



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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH'N PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 5

№4

2018

Москва

«Моё Здоровье» — социальная программа, сокращающая затраты на лечение до 70%

Участники программы могут приобретать лекарственные препараты, делать лабораторные анализы и получать медицинские и прочие услуги, оплачивая только часть стоимости или бесплатно, в зависимости от условий конкретного плана поддержки своего заболевания.

- выписывая эффективный препарат, больше не нужно рекомендовать более дешевые и менее эффективные аналоги
- назначая терапию, можете быть уверенными, что пациент не прервет лечение из-за высокой стоимости препаратов
- наблюдая дистанционно за показателями здоровья пациента, корректируйте терапию на основе полученных данных



Персональные скидки на лекарства до 70%



Онлайн-дневник для мониторинга здоровья



Персональные рекомендации и напоминания



Медицинские услуги со скидками от 10%



Бонусы за каждую покупку



Доставка лекарств в аптеку у дома



Выгодные акции от партнеров



Справочник по заболеваниям

Как обеспечить пациенту полноценное лечение по доступной цене?

1. При назначении лечения порекомендуйте пациенту проверить условия приобретения необходимых препаратов по программе «Моё Здоровье» на сайте moezdorovie.ru или по телефону горячей линии.
2. Чтобы стать участником программы и пользоваться всеми привилегиями программы пациенту необходимо зарегистрироваться в программе через сайт moezdorovie.ru или по телефону горячей линии.
3. Получить лекарственные препараты по программе можно двумя способами:
 - оформив предзаказ с бесплатной доставкой в ближайшую аптеку
 - без предварительного заказа в любой аптеке-партнере программы.
4. Оформить заказ, уточнить адреса аптек и проверить наличие товара можно на сайте программы moezdorovie.ru или по телефону горячей линии.



ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ КОНФЕРЕНЦИЙ ФГБУ «НМИЦ РАДИОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ НА 2019 год

Вид и наименование научно-практического мероприятия	Время проведения, продолжительность
Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы онкологии: клинические и организационные аспекты»	31 января–2 февраля 2019 г.
Зимняя школа с международным участием «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика»	Февраль 2019 г., 5 дней
Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2019»	Февраль 2019 г., 2 дня
Moscow Breast Meeting	7–9 февраля 2019 г.
I Международный конгресс «Редкие опухоли»	28 февраля – 2 марта 2019 г.
Научно-практическая школа «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных опухолей»	7 марта 2019 г.
Междисциплинарная конференция «Современные аспекты клиничко-морфологической диагностики гинекологических заболеваний»	23 марта 2019 г.
II Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Севастопольские онкологические чтения» Конференция главных онкологов РФ	4–5 апреля 2019 г.
Конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения пограничных опухолей яичников»	15 апреля 2019 г.
II Международный конгресс по Anti-age терапии для мужчин	Июнь 2019 г., 1 день
II Международный форум онкологии и радиологии	24–27 сентября, 2019 г.
Всероссийская научно-практическая конференция «Анестезиология и интенсивная терапия в онкологии»	22–23 ноября, 2019 г.

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

RESEARCH'n PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

EDITOR

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

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

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

Designer: Sergei Khodosov

Translator: Elena A. Kirpa-Ivanova

Index 58005

Agency «Rospechat» catalog «STI»

Publisher: «Quasar» LLC

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

EDITORIAL OFFICE

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

Printed by «P-Center»
13, Akademika Koroljova,
129515, Moscow, Russia
Submitted for publication 10.12.2018

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

Circulation of 1000 copies, quarterly.
Free price.

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



www.rpmj.ru

Open Access Journal

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА

В МЕДИЦИНЕ

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д.
академик РАН, д.м.н., проф.,
Москва, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Костин А.А.
д.м.н., проф.,
Москва, Россия

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Калпинский А.С.
к.м.н., Москва, Россия

Нюшко К.М.
к.м.н., Москва, Россия

Петров Л.О.,
к.м.н., Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Самсонов Ю.В.
к.м.н., доцент, Москва, Россия

РЕДКОЛЛЕГИЯ

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

Дизайнер: Ходосов С.И.

Переводчик: Кирпа-Иванова Е.А.

Подписной индекс 58005

Агентство «Роспечать»,
Каталог «НТИ»

Издатель: ООО «Квазар»

111401, Россия, Москва,
ул. 1-ая Владимирская, 31 стр. 2

АДРЕС РЕДАКЦИИ

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

Отпечатано в типографии «П-Центр»
129515 Москва,
ул. Академика Королева, 13.
Подписано в печать 10.12.2018

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

Тираж 1000 экз, ежеквартально.
Цена свободная.

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

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



www.rpmj.ru

Журнал с открытым доступом



Original Articles

Oncology

- Polineoplasia in patients with cervical cancer in the Chelyabinsk region of Russia
S.A.Bekhtereva, A.S.Domogirova, A.V.Vazhenin, I.A.Aksenova 8

Urology

- Prediction of success in assisted reproductive technology with the help of morphology of the testis
N. G. Kulchenko 18
- Blunt trauma of the scrotum and testicle: algorithm of choice of treatment tactics
S. K. Yarovoy, R. A. Khromov 26

Reviews

- The role of inflammation in pathogenesis and treatment of colorectal cancer
T. N. Garmanova, M. I. Bredikhin, I. A. Tulina, P. V. Tsarkov 36
- The influence of metabolic syndrome on the development and clinical manifestations of benign prostatic hyperplasia
V. B. Filimonov, R. V. Vasin, A. A. Kostin, V. N. Panchenko 46
- Modern methods of ablation of malignant tumors of the liver
L. I. Moskvicheva, D. V. Sidorov, M. V. Lozhkin, L. O. Petrov, M. V. Zabelin 58
- Surgical treatment and complications of operations in acute pancreatitis severe
I. A. Kaprin, Z. E. Eldarova, V. P. Glabai 72
- Evaluation of the results of the use of reticular implants in alloplastic hernia of the esophageal aperture of the diaphragm
I. I. Rozenfel'd, D. L. Chilikina 82

Clinical and Laboratory Observations

- Organization of rehabilitation programs for cancer patients based on an interdisciplinary approach
M. F. Ballyuzek, A. K. Ionova, M. V. Mashkova, B. P. Stepanov, O. L. Chagunava 91

Clinical Case Reports

- A case of long-term disease control in a patient with disseminated melanoma with synchronous detection of multiple brain metastases
M. I. Kurzhpov 98

Health Organization

- Analysis of the availability and direction of improvement of medical care for patients with malignant neoplasms in the Moscow region
E.Yu.Ogneva, A. N. Gurov, M. V. Pirogov, E. V. Gameeva, O.Yu.Aleksandrova 106
- Patient satisfaction of a city multi-disciplinary hospital with medical care
S. A. Suslin, A. V. Vavilov, R. I. Ginnyatulina 118

Оригинальные статьи

Онкология

- Полинеоплазии у больных раком шейки матки в Челябинской области России
С.А.Бехтерева, А.С.Доможирова, А.В.Важенин, И.А.Аксенова 8

Урология

- Прогнозирование успеха вспомогательных репродуктивных технологий с помощью оценки морфологии яичка
Н. Г. Кульченко 18
- Тупая травма мошонки и яичка: алгоритм выбора лечебной тактики
С. К. Яровой, Р. А. Хромов 26

Обзоры

- Роль воспаления в течении и лечении колоректального рака
Т. Н. Гарманова, М. И. Бредихин, И. А. Тулина, П. В. Царьков 36
- Влияние метаболического синдрома на развитие и клинические проявления доброкачественной гиперплазии предстательной железы
В. Б. Филимонов, Р. В. Васин, А. А. Костин, В. Н. Панченко 46
- Современные методы абляции злокачественных новообразований печени
Л. И. Москвичева, Д. В. Сидоров, М. В. Ложкин, Л. О. Петров, М. В. Забелин 58
- Хирургическое лечение и осложнения операций при остром панкреатите тяжелого течения
И. А. Каприн, З. Э. Эльдарова, В. П. Глабай 72
- Оценка результатов использования сетчатых имплантатов при аллопластике грыж пищеводного отверстия диафрагмы
И. И. Розенфельд, Д. Л. Чиликина 82

Обмен опытом

- Организация программ реабилитации онкологических пациентов на основе междисциплинарного подхода
М. Ф. Баллюзек, А. К. Ионова, М. В. Машкова, Б. П. Степанов, О. Л. Чагунава 91

Клиническое наблюдение

- Возможности лечения диссеминированной меланомы с множественным метастатическим поражением головного мозга
М. И. Куржупов 98

Организация здравоохранения

- Анализ доступности и направления совершенствования медицинской помощи пациентам при злокачественных новообразованиях в Московской области
Е. Ю. Огнева, А. Н. Гуров, М. В. Пирогов, Е. В. Гамеева, О. Ю. Александрова 106
- Удовлетворенность пациентов городской многопрофильной больницы медицинским обслуживанием
С. А. Суслин, А. В. Вавилов, Р. И. Гинятулина 118



ПОЛИНЕОПЛАЗИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ РОССИИ

С.А.Бехтерева^{1,2}, А.С.Доможирова^{1,2}, А.В.Важенин^{1,2}, И.А.Аксенова^{1,2}

1. ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», 454087, Российская Федерация, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42
2. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454092, Российская Федерация, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Резюме

Цель исследования. Провести анализ уровня заболеваемости первично-множественным раком (ПМР) женской репродуктивной системы по данным популяционного ракового регистра Челябинской области за 15 лет (1999–2013 гг.) на примере ПМР шейки матки. Провести анализ скорректированной кумулятивной выживаемости в группе больных ПМР шейки матки по сравнению с солитарным раком шейки матки.

Материалы и методы. При обработке материала использовалась классификация И. Ф. Зисмана и Г. Д. Кириченко (1978 г.) по последовательности возникновения опухолей: метакхронные, синхронные, метакхронно-синхронные и синхронно-метакхронные. За интервал метакхронности принят период 6 мес. Показатели выживаемости онкологических больных Челябинской области рассчитывались автоматизированно, с использованием компьютерной программы «Расчет показателей выживаемости» — приложение к популяционному раковому регистру ООО «Новелл-СПб». Методом сплошной выборки нами проведен ретроспективный анализ историй болезни больных ПМР женской репродуктивной системы, лечившихся в ГБУЗ ЧОКОД на протяжении 15 лет (1999–2013 гг.).

Результаты. За рассматриваемый период проведен анализ 82 больных ПМР шейки матки, преобладали метакхронные опухоли — у 55 (67,1%), синхронные опухоли развились у 27 (33,75%) пациентов. В группе метакхронных опухолей у 12 (21,8%) больных отмечено сочетание трех опухолей. У 3 (5,45%) больных имело место сочетание четырех опухолей. Анализ сочетаний рака шейки матки показал, что чаще злокачественные новообразования шейки матки метакхронно сочетались с раком молочной железы — 35% (14 больных), раком эндометрия — 17,5% (7 больных), раком яичников — 7,5% (3 больных). Синхронно рак шейки матки чаще сочетался с раком молочной железы — 42,8% (9 больных), эндометрия — 28,6% (6 больных), яичников — 23,8% (5 больных) и раком прямой кишки — 4,8% (1 больная).

Результаты расчета показателя скорректированной кумулятивной выживаемости исследуемой группы ПМР шейки матки показали, что в группе метакхронных опухолей показатели выживаемости были достоверно выше, чем в группе синхронных опухолей: одногодичная выживаемость составила $84,8 \pm 6,3\%$ против $82,4 \pm 9,2\%$, трехлетняя — $66,8 \pm 7,8\%$ против $47,1 \pm 12,1\%$, а пять лет после установления диагноза пережили $53,8 \pm 8,6\%$ больных.

Заключение. Больные раком шейки матки входят в группу риска по развитию рака других локализаций, имеющих общие этиопатогенетические факторы, такие как ВПЧ-инфекция у женщин, гормональные нарушения.

Ключевые слова:

первично-множественные злокачественные опухоли, рак шейки матки, синхронные опухоли, метакхронные опухоли, ВПЧ-инфекция

Оформление ссылки для цитирования статьи

Бехтерева С.А., Доможирова А.С., Важенин А.В., Аксенова И.А. Полинеоплазии у больных раком шейки матки в Челябинской области России. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(4): 8-17. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-1

Для корреспонденции

Бехтерева Светлана Александровна, к.м.н., доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 454092, Российская Федерация, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. E-mail: Bekhterevasvetlana@gmail.com

Информация о финансировании. Не сообщалось.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 05.07.2018 г., принята к печати 10.12.2018 г.

POLINEOPLASIA IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER IN THE CHELYABINSK REGION OF RUSSIA

S.A.Bekhtereva^{1,2}, A.S.Domogirova^{1,2}, A.V.Vazhenin^{1,2}, I.A.Aksenova^{1,2}

1. Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, 42 Blyukhera str., Chelyabinsk 454087, Russian Federation

2. Southern Urals State Medical University, 64 Vorovskogo str., Chelyabinsk 454092, Russian Federation

Abstract

The purpose of the study was to analyze the incidence of primary-multiple cancer (PMC) of the female reproductive system according to the population cancer register of the Chelyabinsk region for 15 years (1999–2013) using the example of PMC of the cervix. Carry out an analysis of the adjusted cumulative survival in the group of patients with PMC of the cervix as compared with solitary cervical cancer.

Material and methods. The material was processed using the classification of Zisman I. F. and Kirichenko G. D. (1978) on the sequence of tumors: metachronous, synchronous, mechatronic-synchronous and synchronous-metachronous. The interval of metachronousness is 6 months. The survival rates of cancer patients in the Chelyabinsk region were calculated automatically with the use of the computer program "Calculation of survival rates" — an application to the population-based cancer registry of OOO Novell-SPb. Using the method of continuous sampling, we carried out a retrospective analysis of the case histories of patients with PMC of the female reproductive system treated in the SBEO CRCOD for 15 years (1999–2013).

Results. During the period under review, 82 patients with PMC of the cervix uteri were examined, metachronous tumors prevailed in 55 (67.1%), synchronous tumors developed in 27 (33.75%). In the group of metachronous tumors in 12 (21.8%) patients had a combination of three tumors. Three (5.45%) patients had a combination of four tumors. Analysis of combinations of cervical cancer showed that more often, the cervical cancer metachronically met with breast cancer 35% (14 patients), endometrial cancer 17.5% (7 patients), ovarian cancer 7.5% (3 patients). Synchronously cervical cancer was more often combined with breast cancer 42.8% (9 patients), endometrium 28.6% (6 patients), ovaries 23.8% (5 patients) and rectal cancer 4.8% (1 patient).

The results of calculation of the index of the adjusted cumulative survival of the study group of the PMC of the cervix showed that in the group of metachronous tumors, survival rates were significantly higher than in the group of synchronous tumors: single-year survival was $84.8 \pm 6.3\%$ against 82.4 ± 9.2 , three-year survival — $66.8 \pm 7.8\%$ against $47, 1 \pm 12.1$, and five years after the diagnosis, $53.8 \pm 8.6\%$ of patients survived.

Conclusion. Thus, patients with cervical cancer are at risk of developing cancer of other localizations that share common etiopathogenetic factors, such as HPV infection in women, hormonal disorders.

Keywords:

primary-multiple, malignant tumors, cervical cancer, synchronous tumors, metachronous tumors, HPV

For citation

Bekhtereva S.A., Domogirova A.S., Vazhenin A.V., Aksenova I.A. Polineoplasia in patients with cervical cancer in the Chelyabinsk region of Russia. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(4): 8–17. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-1

For correspondence

Svetlana A. Bekhtereva, MD, PhD, associate professor of oncology department, Southern Urals State Medical University.

Address: 64 Vorovskogo str., Chelyabinsk 454092, Russian Federation

E-mail: Bekhterevasvetlana@gmail.com

Information about funding. Not reported.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 05.07.2018, accepted for publication 10.12.2018

В настоящее время в мире более 14 млн. человек болеют злокачественными новообразованиями (ЗНО). При этом 1,2 млн. болеют раком органов женской репродуктивной системы [1]. Такие высокие показатели заболеваемости определяют выявление ЗНО органов репродуктивной системы у женщин на локализованных стадиях как приоритетное направление в здравоохранении всех стран мира. По мнению экспертов ВОЗ, имеющиеся сегодня знания позволяют предупредить по меньшей мере одну треть ежегодно регистрируемых случаев ЗНО. Основным этиологическим фактором развития рака шейки матки (РШМ) является вирус папилломы человека. Онкогенные папилломавирусы высокого онкогенного риска под влиянием различных факторов вызывают озлокачествление вызванного ими процесса и являются доказанным этиологическим фактором цервикального рака. Кроме того, могут поражаться «негенитальные» слизистые оболочки, вирус папилломы человека высокого онкогенного риска может вызывать рак щек, языка, глотки, гортани, легкого, мочевого пузыря, ануса [2–5].

По данным Мирового фонда по изучению рака, наиболее высокая заболеваемость РШМ наблюдается в развивающихся странах Африки и Латинской Америки (в Майами — 75,91 на 100 тыс., в республике Мозамбик — 65,0 на 100 тыс., Замбии, Зимбабве — 58,0 и 56,4 на 100 тыс. соответственно) [6]. В России стандартизованный показатель заболеваемости в 2016 г. составил 21,87 на 100 тыс. женского населения. РШМ занимает 3-е место среди опухолей репродуктивной системы у женщин после рака молочной железы и рака эндометрия. Удельный вес РШМ в РФ в 2016 г. составил 5,3% среди всех ЗНО [7]. Заболеваемость РШМ в Челябинской области в 2016 г. составила 21,97 на 100 тыс. женского населения. Показатель одногодичной летальности остается высоким и составил 20% в 2016 г. (14,6% по данным РФ в 2016 г.). При этом почти половина случаев выявлена в III и IV стадиях заболевания (38,4% и 10,4% соответственно) в 2016 г. в Челябинской области несмотря на визуальную локализацию (23,5% и 8,6% соответственно по РФ в 2016 г.). Показатель запущенности РШМ в Челябинской области выше, чем в РФ (48,88% против 32,1% соответственно). Стандартизованный показатель смертности от РШМ в Челябинской области в 2016 г. составил 9,06 на 100 тыс. населения (5,26 по РФ в 2015 г.) [7–9].

В 2016 г. в РФ впервые выявлено 44 814 больных первично-множественным раком (ПМР), что составило 7,5% от всех впервые выявленных больных ЗНО. В Челябинской области в 2016 г. выявлено 1328 больных ПМР, что составило 8,7% от всех впервые выявленных больных ЗНО в Челябинской обла-

сти [9]. Более высокие показатели заболеваемости ЗНО в Челябинской области, по сравнению с РФ, свидетельствуют о более высокой частоте ПМР в нашей области. Информация о первично-множественных опухолях в официальных формах не разбита по нозологическим группам и недостаточна для анализа, что делает проблему ПМР все более актуальной.

Заболеваемость ЗНО шейки матки в Челябинской области выше, чем в РФ, соответственно, можно предполагать, что и частота ПМР, где РШМ может быть как первой, так и второй, и последующими опухолями, должна быть больше, чем в РФ. Именно этим вопросам и посвящено настоящее исследование.

Цель исследования: провести анализ уровня заболеваемости ПМР женской репродуктивной системы по данным популяционного ракового регистра Челябинской области за 15 лет (1999–2013 гг.) на примере первично-множественного рака шейки матки (ПМРШМ). Провести анализ скорректированной кумулятивной выживаемости в группе больных ПМРШМ по сравнению с солитарным РШМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При обработке материала использовалась классификация И. Ф. Зисмана и Г. Д. Кириченко (1978 г.) по последовательности возникновения опухолей: метакронные, синхронные, метакронно-синхронные и синхронно-метакронные. Как синхронные, так и метакронные опухоли делятся на мультицентрические множественные в одном органе, системные опухоли и опухоли парных органов, также несистемные множественные опухоли различных органов [10]. За интервал метакронности принят период 6 мес [11]. К ПМРШМ относили сочетания двух и более опухолей, одна из которых локализовалась в шейке матки [10, 11–14].

На базе ГБУЗ «ЧОКЦОияМ» ведение популяционного ракового регистра осуществляется на базе компьютерной программы ООО «Новелл-СПб» и ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова (научный разработчик). Показатели выживаемости онкологических больных Челябинской области рассчитывались автоматизированно. Компьютерная программа «Расчет показателей выживаемости» — приложение к ПРР ООО «Новелл-СПб» (свидетельство о гос. регистрации № 2009610723 от 30.01.2009 г.), разработанное под методическим консультированием ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава России (г. Санкт-Петербург) и профессора В. М. Мерабишвили.

В настоящем исследовании проведен анализ скорректированной кумулятивной выживаемости женского населения Челябинской области с ПМРШМ за период 2003–2012 гг. Показатель скор-

ректированной выживаемости учитывает причины смерти больных только от ЗНО шейки матки. В качестве группы сравнения взяты 3424 больных солитарным РШМ, лечившихся в ЧОКЦОИЯМ в период 2003–2012 гг. Данный период наблюдения выбран по следующим основаниям: в настоящем исследовании оценивалась относительная кумулятивная выживаемость. Этот показатель использует период дожития. Период ограничен данными 2012 г. для расчета 5-летней скорректированной кумулятивной выживаемости. Период начала расчета с 2003 г. обусловлен тем, что Челстат не предоставляет информацию для базы данных популяционного ракового регистра Челябинской области ранее 2003 г.

Методом сплошной выборки нами проведен ретроспективный анализ историй болезни больных ПМР женской репродуктивной системы, лечившихся в ГБУЗ ЧОКОД на протяжении 15 лет (1999–2013 гг.). Частота ПМР молочной железы составила 10,3%, ПМР эндометрия — 6,3%, ПМР яичников — 5,8%, ПМРШМ — 5,3%. За 45 лет (1966–2013 гг.) частота ПМРШМ увеличилась почти в 2,4 раза (в 1966–1975 гг. выявлено 35 больных ПМРШМ, в 1999–2013 гг. — 82), что меньше, чем при других локализациях — частота ПМР молочной железы, эндометрия увеличилась в 6 раз, ПМР яичников — в 5,3 раза. За последние два десятилетия (1986–1995 и 2004–2013 гг.) частота ПМРШМ не изменилась и составляет 5,3%. Это связано, в первую очередь, с незначительным, по сравнению с ЗНО молочной железы, изменением уровня заболеваемости первичным РШМ за два последних десятилетия (23,2 на 100 тыс. в 1983 г., 22,8 на 100 тыс. в 2013 г.).

Распределение по стадиям в группе больных ПМРШМ было следующим: рак *in situ* — 2,9%, I стадия — 26%, II стадия — 34,7%, III стадия — 34,7%. В группе синхронных: I стадия — 29,6%, II стадия — 18,5%, III стадия — 48,1%. В группе метастатических опухолей: рак *in situ* — 3,9%, I стадия — 20,6%, II стадия — 40,25%, III стадия — 35,3%. Основным методом лечения полинеоплазий шейки матки было лучевое и химиолучевое лечение по радикальной программе. В группе синхронных опухолей комбинированное лечение (2 цикла неоадъювантной полихимиотерапии по схеме фторурацил 1000 мг № 5 в 1–5-й дни и цисплатин 100 мг на 6-й день и операция Вертгейма) получили 11,1% больных, химиолучевое — 22,2%, сочетанное лучевое лечение по радикальной программе — 66,6% больных. В группе метастатических опухолей — комбинированное лечение получили 13,6% больных, хирургическое — 4,5%, химиолучевое — 18,2% больных. Основным методом лечения было сочетанное лучевое лечение по радикальной программе до суммарных очаговых доз в т А 50 Гр,

т В 60 Гр от обоих методов лучевого воздействия — 68,2%. Лечение предшествующих РШМ и последующих ЗНО было радикальным.

Возраст больных ПМРШМ при синхронном развитии составил от 31 до 77 лет при среднем возрасте $54 \pm 1,2$ г.; при метастатическом развитии для первой опухоли — от 24 до 74 лет при среднем возрасте $49,57 \pm 1,4$ г., для второй опухоли — от 35 до 79 лет при среднем возрасте $59,57 \pm 1,5$ г., средний возраст третьей опухоли — от 54 до 77 лет при среднем возрасте 63,5 г., четвертой — от 53 до 64 лет при среднем возрасте 58,5 г. Как при синхронном, так и при метастатическом развитии опухолей преобладали больные трудоспособного возраста.

Анализ гистологической структуры больных ПМРШМ как при синхронном, так и при метастатическом развитии показал, что чаще встречался плоскоклеточный рак — 78,6%, аденокарциномы составили 19,4%, железисто-плоскоклеточный рак — 2%.

В качестве группы сравнения взяты больные солитарным РШМ, лечившиеся в ЧОКЦОИЯМ в период 2003–2012 гг.

Постадийная структура больных контрольной группы: I стадия — 17,4%, II стадия — 24,9%, III стадия — 46%, IV стадия — 8,9%, стадия не установлена у 2,8% женщин. Основными методами лечения было комбинированное с применением 2–3 циклов неоадъювантной химиотерапии по схеме: 5 фторурацил, цисплатин с последующим хирургическим лечением в объеме операции Вертгейма (47,9%), химиолучевое (23,74%) и лучевое лечение (28%) по радикальной программе до СОД т А 50 Гр, т В 60 Гр от обоих методов лучевого воздействия. Лекарственную терапию получили 0,36% больных. В качестве радиомодификатора при химиолучевой терапии использовали цисплатин в дозе 40 мг/м² 1 раз в неделю № 6. По гистологическому строению больные контрольной группы распределились следующим образом: плоскоклеточный рак — 81,5%, аденокарциномы — 8,8%, железисто-плоскоклеточный рак — 1,2%, гистологический тип не установлен у 8,5%. Статистический анализ проводился с помощью методов описательной статистики: определение среднего, минимального, максимального значения, медианы, 95% доверительного интервала. Среднее значение в исследовании указано с ошибкой $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За рассматриваемый период проведен анализ 82 больных ПМРШМ, преобладали метастатические опухоли — у 55 (67,1%), синхронные опухоли развились у 27 (33,75%). В группе метастатических опухолей

у 12 (21,8%) больных отмечено сочетание трех опухолей. Третьей опухолью РШМ был у 4 (4,8%) больных (табл. 1).

Средний интервал между возникновениями первой и второй опухоли составил $12 \pm 0,5$ года, между второй и третьей опухолью — $10 \pm 1,0$ года. У 3 (5,45%) больных имело место сочетание четырех

опухолей. У одной больной рак правой молочной железы метастатично сочетался с раком эндометрия с интервалом 4 года, с РШМ и немеланомным раком кожи лица — с интервалом 24 года. У другой пациентки рак левой молочной железы метастатично сочетался с раком вульвы с интервалом 1 год, с немеланомным раком кожи лица с интервалом

Таблица 1. Сочетания первично-множественного рака шейки матки тройной локализации (n = 12)
Table 1. Combinations of primary multiple cervical cancer triple localization (n = 12)

	Локализация второй опухоли	МКБ	Головной мозг Brain (C 71)	Почка Kidney (C 64)	Тело матки Uterine body (C 54)	Кожа Skin (C 44)
РШМ (C 53) первая опухоль Cervical cancer the first tumor	Локализация второй опухоли	Абс./ abs.	1	1	1	1
		%	8,3	8,3	8,3	8,3
	Локализация третьей опухоли	МКБ	Молочная железа Breast (C 50)	Сигмовидная кишка Sigmoid colon (C 19)	Молочная железа Breast (C 50)	Тело матки Uterine body (C 54)
		Абс./ abs.	1	1	1	1
		%	8,3	8,3	8,3	8,3
РШМ (C 53) вторая опухоль Cervical cancer second tumor	Локализация первой опухоли	МКБ	Молочная железа Breast (C 50)	Яичники Ovaries (C 56)	Кожа Skin (C 44)	
		Абс./ abs.	1	1	2	
		%	8,3	8,3	16,6	
	Локализация третьей опухоли	МКБ	Мочевой пузырь Bladder (C 67)	Мочевой пузырь Bladder (C 67)	Кожа Skin (C 44)	
		Абс./ abs.	1	1	2	
		%	8,3	8,3	16,6	
РШМ (C 53) третья опухоль Cervical cancer third tumor	Локализация первой опухоли	МКБ	Молочная железа Breast (C 50)	Липосаркома левого бедра Liposarcoma of left thigh (C 49)	Сигмовидная кишка Sigmoid colon (C 19)	
		Абс./ abs.	2	1	1	
		%	16,6	8,3	8,3	
	Локализация второй опухоли	МКБ	Неходжкинская лимфома Non-Hodgkin's lymphoma (C 81)	Прямая кишка Rectum (C 20)	Дерматофибросаркома правого плеча Right shoulder dermatofibrosarcoma (C 49)	Молочная железа Breast (C 50)
		Абс./ abs.	1	1	1	1
		%	8,3	8,3	8,3	8,3

4 года, через 1 год развился РШМ. У третьей больной рак кожи полости носа сочетался с раком вульвы и РШМ с интервалом 3 года, через 18 лет развился рак анального канала. РШМ был первой опухолью у 19 (47,5%) больных, чаще — второй (21 больная — 52,5%) при метакронном развитии (табл. 2).

У 1 (1,2%) больной РШМ был четвертой опухолью. Анализ сочетаний РШМ показал, что чаще ЗНО шейки матки метакронно сочетались с раком молочной железы — 35% (14 больных), раком эндометрия — 17,5% (7 больных), раком яичников — 7,5% (3 больных) (см. табл. 2). Таким образом, чаще РШМ метакронно и синхронно сочетался с гормонозависимыми опухолями, такими как рак молочной железы, рак эндометрия и яичников, что не исключает «гормонозависимости» ЗНО шейки матки; плоскоклеточный РШМ также метакронно сочетался с раком прямой кишки (у 3 больных — 7,5%), вульвы (у 4–10%), влагалища (у 1–2,5%), кожи (у 2–5%), с опухолями, имеющими такую же гистологическую структуру. Основными методами лечения больных РШМ были химиолучевое и сочетанное лучевое лечение (18,2% и 68,2% соответственно). Исходя

из полученных данных, касающихся методов лечения больных РШМ и высоких суммарных очаговых доз, необходимых для полного излечения больных РШМ, можно предполагать, что радиоиндуцированные опухоли в зоне облучения развились у 11 больных и локализовались в эндометрии (8 больных), во влагалище (1 больная), в прямой и сигмовидной кишке (2 больных) (см. табл. 1, 2).

Анализ сочетаний при синхронном РШМ представлен в таблице 3.

Синхронно РШМ чаще сочетался с раком молочной железы — 42,8% (9 больных), эндометрия — 28,6% (6 больных), яичников — 23,8% (5 больных) и раком прямой кишки — 4,8% (1 больная).

Результаты расчета показателя скорректированной кумулятивной выживаемости исследуемой группы с метакронным ПМРШМ представлены на рисунке 1. Стадирование при полинеоплазиях шейки матки для каждой солидной опухоли проводилось в соответствии с TNM.

