмом врачей становится почти невозможно. В этой связи в законодательном регулировании нуждаются не только права пациентов, но и ответственность медицинских работников.

Проведенный анализ дает основания говорить о том, что наступление рисков и санкций при предоставлении ПМУ государственными учреждениями возможно при рисковых случаях, связанных с неправомерным оказанием ПМУ. Наиболее распространенным предоставлением услуг, связанных с неправомерным оказанием ПМУ, является предоставление ПМУ при наличии оснований у учреждения оказать данный вид медицинской помощи по программе государственных гарантий; неоказание медицинской помощи; нарушения в оформлении медицинской и договорной документации при оказании ПМУ; нарушение прав пациента на получение полной и достоверной информации, связанной с получением медицинской помощи.

Ключевые слова:

правовые риски, платные медицинские услуги, правовая защита медицинского учреждения, правовое обеспечение, государственное учреждение здравоохранения

Оформление ссылки для цитирования статьи

Песенникова Е.В., Гриднев О.В., Коростелев С.А. Основные правовые риски при оказании платных медицинских услуг государственным медицинским учреждением. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(3): 149–155. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-16

Для корреспонденции

Песенникова Елена Васильевна, к.м.н., ассистент кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: e.v.pesennikova@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6023-7734>

Информация о финансировании. Подготовка статьи проводилась на базе ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, о которых следовало бы сообщить.

Статья поступила 09.04.2018 г., принята к печати 31.08.2018 г.

MAIN LEGAL RISKS IN PROVISION OF COMMERCIAL MEDICAL SERVICES BY STATE MEDICAL INSTITUTION

E.V.Pesennikova, O.V.Gridnev, S.A.Korostelev

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract

Based on the analyses of normative-legislative documents related to medical activities in RF published between 1990 and 2017 the classification of medical facility legal risks has been formed. The usage of the classification enables building systematic approach for legal protection.

The right for health protection is ensured also by providing paid medical services according to the Federal Act on Public Health Care. It doesn't follow from Russian legislation that this right could be exercised only in private medical institutions, which makes public medical institutions legitimate participants of the process. However, in accordance with the Government Resolution No. 1006, there is range of restrictions for public medical institutions in case they provide paid medical services. For instance, they must justify charging by informing consumers about their rights guaranteed by the State guarantees program.

The analysis of normative-legislative documents that ensure regulation of public medical services caused the classification of legal risks. The violation of the Consumer Protection Act and of the Civil Code (contractual risks) appeared to become the most common ones.

There is no clear notion of "medical error". That's why it is almost impossible to make a distinction between patient irresponsibility, staff negligence or low doctor's professionalism. This is the reason for patients' rights as well as medical personnel responsibility to be regulated by the state.

The analysis that is been made shows that risks and sanctions in the provision of Paid Medical Services by State institutions occur in cases of misconduct while providing Paid Medical Services. The most typical cases of misconduct while providing Paid Medical Services come when: medical services could be provided under the State guarantees program; failure to provide medical care occurs; violation of medical and contractual documents in the provision of Paid Medical Services takes place; violation of patient's rights to receive complete and reliable information related to medical care takes place.

Keywords:

legislative risks, commercial medical services, legislative protection of medical institute, legislative providing, governmental healthcare institutes

For citation

Pesennikova E.V., Gridnev O.V., Korostelev S.A. Main legal risks in provision of commercial medical services by state medical institution. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(3): 149–155. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-16

For correspondence

Elena V. Pesennikova, MD, PhD, assistant of department of organization and management in the sphere of circulation of medicines in IPE, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation
E-mail: e.v.pesennikova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6023-7734>

Information about funding. The article was prepared on the basis of FSAEO HE «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of health of the Russian Federation.

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

The article was received 10.04.2018, accepted for publication 31.08.2018

Право на охрану здоровья граждан в РФ обеспечивается, в том числе, путем предоставления медицинских услуг на платной основе, что вытекает из статьи 19 «Основ об охране здоровья»: «2. Каждый имеет право на медицинскую помощь в гарантированном объеме, оказываемую без взимания платы, в соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также на получение платных медицинских услуг и иных услуг, в том числе в соответствии с договором добровольного медицинского страхования» [1].

При этом из норм данной статьи и других статей «Основ об охране здоровья» не следует, что право на получение платных медицинских услуг (ПМУ) граждане могут реализовать только в частных медицинских заведениях, что делает государственные медицинские учреждения правомерными участниками этого процесса. Однако, согласно Постановлению Правительства №1006, на государственные учреждения здравоохранения при оказании ПМУ наложен ряд ограничений (табл. 1).

Таким образом, при оказании ПМУ государственное учреждение обязано обосновать правомерность взимания платы с пациента, а также обеспечить четкую логику потребителей услуг

в учреждении независимо от канала финансирования оказываемой медицинской помощи или медицинской услуги, при этом обеспечив должное информирование потребителя о его правах по программе государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи и порядке получения ПМУ (рисунок).

Типичные нарушения учреждений здравоохранения при оказании ПМУ связаны с нарушением прав граждан на достоверную и полную информацию о порядке получения медицинской помощи на территории РФ, нарушениями при оформлении медицинской документации и договорных отношений с потребителем ПМУ, неправомерным оказанием ПМУ пациентам, имеющим право на получение данных видов медицинской помощи по программам государственных гарантий, в том числе оказание неотложной помощи при жизнеугрожающих состояниях.