Результаты расчета показателя скорректированной кумулятивной выживаемости исследуемой группы с синхронным ПМРШМ представлены на ри-

Таблица 2. Сочетания первично-множественного рака шейки матки при метакронном развитии
Table 2. Combinations of primary multiple cervical cancer in metachronous development

РШМ (С 53) – первая опухоль Cervical cancer, the first tumor			РШМ (С 53) – вторая опухоль Cervical cancer second tumor		
Локализация второй опухоли Localization of the second tumor			Локализация первой опухоли Localization of the first tumor		
МКБ	Абс. / abs.	%	МКБ	Абс. / abs.	%
Прямая кишка / Rectum (С 20)	1	5,2	Желудок (С 16) / Stomach	2	9,52
Молочная железа / Breast (С 50)	6	31,8	Сигмовидная кишка / Sigmoid colon (С 19)	1	4,76
Вульва / Vulva (С 51)	4	21	Прямая кишка / Rectum (С 20)	2	9,52
Влагалище / Vagina (С 52)	1	5,2	Поджелудочная железа / Pancreas (С 25)	1	4,76
Тело матки / Uterine body (С 54)	6	31,8	Кожа / Skin (С 44)	2	9,52
Яичники / Ovaries (С 56)	1	5,2	Молочная железа / Breast (С 50)	8	38,1
–	–	–	Тело матки / Uterine body С 54	1	4,76
–	–	–	Яичники / Ovaries (С 56)	2	9,52
–	–	–	Опухоль без первичного очага Tumor without primary focus (С 80)	1	4,76
–	–	–	Лимфома Ходжкина Hodgkin's Lymphoma (С 81)	1	4,76
Vсero / Total	19	100	–	21	100

сунке 2. Стадирование при полинеоплазиях шейки матки для каждой солидной опухоли проводилось в соответствии с TNM.

Для сравнения были проведены расчеты скорректированной кумулятивной выживаемости больных всей популяции женского населения Челябинской

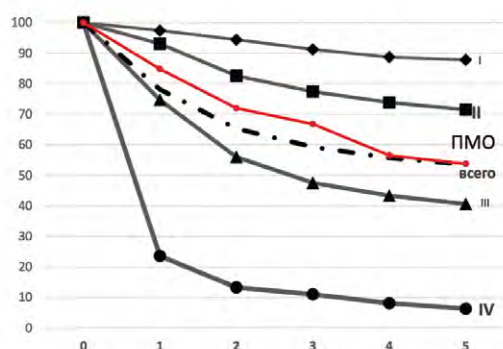
области с установленным диагнозом РШМ за этот же период (всего 3424 больных) (см. рис. 1, 2).

Очевидно, что выживаемость в группе пациенток с метакронным РШМ оказалась выше, чем во всей популяции женщин с РШМ во все указанные периоды.

Выживаемость в группе пациенток с синхронным

Таблица 3. Сочетания первично-множественного рака шейки матки при синхронном развитии
Table 3. The combination of multiple primary cervical cancer with synchronous development

Локализация первой опухоли Localization of the first tumor	Локализация второй опухоли Localization of the second tumor	Абс. / abs.	%
МКБ	МКБ		
Шейка матки (C 53)	Прямая кишка / Rectum (C 20)	2	7,4
	Кожа / Skin (C 44)	1	3,7
	Молочная железа / Breast (C 50)	7	25,9
	Вульва / Vulva (C 51)	2	7,4
	Шейка матки / Cervical cancer (C 53)	1	3,7
	Тело матки / Uterine body (C 54)	5	18,5
	Яичники / Ovaries (C 56)	6	22,2
	Почка / Kidney (C 64)	1	3,7
	Мочевой пузырь / Bladder (C 67)	1	3,7
	Головной мозг / Brain (C 71)	1	3,7
Всего / Total		27	100



Период в годах	Стадия				Всего	ПМО
	I	II	III	IV		
1	97,4	93,1	74,7	23,6	78,1	84,8
3	91,2	77,4	47,5	11,0	59,3	66,8
5	87,8	71,5	40,6	6,3	53,5	53,8

Рис. 1. Скорректированная кумулятивная выживаемость женского населения Челябинской области с раком шейки матки (C 53) в сравнении с первично-множественным метакронным раком шейки матки в 2003–2012 гг. (в %)

Fig. 1. Adjusted cumulative survival of the female population of the Chelyabinsk region with cervical cancer (C53) in comparison with primary multiple metachronous cervical cancer from 2003–2012 гг. (в %)

РШМ оказалась ниже, чем во всей популяции женщин с РШМ во все указанные периоды.

Кривая показателя скорректированной кумулятивной выживаемости исследуемой нами группы метакронных ПМРШМ расположилась между II и III стадией пациентов в общей популяции, в то время как в остальной популяции общая кривая показателя выживаемости находится между II и III стадией, ближе к III стадии (см. рис. 1).

Кривая показателя скорректированной кумулятивной выживаемости исследуемой нами группы синхронных ПМРШМ практически совпадает с III стадией пациентов в общей популяции, в то время как в остальной популяции общая кривая показателя выживаемости находится между II и III стадией, ближе к III стадии (см. рис. 2).

Улучшению показателей 5-, 1-и 3-летней выживаемости при метакронном ПМРШМ, по нашему мнению, способствовали следующие факторы: преобладание ранних стадий заболевания (64,75%), лечение по радикальной программе в канцерцидных дозах, ведущее к стойкому излечению больных РШМ, а также тщательное диспансерное наблюдение после лечения первой опухоли приводит к более ранней диагностике и радикальному лечению последующих опухолей. Показатели 5-летней выживаемости при метакронном ПМРШМ не отличались от солитарных. Все ЗНО, предшествующие РШМ, были пролечены по радикальным программам в зависимости от локализации опухоли. Рост числа вновь возникших опухолей не оказывает влияния на прогноз заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, частота ПМРШМ за два последних десятилетия практически не изменилась и составля-

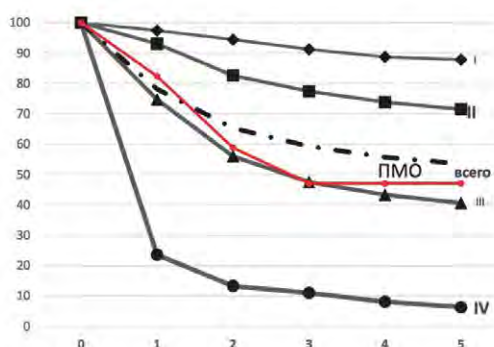
ет, по данным ГБУЗ ЧОКЦОИЯМ, 5,3%. Чаще развивались метакронные опухоли (67,1%). Радиоиндуцированные опухоли развивались в зоне облучения в эндометрии, во влагалище, в прямой и сигмовидной кишке; чаще вторые опухоли развивались вне зоны облучения — в молочных железах, на коже, в почках и щитовидной железе. Проведенный анализ позволяет нам говорить о том, что РШМ чаще сочетался с гормонозависимыми ЗНО других локализаций, такими как рак молочной железы, эндометрия и яичников, что позволяет нам говорить о «гормонозависимости» РШМ. Больные плоскоклеточным РШМ находятся в группе риска по развитию плоскоклеточного рака других локализаций, таких как рак прямой кишки, вульвы, влагалища как вторых опухолей. Таким образом, больные РШМ входят в группу риска по развитию рака других локализаций, имеющих общие этиопатогенетические факторы, такие как ВПЧ-инфекция у женщин, гормональные нарушения.

Одно- и 3-летняя выживаемость в группе пациенток с метакронным РШМ выше, чем во всей популяции женщин с РШМ во все указанные периоды. Пятилетняя выживаемость при метакронном ПМРШМ не отличалась от солитарных, что можно объяснить преобладанием ранних стадий заболевания в группе метакронных опухолей.

Выживаемость в группе пациенток с синхронным РШМ ниже, чем во всей популяции женщин с РШМ во все указанные периоды, что можно объяснить преобладанием местнораспространенных ЗНО шейки матки.

Рост числа вновь возникших опухолей не оказывает влияния на прогноз заболевания.

Задача профилактики РШМ (выявление и лечение ВПЧ-инфекции) сегодня может решаться и в отношении развития вторых и третьих опухо-



Период в годах	Стадия				Всего	ПМО
	I	II	III	IV		
1	97,4	93,1	74,7	23,6	78,1	82,4
3	91,2	77,4	47,5	11,0	59,3	47,1
5	87,8	71,5	40,6	6,3	53,5	47,1

Рис. 2. Скорректированная кумулятивная выживаемость женского населения Челябинской области с раком шейки матки (С53) в сравнении с первично-множественным синхронным раком шейки матки в 2003-2012 гг. (в %)

Fig. 2. Adjusted cumulative survival of the female population of the Chelyabinsk region with cervical cancer (C53) in comparison with primary multiple synchronous cervical cancer from 2003 to 2012 (%)

лей. Успешное решение задач, связанных с ранней диагностикой, эффективным лечением и профилактикой РШМ, в том числе первично-множественного, станет возможным лишь при условии создания организационной системы, способствующей выявлению и регистрации среди населения женщин, имеющих ВПЧ-инфекцию, выявление кото-

рой в Челябинской области не входит в скрининг РШМ. Оказание женщинам высококвалифицированной диагностической и лечебно-профилактической помощи, которую предлагает нам бурно развивающаяся медицинская наука, предотвратит в последующем развитие и РШМ, в том числе первично-множественного.

Список литературы

1. Акуленко Л. В. О наследственном раке органов репродуктивной системы: клинические лекции. М., 2012.
2. Роговская С. И., Аكوпова Е. С., Коган Е. А. Совершенствование лечебно-диагностических подходов к ВПЧ-инфекции гениталий. Русский медицинский журнал. 2011; (20):1238–43.
3. Хрянин А. А., Решетников О. В., Коломиец Л. А. Новые возможности профилактики папилломавирусной инфекции. Вестник дерматологии и венерологии. 2009; (5):49–55.
4. Barclay L, Lie D. HPV Screening alone may suffice for cervical cancer screening. Lancet Oncol. 2006; 7: 547–555.
5. Waxman AG. Cervical cancer screening in the early post vaccine era. Obstet Gynecol Clin North Am. 2008 Dec;35 (4):537–48; vii. DOI: 10.1016/j.ogc.2008.09.005.
6. Cancer today [Internet]. Available at: <http://www.gco.iarc.fr/today/online-analysis-map> Accessed 16.02.2018.
7. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 г. М., 2017. Доступно по: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2016.pdf>
8. Вазенин А. В., Доможирова А. С., Аксенова И. А., Новикова Т. С. Эпидемиологические особенности онкологической ситуации и показатели состояния онкологической помощи

населению в Челябинской области в 2016 году. Челябинск, 2017.

9. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2016 г (заболеваемость и смертность). М., 2018.
10. Зисман И. Ф., Кириченко Г. Д. Клинические аспекты первичной множественности злокачественных новообразований. Кишинев, 1978.
11. Чиссов В. И., Трахтенберг А. Х. Первично-множественные злокачественные опухоли. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000.
12. Бохман Я. В., Рыбин Е. П. Полинеоплазии органов репродуктивной системы. СПб: НИИ им. Н. Н. Петрова, 2001.
13. Вазенин А. В., Бехтерева Е. И., Бехтерева С. А., Гюлов Х. Я. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей. Челябинск, 2000.
14. Паяниди Ю. Г., Сельчук В. Ю., Жордания К. И., Комаров И. Г., Казубская Т. П., Наседкина Т. В., Федорова О. В., Куталия П. З., Кисличко И. А. Первично-множественные злокачественные новообразования половых органов у женщин: пути профилактики. Опухоли женской репродуктивной системы. 2010; (1):51–54.

References

1. Akulenko L. V. O nasledstvennom rake organov reproduktivnoi sistemy [On hereditary cancer of the reproductive system]. Moscow, 2012. (In Russian).
2. Rogovskaya SI, Akopova ES, Kogan EA. Sovershenstvovanie lechenno-diagnosticheskikh podkhodov k VPCh-infektsii genitalii. RMJ (Russian Medical Journal). 2011; (20):1238–43. (In Russian).
3. Khryanin AA, Reshetnikov OV, Kolomiyets LA. New horizons for the prevention of the papilloma viral infection. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2009; (5):49–55. (In Russian).
4. Barclay L, Lie D. HPV Screening alone may suffice for cervical cancer screening. Lancet Oncol. 2006; 7: 547–555.
5. Waxman AG. Cervical cancer screening in the early post vaccine era. Obstet Gynecol Clin North Am. 2008 Dec;35 (4):537–48; vii. DOI: 10.1016/j.ogc.2008.09.005.
6. Cancer today [Internet]. Available at: <http://www.gco.iarc.fr/today/online-analysis-map> Accessed 16.02.2018.
7. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 g. [The state of cancer care in Russia in 2016]. Moscow, 2017. (In Russian). Available at:

- <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2016.pdf>
8. Vazhenin A. V., Domozhirova A. S., Aksenova I. A., Novikova T. S. Epidemiological features of the oncological situation and indicators of the state of oncological assistance to the population in the Chelyabinsk region in 2016. Chelyabinsk, 2017. (In Russian).
9. Kaprin A. D., Starinskii V. V., Petrova G. V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 g (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality)]. Moscow, 2018. (In Russian).
10. Zisman IF, Kirichenko GD. Klinicheskie aspekty pervichnoi mnozhestvennosti zlokachestvennykh novoobrazovaniy [Clinical aspects of primary multiplicity of malignant neoplasms]. Kishinev, 1978. (In Russian).
11. Chissov VI, Trakhtenberg AKh. Pervichno-mnozhestvennye zlokachestvennye opukholi [Primary multiple malignant tumors]. Moscow: «Meditsina» Publ., 2000. (In Russian).
12. Bokhman YaV, Rybin EP. Polineoplazii organov reproduktivnoi sistemy [Polineoplasia of the reproductive organs]. St. Petersburg, 2001. (In Russian).

13. Vazhenin A. V., Bekhtereva E. I., Bekhtereva S. A., Gyulov Kh.Ya. Ocherki pervichnoi mnozhestvennosti zlokachestvennykh opukholei [Essays on primary multiplicity of malignant tumors]. Chelyabinsk, 2000. (In Russian).

14. Payanidi YuG, Selchuk VYu, Zhordania KI, Komarov IG, Kazubskaya TP, Nasedkina TV, Fedorova OV, Kutalia PZ, Kislichko IA. Multiple primary malignancies of female genital organs: ways of prevention. Women Reproductive System Tumors. 2010; (1):51–54. (In Russian).

Информация об авторах:

Бехтерева Светлана Александровна, к. м.н., доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Доможилова Алла Сергеевна, д. м.н., профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики, лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по организационно-методической работе ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»

Важенин Андрей Владимирович, академик РАН, д. м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аксенова Ирина Алексеевна, заведующая организационно-методическим кабинетом и канцер-регистром ОМО ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики, лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about authors:

Svetlana A. Bekhtereva, MD, PhD, associate professor of oncology department, Southern Urals State Medical University

Alla S. Domogirova, MD, PhD, DSc, professor of the department of oncology, radiology, radiotherapy, Southern Urals State Medical University, deputy chief physician for organizational and methodical work, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine

Andrey V. Vazhenin, academician of RAS, MD, DSc, professor, chief physician, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, head of the department of oncology, radiology and radiotherapy, Southern Urals State Medical University

Irina A. Aksenova, head of organizational-methodical cabinet and interregistrar OMO, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, assistant of the Department of Oncology, radiology, radiotherapy Southern Urals State Medical University



ПРОГНОЗИРОВАНИЕ УСПЕХА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ С ПОМОЩЬЮ ОЦЕНКИ МОРФОЛОГИИ ЯИЧКА

Н.Г.Кульченко

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

Резюме

В структуре бесплодного брака мужской фактор бесплодия встречается примерно в 40–50%. Около 30% мужчин, обратившихся за медицинской помощью по поводу бесплодия, имеют олигозооспермию или азооспермию неизвестной этиологии. Вопрос о шансах восстановления сперматогенеза и увеличения вероятности экстракции сперматозоидов при повторных программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) является важным как для врача, так и для пациента.

Цель исследования. Оценить морфологические изменения сперматогенного эпителия у пациентов с мужским бесплодием с точки зрения прогноза успешности ВРТ.

Пациенты и методы. Было обследовано 264 мужчины с бесплодием. В объем обязательного клинического исследования всех пациентов входили: сбор анамнеза, осмотр, стандартные клинико-лабораторные методы, определение гормонального профиля, исследование эякулята, УЗИ, кариотипирование. По показаниям пациентам выполнялась биопсия яичка. Ткань яичка подвергалась морфологическому исследованию.

Результаты. Первичное бесплодие наблюдалось у 172 мужчин (65,2%), вторичное — у 92 (34,8%). У 112 (42,4%) пациентов была зафиксирована тяжелая форма бесплодия. Результаты морфологического исследования этих мужчин показали разную степень нарушения сперматогенеза. На основании проведенного исследования предлагается диагностический алгоритм пациентов с мужским бесплодием, позволяющий прогнозировать успех ВРТ с учетом морфологических изменений в яичке.

Заключение. На основании клинического и морфологического изучения особенностей сперматогенеза конкретного больного можно составить план дальнейших персональных диагностических и лечебных мероприятий.

Ключевые слова:

мужское бесплодие, морфология яичка, сперматогенез, вспомогательные репродуктивные технологии, азооспермия, синдром «только клетки Сертоли»

Оформление ссылки для цитирования статьи

Кульченко Н.Г. Прогнозирование успеха вспомогательных репродуктивных технологий с помощью оценки морфологии яичка. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(4): 18–25. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-2

Для корреспонденции

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

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

E-mail: kle-kni@mail.ru.

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

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 16.07.2018 г., принята к печати 10.12.2018 г.

PREDICTION OF SUCCESS IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY WITH THE HELP OF MORPHOLOGY OF THE TESTIS

N.G.Kulchenko

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

Abstract

In the structure of infertile marriage male factor of infertility occurs in about 40–50%. About 30% of infertile men who have sought medical care have oligozoospermia or azoospermia of unknown etiology. The question of the chances of spermatogenesis recovery and increased probability of sperm extraction in repeated assisted reproductive technology (ART) programs is important for both the doctor and the patient.

Purpose. To evaluate the morphological changes of spermatogenic epithelium in patients with male infertility in terms of prognosis of ART success.

Patients and methods. 264 men with infertility were examined. The scope of clinical study of all patients included: history, examination, determination of blood hormones, study of ejaculate, karyotype, ultrasound. We performed a biopsy of the testis according to the patient's symptoms. Testicular tissue was subjected to morphological examination.

Results. Primary infertility was observed in 172 men (65.2%), secondary — 92 (34.8%). 112 (42.4%) patients had severe infertility. The results of morphological studies in these men showed a different degree of violation of spermatogenesis. Based on the study, a diagnostic algorithm of patients with male infertility is proposed, which allows to predict the success of ART taking into account morphological changes in the testicle.

Conclusion. On the basis of clinical and morphological study of the features of spermatogenesis of a particular patient a plan can be made for further personal diagnostic and therapeutic measures.

Keywords:

male infertility, the morphology of the testis, spermatogenesis, assisted reproductive technologies, azoospermia, Sertoli Cell – only syndrome

For citation

Kulchenko N.G. Prediction of success in assisted reproductive technology with the help of morphology of the testis. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(4): 18-25. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-2

For correspondence

Nina G. Kulchenko, MD, PhD, urologist, doctor of ultrasonic diagnostics, senior lectures of the departments of histology, cytology and embryology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

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

E-mail: kle-kni@mail.ru.

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

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

Conflict of interest. Author report no conflict of interest.

The article was received 16.07.2018, accepted for publication 10.12.2018

Мужское бесплодие является одной из главных проблем здравоохранения в мире [1–3]. В структуре бесплодного брака мужской фактор бесплодия встречается примерно в 40–50% случаев [4–6]. По данным современных авторов, около 30% мужчин, обратившихся за медицинской помощью по поводу бесплодия, имеют олигозооспермию или азооспермию неизвестной этиологии [7]. Эти пациенты являются самыми сложными в плане диагностики и лечения заболевания [8–10]. Этой категории пациентов показана биопсия яичка [1, 8, 11]. Преимущества биопсии яичка:

1. получение жизнеспособных сперматозоидов для использования их в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [11];

2. морфологическое исследование ткани яичка, дающее возможность определения степени выраженности патологического процесса на всех стадиях сперматогенеза, оценки состояния кровоснабжения и структуры интерстициальных клеток, характеризующих эндокринную функцию яичка [1];

3. экстракция сперматозоидов у мужчин с тяжелой степенью патоспермии является единственной альтернативой оплодотворения яйцеклетки собственными половыми клетками [12].

В эру развития ВРТ тестикулярная биопсия позволяет получить жизнеспособные сперматозоиды у пациентов с обструктивной азооспермией почти в 100% случаев [12]. Однако информативность первичной биопсии яичка при необструктивной азооспермии достигает лишь 50–60% [12]. Часто становится неясной тактика лечения пациента при повторных попытках ВРТ. Вопрос о шансах восстановления сперматогенеза и увеличения вероятности экстракции сперматозоидов при повторных программах ВРТ является важным как для врача, так и для пациента.

Цель исследования: оценить морфологические изменения сперматогенного эпителия у пациентов с мужским бесплодием с точки зрения прогноза успешности ВРТ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 264 пациента в возрасте от 18 до 46 (34 ± 8) лет с жалобами на отсутствие беременности у супруги более 12 мес. Критериями включения мужчин в исследование были: возраст от 18 лет, установленный факт бесплодия без контрацепции более 1 года, отсутствие патологии со стороны половой партнерши. В исследование не включали пациентов с обструктивной формой бесплодия, заболеваниями, передающимися половым путем, варикоцеле, выявленными генетическими и иммунологическими факторами бесплодия, тяжелой со-

путствующей патологией на момент обследования. Протокол настоящего исследования был одобрен решением этического комитета медицинского института РУДН (№ 7 от 22.09.2016). Согласие пациентов на исследование было получено.

В объем обязательного клинического исследования всех пациентов входили: сбор анамнеза, осмотр, стандартные клинико-лабораторные методы, определение гормонального профиля, двукратное исследование эякулята (WHO, 2010) [13].

Всем пациентам перед циклом ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) выполнялась биопсия яичка. Полученная ткань яичка фиксировалась в 10% нейтральном формалине, который после заливался в парафиновые блоки. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Микропрепараты изучали с помощью световой микроскопии при увеличении $\times 400$ (объектив $\times 40$, окуляр $\times 10$) микроскопа. Во время микроскопии оценивали площадь сечения извитых семенных канальцев (ИСК), суммарное количество сперматогенных клеток и их субпопуляционный состав из расчета на один ИСК (на строго поперечных срезах ИСК).

Полученные цифровые данные обрабатывали на компьютере с использованием программы Statistica v.6.0., при этом проводили сравнение средних значений показателей в ходе однофакторного дисперсионного анализа с последующими попарными сравнениями. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациентов составил $36,3 \pm 7,9$ лет. Большая часть обследуемых пациентов была старше 30 лет — 71,2%. Этот факт можно объяснить сложившейся тенденцией отсрочки регистрации брака и рождения детей из-за стремления мужчины в первую очередь получить образование и сделать карьеру, что расценивается на сегодняшний день как «позднее отцовство». Распределение исследуемых пациентов по возрасту представлено на рисунке 1.

У пациентов группы наблюдения ($n = 264$) первичное бесплодие зафиксировано у 172 мужчин (65,2%), вторичное бесплодие — у 92 (34,8%). Средний период вторичного бесплодия продолжался 54 ± 18 мес. Распределение пациентов по показателям эякулята представлено на рисунке 2.

Результаты клинического исследования больных: клинический анализ крови, мочи, анализ секрета простаты, биохимический анализ крови, гормоны крови, мазок из уретры на инфекции, передаваемые половым путем, патологических изменений не выявили. Все мужчины отрицали в анамнезе пе-

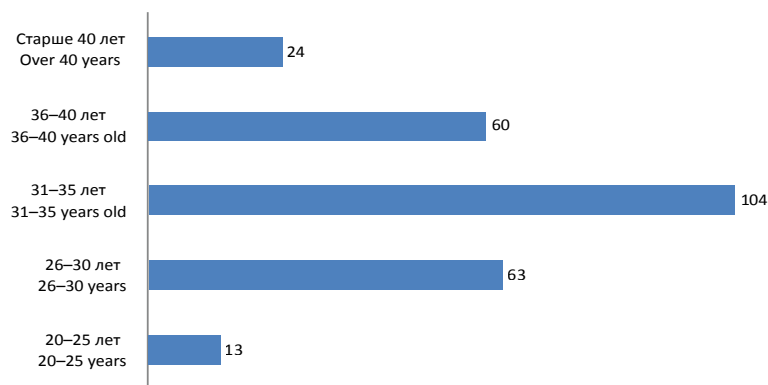


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту.

Fig. 1. Distribution of patients by age.

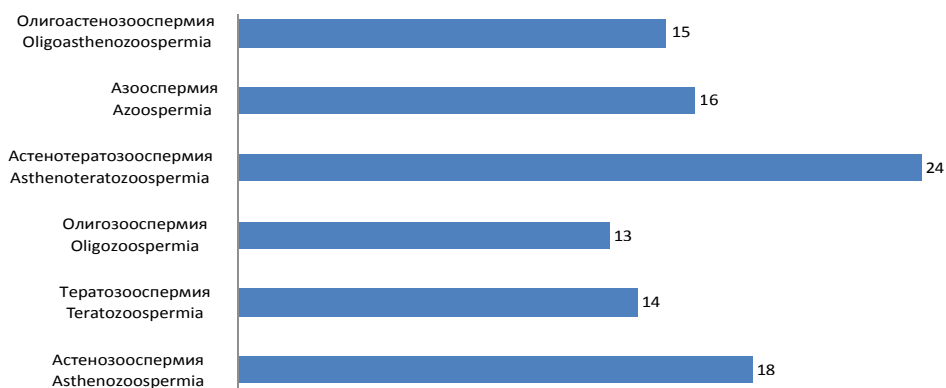


Рис. 2. Показатели спермограмм обследованных пациентов.

Fig. 2. Indicators of semen in the examined patients.

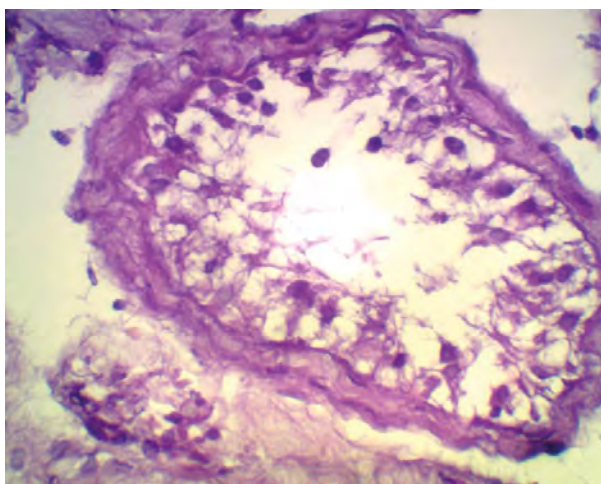


Рис. 3. Мужское бесплодие. Биоптат яичка. Синдром «только клетки Сертоли». Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 3. Male infertility. Biopsy of the testicle. Sertoli cells only syndrome. Stained with hematoxylin and eosin.

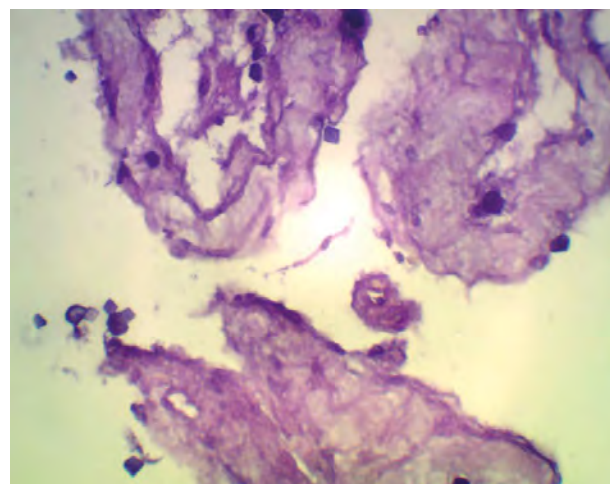


Рис. 4. Мужское бесплодие. Биоптат яичка. Тубулярная атрофия. Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 4. Male infertility. Biopsy of the testicle. Tubular atrophy. Stained with hematoxylin and eosin.

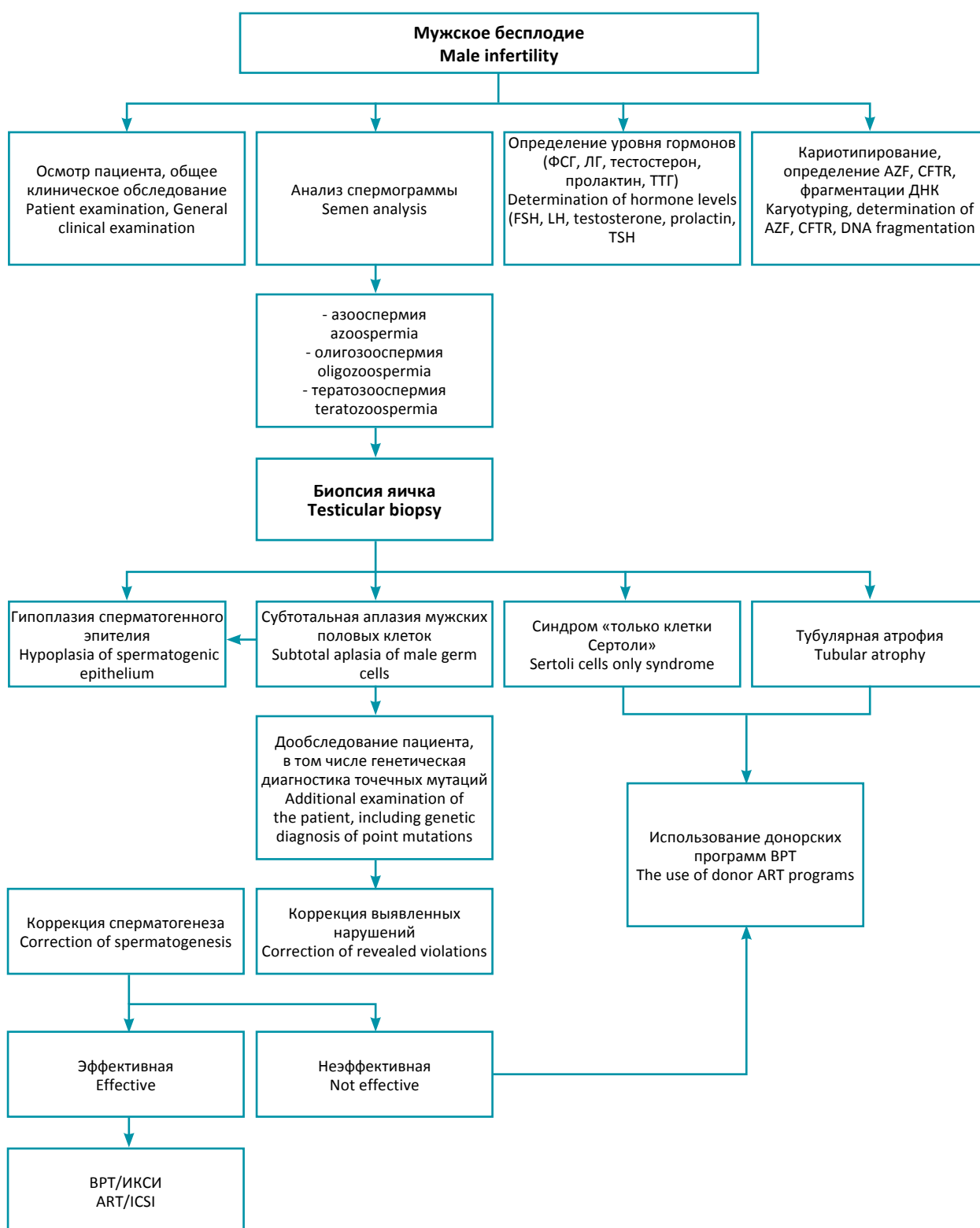


Рис. 5. Алгоритм диагностики мужского бесплодия, позволяющий прогнозировать успех вспомогательных репродуктивных технологий с учетом морфологических изменений в яичке.

Fig. 5. An algorithm for diagnosing male infertility, which allows to predict the success of art, taking into account morphological changes in the testicle.