Учитывая вышеперечисленное, а также на основе проведенного анализа нормативно-правовых актов, обеспечивающих правовое регулирование процесса оказания ПМУ государственным медицинским учреждением, нами предложена классификация основных правовых рисков при оказании ПМУ (табл. 2).

Таблица 1. Платные медицинские услуги, которые имеют право предоставлять медицинские учреждения, участвующие в реализации программ бесплатного оказания медицинской помощи [2]
Table 1. Paid medical services, which have the right to provide medical institutions involved in the implementation of free medical care programs [2]

Виды услуг		Ограничения
Обеспечение иных условий, чем предусмотрены программами	установление индивидуального поста медицинского наблюдения при лечении в условиях стационара	желание потребителя (заказчика)
	применение лекарственных препаратов, не входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов	- желание потребителя (заказчика) - если их назначение и применение не обусловлено жизненными показаниями или заменой из-за индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов, входящих в указанный перечень
	применение медицинских изделий, лечебного питания, в том числе специализированных продуктов лечебного питания	- желание потребителя (заказчика) - не предусмотрены стандартами медицинской помощи
Предоставление медицинских услуг анонимно		случаи, предусмотренные законодательством РФ
Самостоятельное обращение за получением медицинских услуг		- случаи, предусмотренные ст. 21 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» - случаи оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи и медицинской помощи, оказываемой в неотложной или экстренной форме
Граждане иностранных государств, лица без гражданства, если иное не предусмотрено международными договорами Российской Федерации		- лица, застрахованные по обязательному медицинскому страхованию - граждане РФ, не проживающие постоянно на ее территории и не являющимся застрахованными по обязательному медицинскому страхованию

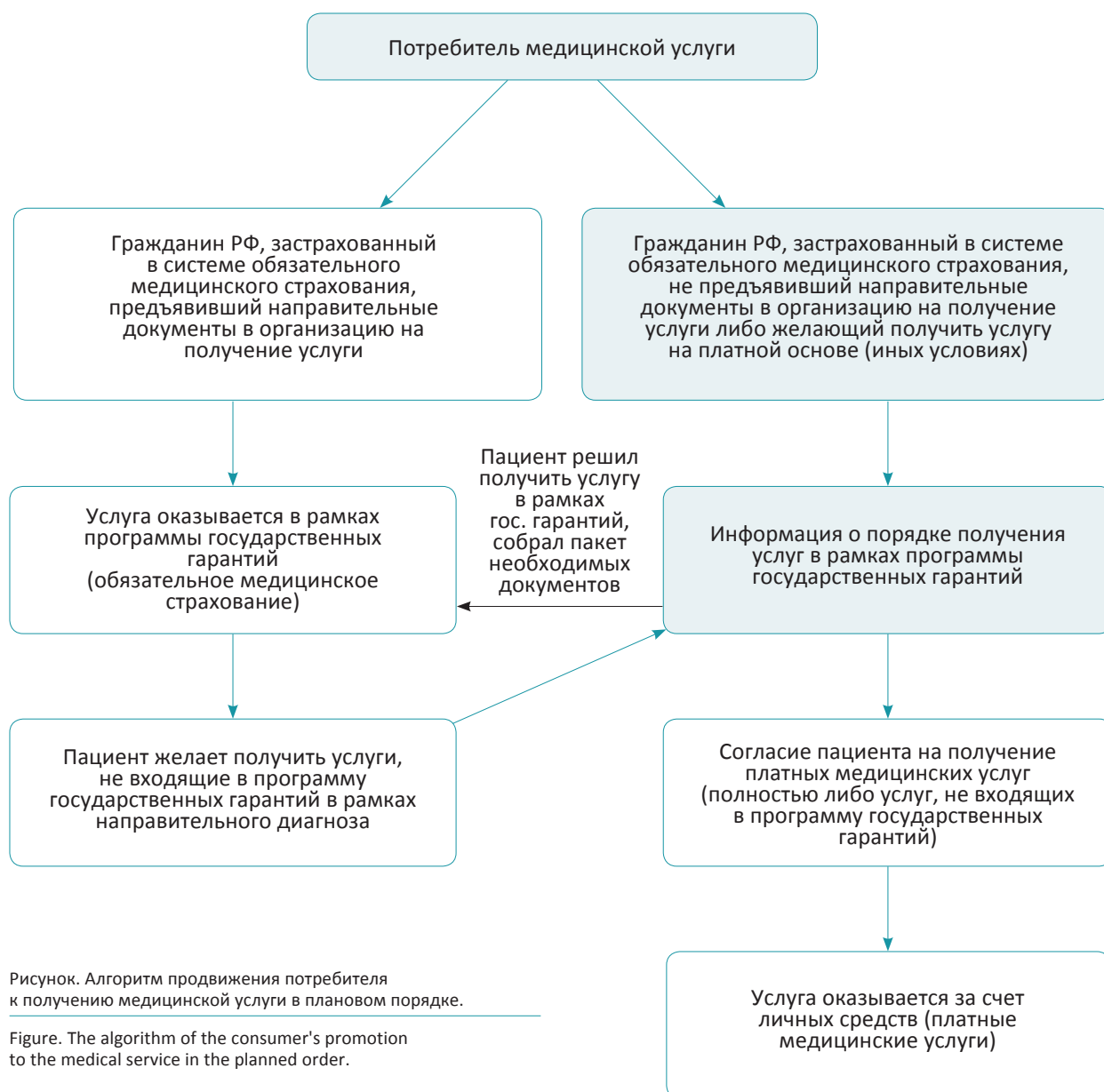


Рисунок. Алгоритм продвижения потребителя к получению медицинской услуги в плановом порядке.