ренесенные детские инфекции, вредные факторы на производстве. Следовательно, у всех пациентов установлен диагноз «идиопатическое необструктивное мужское бесплодие».

Анализируя показатели спермограммы, у 112 (42,4%) пациентов была зафиксирована тяжелая форма бесплодия. Этим мужчинам по показаниям, с целью оценки сперматогенеза и возможности получения сперматозоидов, была выполнена биопсия яичка — микро TESE, с последующей морфологической (качественной и количественной) оценкой биоптатов.

При гистологическом исследовании ткани яичка мы получили следующие результаты: у 34 (30,5%) мужчин выявлена гипоплазия сперматогенного эпителия; у 59 (52,6%) пациентов — субтотальная аплазия сперматогенного эпителия; синдром «только клетки Сертоли» — у 12 (10,7%) (рис. 3) и тубулярная атрофия извитых семенных канальцев — у 7 (6,2%) (рис. 4).

При гипоплазии сперматогенного эпителия были выявлены следующие количественные изменения: площадь ИСК составила 47089 ± 198 мкм², количество сперматогониев — $30,9 \pm 0,6$, сперматоцитов I — $17,3 \pm 0,1$, сперматоцитов II и сперматиды нет, сустентоцитов было $11 \pm 0,12$.

При субтотальной аплазии мужских половых клеток: площадь ИСК составила 25376 ± 145 мкм², сперматогониев — $11,6 \pm 0,9$, сперматоцитов I и II, сперматид — нет, сустентоцитов было $10 \pm 0,07$.

У 12 (10,7%) больных был констатирован синдром «только клетки Сертоли»: площадь ИСК составила 9815 ± 127 мкм², сперматогониев, сперматоцитов I и II, сперматид — нет, сустентоцитов было $7,4 \pm 0,1$.

При количественных измерениях ИСК у пациентов с тубулярной атрофией площадь ИСК составила 4603 ± 83 мкм², в некоторых участках вплоть до полной облитерации просвета, половые клетки (сперматогонии, сперматоциты I и сперматоциты II, сперматиды) отсутствуют, сустентоцитов нет.

Обращает на себя внимание, что у пациентов с азооспермией площадь ИСК и количество сперматогенных клеток достоверно меньше, чем у пациентов с олигоастенозооспермией ($p < 0,05$). Количество сустентоцитов при азооспермии на 16,3% меньше, чем при олигоастенозооспермии ($p < 0,05$).

Результаты проведенного исследования позволяют констатировать, что у пациентов с тяжелыми нарушениями сперматогенеза уменьшена площадь ИСК, снижено количество половых клеток. Клетки сперматогенеза обнаруживаются только при гипоплазии сперматогенного эпителия и при субтотальной аплазии мужских половых клеток, что дает надежду на возможность выполнения коррекционной терапии.

Гистологическое исследование ткани яичка является основным диагностическим методом мужского

бесплодия, позволяющим выделить группу пациентов, у которых возможно использовать собственные сперматозоиды в рамках программы ВРТ/ИКСИ. Пациентам с гипоплазией сперматогенного эпителия (30,5%) необходимы дальнейшее лечение и коррекция сперматогенеза с последующей экстракцией половых клеток для ИКСИ. Мужчинам с выявленной субтотальной аплазией мужских половых клеток необходима дополнительная диагностика (генетическое обследование, выявление локальных мутаций), с последующей коррекцией сперматогенеза. Если больному установлен морфологический диагноз «синдром клеток Сертоли», или тубулярная атрофия, то дальнейшие программы ВРТ с целью экстракции собственных сперматозоидов будут неэффективны.

На основании проведенного исследования предлагается диагностический алгоритм пациентов с мужским бесплодием, позволяющий прогнозировать успех ВРТ с учетом морфологических изменений в яичке. Алгоритм представлен на рисунке 5.

Информативность биопсии яичка важна для врача и пары в плане выбора продуманной стратегии проведения процедуры ВРТ/ЭКО собственными или донорскими сперматозоидами. По мнению I. Guler и соавт., биопсия яичка по-прежнему является лучшим предиктором восстановления сперматозоидов у мужчин с бесплодием [14].

Ретроспективные наблюдения зарубежных специалистов демонстрируют, что при повторной биопсии яичка шансы положительной экстракции тестикулярных сперматозоидов гораздо выше. По данным R. Haimov-Kochman и соавт., показатель успешности повторной хирургической экстракции тестикулярных сперматозоидов увеличивается от 30% до 41,6% [8]. Позже эти результаты подтвердили R. Ramasamy и соавт. [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение морфологии яичка увеличивает успех не только обнаружения зрелых половых клеток, но и является предиктором репродуктивного резерва яичек. Учитывая спад рождаемости и прогрессирование мужского бесплодия, крайне важно индивидуально подходить к диагностике и лечению патоспермии. Только на основании изучения особенностей сперматогенеза конкретного больного можно составить алгоритм дальнейших персональных лечебных и реабилитационных мероприятий. Координированная работа многопрофильной команды специалистов: урологов, андрологов, морфологов, генетиков, эмбриологов позволяет сделать все возможное, чтобы получить биологическое потомство у мужчин с патоспермией.

Список литературы

1. Johnson KJ. Testicular histopathology associated with disruption of the Sertoli cell cytoskeleton. *Spermatogenesis*. 2015 Feb 19; 4 (2): e979106. DOI: 10.4161/21565562.2014.979106
2. Круглов Д. П., Костин А. А., Каприн А. Д., Семин А. В. Социальные аспекты идиопатического бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия*. 2009;10 (2):104.
3. Громов А. И., Буйлов В. М. Лучевая диагностика и терапия в урологии: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011, 544 с.
4. Niederberger C. Re: microdissection testicular sperm extraction in men with sertoli cell-only testicular histology. *J Urol*. 2015 May; 193 (5): 1605–6. DOI: 10.1016/j.juro.2015.02.030
5. Коршунов М. Н., Коршунова Е. С., Даренков С. П. Прогностическая ценность показателя ДНК-фрагментации сперматозоидов в успехе программ вспомогательных репродуктивных технологий. Эмпирическая антиоксидантная терапия в коррекции ДНК-фрагментации на фоне патологического окислительного стресса эякулята. Экспериментальная и клиническая урология. 2017;3:70–77.
6. Carpi A, Agarwal A, Sabanegh E, Todeschini G, Balercia G. Percutaneous biopsy of the testicle: a mini review with a proposal flow chart for non-obstructive azoospermia. *Ann Med*. 2011 Mar;43 (2):83–9. DOI: 10.3109/07853890.2010.542173.
7. Gonzalez-Marin C, Gosálvez J, Roy R. Types, causes, detection and repair of DNA fragmentation in animal and human sperm cells. *Int J Mol Sci*. 2012 Oct 31;13 (11):14026–52. DOI: 10.3390/ijms131114026.
8. Кадыров З. А., Москвичев Д. Д., Фаниев М. В. Показатели ингибина В в сыворотке крови у инфертильных больных. *Андрология и генитальная хирургия*. 2016;17 (1):23–27. DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-1-23-27
9. Haimov-Kochman R, Lossos F, Nefesh I, Zentner BS, Moz Y, Prus D, Bdolah Y, Hurwitz A. The value of repeat testicular sperm retrieval in azoospermic men. *Fertil Steril*. 2009 Apr;91 (4 Suppl):1401–3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.066.
10. Looijenga LH, Gillis AJ, Stoop H, Biermann K, Oosterhuis JW. Dissecting the molecular pathways of (testicular) germ cell tumour pathogenesis; from initiation to treatment-resistance. *Int J Androl*. 2011 Aug;34 (4 Pt 2): e234–51. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01157.x.
11. Berookhim BM, Palermo GD, Zaninovic N, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction in men with Sertoli cell-only testicular histology. *Fertil Steril*. 2014 Nov;102 (5):1282–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.08.007
12. Dohle GR, Elzanaty S, van Casteren NJ. Testicular biopsy: clinical practice and interpretation. *Asian J Androl*. 2012 Jan;14 (1):88–93. DOI: 10.1038/aja.2011.57.
13. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010 May-Jun;16 (3):231–45. DOI: 10.1093/humupd/dmp048
14. Guler I, Erdem M, Erdem A, Demirdağ E, Tunc L, Bozkurt N, Mutlu MF, Oktem M. Impact of testicular histopathology as a predictor of sperm retrieval and pregnancy outcome in patients with nonobstructive azoospermia: correlation with clinical and hormonal factors. *Andrologia*. 2016 Sep;48 (7):765–73. DOI: 10.1111/and.12510
15. Ramasamy R, Ricci JA, Leung RA, Schlegel PN. Successful repeat microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol*. 2011 Mar;185 (3):1027–31. DOI: 10.1016/j.juro.2010.10.066

References

1. Johnson KJ. Testicular histopathology associated with disruption of the Sertoli cell cytoskeleton. *Spermatogenesis*. 2015 Feb 19; 4 (2): e979106. DOI: 10.4161/21565562.2014.979106
2. Kruglov DP, Kostin AA, Kaprin AD, Semin AV. Sotsial'nye aspekty idiopaticheskogo besplodiya. *Andrology and Genital Surgery*. 2009;10 (2):104. (In Russian).
3. Gromov AI, Builov VM. Luchevaya diagnostika i terapiya v urologii: natsional'noe rukovodstvo. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ.; 2011, 544 p (In Russian).
4. Niederberger C. Re: microdissection testicular sperm extraction in men with sertoli cell-only testicular histology. *J Urol*. 2015 May; 193 (5): 1605–6. DOI: 10.1016/j.juro.2015.02.030
5. Korshunov MN, Korshunova ES, Darenkov SP. Predictive value of DNA fragmentation index in sperm cells for the success of assisted reproductive techniques. Empirical antioxidant therapy for the correction of DNA fragmentation in the setting of pathological oxidative stress of the ejaculate. *Experimental and Clinical Urology*. 2017;3:70–77. (In Russian).
6. Carpi A, Agarwal A, Sabanegh E, Todeschini G, Balercia G. Percutaneous biopsy of the testicle: a mini review with a proposal flow chart for non-obstructive azoospermia. *Ann Med*. 2011 Mar;43 (2):83–9. DOI: 10.3109/07853890.2010.542173.
7. Gonzalez-Marin C, Gosálvez J, Roy R. Types, causes, detection and repair of DNA fragmentation in animal and human sperm cells. *Int J Mol Sci*. 2012 Oct 31;13 (11):14026–52. DOI: 10.3390/ijms131114026.
8. Kadyrov ZA, Moskvichev DD, Faniev MV. Serum inhibin B values in infertile patients. *Andrology and Genital Surgery*. 2016;17 (1):21–25. DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-1-23-27 (In Russian).
9. Haimov-Kochman R, Lossos F, Nefesh I, Zentner BS, Moz Y, Prus D, Bdolah Y, Hurwitz A. The value of repeat testicular sperm retrieval in azoospermic men. *Fertil Steril*. 2009 Apr;91 (4 Suppl):1401–3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.066.
10. Looijenga LH, Gillis AJ, Stoop H, Biermann K, Oosterhuis JW. Dissecting the molecular pathways of (testicular) germ cell tumour pathogenesis; from initiation to treatment-resistance. *Int J Androl*. 2011 Aug;34 (4 Pt 2): e234–51. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01157.x.
11. Berookhim BM, Palermo GD, Zaninovic N, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction in men with Sertoli cell-only testicular histology. *Fertil Steril*. 2014 Nov;102 (5):1282–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.08.007

- gel PN. Microdissection testicular sperm extraction in men with Sertoli cell-only testicular histology. *Fertil Steril*. 2014 Nov;102 (5):1282–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.08.007
12. Dohle GR, Elzanaty S, van Casteren NJ. Testicular biopsy: clinical practice and interpretation. *Asian J Androl*. 2012 Jan;14 (1):88–93. DOI: 10.1038/aja.2011.57.
13. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010 May-Jun;16 (3):231–45. DOI: 10.1093/humupd/dmp048
14. Guler I, Erdem M, Erdem A, Demirdağ E, Tunc L, Bozkurt N, Mutlu MF, Oktem M. Impact of testicular histopathology as a predictor of sperm retrieval and pregnancy outcome in patients with nonobstructive azoospermia: correlation with clinical and hormonal factors. *Andrologia*. 2016 Sep;48 (7):765–73. DOI: 10.1111/and.12510
15. Ramasamy R, Ricci JA, Leung RA, Schlegel PN. Successful repeat microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol*. 2011 Mar;185 (3):1027–31. DOI: 10.1016/j.juro.2010.10.066

Информация об авторе:

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

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

Information about author:

Nina G. Kulchenko, MD, PhD, urologist, doctor of ultrasonic diagnostics, senior lectures of the departments of histology, cytology and embryology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

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



ТУПАЯ ТРАВМА МОШОНКИ И ЯИЧКА: АЛГОРИТМ ВЫБОРА ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ

С.К.Яровой^{1,2}, Р.А.Хромов²

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, д. 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

Цель исследования. Улучшение качества экстренной урологической помощи пациентам с травмой мошонки и яичка.

Пациенты и методы. Исследование представляет собой сравнение результатов проспективного (согласно алгоритму) и ретроспективного фрагментов, суммарно включающих 459 пациентов (414 ретроспективно, 45 проспективно). Пациенты получали стационарную урологическую помощь по поводу травматического повреждения мошонки и яичка в ГБУЗ ГКУБ № 47 и ГБУЗ ГКБ им. Д. Д. Плетнёва Департамента здравоохранения г. Москвы, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России за период 2008–2018 гг.

Результаты. В статье проанализирована клиническая эффективность разработанного алгоритма выбора лечебной тактики при различных вариантах травмы мошонки и яичка. Ключевые отличия предложенного алгоритма от общепринятой тактики состоят в расширении показаний к экстренной ревизии яичка (оперировать при гематоцеле любого объема) и однотипной антибактериальной профилактики/терапии инфекционного посттравматического орхита, вне зависимости от характера травмы.

Заключение. При использовании алгоритма отмечены следующие клинические преимущества: снижение вероятности острого посттравматического орхита в 2,4 раза ($p = 0,0271$); снижение вероятности послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений в 2,0 раза; снижение вероятности орхэктомии или склерозирования яичка в 1,4 раза.

Ключевые слова:

травма яичка, травма мошонки, посттравматический орхит, антибактериальная профилактика, ургентная андрологическая помощь

Оформление ссылки для цитирования статьи

Яровой С.К., Хромов Р.А. Тупая травма мошонки и яичка: алгоритм выбора лечебной тактики. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(4): 26–35. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-3

Для корреспонденции

Яровой Сергей Константинович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, врач клинический фармаколог Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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: yarovoysk@yandex.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 18.07.2018 г., принята к печати 10.12.2018 г.

BLUNT TRAUMA OF THE SCROTUM AND TESTICLE: ALGORITHM OF CHOICE OF TREATMENT TACTICS

S.K.Yarovoy^{1,2}, R.A.Khromov²

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

Purpose of the study. The aim of this study is to improve the quality of emergency urological care for patients with scrotal and testicular trauma.

Patients and methods. The study is a comparison of the results of prospective (according to the algorithm) and retrospective fragments, including a total of 459 patients (414 retrospectively, 45 prospectively). Patients received inpatient urological care for traumatic damage to the scrotum and testicle in D. Pletnyov City Clinical Hospital Department of Health of Moscow, 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 for the period 2008–2018.

Results. The article analyzes the clinical effectiveness of the developed algorithm for the choice of therapeutic tactics in different variants of scrotal and testicular injuries. The key differences between the proposed algorithm and the generally accepted tactics are the extension of indications for emergency testicular revision (to operate with hematocele of any volume) and the same type of antibacterial prevention/therapy of infectious posttraumatic orchitis, regardless of the nature of the injury.

Conclusion. When using the algorithm, the following clinical advantages were noted: reducing the likelihood of acute post-traumatic orchitis 2.4 times ($p = 0,0271$); reduced likelihood of postoperative infectious-inflammatory complications is reduced 2.0 times; reducing the likelihood of orchiectomy or hardening of the testicle 1.4 times.

Keywords:

trauma of the testicle, scrotal trauma, post-traumatic orchitis, antibiotic prophylaxis, urgent andrological help

For citation

Yarovoy S.K., Khomov R.A. Blunt trauma of the scrotum and testicle: algorithm of choice of treatment tactics. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(4): 26–35. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-3

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 18.07.2018, accepted for publication 10.12.2018

Травма мошонки и яичка — ургентная ситуация, требующая немедленного оказания медицинской помощи. Согласно современной нормативной базе, оказание экстренной помощи такому пациенту может быть возложено не только на уролога, но также и на хирурга, травматолога и вообще любого врача, имеющего специальность хирургического профиля. Из этого следует, что такого рода пациенты могут поступать в неспециализированные по урологии стационары, имеющие хирургические отделения. За пределами мегаполисов и крупных городов, имеющих собственные урологические клиники, ургентная помощь при травме яичка и мошонки *de facto* оказывается хирургами общей практики.

Однако подготовка уролога, не специализирующегося на оперативной андрологии, не говоря уже о смежных специалистах, зачастую оказывается недостаточной для обоснованного выбора лечебной тактики. В связи с этим наблюдаются две взаимоисключающие тенденции: чрезмерно активная хирургическая тактика с максимально широкими показаниями к «первичной» орхэктомии или, наоборот, затягивание сроков оперативного вмешательства в надежде на успех консервативных мероприятий. Это тоже приводит к росту числа орхэктомий, но уже «вторичных» — вследствие посттравматического орхита.

Проблема экстренной помощи при травме мошонки и яичка при ближайшем рассмотрении под-

разделяется на три принципиальных вопроса.

1. Кого оперировать? Каковы показания к экстренной ревизии мошонки и, соответственно, когда можно воздержаться от операции?

2. В каком объеме оперировать? В частности, когда целесообразна попытка реконструкции травмированного органа и когда показана «первичная» орхэктомия (этот термин в отношении орхэктомии официально не признан).

3. Какова терапевтическая составляющая? Очевидно, что в данной ситуации она играет второстепенную, вспомогательную роль. Какой антибиотик наиболее эффективно предотвращает инфекционный посттравматический орхит? Что делать, если антибактериальная профилактика оказалась неэффективной?

В научной литературе травма яичка и мошонки рассмотрена несколько однобоко. Большая часть публикаций — рекомендации урологических или травматологических ассоциаций. Но проработанность и детализация этих рекомендаций зачастую оставляют желать лучшего: они отвечают далеко не на все поставленные вопросы. В частности, Российское общество урологов (2009) указывает на целесообразность максимально активной хирургической тактики в кратчайшие сроки после повреждения яичка. Отмечены необходимость и целесообразность ушивания дефекта белочной оболочки яичка, однако показания к орхэктомии особо не оговорены [1]. В Российских рекоменда-

Таблица 1. Классификация травмы яичка и мошонки [4]
Table 1. Classification of testicular and scrotal injury [4]

Степень тяжести травмы The severity of the injury	Травма яичка Trauma to the testicles	Изолированная травма мошонки Isolated trauma of the scrotum
I	Сотрясение, ушиб или гематома без видимого разрыва Concussion, contusion or hematoma without a visible gap	Сотрясение, ушиб или гематома видимого разрыва яичка и его оболочек Concussion, bruise or hematoma of the visible rupture of the testicle and its membranes
II	Разрыв <25% диаметра мошонки Gap <25% of scrotal diameter	Разрыв белочной оболочки без видимого разрыва яичка The gap protein shell without visible rupture of the testicle
III	Разрыв >25% диаметра мошонки Gap >25% of scrotal diameter	Разрыв белочной оболочки с потерей <50% объема паренхимы Rupture of the protein envelope with loss of <50% of the parenchyma volume
IV	Разрыв или отрыв мошонки <50% диаметра или площади / Rupture or detachment of scrotum <50% of diameter or area	Разрыв паренхимы с потерей >50% объема паренхимы Rupture of the parenchyma loss >50% of parenchyma
V	Авульсия (отрыв) мошонки >50% площади Avulse (separation) of the scrotum >50% of the area	Травматическое разрушение (размозжение) яичка или авульсия (отрыв) яичка от семенного канатика Traumatic destruction (thawing) of the testicle or avulsion (detachment) of the testicle from the spermatic cord

циях по урологии за 2016 г. травма яичка не рассматривается вовсе [2].

Европейская урологическая ассоциация (2017) вопросы экстренной помощи при травме яичка и мошонки также рассмотрела лишь в общем виде. Основная установка: максимально бережное, щадящее отношение к поврежденному яичку, максимальное расширение показаний к его реконструкции, что в целом согласуется с мнением Российского общества урологов [3].

Американская травматологическая ассоциация более подробно рассмотрела изучаемую проблему. В 1987 г. Ассоциацией была опубликована классификация травматических повреждений органов мошонки, которая впоследствии была подвергнута неоднократным изменениям и усовершенствованиям. На сегодняшний день это самая подробная действующая классификация травмы яичка и мошонки (табл. 1). Она упоминается практически во всех оте-

чественных и зарубежных урологических руководствах, затрагивающих изучаемую нами тематику.

Серьезным преимуществом этого документа является проработанность показаний к оперативному лечению. Например, «первичная» орхэктомия абсолютно показана лишь при V степени травмы яичка — его полном размозжении либо отрыве от семенного канатика. Во всех остальных случаях рекомендована попытка органосохраняющей операции. Но показания к ревизии яичка при его ушибе уже выглядят дискуссионными [4]. Основным критерий — соотношение объема гематоцеле и контралатерального (нетравмированного!) яичка [4, 5]. Причина такого выбора неочевидна. Также неясно, как следует определять показания к операции при двусторонней травме, повреждении единственного яичка, а также как поступать в ситуации, когда имеет место гипоплазия или склероз контралатерального яичка.

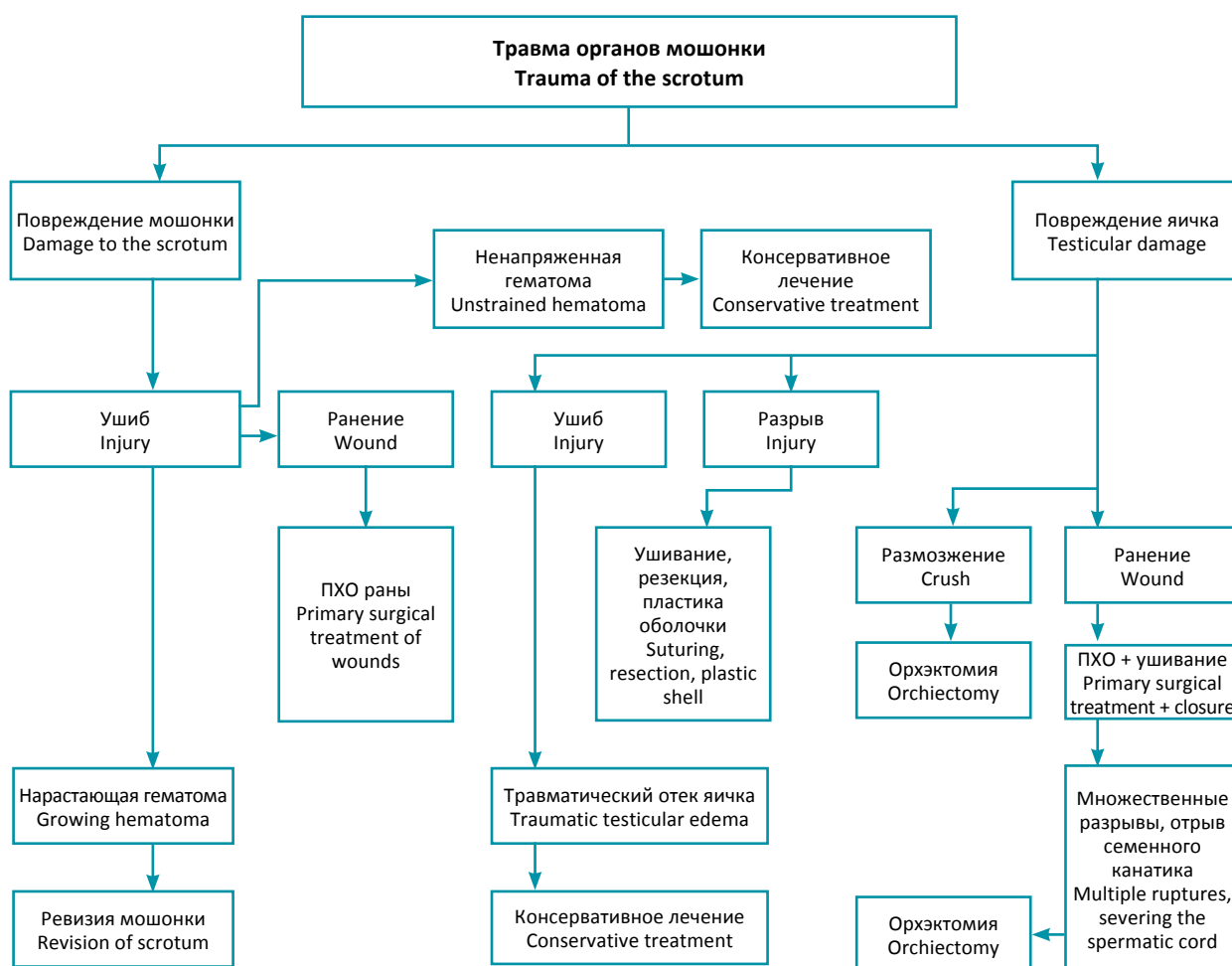


Рисунок. Алгоритм оказания экстренной хирургической помощи при травме яичка и мошонки.

Figure. Algorithm for emergency surgical care in case of testicular and scrotal injury.

Кроме того, ни один из проанализированных документов не содержит рекомендаций по выбору конкретной методики органосохраняющей операции, а также по терапевтическому сопровождению этих пациентов.

В г. Москве положение с помощью при острых заболеваниях и травмах мужских половых органов долгое время было неудовлетворительным, что послужило поводом для учреждения в 2008 г. urgentной андрологической службы [6]. Ввиду неполной проработанности нормативной базы и недостаточного освещения данной проблемы в научной литературе многие вопросы, связанные с экстренной помощью пациентам с травмой яичка и мошонки, приходилось решать в эмпирическом режиме.

После систематизации и всестороннего анализа ретроспективного материала были выявлены резервы повышения эффективности помощи этим пациентам и разработан алгоритм, отражающий выбор лечебной тактики в зависимости от вида травмы (рисунок).

Цель исследования: изучить клиническую эффективность разработанного алгоритма оказания экстренной помощи при травме мошонки и яичка.

Алгоритм оказания экстренной урологической помощи при травме мошонки и яичка

Конспективно отметим наиболее важные установки.

1. Предельно четкая дифференциальная диагностика травмы яичка и изолированной травмы мошонки. Тактика при этих вариантах травмы диаметрально противоположна: при повреждении яичка тактика максимально активная — оперировать всех пациентов, имеющих даже сомнительные показания, и в кратчайшие сроки; при травме мошонки — операция выполняется отсроченно и лишь при полной неэффективности консервативных мероприятий (за исключением открытых ранений).

2. Вид травмы (бытовая, спортивная и т. д.) и механизм нанесения повреждения лечебную тактику не определяют.

3. Активная анальгезия. При недостаточной эффективности НПВС не следует опасаться назначения наркотических анальгетиков. Особенностью травмы яичка является выраженный и продолжительный болевой синдром, нередко приводящий к болевому шоку.

4. Антибактериальная профилактика при травме яичка и мошонки назначается при всех вариантах оперативного лечения. Назначение антибактериальной профилактики неоперированным пациентам сомнительно. Антибактериальная те-

рапия/профилактика отличается большей (по сравнению с операциями на почках и мочевых путях) активностью в отношении негоспитальной грамположительной флоры.

Ключевые отличия разработанного алгоритма от общепринятой тактики состоят:

1. в расширении показаний к экстренной ревизии яичка — оперировать при гематоцеле любого объема, при любом подозрении на нарушение целостности оболочек яичка или его паренхимы;

2. однотипной антибактериальной профилактики/терапии инфекционного посттравматического орхита, не зависящей от этиологии, вида повреждения и объема травмированных тканей, сводящейся к трехступенчатой последовательности — ингибиторзащищенный аминопенициллин (базовый препарат для антибактериальной профилактики/терапии) — антисинегнойный цефалоспорин (I линия резерва) — карбапенем (II линия резерва).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С целью определения эффективности предложенного алгоритма было выполнено сравнение данных ретроспективного анализа (414 пациентов) и результатов проспективного использования алгоритма (45 пациентов).

Пациенты получали стационарную помощь по поводу травматического повреждения мошонки и ее органов в ГБУЗ ГКУБ № 47 и ГБУЗ ГКБ им. Д. Д. Плетнёва Департамента здравоохранения г. Москвы, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиале ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России за период 2008–2018 гг. Возраст пациентов колебался от 18 до 72 лет (средний возраст 43 ± 2 года). Подавляющее большинство (>95%) этих пациентов были пролечены в рамках работы urgentной андрологической службы по г. Москве.

В исследование включались пациенты, обратившиеся за экстренной урологической помощью в вышеуказанные медицинские учреждения 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, а также сочетанная травма.

Статистический анализ цифровых данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 с использованием для сопоставления значений независимых выборок непарного критерия Стьюдента, а для оценки значимости различий в частоте встречаемости анализируемого признака — критерия χ^2 .

Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Эффективность алгоритма оценивалась по трем параметрам.

1. Вероятность острого орхита. На наш взгляд, это ключевой показатель, определяющий качество помощи при травме яичка. Воспаление — реакция ткани на любое повреждение [7]. Таким образом, посттравматический орхит можно диагностировать у любого пациента с травмой яичка. Однако для клинического применения эта абсолютно верная с точки зрения патологической физиологии установка непригодна, так как активность этой изначально асептической воспалительной реакции может колебаться в очень широком диапазоне. У отдельных больных активность очень высока, и мы наблюдаем клиническую картину острого орхита — отек поврежденного яичка, гиперемия кожи мошонки, болевой синдром. Особенностью асептического орхита является малая выраженность общей интоксикации. А при хорошем обезболивании общее состояние пациента может вовсе не страдать. Для асептического посттравматического орхита нехарактерна трансформация серозного воспаления в гнойно-деструктивный процесс. С течением времени (обычно через 7–10 сут) воспалительный процесс постепенно стихает с исходом или в выздоровление, или в фиброз.

Однако на любом этапе возможно присоединение вторичной инфекции. Тогда клиническая картина меняется: происходит усиление активности воспалительного процесса в яичке, присоединяются и быстро прогрессируют симптомы общей интоксикации, характерной для инфекционно-воспалительных процессов. Инфекционный посттравматический орхит склонен к быстрому формированию очагов деструкции.

Дифференциальная диагностика инфекционного и неинфекционного орхита основана только на анализе клинической картины, потому довольно субъективна и нередко затруднена. Она оправдана лишь при одном, хотя и самом частом, варианте травмы яичка — ушибе. Диагноз «ушиб яичка» подразумевает сохранность анатомической целостности органа, в ходе оперативного вмешательства (если пациента все же решено оперировать) эта целостность также не нарушается. Так что возможность инфицирования органа непосредственно в ходе травматического повреждения или операции предельно низка.

Во всех остальных случаях — при разрыве яичка, тем более при его открытом ранении, любой активный орхит целесообразно априори считать инфекционным и назначать соответствующую антибактериальную терапию.

2. Вероятность послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений. Инфекцион-

но-воспалительные осложнения при травме яичка и мошонки включают в себя не только различные варианты орхита, эпидидимоорхита, фуникулита (изолированный посттравматический эпидидимит и фуникулит встречаются настолько редко, что выделять специальные группы оказалось нецелесообразным), но и воспаление/нагноение послеоперационной раны. Последнее абсолютно никак не зависит от наличия у пациента посттравматического орхита — эти осложнения могут сочетаться, но чаще они реализуются отдельно. Воспаление/нагноение послеоперационной раны более часто встречается (до 50%, по нашим собственным данным) при тяжелых травмах по типу разможджения яичка и/или мошонки, когда имеет место большой объем сильно поврежденных, имбибированных кровью тканей сомнительной жизнеспособности. Характерные для урологической клинической картины инфекционно-воспалительные осложнения, связанные с активизацией инфекции мочевых путей, при травме яичка и мошонки практически не встречаются. Вероятность послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений — показатель эффективности антибактериальной профилактики. Однако при своевременной и техничной хирургической составляющей вероятности инфекционно-воспалительных осложнений, очевидно, должна быть ниже.

3. Вероятность удаления или утраты функциональности яичка/выживаемость травмированного органа. Это интегральные показатели, объединяющие не только хирургическую и терапевтическую составляющую, но и свойства выборки пациентов, напрямую не зависящие от действий врача. Например, обращение пациентов с полным травматическим разрушением (разможджением) яичка, требующим «первичной» орхэктомии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Перед тем, как сравнивать результаты клинического применения алгоритма с ретроспективными данными, необходимо убедиться в сопоставимости выборок по распределению нозологий (точнее, видов травм).

Результаты этого анализа представлены в таблице 2. Достоверных различий в частоте наиболее распространенных вариантов травмы — ушиба и открытого разрыва мошонки, ушиба и закрытого разрыва яичка между выборками не получено ($p > 0,05$). Пациенты с разможджением яичка или открытым его ранением в период исследования эффективности алгоритма не обращались. Таким образом, в отношении закрытой (тупой) травмы яичка и мошонки выборки можно считать репрезентативными.

Изучаемый алгоритм расширяет показания к ревизии органов мошонки при ушибе яичка, поэтому в проспективной части исследования все пациенты, обратившиеся по поводу ушиба яичка, были прооперированы (26,5% vs 100%, $p < 0,05$) (табл. 3). Существенное расширение показаний к ревизии яичка при наиболее частом варианте его травматического повреждения повлекло за собой достовер-

ные различия в частоте оперативных вмешательств в ретроспективной и проспективной выборках в целом (53,1% vs 86,7%, $p < 0,05$).

Вероятность острого орхита

Проспективную группу составили суммарно 35 пациентов с тупой травмой яичка: 23 больных с ушибом яичка, 12 пациентов с разрывом яичка.

Таблица 2. Распределение пациентов по виду травмы
Table 2. Distribution of patients by type of injury

	Ретроспективная часть исследования, $n = 414$ Retrospective part of the study, $n = 414$	Проспективная часть исследования, $n = 45$ Prospective part of the study, $n = 45$
Ушиб мошонки Contusion of the scrotum, n (%)	50 (12,1)	7 (15,6)
Ушиб яичка Testicular injury, n (%)	204 (49,3)	23 (51,1)
Разрыв яичка A ruptured testicle, n (%)	110 (26,6)	12 (26,6)
Размозжение яичка Crushing of the testicle, n (%)	6 (1,4)	0 (0,0)
Открытая рана мошонки без поражения яичка Open wound of scrotum without lesions of the testis, n (%)	28 (6,8)	3 (6,7)
Открытое ранение яичка Open wound of testis, n (%)	16 (3,8)	0 (0)

Таблица 3. Процент оперированных пациентов в зависимости от вида травмы
Table 3. Percentage of operated patients depending on the type of injury

	Ретроспективная часть исследования, $n = 220$ Retrospective part of the study, $n = 220$	Проспективная часть исследования, $n = 45$ Prospective part of the study, $n = 45$	p
Ушиб мошонки Contusion of the scrotum, n (%)	6 (12,0)	1 (14,3)	$p > 0,05$
Ушиб яичка Testicular injury, n (%)	54 (26,5)	23 (100,0)	$p < 0,05$
Разрыв яичка A ruptured testicle, n (%)	110 (100,0)	12 (100,0)	$p > 0,05$
Размозжение яичка Crushing of the testicle, n (%)	6 (100,0)	0 (0)	
Открытая рана мошонки без поражения яичка Open wound of scrotum without lesions of the testis, n (%)	28 (100,0)	3 (100,0)	$p > 0,05$
Открытая рана мошонки с поражением яичка Open wound of scrotum with a lesion of the testis, n (%)	16 (100,0)	0 (0)	
Всего Total, n (%)	220 (53,1)	39 (86,7)	$p < 0,05$

Открытых ранений и разможений яичка в проспективной части исследования нет.

У 23 пациентов, перенесших ушиб яичка (все прооперированы), отмечено 3 случая острого орхита, что составило 13,0%: 2 пациента перенесли неинфекционный посттравматический орхит, у одного больного был инфекционный посттравматический орхит.

У 12 пациентов, обратившихся по поводу разрыва яичка, была одна «первичная» орхэктомия (здесь и в дальнейшем «первичные» орхэктомии из статистики по орхиту исключались) и один случай острого инфекционного посттравматического орхита (9,1%).

У пациентов, поступавших с изолированной травмой мошонки, ни одного случая орхита не было.

В проспективной части исследования суммарно отмечено 4 случая острого орхита (2 неинфекционных + 2 инфекционных) из 34 пациентов, перенесших органосохраняющие операции по поводу травмы яичка (пациент, перенесший первичную орхэктомию, был исключен, изолированную травму мошонки, на наш взгляд, тоже учитывать нецелесообразно). Вероятность острого посттравматического орхита составила 11,8%.

В ретроспективной части исследования орхит развился у 94 мужчин (43 неинфекционных и 51 инфекционный орхит). Однако 5 случаев острого инфекционного орхита на фоне открытых ранений целесообразно из расчета исключить ввиду отсутствия адекватной группы сравнения в проспективной части исследования. Получается 89 случаев острого орхита.

Следующим этапом необходимо определить сопоставимую часть ретроспективной выборки. Она включает 204 пациента, поступавших с ушибом яичка (первичных орхэктомий у них не выполнялось), 104 пациента, перенесших органосохраняющие операции по поводу разрыва яичка (исключены 6 пациентов, имевших показания к первичной орхэктомии, 15 пациентов с открытыми ранениями). Суммарно 308 пациентов.

Вероятность острого орхита среди пациентов, получавших консервативное лечение или перенесших органосохраняющие операции по поводу травмы яичка, в ретроспективной части исследования составила 28,9%.

При использовании предложенного алгоритма вероятность острого посттравматического орхита достоверно снижается в 2,4 раза (11,8% vs 28,9%, $p = 0,0271$).

Вероятность послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений

Послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения в настоящем исследовании включают: острый инфекционный орхит и воспале-

ние/нагноение послеоперационной раны (без распространения воспалительного процесса на яичко, придаток, семенной канатик).

Неинфекционный посттравматический орхит, если не присоединялась вторичная инфекция, а также инфекционный орхит у неоперированных пациентов не учитывались (им не могла быть назначена периоперационная антибактериальная профилактика). Однако включались пациенты, перенесшие первичную орхэктомию: у них вполне возможно развитие воспалительного процесса в послеоперационной ране.

В проспективной части исследования суммарно прооперированы 86,7% пациентов (39 из 45 мужчин). У 35 (89,7% от общего числа оперированных) больных отмечено неосложненное течение раннего послеоперационного периода. Среди оставшихся имели место 2 случая инфекционного орхита и 2 случая воспаления послеоперационной раны. Инфекционный орхит у неоперированных пациентов не развивался. Суммарно: 4 осложнения из 39 оперативных вмешательств — 10,3%.

В ретроспективной части исследования отмечено 35 случаев инфекционного орхита у оперированных на яичке пациентов (у 16 не включенных в статистику неоперированных пациентов инфекционный орхит развился как осложнение ушиба яичка) и 11 случаев изолированного (без признаков орхита) воспаления послеоперационной раны мошонки. Суммарно 46 осложнений на 220 оперативных вмешательств — 20,9%.

Таким образом, при использовании предложенного алгоритма вероятность послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений снижается примерно в 2,0 раза (10,3% vs 20,9%).

Вероятность удаления или утраты функциональности яичка/выживаемость травмированного яичка

Под выживаемостью яичка подразумевался процент органов, сохранивших свою функциональность, в противоположность орхэктомии вследствие тяжелых механических повреждений (первичной) или гнойно-деструктивного процесса (вторичной), а также склерозированию яичка в исходе тяжелой травмы или воспалительного процесса.

Из расчета исключались пациенты с изолированным повреждением мошонки. Гнойно-деструктивный орхит может выступить осложнением травмы мошонки, особенно открытого ранения. Но это крайне нехарактерное, скорее, казуистическое осложнение. В настоящем исследовании имеется единственное наблюдение такого пациента в ретроспективной части исследования.

В проспективной части на 23 пациента, перенесших ушиб яичка, отмечено 2 случая посттравматического склероза органа и 1 случай инфекционного орхита, приведший к утрате органа; на 12 пациентов, поступивших с разрывом яичка, одна «первичная» орхэктомия и один случай посттравматического склероза яичка.

Суммарно утрачены или потеряли функциональность 5 органов, то есть 14,3% из 35 оперированных по поводу травмы яичка пациентов. Сохранены 30 органов — 85,7%.

В ретроспективной части исследования удалены или склерозировались 24 яичка в группе из 204 пациентов, обратившихся с ушибом яичка; 35 органов в группе из 110 пациентов, прооперированных по поводу разрыва яичка; кроме того, включены 6 случаев размождения яичка (все удалены). Суммарно удалены или утратили функциональность 65 органов, что составило 20,3% (из 320 пролеченных по поводу различных видов тупой травмы яичка пациентов). Выживаемость травмированных яичек в проспективной части исследования достигает 79,7%.

Таким образом, при использовании предложенного алгоритма вероятность удаления или утраты функциональности яичка снижается в 1,4 раза, а выживаемость травмированного яичка возрастает на 6,0%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Разработанный алгоритм позволил существенно (в 1,4–2,4 раза) снизить вероятность различных осложнений. Различия достигли уровня достоверности в отношении посттравматического орхита ($p = 0,0271$). По оставшимся двум параметрам можно говорить лишь о тенденции, пока не подтвержденной статистически, что, по всей видимости, связано с ограниченным объемом проспективной выборки. Факт снижения вероятности посттравматического орхита, очевидно, положителен как для пациента, так и для клиники, которая заинтересована в минимизации частоты инфекционно-воспалительных осложнений и экономии средств на лекарственное обеспечение.

Предложенный алгоритм предполагает существенно большую хирургическую активность при тупой травме яичка, потому экономический эффект его не столь очевиден. Экономия средств от более редкого назначения антисинегнойных цефалоспоринов и карбапенемов, применяемых для терапии тяжелого посттравматического орхита, может не компенсировать затраты на обеспечение дополнительных (по сравнению с ретроспективной частью исследования) операций. Клинико-экономические аспекты ургентной помощи при травме мошонки и яичка не являлись целью настоящей

работы, но это одно из направлений дальнейших исследований.

При использовании алгоритма вероятность удаления или склерозирования яичка снижается в 1,4 раза. Здесь сказываются ситуации, на которые врач повлиять не в состоянии. Вообще особенностью рассматриваемой области урологии является сравнительно высокая частота неуправляемых, неконтролируемых событий. В частности, повлиять на вероятность посттравматического склероза яичка можно лишь при остром инфекционном орхите, назначив адекватную терапию, которая также никаких гарантий не дает. Если активного орхита не наблюдается или орхит явно неинфекционный, то воздействовать на прогноз нечем. Полностью запрограммирован отрицательный исход в случае двух и более разрывов одного яичка или его отрыва от семенного канатика.

Выживаемость травмированного яичка при использовании алгоритма возросла всего на 6%. Но она изначально была отнюдь не низкой — 79,7%, и 6% составляет примерно 1/3 от возможного и недостижимого максимума прироста в 20,3% (если бы все органы удалось сохранить и достичь 100% выживаемости), что представляется вполне приемлемым результатом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный алгоритм продемонстрировал очевидные преимущества, что позволяет рекомендовать его для внедрения в клиническую практику.

Ключевые установки можно свести к следующему:

- Тупая травма яичка ± травма мошонки — экстренная операция.
- Изолированное тупое повреждение мошонки — тактика консервативная.
- Открытое повреждение яичка и/или мошонки — экстренная операция.

Разумеется, эти три строчки не могут охватить все разнообразие клинических ситуаций, но общую тенденцию вполне отражают.

Существенное ограничение при использовании предложенного алгоритма лишь одно: он разработан и исследован только для изолированной механической травмы мошонки и яичка. Неотложная помощь при травме яичка с сочетанным нарушением целостности мочевых путей, толстой кишки, костей таза, а также при немеханическом (например, термическом) повреждении мошонки, несомненно, имеет свои особенности и существенные отличия от тактики при изолированной травме. Разработка этих аспектов также может послужить направлением для дальнейших исследований.

Список литературы

1. Лопаткин Н. А. Урология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009, 1024 с.
2. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю. Г. Аляева, П. В. Глыбочко, Д. Ю. Пушкар. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016, 496 с.
3. Kitrey ND, Djakovic N, Gonsalves M, Kuehhas FE, Lumen N, Serafetinidis E, et al. EAU Guidelines of Urological Trauma. European Association of Urology, 2016 Доступно по: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Trauma-2016.pdf>
4. Monga M, Hellstrom WJ. Testicular Trauma. Adolesc Med. 1996 Feb;7 (1):141–148.
5. Hohenfellner M, Santucci RA. Emergencies in Urology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2007.
6. Максимов В. А., Хромов Р. А., Яровой С. К., Прохоров А. В. Опыт работы urgentной андрологической службы по г. Москве. Тезисы докладов Научно-практической конференции «Фундаментальная и практическая урология». Москва, 27–28 марта 2012 года, с. 95–96.
7. Струков А. И., Серов В. В. Патологическая анатомия. Учебник. 5-е изд., стер. М.: Литтерра; 2010, 880 с.

References

1. Lopatkin N. A. Urologiya [Urology]. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ.; 2009, 1024 p. (In Russian).
2. Urologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii [Urology. Russian Clinical Guidelines]. Edited by Yu. G. Alyaev, P. V. Glybochko, D. Yu. Pushkar. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ.; 2016, 496 p. (In Russian).
3. Kitrey ND, Djakovic N, Gonsalves M, Kuehhas FE, Lumen N, Serafetinidis E, et al. EAU Guidelines of Urological Trauma. European Association of Urology, 2016 Доступно по: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Trauma-2016.pdf>
4. Monga M, Hellstrom WJ. Testicular Trauma. Adolesc Med. 1996 Feb;7 (1):141–148.
5. Hohenfellner M, Santucci RA. Emergencies in Urology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2007.
6. Maksimov VA, Khromov RA, Yarovoi SK, Prokhorov AV. Experience of the urgent andrological service for Moscow. Proceedings of Scientific Practical Conference "Fundamental and practical urology". Moscow, 27–28 March 2012, pp. 95–96. (In Russian).
7. Strukov AI, Serov VV. Patologicheskaya anatomiya [Pathological Anatomy]. Moscow: "Litterra" Publ.; 2010, 880 p. (In Russian).

Информация об авторах:

Яровой Сергей Константинович, д. м. н., ведущий научный сотрудник, врач клинический фармаколог Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д. Д. Плетнёва Департамента здравоохранения г. Москвы.

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

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



РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В ТЕЧЕНИИ И ЛЕЧЕНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Т.Н.Гарманова, М.И.Бредихин, И.А.Тулина, П.В.Царьков

Клиника колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)», 119435, Российская Федерация, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Резюме

Одним из факторов, влияющих на эффективность лечения и определяющих прогноз заболевания больного колоректальным раком, может быть воспалительный статус как до, так и после оперативного лечения. Обзор посвящен описанию возможных механизмов связи воспалительного статуса в организме пациента и онкогенеза опухоли. Особое внимание уделено способности опухолевых клеток модифицировать клетки иммунной системы из противоопухолевых в проопухолевые. В работе рассмотрена попытка представления единой концепции влияния послеоперационных осложнений на рецидивирование опухоли в свете воспалительного ответа организма на оперативное вмешательство.

Ключевые слова:

колоректальный рак, онкогенез, воспалительный статус, инфекционные осложнения, прогноз исхода заболевания, рецидив

Оформление ссылки для цитирования статьи

Гарманова Т.Н., Бредихин М.И., Тулина И.А., Царьков П.В. Роль воспаления в течении и лечении колоректального рака. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(4): 36-45. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-4

Для корреспонденции

Гарманова Татьяна Николаевна, к.м.н., доцент кафедры хирургии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)»
Адрес: 119435, Российская Федерация, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
E-mail: tatianagarmanova@gmail.com
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Информация о финансировании. Не сообщалось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 17.09.2018 г., принята к печати 10.12.2018 г.

REVIEW

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

THE ROLE OF INFLAMMATION IN PATHOGENESIS AND TREATMENT OF COLORECTAL CANCER

T.N.Garmanova, M.I.Bredikhin, I.A.Tulina, P.V.Tsarkov

Clinic of Colorectal and Minimally Invasive Surgery of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 1/1 Pogodinskaya str., Moscow, 119435, Russian Federation

Abstract

One of the factors affecting the effectiveness of treatment and determining the prognosis of a patient with colorectal cancer may be inflammatory status both before and after surgical treatment. The review is devoted to the description of possible mechanisms of relationa between patient's inflammatory status and oncogenesis. Particular attention is paid to the ability of tumor cells to modify the immune cells from the antioncogenic to prooncogenic status. The paper makes an attempt to present a unified concept of the impact of postoperative complications on tumor recurrence in the light of the inflammatory response to surgical intervention.

Keywords:

colorectal cancer, oncogenesis, inflammatory status, infectious complications, disease prognosis, recurrence

For citation

Garmanova T.N., Bredikhin M.I., Tulina I.A., Tsarkov P.V. The role of inflammation in pathogenesis and treatment of colorectal cancer. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(4): 36-45. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-4

For correspondence

Tat'yana N. Garmanova, MD, PhD, associate professor, department of surgery of medical and prophylactic faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 1/1 Pogodinskaya str., Moscow, 119435, Russian Federation

E-mail: tatianagarmanova@gmail.com.

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Information about funding. Not reported.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 17.09.2018, accepted for publication 10.12.2018

Еще Рудольф Вирхов в 1863 г. впервые предположил наличие связи между хроническим воспалением и развитием онкологических заболеваний. С тех пор эта связь не только достаточно полно обоснована, но и сделала еще более сложным изучение онкологических заболеваний, которые исходно считались в основном следствием лишь возникновения спорадических мутаций. Воспаление играет важную роль в пролиферации клеток опухоли, ангиогенезе и метастазировании, а также защищает опухоль от иммунной системы. Микроокружение опухоли является одним из важных факторов, влияющих на ее агрессивность, способность к прогрессии и метастазированию. Микроокружение опухоли меняется по мере ее роста и прогрессирования. Значимое влияние на микроокружение оказывают не только местные факторы, связанные с опухолью, но и циркулирующие клетки иммунной системы и медиаторы воспаления.

Несмотря на то что в области диагностики и лечения колоректального рака (КРР) достигнуты значительные успехи, в настоящее время продолжается поиск факторов, влияющих на эффективность лечения и определяющих прогноз для жизни больного. Одним из таких факторов может быть воспалительный статус больного КРР как до, так и после операции. Инфекционные осложнения являются основной причиной развития воспалительных реакций после операции. Возникновение этих осложнений приводит к увеличению стоимости лечения, продолжительности пребывания пациентов в больнице и, в конечном счете, — и смертности [1–3]. Более того, есть мнение, что послеоперационные инфекционные осложнения могут способствовать более высокой частоте рецидивирования и низкой выживаемости не только при КРР, но и при раке шейки матки и пищевода [4]. Увеличивается доказательная база связи послеоперационных инфекционных осложнений, особенно при несостоятельности анастомоза, и плохого долгосрочного прогноза [5].

В процессе прогрессирования и роста опухоли одно из ведущих мест отводится взаимодействию опухоли с микроокружением. По мере роста и развития опухоли находящиеся в ее окружении клетки иммунной системы изменяются, перепрограммируются и превращаются в проонкогенные. Фибробласты и макрофаги из микроокружения опухоли должны подавлять ее рост, однако эти клетки могут «обучаться» опухоли и проявлять проонкогенные свойства. Опухоль-ассоциированные фибробласты (CAF) — это один из основных источников сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), который поддерживает ангиогенез во время роста опухоли, а также активирует NF-κB сигнальный путь, который

способствует дальнейшему канцерогенезу. Опухоль инфильтрируется моноцитами, которые под воздействием секретируемых опухолью сигнальных молекул дифференцируются в макрофаги. Так называемые «опухоль-ассоциированные макрофаги» (tumor-associated macrophages, TAM) представляют собой особый класс иммунных клеток, которые в большом количестве присутствуют в микроокружении опухоли и принимают значительное участие в воспалительных реакциях, связанных с опухолью.

Макрофаги, тромбоциты и мезенхимальные стволовые клетки (MSC) способствуют эпителиально-мезенхимальной трансформации опухолевых клеток первичного очага. Это позволяет им отделяться от соседних эпителиальных клеток и приобретать подвижный и инвазивный фенотип. В кровеносном русле тромбоциты и компоненты свертывающей системы обеспечивают выживаемость опухолевых клеток, защищая их от распознавания цитотоксическими иммунными клетками [6, 7]. Активированные тромбоциты способствуют экстравазации клеток опухоли, а также индуцируют неоангиогенез [8]. Кроме того, медиаторы воспаления, такие как интерлейкины IL-1, IL-3 и IL-6, стимулируют пролиферацию мегакариоцитов, ответственных за выработку тромбоцитов [6, 9]. Исходя из этого, можно считать, что концентрация тромбоцитов отражает степень выраженности системного воспалительного ответа, индуцированного опухолью.

В местах образования метастазов, например в легких, фибробласты принимают участие в создании «преметастатических ниш». Несколько типов клеток способствуют неоангиогенезу метастазов, в том числе предшественники дендритных клеток, гематопозитические клетки-предшественники (HPC) и эндотелиальные клетки-предшественники (EPC), которые экспрессируют рецепторы VEGF. Тромбоциты и компоненты свертывающей системы являются важными медиаторами метастатического роста, поскольку они препятствуют способности натуральных киллеров (NK-клеток) разрушать микрометастазы и поддерживать образование сгустка, что, в свою очередь, приводит к инфильтрации ткани супрессорными клетками миелоидного происхождения (MDSC) [10].

Возникшая по любому механизму опухоль стимулирует инфильтрацию собственной стромы иммунными клетками, синтез биологически активных веществ, что на уровне организма отражается в развитии воспалительной реакции различной выраженности. Возникающие воспалительные изменения способствуют распространению опухоли, метастазированию и активации «спящих» метастазов. Степень выраженности воспалительных изменений

может как отражать активность опухоли, так и быть использована как прогностический фактор дальнейшего развития самой опухоли, вероятности ее метастазирования и наличия «спящих» метастазов.

Целью нашего обзора стало изучение вопросов влияния воспалительного статуса больных КРР в процессе хирургического лечения, инфекционных осложнений операций на отдаленные онкологические исходы, а также описание известных и возможных патогенетических механизмов связи этих состояний.

В данном обзоре мы не будем говорить о хроническом воспалении в кишечной стенке, которое может быть первичной причиной возникновения опухоли, а постараемся осветить связь воспалительных изменений разного генеза и прогноза лечения КРР.

Системная воспалительная реакция и канцерогенез

Повышение числа нейтрофилов периферической крови, а также отношения нейтрофилов к лимфоцитам, высокий уровень С-реактивного белка, низкий уровень альбумина в сыворотке и другие маркеры являются клиническими признаками системной воспалительной реакции. Уже в предоперационном периоде эти маркеры являются независимыми неблагоприятными прогностическими факторами для ряда злокачественных новообразований [11], включая ранние и метастатические формы КРР [12, 13].

Для определения степени выраженности системного воспалительного ответа до операции у больных КРР могут использоваться прогностическая шкала Glasgow (GPS) и ее модифицированная версия (mGPS), а также несколько клинических параметров, оценивающих соотношение проонкогенных клеток (нейтрофилы, моноциты, тромбоциты) и противоонкогенных клеток (лимфоциты) иммунной системы: отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов, или нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (NLR), отношение числа тромбоцитов к числу лимфоцитов, или тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (PLR), и отношение числа лимфоцитов к числу моноцитов, или лимфоцитарно-моноцитарный индекс (LMR). Проведено большое количество исследований, в которых изучена взаимосвязь между данными маркерами субклинического воспаления и степенью прогрессии КРР, а также прогнозом заболевания [14–17].

У больных резектабельным КРР высокие оценки по шкале GPS коррелируют с ухудшением канцерспецифичной выживаемости. Кроме того, множество исследований показывает наличие связи между оценками GPS и степенью инвазии опухоли, оцениваемой по системе TNM, сосудистой или лим-

фатической инвазией, уровнем ракового эмбрионального антигена (СЕА) [14]. У больных II стадией КРР с высокими показателями GPS проведение адъювантной химиотерапии может улучшить канцерспецифическую выживаемость. Примечательно, что у пациентов с резектабельным метастатическим КРР высокие показатели по шкале GPS/mGPS коррелируют с общей выживаемостью, но не влияют на безрецидивную выживаемость. В случае нерезектабельного метастатического КРР высокий балл по шкале mGPS, вероятно, является отрицательным прогностическим фактором общей выживаемости независимо от того, было ли выполнено паллиативное хирургическое вмешательство или проведена только химиотерапия.

В настоящее время не получено убедительных доказательств того, что NLR имеет прогностическое значение для безрецидивной выживаемости, особенно при ранних стадиях и резектабельных метастатических формах. Фактически прогностическая ценность NLR сама по себе не имеет высокого значения при резектабельном метастатическом КРР. Не и соавт. изучили прогностическую значимость NLR, а также PLR у 243 пациентов с первично метастатическим КРР и установили, что данные факторы являются независимыми предикторами неблагоприятного прогноза с точки зрения общей выживаемости [15]. Преимущество определения NLR состоит в простоте его клинической оценки, хотя именно как прогностический фактор данный маркер уступает другим вариантам оценки системного воспалительного ответа, таким как GPS и mGPS. Кроме того, пороговое значение NLR еще не стандартизовано, что пока приводит к неоднозначной клинической значимости данного индекса для клинической практики и необходимости дальнейших исследований для выяснения прогностической роли NLR.

Пока недостаточно данных для полной оценки прогностической значимости PLR и LMR при КРР. При ранних стадиях заболевания и резектабельном метастатическом КРР PLR, по-видимому, коррелирует как с безрецидивной, так и общей выживаемостью. Kwop и соавт., проанализировав результаты лечения 200 пациентов, перенесших радикальное хирургическое лечение по поводу резектабельного КРР, продемонстрировали, что повышенное значение PLR является независимым фактором ухудшения общей выживаемости [16]. Позднее, в другом исследовании, включавшем 140 пациентов, перенесших радикальное хирургическое лечение по поводу КРР, также была выявлена статистически значимая связь между повышенным соотношением PLR и ухудшением общей 5-летней выживаемости [17]. Оба исследования, тем не менее, включали неболь-

шое количество пациентов. Кроме того, в них исследовалась только общая выживаемость, на которую могли оказывать влияние многие другие факторы, в том числе летальные исходы, не связанные с прогрессированием опухоли.

Что касается LMR, в некоторых исследованиях была предложена корреляция между низкими значениями LMR и более коротким временем до рецидива или общей выживаемостью при ранних стадиях КРР. Аналогично, низкое значение LMR, возможно, коррелирует с выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью при нерезектабельных формах метастатического КРР. Интересно, что изменение уровня LMR во время проведения паллиативной химиотерапии коррелировало с более высокой общей выживаемостью, чем у пациентов со стабильно низким LMR [17, 18].

He W. и соавт. изучили прогностическую значимость NLR, а также PLR у 243 пациентов с первично метастатическим КРР и идентифицировали данные факторы как статистически значимые для неблагоприятного прогноза в отношении общей выживаемости. При этом лишь индекс NLR был независимым предиктором неблагоприятного прогноза [15]. Таким образом, предоперационное состояние пациента является возможным фактором более высокого риска развития рецидива заболевания.

Кроме того, циркулирующие лейкоциты и С-реактивный белок прямо влияют на развитие агрессивных фенотипов опухолей и рецидивов заболевания [19]. Однако именно предоперационное, а не послеоперационное повышение концентрации С-реактивного белка связано с канцерспецифической выживаемостью [20].

Связь послеоперационных осложнений и рецидива заболевания

Считается, что послеоперационные осложнения могут способствовать рецидивированию опухоли за счет увеличения системного воспалительного ответа [21]. Относительно недавно Moyes L. H. и соавт. [22] предположили другую причинно-следственную связь: системная воспалительная реакция в предоперационном периоде является причиной развития послеоперационных осложнений. В данном исследовании наличие предоперационной системной воспалительной реакции оказалось независимым фактором, предопределяющим развитие послеоперационных инфекционных осложнений у пациентов, оперированных по поводу КРР. Авторы исследования пришли к выводу, что именно предоперационная системная воспалительная реакция является важнейшей характеристикой пациента, которая предрасполагает к развитию послеопера-

ционных инфекционных осложнений. Вероятным объяснением данного феномена могут быть специфические изменения иммунного ответа, вызванные опухолью [12, 18, 23, 24]. Кроме того, наличие системного воспалительного ответа и гипоальбуминемия отражают потерю мышечной ткани и белка, что, вероятно, еще в большей степени ухудшает работу иммунной системы. Таким образом, изменения в иммунной системе могут возникать до операции и в дальнейшем не только способствовать рецидивированию опухоли, но и опосредовать развитие послеоперационных инфекционных осложнений [25], которые также увеличивают риск рецидива опухоли.

В большинстве исследований, в которых изучалась связь послеоперационных осложнений и вероятности рецидивирования КРР, принимался во внимание только послеоперационный воспалительный статус пациента без учета его предоперационного состояния. Ранние исследования в основном рассматривали тип осложнений и констатировали, что инфекционные осложнения имеют негативное влияние на долгосрочный онкологический исход [16]. Дальнейшее изучение влияния инфекционных осложнений показало, что раневая инфекция имеет меньшее влияние на долгосрочные результаты, чем внутрибрюшные и легочные инфекционные осложнения [16, 26]. В колоректальной хирургии большая часть исследований направлена на изучение роли несостоятельности анастомоза, поскольку это, пожалуй, наиболее опасное и чаще всего регистрируемое осложнение, связанное с лечением КРР. Метаанализ показал, что это осложнение связано с большей частотой местного рецидивирования и более низкой канцерспецифической выживаемостью [27].

Послеоперационные инфекционные осложнения лечения КРР включают в себя: несостоятельность анастомоза (подтвержденную клинически или радиологически), инфекции мочевыводящих путей (повышение температуры с данными посева мочи), бактериемию, интраперитонеальный абсцесс (гипертермию с жидкостным образованием в брюшной полости по данным УЗИ или КТ), пневмонию, псевдомембранозный колит (подтвержденный при колоноскопии и данными микробиологического исследования), катетер-ассоциированные инфекции и раневую инфекцию. По своей сути, послеоперационные осложнения становятся причиной усиления воспалительного ответа в организме человека, который считается основной причиной увеличения вероятности рецидивирования онкологических заболеваний.