Figure. The algorithm of the consumer's promotion to the medical service in the planned order.

Необходимо отметить, что на практике очень часто приведенные в комплексе виды рисков пересекаются и тесно взаимосвязаны. Каждый из перечисленных видов рисков также можно подразделить на контролируемые и неконтролируемые по признаку возможности осуществления административного контроля в процессе оказания ПМУ с целью нивелирования или снижения риска.

В части правового регулирования тех или иных рисков следует отметить, что наиболее часто наступление рисков несет за собой применение мер, связанных с нарушением Закона РФ «О защите прав потребителей» [4] или ГК РФ (договорные риски) [5].

Также следует отметить, что не имеет законодательного закрепления понятие «врачебная ошибка», а в медицинской литературе приводится более 70 определений данного явления с различным набором признаков. В этом направлении пока только можно отметить наличие нормативно закрепленных дефектов медицинской помощи/нарушений при оказании медицинской помощи, однако не в области оказания платных медицинских услуг [6–9].

В медицинской практике четко разграничить риск возникновения вреда здоровью в результате врачебной/медицинской ошибки, несчастного случая или реализованного риска очень сложно, и в первую очередь из-за отсутствия нормативно за-

Таблица 2. Классификация правовых рисков при оказании ПМУ государственным медицинским учреждением [3]
Table 2. Classification of legal risks in the provision of PMS by public medical institution [3]

Риски	Виды рисков	Проявление/ответственность
Договорные	ненадлежащее исполнение договора	АО, ФС, УВ
	нарушения в оформлении договоров	АО, ФС, УВ
	незаключение договора	АО, ФС, УВ
	несоблюдение формы договора	АО, ФС, УВ
	отсутствие всех сведений, предусмотренных Правилами ПМУ	АО, ФС, УВ
	содержатся условия, которые ограничивают или ущемляют права пациента	АО, ФС, УВ
Финансовые	неоговоренные доплаты	АО, ФС, УВ
	необоснованное (неоговоренное) удорожание стоимости ПМУ или ее части	АО, ФС, УВ
	получение медицинской услуги обусловлено обязательным приобретением другой услуги	АО, ФС, УВ
	неоплата ПМУ	УВ
Врачебная/медицинская ошибка	причинение вреда в результате ненадлежащего оказания медицинской услуги, не содержащее признаков умысла	ВСЕ
Дефект	непредоставление или некачественное предоставление ПМУ	ВСЕ
Несчастный случай	неблагоприятный исход лечения больного в результате случайного стечения обстоятельств	АО, ФС, УВ
Реализованные	действие вероятностных факторов, предотвратить которое невозможно	АО, ФС, УВ
Обоснованные медицинские	профессиональные медицинские действия с добровольного информационного согласия пациента, которые выходят за рамки медицинского стандарта и применяются в исключительных случаях для спасения жизни и здоровья пациента	АО, ФС, УВ, УО
Информационные	непредоставление пациенту информации о методах оказания медицинской помощи, связанном с ними риске, возможных видах медицинского вмешательства, его последствиях и результатах	ВСЕ
	по оформлению информационных стендов и сайтов	АО, ФС
	отсутствие информированного добровольного согласия на ПМУ	АО, ФС, УВ
	нарушение режима врачебной тайны	АО, ФС, УВ, УО
Профессиональные	теоретически обоснованное применение определенных видов и методов медицинского вмешательства не реализовано на практике	ВСЕ
	неисполнение или некачественное исполнение медицинской услуги	ВСЕ
	психологическое напряжение из-за ответственности	ВСЕ
	рост риска из-за повышенных нагрузок на персонал, отвлечения персонала на сопутствующие процессы, проблемы коммуникации и получения полной и актуальной информации и данных диагностических исследований, недостаточная слаженность в работе	ВСЕ
	общий риск медицинских вмешательств и сложность протекания отдельных заболеваний	ВСЕ
Документационные	квитанции об оплате услуг и кассовые чеки не выдаются пациентам	АО, ФС
	не налаженный документооборот, несвоевременное отражение договорных и финансовых документов, отчетов, потери и путаница документов	АО, ФС, УВ
Потенциальные	ожидаемый результат хирургического вмешательства, вероятность выздоровления на стадии болезни, общее состояние организма, психологическое состояние, поведение и отношение к лечению, возможные осложнения и т.д.	АО, ФС, УВ
	вероятностный характер биологических параметров функционирования человеческого организма	АО, ФС
	запрет ПМУ в госмедучреждениях	ФС
	изменения законодательства и нормативных процедур оказания ПМУ	ФС
Организационные	низкая мотивация медицинского персонала	ВСЕ
	конфликт подразделений и их руководства, занятых оказанием ПМУ и бесплатной медицинской помощи	ВСЕ
	недостаток профильных специалистов	ВСЕ
Технико-технологические	отказ в работе оборудования, неверные данные диагностики, индивидуальность восприятия технологии лечения	АО, ФС, УВ
Коммерческие	риск снижения объемов ПМУ по сравнению с плановыми	УВ
	рост цен на медикаменты, материал и затрат на содержание	УВ
	прибыльность оказания ПМУ	УВ
	уровень конкуренции	УВ
	обоснованный выбор вида ПМУ и сегмента рынка здравоохранения	УВ

Примечание: АО – административная ответственность; ФС – финансовые санкции (возмещение ущерба, штраф, компенсация морального вреда); УО – уголовная ответственность; ЛП – лишение права занимать определенную должность или заниматься медицинской деятельностью; УВ – упущенная выгода (возврат оплаты за ПМУ, отказ пациента от оплаты ПМУ); ВСЕ – могут возникнуть все виды рисков в зависимости от конкретной ситуации.