Возможно, именно игнорирование дооперационного статуса пациента привело к тому, что, по дан-

ным различных исследований, влияние наиболее частых инфекционных осложнений колоректальной хирургии (раневой инфекции и несостоятельности анастомоза) на долгосрочную выживаемость является неоднозначным [27]. Кроме того, большая часть статистических данных в отношении этой связи была получена в ретроспективных исследованиях. Несостоятельность анастомоза и наличие интраабдоминального абсцесса не коррелировали с ухудшением 5-летней выживаемости или более высоким риском рецидивирования у больных раком ободочной кишки. Однако те же осложнения были связаны с увеличением общей смертности от рака, а также с увеличением общего и местного рецидивирования у больных раком прямой кишки [28]. Несостоятельность анастомоза и наличие превентивной стомы являются независимыми прогностическими факторами общей, канцерспецифической и безрецидивной выживаемости [29]. В работе, выполненной на 1958 пациентах в 2005 г., не было обнаружено никакого влияния несостоятельности анастомоза на местное рецидивирование КРР [30]. В многоцентровом исследовании в пяти европейских странах авторы не смогли доказать связь несостоятельности анастомоза с повышением риска развития местного рецидива, но обнаружили, что у пациентов этой группы произошло значительное снижение частоты безрецидивной выживаемости [31].

Анализ базы данных из 1181 больного раком прямой кишки в Испании показал, что несостоятельность анастомоза после низкой передней резекции не влияла на онкологические исходы у этих пациентов [32]. Однако в систематическом обзоре и метаанализе результатов лечения 21902 пациентов, включенных в 21 исследование [27], у больных с несостоятельностью анастомоза был выявлен вдвое больший риск локального рецидивирования и увеличение на 75% вероятности смерти от КРР по сравнению с теми, у кого анастомоз был состоятелен. В более позднем метаанализе данных 20 755 пациентов с различными солидными опухолями показано негативное влияние инфекционных осложнений на канцерспецифическую и общую выживаемость [33]. В еще одном метаанализе удалось установить, что инфекционные осложнения значительно влияют на безрецидивную и общую выживаемость больных КРР. Более того, тяжесть осложнений значительно влияет как на безрецидивную, так и на общую выживаемость [34].

Walker K. G. и соавт. [35] обнаружили, что 5-летняя общая выживаемость пациентов с несостоятельностью анастомоза составила 44% по сравнению с 64% среди пациентов без несостоятельности; статистически показана отрицательная корреляция

несостоятельности и общей и канцерспецифической выживаемости. Наличие послеоперационных осложнений после операций по поводу КРР связано со снижением долгосрочной выживаемости, независимо от самого пациента, стадии заболевания и вида лечения [36].

Общие принципы канцерогенеза, вероятно, обуславливают сходное влияние инфекционных осложнений не только на исходы лечения КРР, но других типов онкологических заболеваний. Недавно Tokunaga M. и соавт. [37] продемонстрировали более чем двукратное увеличение риска рецидива и смерти у пациентов с внутрибрюшными инфекционными осложнениями после гастрэктомии при раке желудка по сравнению с пациентами, не имевшими данных осложнений. Аналогичным образом в канадском популяционном исследовании ухудшение долгосрочного прогноза отмечалось и у больных раком легких при условии развития в послеоперационном периоде серьезных инфекционных осложнений [38].

Относительно недавно было выдвинуто предположение об эффективности применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) для профилактики распространения или метастазирования КРР в послеоперационном периоде. В течение последних двух десятилетий эпидемиологические исследования позволили предположить потенциальную роль НПВС в профилактике спорадического КРР. Так, применение аспирина позволяет примерно на 30% снизить риск возникновения КРР, однако большей эффективностью могут обладать препараты, селективно ингибирующие циклооксигеназу-2 [39, 40].

Возвращаясь к патофизиологическим механизмам рецидивирования и прогрессии опухоли, нужно сказать, что инфекционные осложнения в послеоперационном периоде у пациентов с КРР приводят к развитию воспалительной реакции, которая, как мы описывали ранее, способствует прогрессии заболевания и активации «спящих метастазов».

Повреждение тканей, вызванное инфекционными, механическими или химическими факторами, приводит к развитию хронического иммунного ответа, приводящего к клеточной пролиферации и регенерации. Если иммунный ответ не способен устранить повреждение, тогда микроокружение, богатое цитокинами, факторами роста и продуктами клеточного метаболизма, вызывает развитие хронической пролиферации для того, чтобы устранить повреждение, что приводит к накоплению генетических ошибок и продолжению процесса избыточной пролиферации. Имеющиеся данные подтверждают роль системной воспалительной реакции в развитии

KPP. Зависимость между развитием опухоли и присутствием воспалительной реакции, а также хронической пролиферации (местной регенерации) явно указывает на наличие данной связи. Кроме того, гранулоциты, скапливающиеся в очаге инфекции, продуцируют IL-22, который стимулирует клеточную пролиферацию, миграцию клеток кишечного эпителия и продуцирование слизи. Это влияние реализуется посредством стимуляции рецепторов IL-22 (IL-22R), которые экспрессируются на эпителии желудочно-кишечного тракта. Кроме того, существует растворимый рецептор IL-22, IL-22BP, действие которого основано на предотвращении активации мембранного IL-22R, что приводит к прекращению процесса регенерации, вызванного IL-22. Соответственно, нарушение IL-22BP может способствовать развитию KPP за счет поддержания неконтролируемой пролиферации эпителия [41].

На фоне бактериальной инфекции может развиваться системная воспалительная реакция и возникает лейкоцитарный сдвиг в сторону Th-2-лимфоцитов [42], что особенно актуально после хирургической травмы [43, 44]. Th-2 цитокины, такие как IL-10, снижают канцерспецифический иммунный ответ, угнетая продукцию IFN- γ и IL-12. Это, в свою очередь, приводит к угнетению экспрессии МНС на поверхности опухолевых клеток и представлению антигенов опухоли антигенпрезентирующими клетками [45]. Th-2-ответ в послеоперационном периоде при наличии инфекционных осложнений приводит к пролиферации «спящих» опухолевых клеток и снижению выживаемости [46].

У пациентов с послеоперационными инфекционными осложнениями и при септическом состоянии могут отключаться механизмы апоптоза, смещая механизмы митоза в сторону образования раковых клеток и развития метастазов [47].

Послеоперационный воспалительный статус связан с увеличением ангиогенеза и роста опухоли также за счет влияния VEGF, продукция которого увеличивается при воспалении. Активация ангиогенеза и повышение уровня VEGF в плазме связаны со снижением канцерспецифической и общей выживаемости у пациентов с KPP [48].

Нельзя не учитывать и некоторые другие, не связанные непосредственно с воспалительными изменениями факторы, которые могут влиять на местное рецидивирование опухоли. Опухолевые клетки, существующие в просвете кишки, обнаруживаются на линии швов при формировании анастомоза [49, 50]. Несостоятельность анастомоза может привести к внепросветной имплантации опухолевых клеток, что увеличивает вероятность местного рецидива. Fujita S. и соавт. показали, что частота местного

рецидива у пациентов с KPP с несостоятельностью анастомоза значительно выше, чем у больных без несостоятельности анастомоза [51]. Вполне возможно, что более высокая вероятность местного рецидива при KPP связана с техническими вопросами выполнения операции. Например, сочетание периоперационного переливания крови и развившиеся впоследствии инфекционные осложнения связаны с худшим прогнозом [46]. Кроме того, нельзя не учитывать такие факторы, как позднее начало адъювантной химиотерапии и ее меньшая эффективность на фоне развившихся после операции инфекционных осложнений [28, 39].

Достаточно сложно оценить, являются ли инфекционные осложнения и местный рецидив результатами неудовлетворительного качества выполнения самой операции, однако не исключено, что в некоторых случаях именно техника операции может быть причиной возникновения инфекционных осложнений и рецидивирования заболевания [36, 52].

Невозможно переоценить важность выяснения наличия взаимосвязи между послеоперационными осложнениями и местным рецидивированием, учитывая, что осложнения, особенно инфекционные, можно предотвратить.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данном этапе понимания процесса канцерогенеза и опосредованного им и самостоятельно существующего воспаления можно выделить три различных сценария, в которых прогностическая роль оценки воспаления заслуживает внимания. Первый — пациенты, которым выполняется радикальное вмешательство по поводу KPP; в этой группе целесообразно определить степень воспалительной реакции для принятия решения о назначении адъювантной химиотерапии, возможно, включения воспалительного статуса как дополнительного фактора риска. Второй вариант касается пациентов с метастатическим KPP, когда воспалительный статус можно использовать для выбора последовательности лечения — оперативное или химиотерапевтическое. Наконец, третий вариант включает в себя пациентов с метастатическим поражением печени или легких, у которых воспалительный статус может быть использован для прогнозирования выживаемости при выполнении операции по удалению метастазов.

Воспалительные реакции, которые приводят к изменению ответа иммунной системы на возникновение опухоли, как до, так и послеоперационные, значительно влияют на прогрессирование, рецидивирование и метастазирование опухоли. Количественная оценка воспалительной реакции

может быть использована не только для прогнозирования течения заболевания, но и для выбора тактики лечения пациентов. Кроме того, многие этапы воспалительной реакции и, соответственно, ответа иммунной системы могут быть модифицированы за счет фармакологических средств, которые в на-

стоящее время активно разрабатываются. Более пристальное внимание к этим факторам в рутинной практике может способствовать улучшению эффективности лечения больных КРР.

Список литературы/References

1. Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, Oprian CA, Vernava AM, Wade TP, et al. Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2000 Jan;43 (1):83–91.
2. Collins TC, Daley J, Henderson WH, Khuri SF. Risk factors for prolonged length of stay after major elective surgery. *Ann Surg*. 1999 Aug;230 (2):251–9.
3. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ, et al. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg*. 2005 Sep;242 (3):326–41; discussion 341–3.
4. Lagarde SM, de Boer JD, ten Kate FJW, Busch ORC, Obertop H, van Lanschot JJB. Postoperative complications after esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus are related to timing of death due to recurrence. *Ann Surg*. 2008 Jan;247 (1):71–6. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815b695e
5. Nespoli A, Gianotti L, Totis M, Bovo G, Nespoli L, Chiodini P, et al. Correlation between postoperative infections and long-term survival after colorectal resection for cancer. *Tumori*. 2004 Sep-Oct;90 (5):485–90.
6. Klinger MHF, Jelkmann W. Review: Role of Blood Platelets in Infection and Inflammation. *J Interferon Cytokine Res*. 2002 Sep;22 (9):913–22. DOI: 10.1089/10799900260286623
7. Kono SA, Heasley LE, Doebele RC, Camidge DR. Adding to the Mix: Fibroblast Growth Factor and Platelet-Derived Growth Factor Receptor Pathways as Targets in Non — small Cell Lung Cancer. *Curr Cancer Drug Targets*. 2012 Feb;12 (2):107–23.
8. Suzuki K, Aiura K, Ueda M, Kitajima M. The influence of platelets on the promotion of invasion by tumor cells and inhibition by antiplatelet agents. *Pancreas*. 2004 Aug;29 (2):132–40.
9. Szkandera J, Pichler M, Absenger G, Stotz M, Armingier F, Weissmueller M, et al. The elevated preoperative platelet to lymphocyte ratio predicts decreased time to recurrence in colon cancer patients. *Am J Surg*. 2014 Aug;208 (2):210–4. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.10.030
10. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med*. 2013 Nov;19 (11):1423–37. DOI: 10.1038/nm.3394
11. 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
12. Leitch EF, Chakrabarti M, Crozier JEM, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG, et al. Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2007 Nov 5;97 (9):1266–70. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604027
13. Neal CP, Mann CD, Sutton CD, Garcea G, Ong SL, Steward WP, et al. Evaluation of the prognostic value of systemic inflammation and socioeconomic deprivation in patients with resectable colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45 (1):56–64. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.08.019
14. Rossi S, Basso M, Strippoli A, Schinzari G, D'Argento E, Larocca M, et al. Are Markers of Systemic Inflammation Good Prognostic Indicators in Colorectal Cancer? *Clin Colorectal Cancer*. 2017 Dec;16 (4):264–274. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.03.015
15. He W, Yin C, Guo G, Jiang C, Wang F, Qiu H, et al. Initial neutrophil lymphocyte ratio is superior to platelet lymphocyte ratio as an adverse prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer. *Med Oncol*. 2013 Mar;30 (1):439. DOI: 10.1007/s12032-012-0439-x
16. Law WL, Choi HK, Lee YM, Ho JW. The Impact of Postoperative Complications on Long-Term Outcomes Following Curative Resection for Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007 Sep;14 (9):2559–66. DOI: 10.1245/s10434-007-9434-4
17. Liu H, DU X, Sun P, Xiao C, Xu Y, Li R. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor for resectable colorectal cancer. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2013 Jan;33 (1):70–3.
18. Canna K, McArdle PA, McMillan DC, McNicol A-M, Smith GW, McKee RF, et al. The relationship between tumour T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2005 Feb 28;92 (4):651–4. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602419
19. Yang J, Wezeman M, Zhang X, Lin P, Wang M, Qian J, et al. Human C-reactive protein binds activating Fcγ receptors and protects myeloma tumor cells from apoptosis. *Cancer Cell*. 2007 Sep;12 (3):252–65. DOI: 10.1016/j.ccr.2007.08.008
20. Crozier JEM, McKee RF, McArdle CS, Angerson WJ, Anderson JH, Horgan PG, McMillan DC. Preoperative but not postoperative systemic inflammatory response correlates with survival in colorectal cancer. *Br J Surg*. 2007 Aug;94 (8):1028–32. DOI: 10.1002/bjs.5706
21. McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2005 Sep;92 (9):1150–4. DOI: 10.1002/bjs.5054
22. Moyes LH, Leitch EF, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG, McMillan DC. Preoperative systemic inflammation predicts postoperative infectious complications in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009 Apr 21;100 (8):1236–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604997

23. Nozoe T, Matsumata T, Sugimachi K. Preoperative elevation of serum C-reactive protein is related to impaired immunity in patients with colorectal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2000 Jun;23 (3):263–6.
24. Ytting H, Christensen IJ, Jensenius JC, Thiel S, Nielsen HJ. Pre-operative mannan-binding lectin pathway and prognosis in colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2005 Mar;54 (3):265–72. DOI: 10.1007/s00262-004-0594-9
25. Moyes LH, Leitch EF, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG, McMillan DC. Preoperative systemic inflammation predicts post-operative infectious complications in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009 Apr 21;100 (8):1236–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604997
26. Tsujimoto H, Ueno H, Hashiguchi Y, Ono S, Ichikura T, Hase K. Postoperative infections are associated with adverse outcome after resection with curative intent for colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2010 Jan;1 (1):119–125. DOI: 10.3892/ol_00000022
27. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased Local Recurrence and Reduced Survival From Colorectal Cancer Following Anastomotic Leak. *Ann Surg*. 2011 May;253 (5):890–9. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182128929.
28. Eberhardt JM, Kiran RP, Lavery IC. The impact of anastomotic leak and intra-abdominal abscess on cancer-related outcomes after resection for colorectal cancer: a case control study. *Dis Colon Rectum*. 2009 Mar;52 (3):380–6. DOI: 10.1007/DCR.0b013e31819ad488
29. Lin J-K, Yueh T-C, Chang S-C, Lin C-C, Lan Y-T, Wang H-S, et al. The Influence of Fecal Diversion and Anastomotic Leakage on Survival after Resection of Rectal Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2011 Dec;15 (12):2251–61. DOI: 10.1007/s11605-011-1721-5.
30. Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, Haffner J, Wiig JN, Norwegian Rectal Cancer Group. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Dis*. 2005 Jan;7 (1):51–7. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2004.00700.x
31. den Dulk M, Marijnen CAM, Collette L, Putter H, Pålman L, Folkesson J, et al. Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2009 Sep;96 (9):1066–75. Doi: 10.1002/bjs.6694.
32. Espín E, Ciga MA, Pera M, Ortiz H, Spanish Rectal Cancer Project. Oncological outcome following anastomotic leak in rectal surgery. *Br J Surg*. 2015 Mar;102 (4):416–22. DOI: 10.1002/bjs.9748.
33. Pucher PH, Aggarwal R, Qurashi M, Darzi A. Meta-analysis of the effect of postoperative in-hospital morbidity on long-term patient survival. *Br J Surg*. 2014 Nov;101 (12):1499–508. DOI: 10.1002/bjs.9615.
34. McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC. The impact of the type and severity of postoperative complications on long-term outcomes following surgery for colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Jan;97:168–77. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.08.013.
35. Walker KG, Bell SW, Rickard MJFX, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH, et al. Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg*. 2004 Aug;240 (2):255–9.
36. Artinyan A, Orcutt ST, Anaya DA, Richardson P, Chen GJ, Berger DH. Infectious Postoperative Complications Decrease Long-term Survival in Patients Undergoing Curative Surgery for Colorectal Cancer. *Ann Surg*. 2015 Mar;261 (3):497–505. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000854
37. Tokunaga M, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Terashima M. Poor survival rate in patients with postoperative intra-abdominal infectious complications following curative gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013 May;20 (5):1575–83. DOI: 10.1245/s10434-012-2720-9
38. Andalib A, Ramana-Kumar AV, Bartlett G, Franco EL, Ferri LE. Influence of postoperative infectious complications on long-term survival of lung cancer patients: a population-based cohort study. *J Thorac Oncol*. 2013 May;8 (5):554–61. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3182862e7e
39. Chia WK, Ali R, Toh HC. Aspirin as adjuvant therapy for colorectal cancer — reinterpreting paradigms. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012 Oct;9 (10):561–70. DOI: 10.1038/nrclinonc.2012.137
40. Hur C, Simon LS, Gazelle GS. The cost-effectiveness of aspirin versus cyclooxygenase-2-selective inhibitors for colorectal carcinoma chemoprevention in healthy individuals. *Cancer*. 2004 Jul 1;101 (1):189–97.
41. Kryczek I, Lin Y, Nagarsheth N, Peng D, Zhao L, Zhao E, et al. IL-22+CD4+T cells promote colorectal cancer stemness via STAT3 transcription factor activation and induction of the methyltransferase DOT1L. *Immunity*. 2014;40 (5):772–84. DOI: 10.1002/cncr.20329
42. Spolarics Z, Siddiqi M, Siegel JH, Garcia ZC, Stein DS, Denny T, et al. Depressed interleukin-12-producing activity by monocytes correlates with adverse clinical course and a shift toward Th2-type lymphocyte pattern in severely injured male trauma patients. *Crit Care Med*. 2003 Jun;31 (6):1722–9. DOI: 10.1097/01.CCM.0000063579.43470.AA
43. Mokart D, Capo C, Blache JL, Delperro JR, Houvenaeghel G, Martin C, et al. Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer. *Br J Surg*. 2002 Nov;89 (11):1450–6. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02218.x
44. Tsujimoto H, Ono S, Majima T, Efron PA, Kinoshita M, Hirai H, et al. Differential toll-like receptor expression after ex vivo lipopolysaccharide exposure in patients with sepsis and following surgical stress. *Clin Immunol*. 2006 May;119 (2):180–7. DOI: 10.1016/j.clim.2006.01.004
45. Clerici M, Shearer GM, Clerici E. Cytokine dysregulation in invasive cervical carcinoma and other human neoplasias: time to consider the TH1/TH2 paradigm. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Feb 18;90 (4):261–3.
46. Mynster T, Christensen IJ, Moesgaard F, Nielsen HJ. Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group.

- Br J Surg. 2000 Nov;87 (11):1553–62. DOI: 10.1046/j.1365–2168.2000.01570.x
47. Stoian M, State N, Stoica V, Radulian G. Apoptosis in colorectal cancer. J Med Life. 2014 Jun 15;7 (2):160–4.
48. Bayhan Z, Simşek T, Ergül E, Utkan NZ, Canturk NZ, Cekmen M. Serum cytokine levels in patients with colorectal cancers according to tumor stages and VEGF gene polymorphism. Hepatogastroenterology. 2014 Oct;61 (135):1889–94.
49. Terzi C, Ünek T, Sağol Ö, Yılmaz T, Füzün M, Sökmen S, et al. Is Rectal Washout Necessary in Anterior Resection for Rectal Cancer? A Prospective Clinical Study. World J Surg. 2006 Feb;30 (2):233–41. DOI: 10.1007/s00268–005–0300-x
50. Gertsch P, Baer HU, Kraft R, Maddern GJ, Altermatt HJ. Malignant cells are collected on circular staplers. Dis Colon Rectum. 1992 Mar;35 (3):238–41.
51. Fujita S, Teramoto T, Watanabe M, Kodaira S, Kitajima M. Anastomotic leakage after colorectal cancer surgery: a risk factor for recurrence and poor prognosis. Jpn J Clin Oncol. 1993 Oct;23 (5):299–302.
52. Lee W-S, Yun SH, Roh Y-N, Yun H-R, Lee WY, Cho YB, et al. Risk Factors and Clinical Outcome for Anastomotic Leakage After Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer. World J Surg. 2008 Jun;32 (6):1124–9. DOI: 10.1007/s00268–007–9451–2.

Информация об авторах:

Гарманова Татьяна Николаевна, к. м. н., доцент кафедры хирургии медико-профилактического факультета ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)»
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Бредихин Михаил Игоревич, к. м. н., ассистент кафедры хирургии медико-профилактического факультета ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)»
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-8822-1278>

Тулина Инна Андреевна, к. м. н., доцент кафедры хирургии медико-профилактического факультета ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)»
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6404-389X>

Царьков Пётр Владимирович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой хирургии медико-профилактического факультета ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)»
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Information about authors:

Tat'yana N. Garmanova, MD, PhD, associate professor, department of surgery of medical and prophylactic faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Mikhail I. Bredikhin, MD, PhD, assistant of the department of surgery of medical and prophylactic faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-8822-1278>

Inna A. Tulina, MD, PhD, associate professor, department of surgery of medical and prophylactic faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6404-389X>

Petr V. Tsarkov, MD, PhD, DSc, professor, head of department of surgery of medical and prophylactic faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>



ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА РАЗВИТИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Б.Филимонов^{1,2}, Р.В.Васин^{1,2}, А.А.Костин^{2,3}, В.Н.Панченко¹

1. ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390026, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9
2. Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
3. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4

Резюме

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) — одно из наиболее распространенных урологических заболеваний, приводящих к развитию симптомов нижних мочевых путей (СНМП). ДГПЖ — мультифакторное заболевание, в котором значительную роль отводят повышению активности фермента 5 α -редуктазы и нарушению гормонального равновесия, связанного с обменом тестостерона и дигидротестостерона. Однако до настоящего времени изучены не все аспекты этиологии и патогенеза данного состояния. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о значительном влиянии комплекса нарушений метаболизма, входящих в современное понятие «метаболический синдром» (МС), на развитие и прогрессирование ДГПЖ/СНМП. Основными патогенетическими факторами, ведущими к формированию ДГПЖ и сопутствующих расстройств мочеиспускания, считаются нарушение баланса половых гормонов, развитие хронической ишемии тазовых органов, нарушение углеводного и липидного обменов. Взаимосвязь ДГПЖ и МС является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Различные компоненты МС независимо друг от друга способны оказывать влияние на более выраженное прогрессирование ДГПЖ/СНМП по сравнению с развитием этого заболевания у мужчин без метаболических расстройств, что является причиной более низкой эффективности хирургического и медикаментозного лечения данной группы пациентов.

Ключевые слова:

доброкачественная гиперплазия предстательной железы, симптомы нижних мочевых путей, метаболический синдром, коморбидность, андрогенный дефицит, ожирение, инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия, артериальная гипертензия

Оформление ссылки для цитирования статьи

Филимонов В.Б., Васин Р.В., Костин А.А., Панченко В.Н. Влияние метаболического синдрома на развитие и клинические проявления доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(4): 46-57. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-5

Для корреспонденции

Васин Роман Викторович, к.м.н., доцент кафедры урологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры урологии, онкологии и радиологии ФПК МР Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заместитель главного врача по хирургической помощи и организационной работе ГБУ РО «Городская клиническая больница №11».

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

E-mail: www.rw@mail.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 07.09.2018 г., принята к печати 10.12.2018 г.

REVIEW

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

THE INFLUENCE OF METABOLIC SYNDROME ON THE DEVELOPMENT AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

V.B.Filimonov^{1,2}, R.V.Vasin^{1,2}, A.A.Kostin^{2,3}, V.N.Panchenko¹

1. I. Pavlov Ryazan state medical University of The Ministry of health of the Russian Federation, 9 Vysokovolt'naya str., Ryazan, 390026, Russian Federation
2. Medical Institute "Peoples' Friendship University of Russia" (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation
3. National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga region, 249036, Russian Federation

Abstract

Benign prostatic hyperplasia (BPH) — one of the most common urological diseases that lead to the development of symptoms of the lower urinary tract (SLUT). BPH-multifactorial disease, in which a significant role is given to increase the activity of the enzyme 5 α -reductase and hormonal imbalance associated with the exchange of testosterone and dihydrotestosterone. However, to date, not all aspects of the etiology and pathogenesis of this condition have been studied. The results of numerous studies indicate a significant role of complex metabolic disorders included in the modern concept of "metabolic syndrome" (MS), the development and progression of BPH/SLUT. The main pathogenetic factors leading to the formation of BPH and concomitant urination disorders are considered to be a violation of the balance of sex hormones, the development of chronic ischemia of the pelvic organs, a violation of carbohydrate and lipid metabolism. The relationship between BPH and MS is one of the most urgent problems of modern medicine. Different components of MS independently from each other can influence more pronounced progression of BPH/SLUT in comparison with development of this disease in men without metabolic disorders that is the reason of lower efficiency of surgical and medical treatment of this group of patients.

Keywords:

benign prostatic hyperplasia, low urinary tract symptoms, metabolic syndrome, comorbidity, androgen deficiency, obesity, insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia, arterial hypertension.

For citation

Filimonov V.B., Vasin R.V., Kostin A.A., Panchenko V.N. The influence of metabolic syndrome on the development and clinical manifestations of benign prostatic hyperplasia. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(4): 46-57. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-5

For correspondence

Roman V. Vasin, MD, PhD, associate professor of urology and nephrology department, I. Pavlov Ryazan State Medical University of The Ministry of health of the Russian Federation, associate professor of urology, oncology and radiology, FHC MD Medical Institute RUDN University, deputy chief physician for surgical care and organizational work, Municipal Clinical Hospital №11.

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

E-mail: www.rw@mail.ru

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одной из наиболее распространенных урологических нозологий, имеющей большое медико-социальное значение, и традиционно рассматривается многими специалистами как ведущая причина симптомов нижних мочевых путей (СНМП) у мужчин [1, 2].

По данным J. K. T. Wei и соавт., в США ДГПЖ диагностируют у 70% мужчин в возрасте 60–69 лет и у 80% в возрасте старше 70 лет [1]. В Российской Федерации заболеваемость ДГПЖ с начала XXI в. возросла в 1,5 раза и составила к 2009 г. 2221,5 случаев на 100 тыс. взрослого мужского населения. К 2012 г. этот показатель увеличился до 2489,4 [2].

Существующие концепции этиологии и патогенеза ДГПЖ определяют ее как мультифакторное заболевание, в котором значительную роль отводят повышению активности фермента 5 α -редуктазы и нарушению гормонального равновесия, связанного с обменом тестостерона и дигидротестостерона [3]. Однако до настоящего времени изучены не все аспекты этиологии и патогенеза данного заболевания, что, в свою очередь, определяет трудности при выборе методов патогенетической терапии.

Результаты мировых исследований последних лет свидетельствуют о том, что на динамику роста предстательной железы и развитие СНМП влияет комплекс изменений состояния организма и его метаболизма, входящих в современное понятие «метаболический синдром» (МС). Как и ДГПЖ, частота развития и выраженность МС увеличиваются с возрастом [4]. Этот факт позволяет предположить некую общность патофизиологических механизмов, лежащих в основе данных возраст-ассоциированных заболеваний. К сожалению, в России проведено недостаточно исследований по изучению влияния МС на развитие и прогрессирование ДГПЖ/СНМП, по сравнению с зарубежными данными [3].

Определение, эпидемиология и патогенез метаболического синдрома

МС является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, привлекающей все большее число специалистов различных областей — терапевтов, эндокринологов, кардиологов, гинекологов, урологов [3–5].

Известный в прошлом как синдром X, смертельный квартет и синдром инсулинорезистентности, в настоящее время МС рассматривается как каскад метаболически взаимосвязанных нарушений, к которым относят изменения в системе транспорта липидов и липопротеидов крови, а также в обмене углеводов: инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе

(НТГ), ассоциированных с висцеральным ожирением и артериальной гипертензией (АГ). Ключевым фактором в развитии МС считается ИР, а его компонентами — нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет (СД) 2 типа, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение и атерогенная дислипидемия: повышение уровней триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [6].

Распространенность МС в популяции достигает 30–40% и увеличивается с возрастом, чаще он встречается у мужчин [1]. В развитии МС и ИР важную роль играют низкая физическая активность, нерациональные диетические предпочтения, а также генетическая предрасположенность (гены инсулинового рецептора, белков-транспортёров глюкозы, ангиотензинпревращающего фермента) [4, 6]. При изучении МС многие специалисты уделяют особое внимание анализу значения ожирения при МС, и объясняется это тем фактом, что, по современным представлениям, жировая ткань рассматривается уже не только как своеобразное «депо энергии» и «амортизатор» для внутренних органов, но и как важный эндокринный компонент, способный продуцировать огромное число различных цитокинов и адипоцитокинов (АЦК), а также эстрогенов [6]. Ведущим фактором в развитии ожирения и других проявлений МС является ИР. Под этим термином понимают нарушение (снижение) нормальной реакции инсулиночувствительных тканей (мышечной, жировой ткани, гепатоцитов) на инсулин при его достаточной концентрации, приводящее к хронической компенсаторной базальной гиперинсулиемии. ИР — самый ранний признак нарушения углеводного обмена, в дальнейшем по мере истощения секреторного аппарата бета-клеток поджелудочной железы развиваются НТГ и СД 2 типа [6].

Еще одним патогенетически важным компонентом МС является снижение уровня общего тестостерона. Достоверно известно, что частота развития и выраженность андрогенного дефицита у мужчин находятся в прямой корреляции с частотой и выраженностью ожирения, ИР, СД 2 типа. В 15-летнем исследовании MMAS (2006 г.), где оценивался риск развития МС у мужчин (группа наблюдения составила 950 человек), было установлено, что на возникновение МС влияет снижение как уровня общего тестостерона, так и уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). У мужчин с низким уровнем тестостерона риск развития МС увеличивается в 2–4 раза [7].

В Финляндии было проведено проспективное исследование 702 мужчин. В течение 11 лет наблюде-

ния у 147 пациентов с низким уровнем тестостерона развился МС, у 57 — СД 2 типа [8].

На основании данных исследований можно предположить, что низкий уровень общего тестостерона крови является независимым фактором риска развития и МС, и СД 2 типа, а андрогенный дефицит служит ранним маркером нарушений метаболизма глюкозы и инсулина [9, 10]. Таким образом, полученные результаты исследований позволяют рассматривать дефицит тестостерона как один из важных независимых компонентов МС и ДГПЖ. Следовательно, коррекция гипогонадизма у таких пациентов приобретает немаловажное значение в лечении ДГПЖ с сопутствующим МС [3].

Механизмы влияния метаболического синдрома на развитие и клинические проявления ДГПЖ/СНМП

В настоящее время сформировался новый подход к пониманию этиопатогенеза ДГПЖ, основанный на доказательной междисциплинарной медицине [3, 11]. Во многих зарубежных исследованиях указывается на прямую связь между наличием МС и частотой выявления ДГПЖ, а также выраженностью СНМП [11–13].

Впервые влияние МС и его отдельных компонентов на прогрессирование симптомов инфравезикальной обструкции при ДГПЖ было выявлено J. Hammarsten и соавт. в 1998 г. Исследователи установили, что мужчины с СД 2 типа, артериальной гипертензией и дислипидемией имели более высокую медиану роста заболеваемости ДГПЖ. Авторы показали, что прогрессирование ДГПЖ непосредственно связано с повышенными цифрами диастолического артериального давления и ожирением и обратно пропорционально уровню ХС ЛПВП [14].

В 2015 г. опубликованы данные исследования, проведенного в Польше, в котором установлено, что у больных ДГПЖ признаки МС выявляются чаще по сравнению с мужчинами того же возраста, но без клинических проявлений СНМП (58% против 41%). Чаще ДГПЖ обнаруживали в группах пациентов с гипергликемией, повышенным индексом ИР, повышенным уровнем общего холестерина и ХС ЛПНП, увеличением уровня дегидроэпиандростерон-сульфата, а также при пониженных уровнях ХС ЛПВП, ГСПС и эстрадиола. Авторы делают вывод, что метаболические нарушения способны влиять на необходимость проведения хирургического лечения ДГПЖ. А для профилактики прогрессирования ДГПЖ необходимо назначать терапию, корригирующую МС [15].

В 16 наблюдениях, проведенных в Китае на мужчинах разных возрастов, в общей сложности выявлено 2224 больных с МС, из них 1895 имели ДГПЖ

[15]. При этом у больных с ДГПЖ и сопутствующим МС зарегистрировано значительное увеличение общего объема предстательной железы (на 7,37–12,93 мл) и более высокий уровень простатспецифического антигена (ПСА) общей плазмы крови (на 0,17–0,88 нг/мл) по сравнению с пациентами без МС. У больных с ДГПЖ на фоне МС отмечают более быстрое увеличение объема предстательной железы по сравнению с когортой мужчин, страдающих ДГПЖ без МС. Годовой прирост объема предстательной железы у этой группы пациентов составил 0,55–0,68 см³/год.

В другом исследовании S.Loeb и соавт. смогли показать, что у пациентов старше 60 лет с исходно большими размерами предстательной железы ее дальнейшее увеличение практически в 2 раза превышало рост простаты при ее исходно небольших размерах (2 см³/год по сравнению с 1 см³/год) [16]. Средние значения объема предстательной железы в сопоставимых по возрасту группах мужчин, по данным различных авторов, оказались выше на фоне сопутствующего МС: у мужчин с МС объем железы был на 5,27–9,27 см³ больше, чем у мужчин с ДГПЖ без МС. Однако различия по уровню ПСА плазмы крови были минимальными: при наличии МС они были выше в среднем на 0,15–0,32 нг/мл [17, 18].

S.Zhao и соавт. проанализировали влияние различных компонентов, входящих в симптомокомплекс «метаболический синдром», в отношении прогрессирования ДГПЖ/СНМП у 530 мужчин. В это исследование были включены пациенты среднего возраста со средней и тяжелой степенью СНМП по шкале IPSS [19]. Согласно полученным данным, больные с МС в среднем были на несколько лет моложе, имели более низкий уровень общего тестостерона (но в пределах возрастной нормы), повышенный индекс массы тела (более 30), увеличение окружности живота и диастолического артериального давления. Также у этих пациентов выявлена гипертриглицеридемия при снижении уровня ХС ЛПВП [20]. У пациентов с МС отмечался достоверно (95%) больший объем предстательной железы (32,6 по сравнению с 23,9 см³) и концентрации ПСА плазмы крови (1,16 нг/мл по сравнению с 0,50 нг/мл), а также более выраженные СНМП, оцененные по шкале IPSS (число баллов от 20 до 35, среднее значение — 27,5) было у 14,5% исследуемых по сравнению с 0,6% в группе контроля. Различия выявлялись преимущественно в проявлении обструктивной симптоматики, в то время как выраженность ирритативных симптомов в обеих группах оказалась примерно одинаковой. Кроме этого, у больных с МС отмечали более низкие значения максимальной скорости потока мочи (Q_{max})

(<10,6 мл/с) и более значительный объем остаточной мочи (>39 мл). Каждый отдельный компонент МС расценивался как независимый фактор риска более тяжелых проявлений СНМП.

В российском исследовании, проведенном И.А.Тюзиковым, С.Ю.Калинченко и соавт., сравнивали состояние предстательной железы и показатели уродинамики у больных с ДГПЖ с ожирением (1-я группа), с ожирением в сочетании с ИР (2-я группа) и с ожирением в сочетании с ИР и андрогенодефицитом (3-я группа). Контрольную группу составили пациенты с ДГПЖ без указанных гормонально-метаболических нарушений. Авторы установили, что у больных 1-й группы имелась достоверно ($p < 0,01$) положительная корреляция между окружностью живота и объемом предстательной железы, а также отрицательная корреляция между окружностью живота и уровнем общего тестостерона плазмы крови. У мужчин 2-й группы обнаружили позитивную корреляцию между окружностью живота и уровнем инсулина плазмы крови. В 3-й группе выявлены наибольшие размеры предстательной железы и количество остаточной мочи по сравнению с двумя предыдущими. В целом у 63,7% пациентов с ДГПЖ на фоне ожирения отмечалась никтурия. В контрольной группе никтурия выявлялась лишь в 23,3% (7/30) наблюдений, и во всех случаях речь шла не более чем об однократном ночном мочеиспускании. Авторы сделали заключение, что такие компоненты МС, как ожирение, ИР и андрогенный дефицит, ускоряют развитие клинических проявлений ДГПЖ, и их действие может реализовываться как по отдельности, так и совместно, что вызывает наибольший негативный эффект [11].

В исследовании, проведенном Т.К.Янг и соавт., включавшем 708 мужчин от 45 лет и старше, было подтверждено, что МС оказывает достоверно ($p < 0,05$) отрицательное влияние на клинические проявления СНМП, включая симптомы опорожнения и накопления. Это воздействие оказалось наиболее выраженным у пациентов с увеличенным объемом предстательной железы [21].

В исследовании J.E.Wang и соавт., в котором приняли участие 530 мужчин, у 51,5% пациентов был выявлен МС, а у 47% — СНМП. Была отмечена значительная связь между МС и СНМП ($p < 0,001$) [16]. Необходимость лечения СНМП возрастала с увеличением числа присутствующих компонентов МС. Также отмечена положительная корреляция выраженности МС с выраженностью СНМП, оцененной по шкале IPSS. При многофакторном анализе каждый компонент МС (кроме ХС ЛПВП) расценивался как независимый фактор риска высокой степени IPSS и необходимости лечения СНМП. Ме-

таболический синдром положительно коррелировал с увеличенным объемом простаты. Авторы делают вывод, что, корректируя каждый из компонентов МС, можно добиться положительных результатов и в лечении СНМП при ДГПЖ.

Однако если в отношении влияния МС на рост объема предстательной железы существенных разногласий не наблюдается, то в отношении влияния МС на выраженность СНМП и качество мочеиспускания выводы расходятся. Одни авторы отмечают более высокие баллы по шкале IPSS у больных с ДГПЖ и сопутствующим МС, другие достоверных различий у данной группы пациентов не видят и утверждают, что причиной развития СНМП у таких больных является только ДГПЖ [22, 23]. Но даже в их наблюдениях выявлена позитивная корреляция между выраженностью СНМП и гипергликемией [22, 23].

O.Telli и соавт. провели сравнение распределения пациентов по выраженности расстройств мочеиспускания по шкале IPSS: со слабо (0–7 баллов), умеренно (8–20 баллов) и сильно выраженными (>20 баллов) СНМП в группах больных с ДГПЖ и МС и ДГПЖ без метаболических нарушений [24]. Исследователи не обнаружили существенных различий между данными группами. Также не было зарегистрировано различий по частоте выявления таких компонентов МС, как уровень холестерина, глюкозы натощак, ЛПНП и ТГ, т.е. именно тех показателей, которые являются существенными предикторами негативного влияния МС на ДГПЖ/СНМП [24]. Аналогично M. Gacci и соавт. и некоторые другие исследователи не обнаружили различий по сумме баллов IPSS и ирритативным расстройствам у больных с МС и без него, хотя средний объем предстательной железы был, очевидно, выше у пациентов с МС [25].

Эпидемиологические взаимосвязи между МС, андрогенным дефицитом и ДГПЖ неслучайны и явно позволяют заподозрить общие патогенетические механизмы этих нозологий [19, 21–23, 26, 27].

В многочисленных исследованиях показана патофизиологическая роль андрогенного дефицита и МС в возникновении ДГПЖ и прогрессировании данной патологии, в реализации которой участвует множество механизмов: системная симпатическая гиперактивность, активация системы простатических 5 α -редуктаз, простатическая эндотелиальная и мио-нейроэпителиальная дисфункция, регионарная вазоконстрикция, гипоксия, ишемия, развитие тазовой простатической автономной нейропатии, системное хроническое низкоинтенсивное воспаление [28–32]. В то же время именно андрогенный дефицит способен к прогрессированию с увеличением возраста пациента ровно так же, как МС и ДГПЖ [16–18].

И.А.Тюзиков и соавт. считают, что тесные патогенетические связи ДГПЖ и МС у мужчин в настоящее время можно считать абсолютно доказанными, так как этот факт нашел подтверждение в мета-анализе по данной проблематике [33]. В настоящее время получены многочисленные данные, демонстрирующие выраженные патогенетические взаимодействия МС и андрогенного дефицита (гипогонадизма) у мужчин [25].

Результаты отечественного исследования [33] показали, что разнообразные нарушения мочеиспускания у пациентов с ДГПЖ, имеющих такие компоненты МС, как ожирение и ИР, а также андрогенный дефицит, обусловлены не только увеличением размеров предстательной железы (инфравезикальной обструкцией), но и нарушением сократительной способности детрузора вследствие нарушения его метаболизма и энергетики в неблагоприятных гормонально-метаболических условиях (метаболическая цистопатия). Авторы сделали заключение, что низкий уровень свободного тестостерона (возрастной андрогенный дефицит), тесно связанный с компонентами МС, является критическим и ранним предиктором нарушений анатомо-функционального состояния пузырьно-уретрально-простатического сегмента вследствие общего и местного гормонально-метаболического дисбаланса [11]. Следовательно, именно возрастной андрогенный дефицит можно рассматривать как один из предполагаемых ключевых патофизиологических механизмов реализации негативного влияния различных компонентов МС на предстательную железу [25].

Выявлена связь между выраженностью СНМП и наличием МС у мужчин-европейцев, тогда как у мужчин азиатской популяции такой зависимости не отмечается [20]. В ряде проведенных эпидемиологических исследований показано, что на риск развития ДГПЖ, СНМП и МС влияет не столько принадлежность к той или иной расе, а в большей степени образ жизни и питания [20, 34].

У больных ДГПЖ с МС отмечается ускоренный рост предстательной железы и различные метаболические нарушения внутри детрузора, что, вероятно, связано с особенностями гормонального состояния у этих больных, а также с различными митогенными факторами, входящими в компоненты МС [20, 35].

Изучению вопроса влияния МС на ДГПЖ посвящено экспериментальное исследование, проведенное в 2016 г. В.И.Кирпатовским и соавт. Опыты проводились на половозрелых крысах-самцах. У половины животных моделировали МС, используя высококалорийную диету. Другая половина крыс являлась контролем. Исследование показало, что в крови у крыс с МС происходит достоверное снижение уровня как

общей фракции тестостерона, так и дигидротестостерона, однако в ткани предстательной железы уровень этих гормонов достоверно повышался. Тканевая концентрация общего тестостерона возросла почти в 2 раза, а дигидротестостерона — более чем в 3 раза. Уровень эстрадиола в крови крыс с МС был ниже нормы, что вело к возрастанию соотношения андрогены/эстрогены. Гипергликемия сочеталась с увеличением концентрации инсулина в плазме крови, что свидетельствовало о развитии ИР. Гистологическое исследование предстательной железы крыс с МС показало картину железистой гиперплазии с очагами низкой простатической интраэпителиальной неоплазии, сочетающуюся с очагами атрофии ацинусов, а в мочевом пузыре выявлена гипертрофия мышечного слоя разной степени. Авторы делают вывод, что инсулин является мощным стимулятором пролиферации и может играть существенную роль в формировании ДГПЖ при сопутствующем МС. Поэтому у крыс с МС были выявлены ухудшение кровоснабжения тазовых органов и признаки хронической ишемии, что может являться одной из причин усиления пролиферации клеток предстательной железы и развития дисфункции мочевого пузыря [35].

Причиной ухудшения кровоснабжения тазовых органов может быть развитие артериальной гипертензии и атеросклероза магистральных артерий и возникновение эндотелиальной дисфункции, приводящей к усилению вазоконстрикторных воздействий, что нередко наблюдается при МС [35]. Не менее важным фактором может являться снижение концентрации общего тестостерона крови, обладающего прямыми вазодилатирующими свойствами [36, 37]; снижение его концентрации в крови может повышать тонус артериол, снабжающих тазовые органы, что было доказано в более ранних экспериментальных исследованиях на кроликах [38].

Как известно, хроническая ишемия стимулирует пролиферацию клеток, в том числе и клеток стромы предстательной железы; длительная гипоксия органа ведет к склерозированию как предстательной железы, так и мочевого пузыря [39]. С другой стороны, ишемия может являться причиной повышения активности 5 α -редуктазы, переводящей тестостерон в биологически более активный метаболит — дигидротестостерон, поскольку кофактором этого фермента является НАДФН+, концентрация которого при ишемии возрастает. Действие основных ингибиторов 5 α -редуктазы (финастерид, дутастерид) основано как раз на связывании НАДФН+-ферментного комплекса, что блокирует трансформацию тестостерона в дигидротестостерон [40].

В.И.Кирпатовский и соавт. констатируют, что механизм возрастания концентрации андрогенов

в ткани простаты на фоне снижения их концентрации в крови при МС остается неясным, но не исключается связь с метаболическими нарушениями в результате тканевой гипоксии [35].

Гиперинсулинемия является не менее важным фактором, вызывающим формирование и прогрессию ДГПЖ, особенно в условиях имеющегося андрогенного дефицита [41, 42]. Помимо прямого митогенного действия, инсулин может стимулировать пролиферацию клеток предстательной железы опосредованно через другие метаболиты. Показано, что гиперинсулинемия стимулирует синтез инсулиноподобного фактора роста в печени, являющегося митогеном с антиапоптозным фактором, который также ведет к увеличению размеров предстательной железы. Стромально-эпителиальные взаимодействия играют важнейшую роль в росте клеток предстательной железы и прогрессировании ДГПЖ [43, 44]. Также имеются данные, что инсулин способен усиливать пролиферативное действие тестостерона на предстательную железу, так как в экспериментах на кастрированных крысах индукция МС с гиперинсулинемией не вызывала гиперплазии простаты [45].

Авторы исследования [35] делают вывод, что в развитии ДГПЖ при МС участвуют как минимум 3 фактора — хроническая ишемия, усиление тканевых андрогенных воздействий и гиперинсулинемия.

На пролиферативную активность клеток предстательной железы может влиять не только изменение уровня андрогенов, но и изменение баланса андрогены/эстрогены, а также биодоступности половых гормонов. По данным A.Ryl и соавт. [15], взаимосвязь между МС и развитием ДГПЖ во многом обусловлена изменением уровня эстрадиола и снижением концентрации ГСПС, что способствует нарушению гормонального баланса. Эстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (SERMs) способны оказывать влияние на пролиферацию клеток предстательной железы. Имеются данные о возрастании абсолютного или относительного содержания эстрогенов в крови пожилых мужчин, в том числе с МС [46], а также в крови животных с искусственно вызванным МС. При этом эстрогены блокируют вазодилатацию, вызываемую тестостероном [46], и способны потенцировать пролиферацию клеток предстательной железы, вызываемую андрогенами; это может реализоваться через α -рецепторы эстрогенов [47].

По мнению многих исследователей, основными патогенетическими факторами, ведущими к формированию ДГПЖ и сопутствующих расстройств мочеиспускания, считаются нарушение баланса половых гормонов, развитие хронической ишемии тазовых

органов, нарушение углеводного и липидного обменов, что в итоге ведет к формированию низкоинтенсивной хронической воспалительной реакции, стимулирующей пролиферацию эпителиальных и стромальных клеток предстательной железы и нарушению функции детрузора [28–32, 48–51]. Эти вопросы требуют более детального изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранее ДГПЖ рассматривалась как главная причина СНМП у мужчин. Сегодня патогенез данного заболевания считается мультифакторным [27]. К настоящему времени накоплена огромная научно-практическая база, свидетельствующая о существенной роли системных гормонально-метаболических нарушений (возрастной андрогенный дефицит, МС, ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс и др.), инициирующих хроническое прогрессирование ДГПЖ в случае отсутствия их адекватной коррекции [25, 52, 53]. Полученные выводы позволяют рассматривать доброкачественную гиперплазию не как локальное заболевание предстательной железы, а как новое системное метаболическое заболевание с общими и местными факторами риска возникновения и прогрессирования, которые необходимо своевременно выявлять и активно корректировать в ходе любой фармакотерапии, как патогенетической, так и профилактической [25, 45, 54, 55].

Различные компоненты МС независимо друг от друга способны оказывать влияние на более выраженное прогрессирование ДГПЖ/СНМП по сравнению с развитием этого заболевания у мужчин без метаболических расстройств. Независимо от их воздействия на различные звенья патогенеза, в конечном итоге они замыкаются на клеточных механизмах стимуляции пролиферации на уровне рецепторов, сигнальных молекул или митогенов и антиапоптогенов. При этом андрогенный дефицит способен усиливать патологические процессы в предстательной железе за счет опосредованных механизмов, связанных с нарушением интраорганной гемодинамики, андроген/эстрогенного дисбаланса, взаимодействия с эффектами инсулина и участия в формировании хронического низкоинтенсивного воспаления в предстательной железе [20, 35, 56, 57]. В связи с более низкой эффективностью хирургического и медикаментозного лечения больных ДГПЖ с сопутствующим МС по сравнению с пациентами без метаболических нарушений требуется персонализация терапии с учетом выявленных особенностей патогенеза данного коморбидного состояния.

Список литературы

1. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2008 May;179 (5 Suppl): S75–80. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.141.
2. Аполихин О. И., Сивков А. В., Москалева Н. Г., Солнцева Т. В., Комарова В. А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002–2012 гг.) по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2014; (2):4–10.
3. Калинин С. Ю., Тюзиков И. А., Греков Е. А., Ворслов Л. О., Фомин А. М., Тишова Ю. А. Метаболический синдром и доброкачественная гиперплазия предстательной железы: единство патофизиологических механизмов и новые перспективы патогенетической терапии. *Consilium Medicum.* 2012;14 (7):19–24.
4. Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2001 Feb;39 (2):151–8. DOI: 10.1159/000052430
5. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94 (6):1853–78. DOI: 10.1210/jc.2008–2291.
6. Кондратьева Л. В., Попкова Т. В., Насонов Е. Л. Метаболический синдром при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2013;51 (3):302–12.
7. Gorbachinsky I. Metabolic Syndrome and Urological Diseases. *Rev Urol.* 2010;12 (4):157–80.
8. Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, Mustajoki P, Kaukua J, Rissanen A. Changes in sex hormonebinding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2004 May;6 (3):208–15. DOI: 10.1111/j.1462–8902.2004.00335.x
9. Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative Muscle Mass Is Inversely Associated with Insulin Resistance and Prediabetes. Findings from The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep;96 (9):2898–903. DOI: 10.1210/jc.2011–0435
10. Vignozzi L, Gacci M, Maggi M. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome. *Nat Rev Urol.* 2016 Feb;13 (2):108–19. DOI: 10.1038/nrurol.2015.301.
11. Тюзиков И. А., Греков Е. А., Калинин С. Ю. Варианты клинического течения и морфометрических параметров доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом. *Урология.* 2015;5:66–9.
12. Zhang X, Zong X, Liu Y, Dong L, Zhao X, Qu X. Impact of metabolic syndrome on benign prostatic hyperplasia in elderly Chinese men. *Urol Int.* 2014;93 (2):214–9. DOI: 10.1159/000357760.
13. Yin Z, Yang JR, Rao JM, Song W, Zhou KQ. Association between benign prostatic hyperplasia, body mass index and metabolic syndrome in Chinese men. *Asian J Androl.* 2015 Sep–Oct;17 (5):826–30. DOI: 10.4103/1008–682X.148081.
14. Hammarsten J, Hogstedt B, Holthuis N, Mellstrom D. Components of metabolic syndrome — risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998 Mar;1 (3):157–162. DOI: 10.1038/sj.pcan.4500221
15. Ryl A, Rotter I, Miazowski T, Siojowski M, Dolegowska B, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: association or coincidence? *Diabetol Metab Syndr.* 2015 Oct 29;7:94. DOI: 10.1186/s13098–015–0089–1
16. Wang JE, Fu YY, Kang DY. The association between metabolic syndrome and characteristics of benign prostatic hyperplasia. A systematic review and metaanalysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 May;95 (19) :e3243. DOI: 10.1097/MD.0000000000003243.
17. Loeb S, Kettermann A, Carter HB, Ferrucci L, Mettr EJ, Walsh PC. Prostate volume changes over time: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Urol.* 2009 Oct;182 (4):1458–62. DOI: 10.1016/j.juro.2009.06.047.
18. Pan JH, Jiang C, Luo R, Zhou X. Association of metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia in Chinese patients of different age decades. *Urol Int.* 2014;93 (1):10–6. DOI: 10.1159/000354026.
19. Zhao S, Chen C, Chen Z, Xia M, Tang J, Shao S, Yan Y. Relationship between metabolic syndrome and predictors for clinical benign prostatic hyperplasia progression and International Prostate Symptoms Score in patients with moderate to severe lower urinary tract symptoms. *Urol J.* 2016 Jun 28;13 (3):2717–26.
20. Кирпатовский В. И., Фролова Е. В., Надточий О. Н., Чочуев О. С., Казаченко А. В. Андрогенный дефицит и прогрессирование доброкачественной гиперплазии предстательной железы у больных с метаболическим синдромом: нет ли противоречия? *Андрология и генитальная хирургия.* 2017;18 (3):10–9. DOI: 10.17650/2070–9781–2017–18–3–10–19
21. Yang TK, Hsieh JT, Chen SC. Metabolic syndrome associated with reduced lower urinary tract symptoms in middle-aged men receiving health checkup. *Urology.* 2012 Nov;80 (5):1093–7. DOI: 10.1016/j.urology.2012.08.002.
22. Laven BA, Orsini N, Andersson SO, Johansson JE, Gerber GS, Wolk A. Birth weight, abdominal obesity and the risk of lower urinary tract symptoms in a population based study of Swedish men. *J Urol.* 2008 May;179 (5):1891–5; discussion 1895–6. DOI: 10.1016/j.juro.2008.01.029
23. Hadsheno MA, Mellstrom D, Peeter R, Hammarsten J, Lorentzon M, Sundh V, et al. Lower urinary tract symptoms are associated with low level of serum serotonin, high level of adiponectin and fasting glucose and benign prostatic enlargement. *Scand J Urol* 2015; 49 (2):155–161. DOI: 10.3109/21681805.2014.936405.
24. Telli O, Demirbas A, Kabar M, Karagoz MA, Sarici H, Resorlu B. Does metabolic syndrome or its components correlate with lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia patients? *Nephrourol Mon.* 2015 May 23;7 (3) :e27253. DOI: 10.5812/numonthly.7 (3)2015.27253.
25. Pashootan P, Ploussard G, Cocaul A, Gouvello A, Desgrandchamps F. Association between metabolic syndrome and severity lower urinary tract symptoms (LUTS): an observation study in

a 4666 European men cohort. *BJU Int.* 2015 Jul;116 (1):124–30. DOI: 10.1111/bju.12931.

26. Gacci M, Corona G, Vignozzi L, Salvi M, Serni S, De Nunzio C, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and metaanalysis. *BJU Int.* 2015 Jan;115 (1):24–31. DOI: 10.1111/bju.12728.

27. Oelke M, Bachmann A, Descaseaud A, et al. Guideline on management of male low urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). *EAU* 2012, 74 p.

28. DiBello JR, Ioannou C, Rees J, Challacombe B, Maskell J, Choudhury N, Kastner C, Kirby M. The prevalence of metabolic syndrome and its components amongst men with and without clinical benign prostatic hyperplasia: a large, cross-sectional, UK epidemiological study. *BJU Int* 2016; 17 (5):801–8. DOI: 10.1111/bju.13334

29. Ryl A, Rotter I, Slojewski M, Dolegowska B, Grabowska M, Baranowska-Bosiacka I, Laszczynska M. Hormone concentration, metabolic disorders and immunoexpression of androgen and estrogen-alpha receptors in men with benign prostatic hyperplasia and testosterone deficiency syndrome. *Folia Histochem Cytobiol.* 2015;53 (3):227–35. DOI: 10.5603/fhc.a2015.0026

30. He Q, Wang Z, Liu G, Daneshgari F, MacLennan GT, Gupta S. Metabolic syndrome, inflammation and lower urinary tract symptoms: possible translational risks. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016 Mar;19 (1):7–13. DOI: 10.1038/pcan.2015.43

31. Doğan Y, Uruç F, Aras B, Şahin A, Kıvrak M, Ürkmez A, Güner ND, Aydın S. The relationships between metabolic syndrome, erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Türk J Urol.* 2015 Mar;41 (1):7–12. DOI: 10.5152/tud.2015.99997

32. Zou C, Gong D, Fang N, Fan Y. Meta-analysis of metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia in Chinese patients. *World J Urol.* 2016 Feb;34 (2):281–9. DOI: 10.1007/s00345-015-1626-0

33. Тюзиков И.А., Братчиков О.И., Михайлов Д.В., Шумакова Е.А., Чураев С.А. Роль возрастного андрогенного дефицита в патогенезе аденомы предстательной железы. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2016;1:14–18.

34. Corona G, Vignozzi L, Rastrelli G et al. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease of the aging male and its correlation with sexual dysfunctions. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:329456. DOI: 10.1155/2014/329456.

35. Кирпатовский В.И., Чочуев О.С., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Кудрявцева Л.В., Фролова Е.В., Казаченко А.В. Экспериментально вызванный метаболический синдром у крыс: патогенез развития ДГПЖ и дисфункции мочеиспускания. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2016;4:32–7.

36. Shibata Y, Kashiwagi B, Ono Y, Fukabori Y, Suzuki K, Honma S, Yamanaka H. The evaluation of rat prostate blood flow using a laser speckle flowmetry: a comparative study using the microsphere method in castrated and androgen-replenished rats. *Urol Res.* 2004 Feb;32 (1):44–8. DOI: 10.1007/s00240-003-0375-5

37. Navarro-Dorado J, Orensanz LM, Recio P, Bustamante S, Benedito S, Martinez AC, et al. Mechanisms involved in testosterone-induced vasodilatation in pig prostatic small arteries. *Life Sci.*

2008 Oct 10;83 (15–16):569–73. DOI: 10.1016/j.lfs.2008.08.009.

38. Vignozzi L, Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, et al. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit. *J Endocrinol.* 2012 Jan;212 (1):71–84. DOI: 10.1530/JOE-11-0289

39. Azadzi KM, Radisavljevic ZM, Golabek T, Yalla SV, Siroky MB. Oxidative modification of mitochondrial integrity and nerve fiber density in the ischemic overactive bladder. *J Urol.* 2010 Jan;183 (1):362–9. DOI: 10.1016/j.juro.2009.08.103.

40. Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J. The 5 alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases. *Adv Urol.* 2012;2012:530121. DOI: 10.1155/2012/530121.

41. Vikram A, Jena G, Ramarao P. Insulin-resistance and benign prostatic hyperplasia: the connection. *Eur J Pharmacol.* 2010 Sep 1;641 (2–3):75–81. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.05.042.

42. Balhara B, Burkart A, Topcu V, Lee YK, Cowan C, Kahn CR, Patti ME. Severe insulin resistance alters metabolism in mesenchymal progenitor cells. *Endocrinology.* 2015 Jun;156 (6):2039–48. DOI: 10.1210/en.2014-1403

43. Wang Z, Olumi AF. Diabetes, growth hormone-insulin-like growth factor pathways and association to benign prostatic hyperplasia. *Differentiation.* 2011 Nov-Dec;82 (4–5):261–71. DOI: 10.1016/j.diff.2011.04.004.

44. Ceylan C, Serel A, Doluoglu OG, Armagan A, Yiksel S. Prostatic fluid free insulin-like growth factor-1 in relation to benign prostatic hyperplasia: a controlled study. *Urol J.* 2014 Jan 4;10 (4):1067–71.

45. Kupelian V, McVary KT, Kaplan SA. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey. *J Urol.* 2009 Aug;182 (2):616–24; discussion 624–5. DOI: 10.1016/j.juro.2009.04.025.

46. Nicholson TM, Ricke WA. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Differentiation.* 2011 Nov-Dec;82 (4–5):184–99. DOI: 10.1016/j.diff.2011.04.006.

47. Wu JH, Jiang XR, Liu GM, Liu XY, He GL, Sun ZY. Oral exposure to low-dose bisphenol A aggravates testosterone-induced benign hyperplasia prostate in rats. *Toxicol Ind Health.* 2011 Oct;27 (9):810–9. DOI: 10.1177/0748233711399310

48. McLaren ID, Jerde TJ, Bushman W. Role of interleukins, IGF and stem cells in BPH. *Differentiation.* 2011 Nov-Dec;82 (4–5):237–43. DOI: 10.1016/j.diff.2011.06.001

49. Vignozzi L, Gacci M, Cellai I, Santi R, Corona G, Morelli A, et al. Fat boosts, while androgen receptor activation counteracts, BPH-associated prostate inflammation. *Prostate.* 2013 Jun;73 (8):789–800. DOI: 10.1002/pros.22623

50. Gacci M, Vignozzi L, Sebastianelli A, Salvi M, Giannessi C, De Nunzio C, et al. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms: the role of inflammation. *P Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013 Mar;16 (1):101–6. DOI: 10.1038/pcan.2012.44

51. Azadzi KM, Chen BG, Radisavljevic ZM, Siroky MB. Molecular reactions and ultrastructural damage in the chronically ischemic bladder. *J Urol.* 2011 Nov;186 (5):2115–22. DOI: 10.1016/j.juro.2011.06.047.

52. Cyrus A, Kabir A, Goodarzi D, Talaei A, Moradi A, Rafiee M, et

al. Impact of metabolic syndrome on response to medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol.* 2014 Dec;55 (12):814–20. DOI: 10.4111/kju.2014.55.12.814.

53. Espinosa G, Esposito R, Kazzazi A, Djavan B. Vitamin D and benign prostatic hyperplasia. *Can J Urol.* 2013 Aug;20 (4):6820–5.

54. Corona G, Vignozzi L, Rastrelli G, Lotti F, Cipriani S, Maggi M. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease of the aging male and its correlation with sexual dysfunctions. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:329456. DOI: 10.1155/2014/329456

55. Demir O, Akgul K, Akar Z. Association between severity of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction and met-

abolic syndrome. *Aging Male.* 2009 Mar;12 (1):29–34. DOI: 10.1080/13685530902777425.

56. Sener NC, Zengin K, Ozturk U, Bas O, Ercil H, Ekici M, Evliyaoğlu Y, Imamoglu MA. The impact of metabolic syndrome on the outcomes of transurethral resection of the prostate. *J Endourol.* 2015 Mar;29 (3):340–3. DOI: 10.1089/end.2014.0562

57. Тюзиков И.А., Мартов А.Г., Греков Е.А. Влияние компонентов метаболического синдрома и гормональных нарушений в патогенезе заболеваний предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2012;3:39–47.

References

1. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2008 May;179 (5 Suppl): S75–80. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.141.

2. Apolikhin OI, Sivkov AV, Moskaleva NG, Solntseva TV, Komarova VA. Analysis of the urological morbidity and mortality in the Russian Federation during the 10-year period (2002–2012) according to the official statistics. *Experimental and Clinical Urology.* 2014; (2):4–10. (In Russian).