крепленной медицинско-правовой терминологии [10–12].

В этой связи необходимо отметить, что в законодательном регулировании нуждаются не только права пациентов, но и ответственность медицинских работников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ дает основания говорить о том, что наступление рисков и санкций при предоставлении платных медицинских

услуг государственными учреждениями возможно при рискованных случаях, связанных с неправомерным оказанием ПМУ, если существуют основания у учреждения оказать данный вид медицинской помощи по программе государственных гарантий. Также в случае неоказания медицинской помощи, оказания ПМУ с нарушением прав пациента в процессе ее получения, нарушения в оформлении медицинской и договорной документации при оказании ПМУ, нарушения прав пациента на получение полной и достоверной информации, связанной с получением медицинской помощи.

Список литературы

1. Федеральный закон от 21.11.2011 г. N323-ФЗ (ред. от 03.07.2016 г.) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 03.10.2016 г.). – ст. 19 ч. 2. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/
2. Составлена автором по данным: Правила предоставления медицинскими организациями платных медицинских услуг: Постановление Правительства РФ от 4 октября 2012 г. N1006.
3. Определены и терминологически обоснованы автором по результатам анализа материалов проверок и судебной практики, а также нормативно-правовых документов.
4. Закон Российской Федерации «О защите прав потребителей» от 07.02.1992 N 2300-1. – п. 2 ст. 16. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_305/
5. Гражданский кодекс российской Федерации от 26.01.1996 г. № 14-ФЗ. – ст. 779. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_9027/a397ec4ca2dd0c-96c211ee4e4436628f0cf581a3/
6. Приказ Федерального фонда обязательного медицинского страхования «Об утверждении Порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию» от 1 декабря 2010 г. № 230. приложение 8 раздел 3.

7. Гринев О.В., Кучиц С.С., Песенникова Е.В., Гришина Н.К., Загоруйченко А.А. К вопросу о внедрении эффективного контракта в деятельность государственных медицинских организаций. Проблемы медицины в современных условиях. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. Казань. 2017;4:46-48.
8. Прошин П.В. Опыт изучения отношения пациентов к платным услугам в стоматологии. Социология медицины – реформе здравоохранения. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2004.
9. Седова Н.Н., Прошин П.В., Филимонов А.А. Этические и юридические способы разрешения конфликтов в стоматологической практике. Медицинское право. 2008;4:19.
10. Быковская Т.Ю., Шишов М.А., Мартиросов В.Ю. О понятийном аппарате внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности. Медицинское право. 2017;1:10-5.
11. Сучкова Т.Е. К вопросу об определении места и роли врача в системе правоотношений, связанных с оказанием медицинской помощи гражданам. Медицинское право. 2017;1:27-32.
12. Озова Н.А. Врач как субъект должностного преступления. Медицинское право. 2017;5:33-7.

References

1. Federal Law by 21.11.2011 г. N323-ФЗ «About basics citizens' health protection in Russian Federation». (In Russian).
2. Consisted by author based on: Rules of providing commercial services by medical institutions: Resolution of Government of Russian Federation by October 4 2012 N 1006] (In Russian).
3. Identified and terminology justified by author using analysis of materials' check and jurisprudence, including law documents. (In Russian).

4. Law of Russian Federation «About consumers' rights protection» by 07.02.1992 N 2300-1. (In Russian).
5. Civil code by 26.01.1996 г. № 14-ФЗ. (In Russian).
6. Decree of Federal fund of obligatory medical insurance «About Order of organization and control of volumes, constraints, quality and conditions of medical cares' provision by obligatory insurance» by December 1 2010 № 230. – application 8. – chapter 3. (In Russian).

7. Gridnev OV, Kuchits SS, Pesennikova EV, Grishina NK, Zagoruychenko AA. To the question of the introduction of an effective contract in the activities of state medical organizations. Problems of medicine in modern conditions. Collection of proceedings on the results of an international scientific and practical conference. №4, Kazan. 2017, P. 46-48. (In Russian).
8. Proshin PV. Experience of studying the attitude of patients to paid services in dentistry. Sociology of Medicine – Health Care Reform. Volgograd, 2004. (In Russian).
9. Sedova NN, Proshin PV, Filimonov AA. Ethical and legal ways of conflict resolution in dental practice. Medical Law. 2008;4:19. (In Russian).
10. Bykovskaya TYu, Shishov MA, Martirosov VYu. On the Conceptual Framework for Internal Control over Medical Quality and Safety. Medical Law. 2017;1:10-5. (In Russian).
11. Suchkova TE. Revisiting the Determination of the Doctor's Place and Role in Legal Relations related to Public Medical Care. Medical Law. 2017;1: 27-32. (In Russian).
12. Ozova NA. Doctor as Official Crime Subject. Medical Law. 2017;5:33-37. (In Russian).