3. Kalinchenko SYu, Tyuzikov IA, Grekov EA, Vorslov LO, Fomin AM, Tishova YuA. Metabolicheskiy sindrom i dobrokachestvennaya giperplaziya predstatel'noi zhelezy: edinstvo patofiziologicheskikh mekhanizmov i novye perspektivy patogeneticheskoi terapii. *Consilium Medicum.* 2012;14 (7):19–24. (In Russian).

4. Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2001 Feb;39 (2):151–8. DOI: 10.1159/000052430

5. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94 (6):1853–78. DOI: 10.1210/jc.2008–2291.

6. Kondratyeva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2013;51 (3):302–12. (In Russian).

7. Gorbachinsky I. Metabolic Syndrome and Urological Diseases. *Rev Urol.* 2010;12 (4):157–80.

8. Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, Mustajoki P, Kaukua J, Rissanen A. Changes in sex hormonebinding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2004 May;6 (3):208–15. DOI: 10.1111/j.1462–8902.2004.00335.x

9. Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative Muscle Mass Is Inversely Associated with Insulin Resistance and Prediabetes. Findings from The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep;96 (9):2898–903. DOI: 10.1210/jc.2011–0435

10. Vignozzi L, Gacci M, Maggi M. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome. *Nat Rev Urol.* 2016 Feb;13 (2):108–19. DOI: 10.1038/nrurol.2015.301.

11. Tyuzikov IA, Grekov EA, Kalinchenko SYu. Features of clinical

course and morphometric parameters of benign prostatic hyperplasia in men with metabolic syndrome and androgen deficiency. *Urology.* 2015;5:66–9. (In Russian).

12. Zhang X, Zong X, Liu Y, Dong L, Zhao X, Qu X. Impact of metabolic syndrome on benign prostatic hyperplasia in elderly Chinese men. *Urol Int.* 2014;93 (2):214–9. DOI: 10.1159/000357760.

13. Yin Z, Yang JR, Rao JM, Song W, Zhou KQ. Association between benign prostatic hyperplasia, body mass index and metabolic syndrome in Chinese men. *Asian J Androl.* 2015 Sep-Oct;17 (5):826–30. DOI: 10.4103/1008–682X.148081.

14. Hammarsten J, Hogstedt B, Holthuis N, Mellstrom D. Components of metabolic syndrome — risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998 Mar;1 (3):157–162. DOI: 10.1038/sj.pcan.4500221

15. Ryl A, Rotter I, Miazgowski T, Slojewski M, Dolegowska B, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: association or coincidence? *Diabetol Metab Syndr.* 2015 Oct 29;7:94. DOI: 10.1186/s13098–015–0089–1

16. Wang JE, Fu YY, Kang DY. The association between metabolic syndrome and characteristics of benign prostatic hyperplasia. A systematic review and metaanalysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 May;95 (19):e3243. DOI: 10.1097/MD.0000000000003243.

17. Loeb S, Kettermann A, Carter HB, Ferrucci L, Mettr EJ, Walsh PC. Prostate volume changes over time: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Urol.* 2009 Oct;182 (4):1458–62. DOI: 10.1016/j.juro.2009.06.047.

18. Pan JH, Jiang C, Luo R, Zhou X. Association of metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia in Chinese patients of different age decades. *Urol Int.* 2014;93 (1):10–6. DOI: 10.1159/000354026.

19. Zhao S, Chen C, Chen Z, Xia M, Tang J, Shao S, Yan Y. Relationship between metabolic syndrome and predictors for clinical benign prostatic hyperplasia progression and International Prostate Symptoms Score in patients with moderate to severe lower urinary tract symptoms. *Urol J.* 2016 Jun 28;13 (3):2717–26.

20. Kirpatovskiy VI, Frolova EV, Nadtochiy ON, Chochuev OS, Kazachenko AV. Androgen deficiency and progression of benign prostatic hyperplasia in patients with metabolic syndrome: is there any controversy? *Andrology and Genital Surgery.* 2017;18 (3):10–9. DOI: 10.17650/2070–9781–2017–18–3–10–19 (In Russian).

21. Yang TK, Hsieh JT, Chen SC. Metabolic syndrome associated with reduced lower urinary tract symptoms in middle-aged men receiving health checkup. *Urology*. 2012 Nov;80 (5):1093–7. DOI: 10.1016/j.urology.2012.08.002.
22. Laven BA, Orsini N, Andersson SO, Johansson JE, Gerber GS, Wolk A. Birth weight, abdominal obesity and the risk of lower urinary tract symptoms in a population based study of Swedish men. *J Urol*. 2008 May;179 (5):1891–5; discussion 1895–6. DOI: 10.1016/j.juro.2008.01.029
23. Hadhsheno MA, Mellstrom D, Peeter R, Hammarsten J, Lorentzon M, Sundh V, et al. Lower urinary tract symptoms are associated with low level of serum serotonin, high level of adiponectin and fasting glucose and benign prostatic enlargement. *Scand J Urol* 2015; 49 (2):155–161. DOI: 10.3109/21681805.2014.936405.
24. Telli O, Demirbas A, Kabir M, Karagoz MA, Sarici H, Resorlu B. Does metabolic syndrome or its components correlate with lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia patients? *Nephrourol Mon*. 2015 May 23;7 (3):e27253. DOI: 10.5812/numonthly.7 (3)2015.27253.
25. Pashootan P, Ploussard G, Cocaul A, Gouvello A, Desgrandchamps F. Association between metabolic syndrome and severity lower urinary tract symptoms (LUTS): an observation study in a 4666 European men cohort. *BJU Int*. 2015 Jul;116 (1):124–30. DOI: 10.1111/bju.12931.
26. Gacci M, Corona G, Vignozzi L, Salvi M, Serni S, De Nunzio C, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and metaanalysis. *BJU Int*. 2015 Jan;115 (1):24–31. DOI: 10.1111/bju.12728.
27. Oelke M, Bachmann A, Descaseaux A, et al. Guideline on management of male low urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). *EAU* 2012, 74 p.
28. DiBello JR, Ioannou C, Rees J, Challacombe B, Maskell J, Choudhury N, Kastner C, Kirby M. The prevalence of metabolic syndrome and its components amongst men with and without clinical benign prostatic hyperplasia: a large, cross-sectional, UK epidemiological study. *BJU Int* 2016; 17 (5):801–8. DOI: 10.1111/bju.13334
29. Ryl A, Rotter I, Slojewski M, Dolegowska B, Grabowska M, Baranowska-Bosiacka I, Laszczynska M. Hormone concentration, metabolic disorders and immunoexpression of androgen and estrogen-alpha receptors in men with benign prostatic hyperplasia and testosterone deficiency syndrome. *Folia Histochem Cytobiol*. 2015;53 (3):227–35. DOI: 10.5603/fhc.a2015.0026
30. He Q, Wang Z, Liu G, Daneshgari F, MacLennan GT, Gupta S. Metabolic syndrome, inflammation and lower urinary tract symptoms: possible translational risks. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016 Mar;19 (1):7–13. DOI: 10.1038/pcan.2015.43
31. Doğan Y, Uruç F, Aras B, Şahin A, Kıvrak M, Ürkmez A, Güner ND, Aydın S. The relationships between metabolic syndrome, erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Turk J Urol*. 2015 Mar;41 (1):7–12. DOI: 10.5152/tud.2015.99997
32. Zou C, Gong D, Fang N, Fan Y. Meta-analysis of metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia in Chinese patients. *World J Urol*. 2016 Feb;34 (2):281–9. DOI: 10.1007/s00345–015–1626–0
33. Tyuzikov IA, Bratchikov OI, Michajlov DV, Schumakova EA, Churaev SA. The role of age-related androgen deficiency in the pathogenesis of prostate adenoma. *Pacific Medical Journal*. 2016;1 (63):14–18. (In Russian).
34. Corona G, Vignozzi L, Rastrelli G et al. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease of the aging male and its correlation with sexual dysfunctions. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:329456. DOI: 10.1155/2014/329456.
35. Kirpatovskiy VI, Chochuev OS, Golovanov SA, Drozhzheva VV, Kudryavtseva LV, Frolova EV, Kazachenko AV. Experimentally induced metabolic syndrome in rats: the pathogenesis of the development of benign prostatic hyperplasia and urination disorders. *Experimental and Clinical Urology*. 2016;4:32–7. (In Russian).
36. Shibata Y, Kashiwagi B, Ono Y, Fukabori Y, Suzuki K, Honma S, Yamanaka H. The evaluation of rat prostate blood flow using a laser speckle flowmetry: a comparative study using the microsphere method in castrated and androgen-replenished rats. *Urol Res*. 2004 Feb;32 (1):44–8. DOI: 10.1007/s00240–003–0375–5
37. Navarro-Dorado J, Orensanz LM, Recio P, Bustamante S, Benedito S, Martinez AC, et al. Mechanisms involved in testosterone-induced vasodilatation in pig prostatic small arteries. *Life Sci*. 2008 Oct 10;83 (15–16):569–73. DOI: 10.1016/j.lfs.2008.08.009.
38. Vignozzi L, Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, et al. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit. *J Endocrinol*. 2012 Jan;212 (1):71–84. DOI: 10.1530/JOE-11–0289
39. Azadzi KM, Radisavljevic ZM, Golabek T, Yalla SV, Siroky MB. Oxidative modification of mitochondrial integrity and nerve fiber density in the ischemic overactive bladder. *J Urol*. 2010 Jan;183 (1):362–9. DOI: 10.1016/j.juro.2009.08.103.
40. Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J. The 5 alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases. *Adv Urol*. 2012;2012:530121. DOI: 10.1155/2012/530121.
41. Vikram A, Jena G, Ramarao P. Insulin-resistance and benign prostatic hyperplasia: the connection. *Eur J Pharmacol*. 2010 Sep 1;641 (2–3):75–81. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.05.042.
42. Balhara B, Burkart A, Topcu V, Lee YK, Cowan C, Kahn CR, Patti ME. Severe insulin resistance alters metabolism in mesenchymal progenitor cells. *Endocrinology*. 2015 Jun;156 (6):2039–48. DOI: 10.1210/en.2014–1403
43. Wang Z, Olumi AF. Diabetes, growth hormone-insulin-like growth factor pathways and association to benign prostatic hyperplasia. *Differentiation*. 2011 Nov-Dec;82 (4–5):261–71. DOI: 10.1016/j.diff.2011.04.004.
44. Ceylan C, Serel A, Doluoglu OG, Armagan A, Yiksel S. Prostatic fluid free insulin-like growth factor-1 in relation to benign prostatic hyperplasia: a controlled study. *Urol J*. 2014 Jan 4;10 (4):1067–71.
45. Kupelian V, McVary KT, Kaplan SA. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey. *J Urol*. 2009 Aug;182 (2):616–24; discussion 624–5. DOI: 10.1016/j.juro.2009.04.025.

46. Nicholson TM, Ricke WA. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Differentiation*. 2011 Nov-Dec;82 (4–5):184–99. DOI: 10.1016/j.diff.2011.04.006.
47. Wu JH, Jiang XR, Liu GM, Liu XY, He GL, Sun ZY. Oral exposure to low-dose bisphenol A aggravates testosterone-induced benign hyperplasia prostate in rats. *Toxicol Ind Health*. 2011 Oct;27 (9):810–9. DOI: 10.1177/0748233711399310
48. McLaren ID, Jerde TJ, Bushman W. Role of interleukins, IGF and stem cells in BPH. *Differentiation*. 2011 Nov-Dec;82 (4–5):237–43. DOI: 10.1016/j.diff.2011.06.001
49. Vignozzi L, Gacci M, Cellai I, Santi R, Corona G, Morelli A, et al. Fat boosts, while androgen receptor activation counteracts, BPH-associated prostate inflammation. *Prostate*. 2013 Jun;73 (8):789–800. DOI: 10.1002/pros.22623
50. Gacci M, Vignozzi L, Sebastianelli A, Salvi M, Giannesi C, De Nunzio C, et al. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms: the role of inflammation. *P Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013 Mar;16 (1):101–6. DOI: 10.1038/pcan.2012.44
51. Azadzi KM, Chen BG, Radisavljevic ZM, Siroku MB. Molecular reactions and ultrastructural damage in the chronically ischemic bladder. *J Urol*. 2011 Nov;186 (5):2115–22. DOI: 10.1016/j.juro.2011.06.047.
52. Cyrus A, Kabir A, Goodarzi D, Talaei A, Moradi A, Rafiee M, et al. Impact of metabolic syndrome on response to medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol*. 2014 Dec;55 (12):814–20. DOI: 10.4111/kju.2014.55.12.814.
53. Espinosa G, Esposito R, Kazzazi A, Djavan B. Vitamin D and benign prostatic hyperplasia. *Can J Urol*. 2013 Aug;20 (4):6820–5.
54. Corona G, Vignozzi L, Rastrelli G, Lotti F, Cipriani S, Maggi M. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease of the aging male and its correlation with sexual dysfunctions. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:329456. DOI: 10.1155/2014/329456
55. Demir O, Akgul K, Akar Z. Association between severity of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction and metabolic syndrome. *Aging Male*. 2009 Mar;12 (1):29–34. DOI: 10.1080/13685530902777425.
56. Sener NC, Zengin K, Ozturk U, Bas O, Ercil H, Ekici M, Evliyaoğlu Y, Imamoglu MA. The impact of metabolic syndrome on the outcomes of transurethral resection of the prostate. *J Endourol*. 2015 Mar;29 (3):340–3. DOI: 10.1089/end.2014.0562
57. Tyuzikov IA, Martov AG, Grekov EA. The correlation of metabolic syndrome components and hormonal disorders in prostate diseases pathogenesis. *Experimental and Clinical Urology*. 2012;3:39–47. (In Russian).

Информация об авторах:

Филимонов Виктор Борисович, д.м.н., заведующий кафедрой урологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры урологии, онкологии и радиологии ФПК МР Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», главный врач ГБУ РО «Городская клиническая больница № 11»

Костин Андрей Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, онкологии и радиологии ФПК МР ФГАОУ 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>

Васин Роман Викторович, к.м.н., доцент кафедры урологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры урологии, онкологии и радиологии ФПК МР Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заместитель главного врача по хирургической помощи и организационной работе ГБУ РО «Городская клиническая больница № 11»

Панченко Виталий Николаевич, аспирант кафедры урологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about authors:

Victor B. Filimonov, MD, PhD, DSc, head of the department of urology and nephrology, I. Pavlov Ryazan State Medical University of The Ministry of health of the Russian Federation, professor of urology, oncology and radiology department FHC MD Medical Institute RUDN University, chief physician of Municipal Clinical Hospital № 11

Andrey A. Kostin, MD, PhD, DSc, professor, head of department of urology, oncology and radiology of FAS, FHC MD Medical Institute RUDN University; 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>

Roman V. Vasin, MD, PhD, associate professor of urology and nephrology department, I. Pavlov Ryazan State Medical University of The Ministry of health of the Russian Federation, associate professor of urology, oncology and radiology, FHC MD Medical Institute RUDN University, deputy chief physician for surgical care and organizational work, Municipal Clinical Hospital № 11

Vitaly N. Panchenko, post-graduate student of urology and Nephrology Department, FSBEU HE «I. Pavlov Ryazan state medical University» of The Ministry of health of the Russian Federation



СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ АБЛЯЦИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Л.И.Москвичева¹, Д.В.Сидоров¹, М.В.Ложкин¹, Л.О.Петров², М.В.Забелин³

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. Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10
3. ФГБУ «Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России, 123182, Российская Федерация, г. Москва, ул. Живописная, д. 46

Резюме

Целью настоящего обзора является демонстрация возможностей и целесообразности выполнения различных методов абляции у пациентов с первичными и метастатическими злокачественными новообразованиями печени на основе данных мировой медицинской литературы.

В качестве возможных вариантов местного воздействия у пациентов с нерезектабельными первичными и вторичными опухолями печени и неоперабельных больных в настоящее время разработаны и применяются различные абляционные методики, позволяющие добиться локального контроля над заболеванием и увеличить показатели продолжительности жизни данной группы пациентов. К ним относятся: радиочастотная абляция, микроволновая абляция, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия, лазерная абляция, криотерапия, химическая деструкция опухоли, необратимая электропорация, стереотаксическая лучевая терапия. Эффективность данных методов абляции зависит от размера и локализации опухолевого очага, а для термических методик — также от его расположения относительно крупных сосудов. Абляционные методики имеют максимальную эффективность (в ряде случаев аналогичную хирургическому вмешательству) при воздействии на ранние формы первичного рака или вторичные опухолевые образования печени при наличии солитарного узла максимальными размерами до 5 см либо не более 3 очагов с максимальным размером до 3 см. Эффективность локальной деструкции опухолевых образований печени большего диаметра повышается за счет проведения абляции вторым этапом после выполнения химиоэмболизации печеночной артерии либо путем сочетания различных методик локального воздействия.

Применение в медицинской практике различных современных методов абляции солидных первичных и вторичных опухолей печени позволяет расширить возможности противоопухолевого лечения данной категории больных.

Ключевые слова:

первичный рак печени, метастатическое поражение печени, радиочастотная абляция, микроволновая абляция, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия, лазерная абляция, криоабляция, химическая абляция, необратимая электропорация, стереотаксическая лучевая терапия

Оформление ссылки для цитирования статьи

Москвичева Л.И., Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Петров Л.О., Забелин М.В. Современные методы абляции злокачественных новообразований печени. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(4): 58-71. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-6

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. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 04.07.2018 г., принята к печати 10.12.2018 г.

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-6

MODERN METHODS OF ABLATION OF MALIGNANT TUMORS OF THE LIVER

L.I.Moskvicheva¹, D.V.Sidorov¹, M.V.Lozhkin¹, L.O.Petrov², M.V.Zabelin³

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. A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russian Federation
3. State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC), 46 Zhivopisnaya str., Moscow, 123182 Russian Federation

Abstract

The purpose of this review is to demonstrate the possibility of performing various methods of thermal and non-thermal ablation in patients with primary and metastatic liver tumors on the basis of data available in the world medical literature.

As conservative variants of local action in patients with non-resectable primary and secondary liver tumors and inoperable patients, various ablative techniques have been developed and used to achieve local control over the disease and increase the life expectancy of this group of patients. These include: radiofrequency ablation, microwave ablation, HIFU therapy, laser ablation, cryotherapy, chemical destruction of the tumor, irreversible electroporation, stereotactic radiation therapy.

The effectiveness of these ablation methods depends on the size and localization of the tumor focus, and for thermal techniques — also on its location relative to large vessels. Ablative techniques have the maximum efficiency (in some cases, similar to surgical intervention) when exposed to early forms of primary cancer or secondary tumor formation of the liver in the presence of a solitary node with a maximum size up to 5 cm or 3 and less foci size up to 3 cm. The effectiveness of local destruction of tumor formations of the liver of larger diameter is increased by carrying out ablation by the second stage after performing chemoembolization of the hepatic artery or by combining various techniques of local action.

The use of various modern methods of ablation of solid primary and secondary liver tumors in medical practice can expand the possibilities of antitumor treatment of this category of patients.

Keywords:

primary liver cancer, hepatocellular carcinoma, hepatic metastases, radiofrequency ablation, microwave ablation, high-intensity focused ultrasound therapy, laser ablation, cryoablation, percutaneous ethanol injection, irreversible electroporation, stereotactic body radiation therapy

For citation

Moskvicheva L.I., Sidorov D.V., Lozhkin M.V., Petrov L.O., Zabelin M.V. Modern methods of ablation of malignant tumors of the liver. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(4): 58-71. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-6

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 Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russian Federation.

E-mail: ludamed16@mail.ru

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Несмотря на значительные успехи современной онкологии, в России, как и во всем мире, у каждого 3-го онкологического больного вне зависимости от локализации первичной опухоли выявляют метастатическое поражение печени, что объясняется функциональными и анатомическими особенностями данного органа [1].

Наиболее часто вторичные опухолевые очаги в печени определяются при злокачественных опухолях желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, желчного пузыря, молочных желез и легких [2].

«Золотым стандартом» лечения пациентов с метастазами рака толстой кишки в печени остается резекция пораженного органа, при этом медиана общей выживаемости достигает 35–40 мес, а 5-летняя выживаемость составляет 30–60% [3]. Однако радикальное хирургическое лечение возможно выполнить лишь у 10–25% пациентов с данной патологией, что связано с распространенностью заболевания или состоянием пациента [4, 5].

Помимо вторичных злокачественных новообразований, не меньшее медико-социальное значение имеет первичный рак печени — одно из наиболее трудно поддающихся лечению онкологических заболеваний, что связано с его частым развитием

на фоне грубых цирротических изменений органа, значительно ограничивающих его функциональные резервы. Ежегодно выявляется более 6 тыс. заболевших первичным раком печени [2]. Наиболее частая форма данного заболевания — гепатоцеллюлярный рак (80–85% всех эпителиальных опухолей печени) [6]. Кумулятивная 5-летняя заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой на фоне цирроза вирусной этиологии составляет 10–30%. Кроме того, у четверти больных гепатитом В рак развивается на фоне отсутствия признаков цирроза [7].

Летальность больных первичным раком печени на первом году жизни с момента установления диагноза составляет 69,7% [2].

Основными методами лечения больных первичными злокачественными опухолями печени являются трансплантация и резекция печени, выполнимые лишь у 10–25% больных, а также абляционные методики, регионарная химиотерапия, таргетная терапия. Применение сорафениба у больных нерезектабельным первичным раком печени позволило добиться медианы общей выживаемости и медианы выживаемости до прогрессирования болезни, равных 7,9–10,7 мес и 2,8–5,5 мес соответственно [8].

К методам локального и регионарного воздействия, которые могут применяться в случае невозможности выполнения резекции или трансплантации печени по поводу первичного или метастатического рака, относятся различные абляционные, радиотерапевтические, интервенционные методики, позволяющие увеличить показатели продолжительности жизни данной группы пациентов [9].

Во всем мире активно используются различные методы абляции опухолевых образований печени, характеризующиеся достаточно высокой эффективностью, удовлетворительной переносимостью больными, низким числом специфических осложнений при грамотном выполнении, возможностью сочетания с другими вариантами системного или локорегионарного воздействия [10].

Данные методы основаны на воздействии различных физических и химических факторов на структуры опухоли и являются опухолеспецифическими, могут выполняться с использованием чрескожного, лапароскопического или лапаротомного доступа, а также дистанционно (рисунок).

Радиочастотная абляция

Радиочастотная абляция (РЧА) — метод локальной деструкции ткани, в основе которого лежит термическое повреждение клеток при прохождении через них высокочастотного тока (400–500 кГц), подводимого посредством электродов под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) или

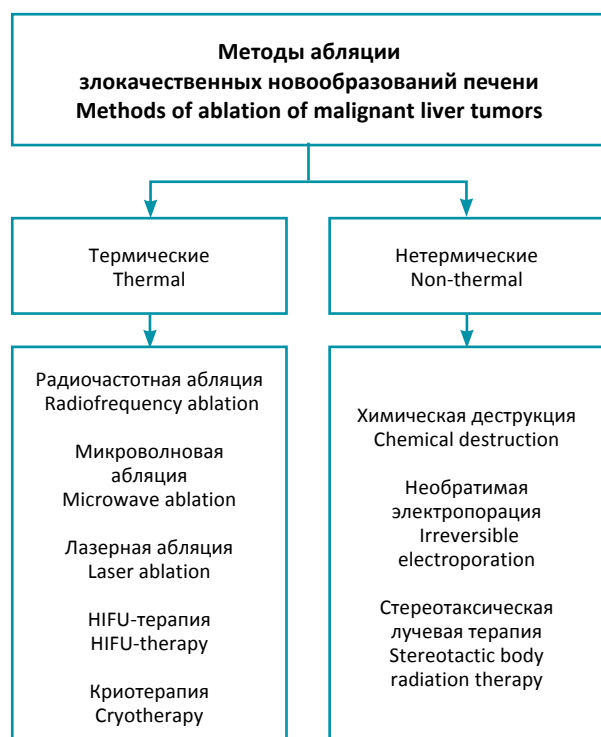


Рисунок. Методы абляции злокачественных новообразований печени.

Figure. Methods of ablation of malignant liver tumors.

компьютерной томографии (КТ). Помимо местного повреждающего действия (разогрев ткани до температуры 50–100 °С, денатурация белков), данный метод оказывает местное и системное иммуностимулирующее действие [11, 12].

РЧА злокачественных новообразований печени выполняются открытым доступом (интраоперационно), а также чрескожно и лапароскопически под контролем УЗИ, КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Достоинствами открытой РЧА являются возможность получения широкого доступа для ревизии органов брюшной полости и более удобного позиционирования электродов, а также выполнить процедуру абляции совместно с другими этапами хирургического лечения. К недостаткам процедуры лапаротомным доступом относят травматичность, высокую частоту развития осложнений (по данным разных авторов — 9,6–32% случаев), относительно высокий уровень смертности (до 2,3%), невозможность выполнения у соматически неоперабельных больных [13].

Мини-инвазивные методики выполнения РЧА получили большее распространение, так как характеризуются меньшим числом осложнений (для чрескожного доступа 0–4,7%, лапароскопического — 3,1–4,4%), низким уровнем смертности после процедуры (для чрескожного доступа 0%, лапароскопического — 0,3%), требуют более короткого срока реабилитации больных [14].

Среди осложнений РЧА отмечают образование абсцессов печени, развитие холецистита и холангита, ожогов кожи в области контакта с заземляющей площадкой, термического повреждения рядом расположенных анатомических структур с развитием перфорации полых органов и билиарных стенозов, желудочно-кишечного или внутрибрюшного кровотечения, тромбоза воротной вены, а также риск имплантационного метастазирования [15].

Частота развития местного рецидива в зоне проведения РЧА определяется размерами опухолевого образования и составляет 6,6–66,7% за 12–49 мес наблюдения [16–18]. Показано, что при удобном для оператора расположении опухоли и ее полной четкой визуализации возможно эффективное лечение образований размером до 5 см, при этом частота развития местных рецидивов после РЧА опухолевых образований размерами до 3 см и от 3 до 5 см составляет 3–5,6% и 4–19,5% соответственно. Однако при локальном лечении опухолей диаметром свыше 5 см частота развития локального рецидива возрастает до 27–45% [17, 18].

По данным литературы, наилучшие результаты данного вида лечения достигаются при наличии солитарного опухолевого образования в печени мак-

симальным размером до 5 см либо 3 и менее опухолевых образований диаметром до 3 см. В данных случаях 3- и 5-летняя общая выживаемость больных гепатоцеллюлярным раком на фоне цирроза печени класса А по Child-Turcotte-Pugh после проведения РЧА составляет 60–78% и 50–64% соответственно [19].

По данным Т. Ruers и соавт., данную процедуру возможно проводить и у пациентов с печеночными метастазами колоректального рака числом до 6 и размерами до 6 см, при этом 3- и 5-летняя общая выживаемость составляет 28–46% и 25–46% соответственно [20].

Добавление РЧА к системной химиотерапии позволяет достоверно ($p = 0,01$) увеличить 5-летнюю продолжительность жизни с 30,3% до 43,1% в группе больных с нерезектабельными метастазами рака толстой кишки в печени [21].

В 2013 г. Y.S. Kim и соавт. опубликовали результаты применения перкутанной РЧА в качестве первой линии терапии у 1305 больных гепатоцеллюлярным раком в случаях наличия солитарного опухолевого очага размером до 5 см или мультифокальной опухоли в количестве очагов до 3 и максимальным размером до 3 см. Средний размер опухолей печени составил 2,2 см. Период наблюдения варьировал от 0,4 до 146,6 мес (медиана 33,4 мес). Рецидивы наблюдались у 60,9% пациентов в количестве 1–17 эпизодов. Медиана выживаемости составила 75 мес, а 10-летняя общая выживаемость достигла 32,3% [22].

Ряд авторов указывают на эффективность выполнения РЧА у больных гепатоцеллюлярным раком печени в качестве промежуточного этапа лечения в период ожидания ими пересадки органа [23, 24].

Микроволновая абляция

Микроволновая абляция (МВА) — аналогичный РЧА метод локальной абляции, отличающийся лишь частотной характеристикой генерируемых электромагнитных волн (915 МГц или 2450 МГц). Во время МВА происходит значительное повышение температуры в целевом очаге (до 60–110 °С), что вызывает денатурацию белковых структур, испарение и карбонизацию тканей [25].

По данным многих авторов, МВА имеет ряд преимуществ перед РЧА: достижение более высокого температурного уровня в обрабатываемом очаге, равномерное распределение тепла, возможность использования нескольких электродов и коагуляции большего объема ткани, отсутствие зависимости от токопроводящих характеристик ткани, низкая восприимчивость к явлению теплоотведения, минимальное число болевых ощущений у пациента за счет меньшего времени проведения процедуры при максимальной рабочей мощности воздействия,

невозможность возникновения ожогов кожи в области нейтральных электродов в связи с отсутствием последних [26].

Методика отличается относительной простотой выполнения (технический успех достигается у 88–98% пациентов) и низкими показателями осложнений даже в случае поддиафрагмального расположения очагов и локализации опухолей в непосредственной близости к стенке желчного пузыря [27, 28].

МВА может быть выполнена открытым (лапаротомным) доступом, лапароскопически и чрескожно. Частота специфических осложнений МВА (интраабдоминальный болевой синдром, тошнота, лихорадка, рост печеночных ферментов, абсцессы печени, асцит, реактивный плевральный выпот, термическое повреждение рядом расположенных анатомических структур, желудочно-кишечное и внутрибрюшное кровотечения, имплантационное метастазирование) составляет 4–23,4%. Тридцатидневная смертность после процедуры не превышает 0,5% [29].

Основными кандидатами для выполнения МВА являются пациенты с наличием солитарного опухолевого очага в печени в случае его нерезектабельности, а также больные с множественными (количество очагов до 6) очаговыми образованиями в печени, расположенными на расстоянии менее 1 см от крупных сосудов. По данным литературы, 3- и 5-летняя выживаемость больных гепатоцеллюлярным раком на фоне цирроза печени класса А по Child-Turcotte-Pugh, представленным солитарным очаговым образованием с максимальным размером до 5 см и 3 и менее очагами диаметром не более 3 см, после проведения МВА составляет 72–73% и 51–57% соответственно; а 3- и 5-летняя общая выживаемость пациентов с печеночными метастазами колоректального рака числом до 6 и размерами до 6 см после выполнения данного вида абляции составляет 46–51% и 17–32% соответственно [27, 32].

На сегодняшний день существует одно рандомизированное исследование эффективности МВА по сравнению с резекцией печени у 30 больных с множественными (от 2 до 9) метастазами колоректального рака в печень размерами 11–70 мм. Отдаленные результаты в обеих группах достоверно не отличались: медиана выживаемости составила 27 мес после МВА и 25 мес после резекции печени ($p = 0,83$) [30].

По данным литературы, частота развития местного рецидива после МВА очаговых злокачественных новообразований печени составляет 2,7–45,7% [31–34]. Медиана общей выживаемости пациентов с печеночными метастазами колоректального рака после проведения МВА достигает 36,3 мес, больных гепатоцеллюлярным раком — 38,3 мес [33,

34]. Показатели 3-летней общей и безрецидивной выживаемости больных первичным раком печени составляют 60% и 27% соответственно [32, 33]. Проведение абляции в комбинации с трансартериальной химиоэмболизацией (ТАХЭ) позволяет достигать медианы выживаемости больных первичным раком печени в 42,6 мес [35].

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия (HIFU-терапия, ультразвуковая абляция) — метод неинвазивной абляции опухолей, использующий в качестве повреждающего фактора фокусированные механические волны с частотой выше 20 кГц, основными биологическими эффектами которого являются термическая деструкция тканей в зоне фокуса, явления акустической кавитации, прямое повреждение мелких сосудистых структур, развитие иммунной реакции организма на продукты клеточного распада [36].