Информация об авторах:

Песенникова Елена Васильевна, к.м.н., ассистент кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6023-7734>

Гриднев Олег Владимирович, д.м.н., профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9096-9223>

Коростелев Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3816-8031>

Information about authors:

Elena V. Pesennikova, MD, PhD, assistant of department of organization and management in the sphere of circulation of medicines in IPE, Sechenov First Moscow State Medical Univesity (Sechenov University)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6023-7734>

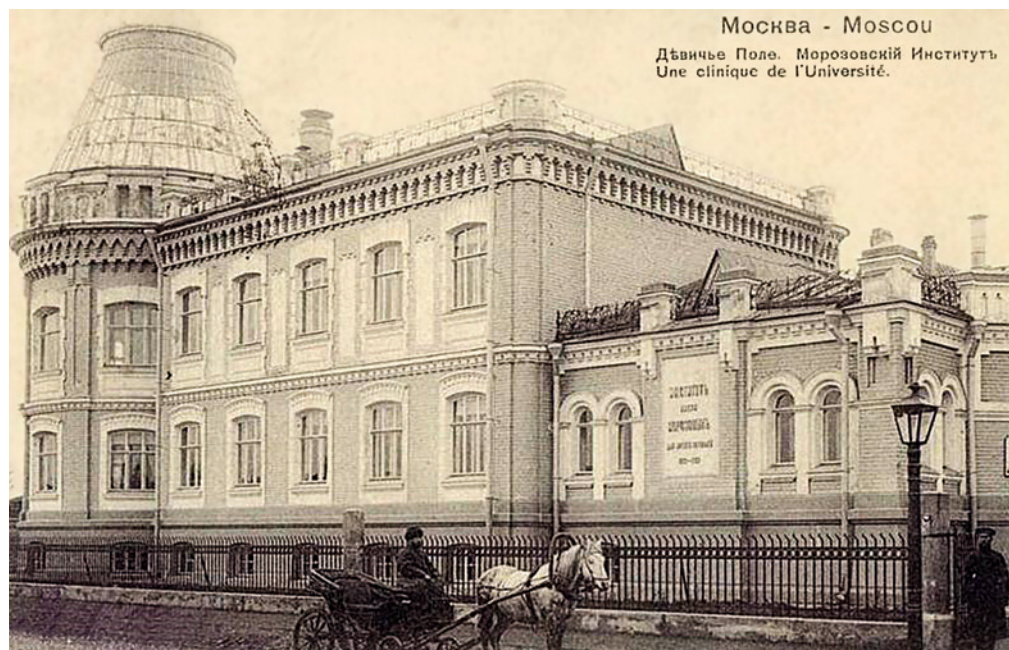
Oleg V. Gridnev, MD, PhD, DSc, professor of department of organization and management in the sphere of circulation of medicines in IPE, Sechenov First Moscow State Medical Univesity (Sechenov University)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9096-9223>

Sergey A. Korostelev, MD, PhD, DSc, professor of department of organization and management in the sphere of circulation of medicines in IPE, Sechenov First Moscow State Medical Univesity (Sechenov University)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3816-8031>

«СОСТАВЛЯЮЩИЙ ГОРДОСТЬ РОССИИ»



В 2018 ГОДУ ИСПОЛНЯЕТСЯ 120 ЛЕТ СТАРЕЙШЕМУ В ЕВРОПЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОМУ ЦЕНТРУ – МОСКОВСКОМУ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМУ ОНКОЛОГИЧЕСКОМУ ИНСТИТУТУ ИМЕНИ П.А.ГЕРЦЕНА.

12 (24) февраля 1898 года на заседании правления Московского императорского университета выступил заведующий кафедрой госпитальной хирургии профессор Лев Левшин с предложением организовать «лечебницу-приют для одержимых раком и другими злокачественными опухолями». В этом же году – 8 мая – Московская городская дума приняла окончательное решение о создании Ракового института. Этот год стал годом основания Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А.Герцена – первого онкологического учреждения не только в России, но и в Европе.

Его основатель – блестящий хирург, участник русско-турецкой войны, действительный статский советник, почетный профессор Московского университета был представителем старинного дворянского рода, верой и правдой служившего родному Отечеству. Отец дослужился до звания генерал-майора артиллерии, сын, хоть и пошел по медицинской стезе, закончив Петербургскую медико-хирургическую академию с золотой медалью, свое первое назначение получил в Военно-сухопутный госпиталь, а затем уже, защитив докторскую диссертацию по лимфатической и кровеносной системам, состоял врачом лейб-гвардии Павловского полка. В 1877 году он принимал участие в русско-турецкой войне в качестве консультанта по хирургии.

Предложение Левшина о строительстве в Москве госпиталя, в первую очередь – для тяжелобольных

ветеранов войны, горячо поддержали москвичи. Стройка велась на частные пожертвования и по сути стала народным проектом. И самым значительным вкладом стала помощь известных московских фабрикантов и меценатов Морозовых. Семья пожертвовала на возведение и обустройство «раковой лечебницы» 250 тысяч рублей золотом, и долгое время благодарные горожане называли ее Морозовской.

У Морозовых были свои счеты с этой коварной болезнью. Варваре было 6 лет, когда от рака умерла ее мать. Поэтому дочь со всей страстью души следила за строительством и помогала решать многие вопросы. Лечебница-приют находилась неподалеку от Клинического городка, в котором был построен специальный корпус, получивший название Института злокачественных опухолей.

Для этих целей городская дума приобрела участок земли и пригласила самого модного в то время московского архитектора – Романа Клейна, автора зданий Музея изобразительных искусств имени Пушкина, ЦУМа, Бородинского моста, для работы над новым проектом. Он охотно согласился и вместе с военным инженером Иваном Рербергом отказался от вознаграждения за постройку здания. Клейн не только не взял плату за работу, но и внес 5 тысяч рублей в фонд строительства и благоустройства клиники. А электрификацию здания бесплатно провел известный физик Пётр Лебедев.

Но не только фабриканты и высший свет откликнулись на призыв профессора Левшина помочь тяжелобольным раковыми опухолями. Все без исключения врачи долгое время работали в клинике «за штатом» – то есть, бесплатно.

В 1900 году Лев Левшин оставил университетскую кафедру и до конца жизни посвятил себя созданию Института опухолей и основанию русской онкологической школы. Именно по его инициативе при госпитальной хирургической клинике был создан первый рентгеновский кабинет. Он был основоположником статистики в онкологии, разослав по регионам страны 15 тысяч учетных карт для регистрации больных раком. Левшин – автор первого издания «Российской хирургии». Умер Лев Львович в 1911 году и похоронен на Ваганьковском кладбище.

К этому времени фонд больницы насчитывал 65 коек с палатами на одного-двух человек. В штате учреждения состояли 24 человека: директор, заместитель директора, четыре ординатора, два надзирателя, 15 сиделок и один письмоводитель. Врачи, как мы уже отмечали, работали вне штата бесплатно. В начале XX века в институте ежегодно проводилось около 100 операций. В мемориальном кабинете П.А.Герцена наряду с другими бесценными документами хранятся дневники операций 1918 года, заполненные рукой представителей блестящей русской школы хирургов, в том числе ученика Льва Львовича – Владимира Зыкова, ставшего его преемником на посту директора института в 1911 году.

В институте было создано Общество для борьбы со злокачественными новообразованиями и помощи страдающим ими. Здесь была организована первая в России лаборатория экспериментальной онкологии, в которой сделаны многие научные открытия. Доктор Б.К.Васильев первым предложил использовать культуру тканей для экспериментальных исследований. Профессор А.П.Браунштейн занимался изучением иммунологии опухолей в лаборатории института. Полученные им результаты были представлены на Первом Всероссийском съезде по борьбе с раковыми заболеваниями, проходившем в Петербурге в 1914 году. В резолюции съезда институт был назван «образцовым специальным учреждением, составляющим гордость России». В институте, помимо хирургии и рентгенотерапии, для лечения больных применялись ультрафиолетовые лучи, химические вещества, иммунные сыворотки-окислители.

Владимир Зыков стал достойным продолжателем идей своего учителя. Новый директор сосредоточился на разработке инновационных направлений в онкологии того времени: диагностике рака на ранней стадии, тотальных и парциальных резекциях органов, общерезорбтивной и регионарной химиотерапии. Определяющим событием для начала развития лучевой терапии в России стало знакомство

Зыкова с Пьером Кюри и Марией Склодовской-Кюри, которые бесплатно передали институту несколько радиевых игл для лечения раковых больных.

С 1922 по 1947 год директором Центрального научно-исследовательского онкологического института был П.А.Герцен, основоположник системы онкологической помощи в России. В 1947 году институт был назван в его честь. Вклад Петра Александровича невозможно оценить в рамках одной журнальной статьи. Это был титан в хирургии, прошедший, как и Левшин, войну военным хирургом, блестящий врач, ученый, организатор. Человек с большой буквы.

Внук своего знаменитого в России деда – философа и основателя газеты «Колокол», Пётр Александрович родился в Италии и был равнодушен к политике. Он пошел по стопам своего отца, известного физиолога, профессора медицины Лозаннского университета. У Александра Александровича и Терезины Феличе было десять детей, которые стали известными врачами, инженерами, профессорами римского права. Он был любим, успешен и востребован. Его работы по нейрофизиологии с восторгом читала научная общественность Европы. А он тосковал по Родине. Александр Александрович не раз обращался к царским властям с просьбой посетить Россию, но получал отказ как сын революционера.

Его мечту смог осуществить сын Пётр, третий ребенок в семье, ставший к своему возвращению на родину предков доктором медицины (Швейцария), почетным членом Французской академии хирургии. В 1897 году он, отклонив предложение работать ассистентом во всемирно известной клинике Цезаря Ру, переезжает в Россию и, будучи профессором медицины, поступает вольнослушателем Московского университета. В 1898 году получает российский диплом лекаря, с отличием сдав экзамены за весь университетский курс.

Он начал работать врачом-экстерном в Старо-Екатерининской больнице (ныне – МОНИКИ им. Владимирского) под руководством ученика Н.В.Склифосовского – И.Д.Сарычева, где получил неоценимый опыт практической хирургии. Во время русско-японской войны Герцен отправляется на фронт военным хирургом. В 1909 году вновь защищает звание доктора медицины. В годы Первой мировой войны Герцен вновь в строю.

Не сразу сложились отношения у Герцена с новой властью, пришедшей в 1917 году. Супруга с тремя детьми уехала в Италию. Он остался и до конца своих дней служил науке, медицине и России. В 1919 году он возглавил кафедру оперативной хирургии 1-го Московского государственного университета, а затем – Всероссийское и Всесоюзное общества хирургов (1926, 1935 гг.). Пётр Александрович сполна заплатил исторической родине свой сыновний долг, став блестящим организатором советского здравоохранения, создателем крупной хирургической школы, одним из основоположников онкологии в СССР.

С его приходом институт лечения опухолей становится центральным научно-исследовательским учреждением страны и в 1940 году переезжает в комплекс зданий во 2-м Боткинском проезде.

П.А.Герцен был сторонником комбинированных методов лечения, оказания паллиативной помощи вместе с радикальным лечением рака. Он продолжил изучение метастазирования, заложил основы современной организации работы онкологической службы, разработал методы лечения злокачественных опухолей основных локализаций. Многие его работы хранятся в мемориальном кабинете, открытом в 2014 году в здании во 2-м Боткинском проезде, в помещении, где находилась его операционная. В 1947 году, после смерти П.А.Герцена, учреждение было названо в его честь, на фронтоне появилась мемориальная доска и в административном здании установлен бюст ученого.

Во время Великой Отечественной войны, как и в Первую мировую, в институте был открыт военный госпиталь, а многие сотрудники ушли на фронт.

В 1944 году на пост директора института вступил Александр Савицкий, который активизировал изучение этиологии и патогенеза рака с позиции вирусной и полиэтиологической теории, а также разработку вопросов биохимии опухоли и роли гормонов. В институте был организован отдел фундаментальных экспериментальных исследований.

Как и его предшественники, Савицкий понимал огромную значимость онкологии, и при его непосредственном содействии 30.04.1945 года, за пять дней до окончания войны, было принято Постановление Совета Народных Комиссаров СССР №935 «О мероприятиях по улучшению онкологической помощи населению», ставшее основой развертывания в стране сети онкодиспансеров. В 1953 году советское правительство принимает решение о повсеместной и обязательной регистрации онкобольных.

В 1965 году в состав института была включена Городская больница №62 с коечным фондом на 700 коек. На базе больницы было открыто первое в стране отделение медицинской реабилитации онкологических больных.

С 1967 по 1971 год институт возглавлял Александр Павлов – первый Председатель Всероссийского общества онкологов. С его именем связано распространение методов клинической радиобиологии и лучевой терапии. В этот период в институте была установлена первая в стране барокамера и организована лаборатория оптических квантовых генераторов. Сегодня в составе Национального медицинского исследовательского центра радиологии институт Герцена оснащен полной линейкой уско-

рителей, используемых в современной медицине. Некоторые из них, как, например, протонный ускоритель в Обнинске, являются оригинальными разработками отечественных физиков-ядерщиков.

За 120-летнюю историю институт создал свою научно-клиническую школу, которую прошли многие ныне ведущие онкологи России и других государств. В институте работали академики РАН – А.И.Абрикосов, Б.В.Петровский; члены-корреспонденты РАН – П.А.Герцен, Н.Н.Петров; академики РАМН – С.С.Дебов, Б.И.Збарский, Л.А.Зильбер, А.С.Зильбер, А.С.Павлов, А.И.Савицкий, Л.М.Шабал; члены-корреспонденты РАМН – Л.Н.Новикова, Б.В.Огнев, Б.Е.Петерсон и многие другие выдающиеся ученые, внесшие существенный вклад в развитие онкологии в России. В 1984 году коллектив института награжден Орденом Трудового Красного Знамени.

В 1972-1976 гг. институтом руководил С.И.Сергеев, который много внимания уделял повышению квалификации и подготовке профессиональных кадров в онкологии. Он стал основоположником династии, представители которой и сегодня работают в институте. С 1982 по 2013 гг. институт возглавлял академик РАМН, профессор В.И.Чиссов. В этот период были продолжены поиски новых методов диагностики и лечения ЗНО, разработка органосохраняющих и функционально-щадящих способов помощи онкологическим больным.

С 2013 г. по настоящее время директором института является академик РАН, профессор А.Д.Каприн. В 2014 году институт вошел как филиал в ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Андрей Дмитриевич назначен его генеральным директором.

В институте продолжают исследования по методам раннего выявления злокачественных опухолей, генетические, морфологические методики диагностики, применяются современные аппараты для лучевой диагностики (МРТ, КТ), совершенствуются и методы лечения пациентов с использованием современных эндоскопических, микрохирургических технологий, инновационных методов доставки к опухоли лекарственных препаратов, современной лучевой терапии с использованием таких аппаратов, как кибер-нож и другие.

В МНИОИ имени П.А.Герцена создан и функционирует Государственный раковый регистр РФ.

Академик Каприн любит повторять: «Онкология – дисциплина военная...» Не зря в ее становление и развитие внесли свою лепту блестящие русские врачи, военные и невоенные, каждый день идущие на поле брани со смертельным врагом, составляющие гордость России.



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 ИНН получателя платежа 40702810338000098972 номер счета получателя платежа в ПАО «Сбербанк России» г. Москва БИК 044525225 наименование банка получателя платежа 30101810400000000225 Номер кор./сч. банка получателя платежа Годовая подписка на журнал «Исследования и практика в медицине» том 5 №4 2018 г. наименование платежа Ф.И.О. плательщика Адрес плательщика Сумма платежа 2000 руб. 00 коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп. Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен. Подпись плательщика
	Кассир
Квитанция	Форма №ПД-4 ООО «КВАЗАР» наименование получателя платежа 7720500514 ИНН получателя платежа 40702810338000098972 номер счета получателя платежа в ПАО «Сбербанк России» г. Москва БИК 044525225 наименование банка получателя платежа 30101810400000000225 Номер кор./сч. банка получателя платежа Годовая подписка на журнал «Исследования и практика в медицине» том 5 №4 2018 г. наименование платежа Ф.И.О. плательщика Адрес плательщика Сумма платежа 2000 руб. 00 коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп. Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен. Подпись плательщика



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 гастроинтестинальные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом или при непереносимости данного вида лечения. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** 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 С 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-подшвенная эритродизестезия, кожная сыпь, alopecia, 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, гипокальциемия, гипофосфатемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомегалия, 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

Л.RU.MKT.01.2018.0721

ТЕЦЕНТРИК® СОЗДАН ПОБЕЖДАТЬ

ПЕРВЫЙ PD-L1 ИНГИБИТОР,
ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЙ В РОССИИ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА
И РАКА ЛЕГКОГО

ТЕЦЕНТРИК® зарегистрирован по показаниям:

- Местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак после предшествующей химиотерапии или при невозможности лечения цисплатином
- Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого после предшествующей химиотерапии

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Тецентрик® (Концентрат для приготовления раствора для инфузий)

Показания к применению. Местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак после предшествующей химиотерапии или при невозможности лечения цисплатином. Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого после предшествующей химиотерапии. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к атезолизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® у детей и подростков <18 лет не изучались). **С осторожностью.** Нарушение функции печени средней или тяжелой степени тяжести. Аутоиммунные заболевания. Нарушение функции почек тяжелой степени тяжести. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза препарата Тецентрик® составляет 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели. Первую дозу препарата Тецентрик® необходимо вводить в течение 60 минут. При хорошей переносимости первой инфузии все последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут. **Побочное действие.** Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Тецентрик®, возникали у ≥10% пациентов. **Нарушения со стороны обмена веществ:** снижение аппетита; **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** одышка; **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея, тошнота, рвота; **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** сыпь, зуд; **Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани:** артралгия; **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** повышенная утомляемость, астения, лихорадка. **Описание отдельных нежелательных реакций (возникли у ≥1% пациентов).** Развитие иммуноопосредованного пневмонита наблюдалось у 3.1% пациентов с метастатическим уротелиальным раком (МУР) и немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получавших препарат Тецентрик®. Развитие иммуноопосредованного колита наблюдалось у 1.1% пациентов с МУР и НМРЛ. Развитие иммуноопосредованного гипотиреоза наблюдалось у 4.7% пациентов с МУР и НМРЛ, гипертиреоза у 1.7% пациентов с МУР и НМРЛ. **Дополнительная информация:** Женщины с сохраненной репродуктивной функцией должны использовать эффективные методы контрацепции и принимать активные меры для предотвращения беременности в период лечения препаратом Тецентрик® и в течение минимум 5 месяцев после последней инфузии препарата. Применение препарата Тецентрик® может оказывать отрицательное воздействие на плод в силу механизма действия. Исследования на животных показали, что ингибирование пути PD-L1/PD-1 может приводить к повышенному риску иммуноопосредованного отторжения развивающегося плода и его гибели. Необходимо проинформировать беременную женщину о наличии риска для плода. Клинические исследования препарата Тецентрик® у беременных женщин не проводились. Препарат Тецентрик® не следует применять во время беременности. Влияние препарата на образование грудного молока или присутствие препарата Тецентрик® в грудном молоке не исследовались. Поскольку возможность отрицательного воздействия на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, неизвестна, следует прекратить либо грудное вскармливание, либо применение препарата Тецентрик®. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-004652 от 18.01.2018 г. **Полная информация о препарате Тецентрик® (Концентрат для приготовления раствора для инфузий) представлена в инструкции по медицинскому применению. О нежелательных реакциях при применении препарата Тецентрик®, а также в случае наступления беременности во время лечения препаратом Тецентрик® или в течение 5 месяцев после последней дозы препарата просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 (495) 229-29-99, через сайт www.roche.ru или по электронной почте moscow.ds@roche.com**

RU/aPD1/1802/0005

**ТЕЦЕНТРИК®**
атезолизумаб

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хoffmann-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



«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 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.

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).

03



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

ипилиумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 недели после последнего совместного введения. Затем – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Местнораспространенный или метастатический НМРЛ: 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Распространенный ПКР: 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина: 3 мг/кг каждые 2 недели. Рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи: 3 мг/кг каждые 2 недели. Распространенный неоперабельный или метастатический рак мочевого пузыря: 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Побочные действия: при применении ОПДИВО® или ОПДИВО® в комбинации с ипилимумабом чаще всего отмечались иммуноопосредованные побочные реакции. Особые указания: исследований у беременных женщин не проводилось. ОПДИВО® или ОПДИВО® в комбинации с ипилимумабом может вызывать тяжелые, в том числе с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия. Пациенты должны находиться под непрерывным контролем (как минимум 5 месяцев после введения последней дозы), так как нежелательные реакции, обусловленные воздействием ОПДИВО® или ипилиумаба, 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