HIFU-терапию проводят под контролем УЗИ или МРТ в качестве самостоятельного метода лечения либо в сочетании с другими компонентами терапии [37].

При отражении, преломлении и рассеивании УЗ-лучей на границе сред с различным акустическим сопротивлением и скоростью проведения ультразвука (мягкие ткани/костные структуры) отмечено снижение энергии воздействия в точке фокуса и, следовательно, эффективности абляции. Высокий коэффициент поглощения механических волн костной тканью и развитие «эффекта пограничных поверхностей» вызывает непрямой нагрев кожи, чем объясняется высокий процент развития кожных ожогов [38].

Среди осложнений HIFU-терапии у больных с первичным и метастатическим поражением печени наиболее часто отмечают развитие умеренной и интенсивной боли, парестезии в зоне воздействия, ожогов кожи 1–3-й степени, отека мягких тканей в области акустического окна, умеренного подъема уровня печеночных ферментов (27–84% случаев); реже — склероза подкожной жировой клетчатки и пигментации кожи, печеночных абсцессов, острого холецистита, желчной гипертензии, механической желтухи, реактивного перикардального и правостороннего плеврального выпота, повреждений позвоночного столба, лихорадки, наджелудочковой тахикардии, подъема уровня артериального давления (1–14%) [39].

По данным ряда авторов, проведение HIFU-терапии злокачественных опухолевых образований печени размерами 0,9–14 см, отмечающих развитие локального болевого синдрома в правой подреберной области, позволяет добиться контроля над дан-

ным осложнением у 84,8% пациентов, клинической картины полной абляции очага (отсутствие накопления контрастного вещества в области воздействия по данным КТ или МРТ с контрастированием) — в 69,2–88,8% случаев, показателей больничной летальности — до 2%, 5-летней общей выживаемости — до 31,8% [40, 41].

В настоящее время показано, что наилучшие результаты лечения достигаются при локальном ультразвуковом лечении опухолей максимальным размером до 3 см: инструментальные признаки полной абляции опухоли определяются в 93,3% случаев, показатели 1-, 2- и 3-летней общей выживаемости больных первичным раком печени после проведения HIFU-терапии достигают 97,4%, 88,2% и 81,2% соответственно, 1- и 3-летней безрецидивной выживаемости — 63,6% и 25,9% [42].

Для лечения крупных (более 4 см) опухолевых образований печени используется сочетание HIFU-терапии с ТАХЭ печени, выполнение которой позволяет уменьшить интенсивность кровотока в опухоли и ограничить эффект теплоотведения при проведении абляции. По данным рандомизированного исследования F.Wu и соавт., наблюдавших 50 больных гепатоцеллюлярным раком IVA стадии размерами 4–14 см, среднее уменьшение размера опухоли в процентах от первоначального объема при контрольных обследованиях через 1, 3, 6, 12 мес после лечения в группе комбинированного лечения (HIFU + ТАХЭ) составило 28,6%, 35,0%, 50,0%, 50,0%, в группе изолированной ТАХЭ — 4,8%, 7,7%, 10,0%, 0% соответственно ($p < 0,01$). Медиана выживаемости больных группы комбинированного лечения составила 11,3 мес, группы ТАХЭ — 4,0 мес ($p = 0,004$). Общая 1-летняя выживаемость пациентов после комбинированного лечения и изолированного интервенционного вмешательства составила 42,9% и 0% соответственно ($p < 0,01$) [43].

Лазерная абляция

Лазерная абляция (интерстициальная лазериндуцированная термотерапия) — метод локальной термической деструкции тканей, при котором происходит подведение высокой энергии в необходимую зону с использованием стекловолнового лазера. Известно, что наибольшей проникающей способностью обладает свет ближнего инфракрасного спектра, поэтому для абляции применяют низкоэнергетичный Nd: YAG лазер (твердотельный лазер, в качестве активной среды которого используется алюмо-иттриевый гранат, легированный ионами неодима) с длиной волны 1064 нм либо диодный лазер с длиной волны 800–980 нм. В результате поглощения света и трансформации электромагнит-

ной энергии светового пучка в тепловую возникает разогрев ткани до уровня более 120°C с развитием коагуляционного некроза [44].

Для лечения злокачественных новообразований печени лазерная абляция может осуществляться чрескожно, открытым доступом и лапароскопически. Во время процедуры лазерное излучение передается на установленные в целевой зоне оптические волокна (световоды) под контролем УЗИ в режиме реального времени. Данный метод абляции отличается относительной дешевизной, достаточно прост в исполнении, может быть проведен у больных с кардиостимуляторами. Результат воздействия не определяется импедансом тканей. Длительность процедуры составляет 6–24 мин в зависимости от размера опухоли и числа используемых световодов (от 1 до 4). Для установки оптических волокон используют тонкие атравматичные иглы калибра 17–21 G, позволяющие снизить риск развития осложнений при проведении процедуры в анатомически сложных зонах [45, 46].

Главным недостатком технологии данного вида абляции является малая глубина пенетрации лазерной энергии в ткани и ее неспособность проникать через обезвоженные и обугленные структуры, в результате чего максимальная зона абляции, создаваемая одним световодом, не превышает 1–2 см в диаметре. Использование в современных аппаратах дополнительных катетеров и интегрированного насоса для подачи охлаждающей жидкости к очагу деструкции позволяет повышать выходную мощность лазерного излучения (с 5–7 Вт до 50 Вт), предотвращает обугливание ткани в области кончика световода и позволяет разрушать опухолевые очаги размером до 8 см [47].

По данным литературы, технический успех лазерной абляции достигается в 99% случаев, летальность составляет 0,8%, осложнения (повышение уровня печеночных ферментов и билирубина) развиваются у 0,1–3,5% больных. Частота развития местного рецидива после процедуры составляет 5,2–10% при 6-месячном наблюдении. Случаев развития имплантационных метастазов после лазерной абляции не отмечено [48].

Как и для других методов термической абляции, наилучшие результаты воздействия достигаются при лечении первичных и вторичных опухолевых образований печени размерами до 5 см. По результатам биопсии полная абляция одиночного опухолевого образования печени максимальным размером до 5 см или 3 и менее очагов диаметром до 3 см достигается в 81,1–97% случаев [49].

Медиана выживаемости пациентов с колоректальными метастазами в печени достигает 54 мес, а 5-летняя общая выживаемость составляет 10–37% [50].

По данным G.G. Di Costanzo и соавт., 1-, 3-, 5-летняя выживаемость больных первичным раком печени на фоне цирроза класса А по Child-Turcotte-Pugh после проведения лазерной абляции солитарного опухолевого образования до 5 см диаметром или 3 и менее узлов размерами до 3 см составляет 94% и 80%, 41%, медиана выживаемости — 3,5 года [51].

Криоабляция

Криоабляция — это метод локальной термической деструкции ткани, в основе которого лежит процесс местного замораживания ткани аппликатором с циркулирующим аргонном или жидким азотом с последующим ее оттаиванием самопроизвольно или с помощью подачи гелия, вызывающий внутри- и внецеллюлярную кристаллизацию воды, сопровождающуюся механическим повреждением клетки.

Криоабляция нерезектабельных опухолевых образований печени может быть выполнена чрескожно, во время лапаротомии или лапароскопии, для навигации применимы УЗИ, КТ, МРТ, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Как и для других методов локальной деструкции, возможно сочетание процедуры с резекцией печени или симультанной операцией на первичном очаге.

По данным литературы, осложнения криоабляции опухолей печени развиваются в 5,8–66%. Среди них описано развитие желчных свищей, абсцессов печени, внутрибрюшного кровотечения, реактивного плеврального выпота, гемоторакса, миоглобинурии, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, коагулопатии, тяжелой тромбоцитопении, тромбоэмболии легочной артерии, острого повреждения почек [52].

По данным D.I. Glazer и соавт., при криодеструкции опухолей печени размером менее 4 см общая частота нежелательных явлений достигает 31,3%. Частота осложнений процедуры 3–5 степени по классификации Clavien–Dindo ниже после лечения злокачественных новообразований печени диаметром менее 4 см (8,7% против 19,5% для опухолей размером 4 см и более, $p = 0,04$). Достоверных различий в частоте развития нежелательных явлений после процедур по поводу метастазов (33,7%) и первичных опухолей печени (34,8%) не выявлено ($p = 0,88$).

Отмечено, что в случае осуществления криодеструкции под контролем МРТ частота осложнений ниже (22,0%), чем при использовании в качестве навигации КТ (42,9%) или ПЭТ-КТ (40,0%) ($p = 0,004$) [53].

Смертность после криоабляции опухолевых образований печени составляет 0,4–1,5%, основными причинами которой являются кришок, острая печеночная и почечная недостаточность. Кришок —

системное осложнение криодеструкции, связанное с быстрым разрушением клеточных мембран, относительным отсутствием денатурации белка после замораживания, быстрым поступлением интактных клеточных элементов в кровоток, образованием значительного числа системных медиаторов воспаления, способным привести к диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии и полисистемной органной недостаточности [54].

По данным литературы, технической успех процедуры описывают в 51–100% случаев. Клиническая картина полной абляции опухоли достигается у 93,4% больных при опухолях размером менее 4 см и у 60% пациентов — при деструкции более крупных очагов ($p < 0,0001$) [53].

В 2010 г. В.Wu и соавторы продемонстрировали безопасность и эффективность чрескожной криоабляции под навигацией МРТ у 32 больных гепатоцеллюлярным раком сложной локализации (купол диафрагмы, область глиссоновых и кавальных ворот, зоны за желчным пузырем). Общее количество обработанных опухолей составило 36, диаметр их варьировал от 2,5 до 10,0 см (в среднем $4,7 \pm 1,8$ см). Каждая процедура криоабляции включала два цикла замораживания-оттаивания и была успешно выполнена у всех больных. Развития осложнений 3–5 степени по классификации Clavien–Dindo не отмечено. Показатели 6-месячной и 1-летней общей выживаемости больных составили 96,8% и 90,6% соответственно. По данным МРТ с контрастированием через 3 мес после выполнения криоабляции в 31,3% случаев определялась картина деструкции 100% объема опухоли, в 56,3% — более 80% объема очага, в 9,4% — 50–79% объема опухоли, в 3,1% — прогрессирование заболевания в виде появления нового опухолевого образования в печени [55].

Кумулятивная частота развития локального рецидива первичных и вторичных злокачественных новообразований печени после криоабляции составляет 24,2%. Достоверно чаще его наблюдают после лечения опухоли максимальными размерами 4 см или больше (63,3%) по сравнению с опухолевыми образованиями диаметром до 4 см (18,0%) ($p < 0,0001$) [53, 56].

По данным ряда авторов, частота развития местного рецидива после криодеструкции метастатических опухолей печени достигает 23,0% (для метастазов колоректального рака — 24,6%) за период наблюдения в 29 мес. Среднее время до локального прогрессирования опухоли составляет 9,5 мес для колоректальных метастазов и 7,9 мес для неколоректальных. Медиана выживаемости больных достигает 29 мес. Общая 5-летняя выживаемость составляет 5–44% [57–59].

При лечении больных первичным раком печени частота развития местного рецидива достигает 24,5% (для гепатоцеллюлярного рака — 25%) за период наблюдения в 29 мес. Среднее время до локального прогрессирования опухоли составляет 9,5–11,9 мес. Медиана общей выживаемости больных достигает 77,9 мес. Общая 5-летняя выживаемость колеблется от 13 до 60,3% [55, 56].

По данным Xu Ke-Cheng и соавт., проведение криоабляции вторым этапом лечения после ТАХЭ у больных первичным раком печени позволяет снизить частоту развития местного рецидива заболевания до 11% при среднем периоде наблюдения, составившем 42 ± 17 мес, по сравнению с 23% в группе пациентов, подвергшихся только локальному лечению ($p = 0,001$). При этом отсутствует достоверная разница в частоте развития осложнений комбинированного локорегионарного и локального лечения — 21% и 26% соответственно ($p = 0,06$). Общая 5-летняя выживаемость больных группы комбинированного лечения составила 39% и была достоверно выше, чем у пациентов группы изолированной криоабляции (23%) ($p = 0,001$) [60].

Химическая абляция

В качестве локальной терапии нерезектабельных опухолевых образований печени может быть использована химическая абляция — чрескожное введение в ткань опухоли этилового спирта под ультразвуковым или рентгенологическим контролем (percutaneous ethanol injection (PEI)). Данную процедуру проводят под наркозом. Стерильный 96% раствор этанола в объеме, зависящем от размеров опухоли и запланированного количества сеансов, чрескожно непрерывно вводят в опухоль с помощью тонкой иглы, начиная с самой глубокой части очага, подтягивая иглу до тех пор, пока плотность опухоли по данным визуализационных методов контроля не станет однородной. Этанол проникает в ткань опухоли и вызывает дегидратацию клеток и денатурацию белков, что приводит к развитию микрососудистого тромбоза, опухолевой ишемии и, в конечном счете, некроза ткани [61–64].

Преимуществами химической абляции являются ее относительная безопасность, простота выполнения и низкая стоимость по сравнению с другими методами локального воздействия [65].

Данный метод может применяться в тех случаях, когда выполнение термических методов абляции опухолевого очага невозможно или сопряжено с высоким риском развития осложнений: расположение на расстоянии менее 1 см от желчных протоков, стенки желудка или кишки, почки, среди крупных сосудов печени, а также при подкапсульном распо-

ложении или экстраорганным росте опухоли [63, 66].

Однако данная методика ограничивается размерами опухолевых очагов и зачастую требует выполнения множества сеансов (12 и более) по причине снижения диффузионной способности препарата за счет наличия внутриопухолевых соединительнотканых перегородок [67].

Выполнение химической абляции, как и всех мининвазивных методов локального воздействия, может сопровождаться развитием различных нежелательных явлений. По данным A. Dettmer и соавт., развитие осложнений химической абляции гепатоцеллюлярного рака отмечено в 25,7% случаев, среди которых 16,8% авторы отнесли к легким (асцит, плевральный выпот, отек голени), 8,9% — тяжелым (сегментарный инфаркт и очаговый некроз печени, абсцесс печени, тромбоэмболия легочной артерии, внутривенное и внутрибрюшное кровотечение, тромбоз воротной и верхней брыжеечной вены, панкреатит, холецистит, холангит) [68]. Частота развития имплантационных метастазов после данного вида абляции достигает 2% [69].

Эффективность химической абляции метастазов колоректального рака в печени остается неясной в связи с их частой скirrosной структурой, в результате чего препарат имеет тенденцию к распространению в окружающей более «мягкой» паренхиме печени. Гепатоцеллюлярный рак печени же в основном развивается на фоне цирротически измененной паренхимы, что позволяет получить лучший местный эффект химической абляции [70].

Метод химической абляции в основном может быть использован для местного лечения нерезектабельного гепатоцеллюлярного рака размерами до 3 см. Признаки полной абляции по данным КТ или МРТ с контрастированием в данной ситуации наблюдаются в 80–100% случаев, частота местных рецидивов за двухлетний период наблюдения составляет 11–45%, общая 1-, 3-, 5-летняя выживаемость больных достигает 98%, 81,6%, 60,3% соответственно [71].

Рядом авторов отмечено повышение эффективности локальной терапии гепатоцеллюлярного рака при сочетании двух вариантов абляции — химической и радиочастотной, что связано с увеличением объема коагуляционного некроза за счет уменьшения эффекта теплоотведения кровеносных сосудов под действием этанола. По данным Y.J. Zhang, у пациентов с первичным опухолевым поражением печени размерами 3,1–5,0 см показатели 5-летней общей выживаемости после проведения сочетанной абляции (РЧА + этанол) составили 49,3%, после проведения только РЧА — 35,9% ($p = 0,04$). Развитие местного рецидива в группе сочетанной абля-

ции было отмечено в 6,7% случаев, в группе РЧА — у 20,9% больных ($p = 0,012$) [72].

Также продемонстрированы возможность и целесообразность проведения химической абляции у больных, ожидающих выполнения трансплантации печени [73].

Необратимая электропорация

Необратимая электропорация (irreversible electroporation, IRE) — методика нетермической локальной деструкции злокачественных новообразований, в основе которой лежит процесс дестабилизации электрического потенциала клеточной мембраны под действием высокоинтенсивных (1000–3000 В/см) электрических импульсов длительностью 20–100 мс, что ведет к необратимому повышению ее проницаемости (образованию микропор) для ионов и макромолекул. Гибель клетки происходит в результате осмотического «шока» и запуска механизмов апоптоза [74]. Данные явления развиваются только в структуре липидного бислоя клетки и не характерны для тканей, богатых коллагеновыми и эластиновыми фиброзными элементами, что в сочетании с наличием четкой и легко контролируемой зоны воздействия делает методику необратимой электропорации наиболее безопасной и деликатной [75].

В настоящее время IRE проводят с использованием лечебной системы, состоящей из генератора электрических импульсов, монополярных зондов (в зависимости от размера целевой области может использоваться от 2 до 6) и аппарата для синхронизации работы системы с сердечной деятельностью пациента (применяется для профилактики нарушений ритма сердца во время процедуры) [76]. Процедуру больным проводят под наркозом, с использованием глубокой миорелаксации. Специфическими противопоказаниями для IRE являются: наличие кардиостимулятора, нарушения ритма сердца, наличие в организме металлических конструкций.

Многими авторами достоверно установлена безопасность проведения необратимой электропорации опухолевых новообразований печени для структур глассоновой триады, находящихся как в толще опухоли, так и в непосредственном контакте с ней. Патологические изменения кровеносных сосудов после процедуры IRE отмечаются в 3–9,9% случаев (стеноз и тромбоз), желчных протоков — до 14,5% (стеноз и дилатация) [77, 78].

Частота развития осложнений необратимой электропорации опухолевых образований печени, по данным разных авторов, составляет 8–29%. Среди них описывают боль в животе, абсцессы и гематомы печени, тромбоз воротной вены, внутри-

брюшинное и внутриплевральное кровотечение, пневмоторакс, реактивный плевральный выпот, асцит, лейкоцитоз, холангит, нарушение проходимости билиарного стента, транзиторную почечную и печеночную недостаточность, инфаркт миокарда, нарушение ритма сердца [79, 80].

По данным литературы, технический успех IRE у больных злокачественными новообразованиями печени размерами 1,0–6,1 см достигается в 83–100% случаев, полный ответ опухоли по данным КТ или МРТ с контрастированием — в 72–100% случаев, патоморфологический — в 83%, частота развития местного рецидива заболевания после IRE за 6-месячный период наблюдения находится в диапазоне от 13,6–25%. Медиана выживаемости пациентов с вторичными опухолями печени составляет 19,9 мес, больных первичным раком — 26,8 мес. Годичная безрецидивная выживаемость больных с первичными и вторичными опухолями печени составляет 59,5–74,8%. Все авторы отмечают отсутствие связанных с лечением смертей больных [81–83].

Стереотаксическая лучевая терапия

Стереотаксическая лучевая терапия (Stereotactic body radiotherapy, SBRT) — дистанционная лучевая терапия, проводимая под стереотаксической навигацией, при которой к опухолевому очагу подводится высокая доза ионизирующего излучения за малое количество фракций. Под действием ионизирующего излучения в клетках опухоли развиваются радиационно-химические реакции, приводящие к нарушению внутриклеточных метаболических процессов и ее гибели.

SBRT применяют у больных нерезектабельными первичными или вторичными злокачественными опухолевыми образованиями печени (размеры очагов — до 6 см, количество — до 5 включительно) в случае невозможности выполнения других вариантов локального воздействия (наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии, высокий риск развития осложнений проведения наркоза и выполнения миниинвазивных доступов, отсутствие акустического «окна» для осуществления ультразвуковой абляции). Дозы облучения составляют 22–75 Гр за 1–6 фракций [84].

Среди осложнений данного вида лучевого лечения опухолевых очагов печени отмечают развитие общих лучевых реакций: усталость, головная боль, головокружение, снижение или извращение аппетита, сухость во рту или гиперсаливация, тошнота, рвота, диарея, снижение числа нейтрофилов, лейкоцитов, тромбоцитов. Также возможны местные лучевые повреждения: боли в животе, повышение уровня печеночных ферментов, билирубина сы-

воротки крови, гипоальбуминемия, печеночная энцефалопатия, асцит, желудочно-кишечная токсичность, дерматит, дилатация внутрипеченочных желчных протоков, желудочно-кишечное кровотечение, лучевой пневмонит, радиоиндуцированная болезнь печени. Показано, что нежелательные явления 3 и более степени отмечены у больных первичным раком печени на фоне цирроза класса В по Child–Turcotte–Pugh чаще, чем у пациентов с циррозом печени класса А ($p = 0,0127$) [85–87].

Проведение стереотаксической лучевой терапии первичного рака печени позволяет достичь 3-летней общей выживаемости в диапазоне от 53 до 74,4%, а 3-летней выживаемости без локального прогрессирования — 58–92% [88].

По результатам Tae Hyun Kim и соавт., полный ответ опухоли по данным инструментального обследования после проведения SBRT у больных гепатоцеллюлярным раком наблюдается в 93% случаев. Показатели 3-летней общей и безрецидивной выживаемости, а также 3-летней выживаемости без локального прогрессирования данных больных были достоверно выше по сравнению с пациентами, у которых полный ответ опухоли на лечение получен не был (81,1% против 0%, $p < 0,001$; 28,3% против 0%, $p = 0,046$; 95,5% против 0%, $p < 0,001$ соответственно) [89].

Проведение стереотаксической лучевой терапии вторичных злокачественных новообразований печени позволяет достигать 3-летнего локального контроля заболевания в диапазоне 66–81%. Медиана выживаемости больных с печеночными метастазами колоректального рака составляет 27–43 мес, а 3-летняя общая выживаемость — 48–65% [90].

В 2018 г. А. Mahadevan и соавт. провели ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения стереотаксической лучевой терапии у 427 пациентов с 568 метастазами в печени опухолей различных органов. SBRT была проведена на 381 очаг, средний объем опухоли составил 40 см³, средняя суммарная очаговая доза излучения — 45 Гр (12–60 Гр) за 3 фракции.

Медиана общей выживаемости больных составила 22 мес и была достоверно выше у пациентов с печеночными метастазами опухоли толстой кишки (27 мес), молочной железы (21 мес) и женских половых органов (25 мес) по сравнению с аналогичным показателем у больных с вторичными очагами рака легкого (10 мес) и поджелудочной железы (6 мес) ($p < 0,0001$). Годичная общая выживаемость больных с вторичными опухолевыми очагами колоректального рака, молочной железы, органов женской половой системы, легкого и поджелудочной

железы составила 76,4%, 66,4%, 81,3%, 50% и 18% соответственно. Общая выживаемость пациентов с метастазами в печени объемом до 40 см³ достигла 25 мес против 15 мес у пациентов с очагами объемом 40 см³ и более ($p = 0,0014$). Медиана продолжительности локального контроля составила 51 мес, при этом у больных с опухолями объемом до 40 см³ данный показатель составил 52 мес, что достоверно выше, чем у пациентов с печеночными метастазами объемом 40 см³ и более (39 мес, $p < 0,0001$) [91].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время 75–90% больных злокачественными новообразованиями печени по какой-либо причине не могут быть прооперированы, а результаты системной и поддерживающей терапии данных пациентов являются неудовлетворительными. Для локальной деструкции метастатических и первичных опухолей печени у неоперабельных пациентов разработаны и применяются различные методы абляции, позволяющие увеличить продолжительность жизни пациентов.

Анализ мировой литературы показывает, что эффективность всех методов локального воздействия зависит от размера и локализации опухолевого очага. Абляционные методики имеют максимальную эффективность (в ряде случаев аналогичную хирургическому вмешательству) при воздействии на ранние формы первичного рака или вторичные опухолевые образования печени в случае наличия солитарного узла максимальными размерами до 5 см либо 3 и менее очагов размерами до 3 см. Эффективность локальной деструкции опухолевых образований печени большего диаметра повышается за счет проведения абляции вторым этапом после выполнения химиоэмболизации печеночной артерии либо путем сочетания различных методик локального воздействия.

Частота развития осложнений абляционных методов воздействия у пациентов со злокачественными новообразованиями печени находится в диапазоне от 4,0 до 35%. Тридцатидневная смертность больных после проведения локальной деструкции различными методами составляет 0–2,3%.

Применение в медицинской практике различных современных методов абляции солидных первичных и вторичных опухолей печени позволяет расширить возможности лечения онкологических больных и демонстрирует значительное улучшение отдаленных результатов противоопухолевого лечения.

Список литературы/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017, 250 с./Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2017, p. 250 (In Russian).
2. 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, 236 с./The state of cancer care in Russia in 2017. Edited by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2018, p. 236 (In Russian).
3. Лунев С.В., Сельчук В.Ю., Чистяков С.С. Современные подходы к хирургическому лечению опухолей печени. Русский медицинский журнал. 2011;2:44–47./Lunev SV, Selchuk VYu, Chistyakov SS. Modern approaches to surgical treatment of liver tumors. Russian Medical Journal. 2011;2:44–47. (In Russian).
4. Hackl C, Neumann P, Gerken M, Loss M, Klinkhammer-Schalke M, Schlitt HJ. Treatment of colorectal liver metastases in Germany: A ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. BMC Cancer. 2014 Nov 4;14:810. DOI: 10.1186/1471-2407-14-810
5. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Ducreux M, Lévi F, Paule B, et al. Tumor Marker Evolution: Comparison with Imaging for Assessment of Response to Chemotherapy in Patients with Colorectal Liver Metastases. Ann Surg Oncol. 2010 Apr;17 (4):1010–23. DOI: 10.1245/s10434-009-0887-5.
6. Вишневский В.А., Ефанов М.Г., Икрамов Р.З., Чжао А.В. Опухоли печени: диагностика и хирургическое лечение. Доказательная гастроэнтерология. 2013;2:38–47./Vishnevsky VA, Efanov MG, Ikramov RZ, Zhao AV. Hepatic tumours: diagnostics and surgical treatment. Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology (Dokazatel'naya gastroenterologiya). 2013;2:38–47. (In Russian).
7. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. Gastroenterology. 2004 Nov;127 (5 Suppl 1): S35–50.
8. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008 Jul 24;359 (4):378–90. DOI: 10.1056/NEJMoa0708857
9. Labib PL, Davidson BR, Sharma RA, Pereira SP. Locoregional therapies in cholangiocarcinoma. Hepat Oncol. 2017 Oct;4 (4):99–109. DOI: 10.2217/hep-2017-0014
10. Hansen PD, Cassera MA, Wolf RF. Ablative technologies for hepatocellular, cholangiocarcinoma, and metastatic colorectal cancer of the liver. Surg Oncol Clin N Am. 2015 Jan;24 (1):97–119. DOI: 10.1016/j.soc.2014.09.003.
11. Knavel EM, Brace CL. Tumor ablation: common modalities and general practices. Tech Vasc Interv Radiol. 2013 Dec;16 (4):192–200. DOI: 10.1053/j.tvir.2013.08.002.
12. Napoletano C, Taurino F, Biffoni M, De Majo A, Coscarella G, Bellati F, et al. RFA strongly modulates the immune system and anti-tumor immune responses in metastatic liver patients. Int J Oncol. 2008 Feb;32 (2):481–90.
13. Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? J Gastrointest Surg. 2009 Mar;13 (3):486–91. DOI: 10.1007/s11605-008-0727-0.
14. Agcaoglu O, Aliyev S, Karabulut K, El-Gazzaz G, Aucejo F, Pelley R, et al. Complementary use of resection and radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases: an analysis of 395 patients. World J Surg. 2013 Jun;37 (6):1333–9. DOI: 10.1007/s00268-013-1981-1
15. Razafindratsira T, Isamber M, Evrard S. Complications of intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases. HPB. 2011;13:15–23. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2010.00243.x>
16. Berber E, Siperstein A. Local recurrence after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors: an analysis of 1032 tumors. Ann Surg Oncol. 2008 Oct;15 (10):2757–64. DOI: 10.1245/s10434-008-0043-7
17. Nielsen K, van Tilborg AA, Meijerink MR, Macintosh MO, Zonderhuis BM, de Lange ES, et al. Incidence and treatment of local site recurrences following RFA of colorectal liver metastases. World J Surg. 2013 Jun;37 (6):1340–7. DOI: 10.1007/s00268-013-1997-6.
18. Van Tilborg AA, Meijerink MR, Sietses C, Van Waesberghe JH, Mackintosh MO, Meijer S, et al. Long term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention. Br J Radiol. 2011 Jun;84 (1002):556–65. DOI: 10.1259/bjr/78268814.
19. Kim KH, Yoon YS, Yu CS, Kim TW, Kim HJ, Kim PN, et al. Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. J Korean Surg Soc. 2011 Jul;81 (1):25–34. DOI: 10.4174/jkss.2011.81.1.25
20. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, Pierie JP, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). Ann Oncol. 2012 Oct;23 (10):2619–26. DOI: 10.1093/annonc/mds053
21. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, Pierie JE, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. J Natl Cancer Inst. 2017 Sep 1;109 (9). DOI: 10.1093/jnci/djx015.
22. Kim YS, Lim HK, Rhim H, Lee MW, Choi D, Lee WJ, et al. Ten-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors. J Hepatol. 2013 Jan;58 (1):89–97. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.020
23. Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, Fassati LR, Piscaglia F, Agnes S, et al. Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. Liver Transpl. 2005 Sep;11 (9):1117–26. DOI: 10.1002/lt.20469
24. Brillet PY, Paradis V, Brancatelli G, Rangheard AS, Consigny Y, Plessier A, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a prospective study with histopathologic comparison. AJR Am J Roentgenol.

- 2006 May;186 (5 Suppl): S296–305. DOI: 10.2214/AJR.04.1927
25. Sun Y, Cheng Z, Dong L, Zhang G, Wang Y, Liang P. Comparison of temperature curve and ablation zone between 915- and 2450-MHz cooled-shaft microwave antenna: results in ex vivo porcine livers. *Eur J Radiol.* 2012 Mar;81 (3):553–7. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.02.013.
26. Shady W, Petre EN, Do KG, Gonen M, Yarmohammadi H, Brown KT, et al. Percutaneous Microwave versus Radiofrequency Ablation of Colorectal Liver Metastases: Ablation with Clear Margins (A0) Provides the Best Local Tumor Control. *J Vasc Interv Radiol.* 2018 Feb;29 (2):268–275.e1. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.08.021.
27. Song P, Sheng L, Sun Y, An Y, Guo Y, Zhang Y. The clinical utility and outcomes of microwave ablation for colorectal cancer liver metastases. *Oncotarget.* 2017 Feb 9;8 (31):51792–51799. DOI: 10.18632/oncotarget.15244.
28. Zhou F, Yu X, Liang P, Han Z, Cheng Z, Yu J, et al. Does primary tumor location impact the prognosis of colorectal liver metastases patients after microwave ablation? — Lessons from 10 years' experience. *Oncotarget.* 2017 Jun 28;8 (59):100791–100800. DOI: 10.18632/oncotarget.18764.
29. Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, Zanusi G, Noto A, Goletti O, et al. Complications of microwave ablation for liver tumors: results of a multicenter study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012 Aug;35 (4):868–74. DOI: 10.1007/s00270-011-0241-8
30. Shibata T, Niinobu T, Ogata N, Takami M. Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer.* 2000 Jul 15;89 (2):276–84.
31. Alexander ES, Wolf FJ, Machan JT, Charpentier KP, Beland MD, Iannuccilli JD, et al. Microwave ablation of focal hepatic malignancies regardless of size: A 9-year retrospective study of 64 patients. *Eur J Radiol.* 2015 Jun;84 (6):1083–90. DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.02.027
32. Huo YR, Eslick GD. Microwave ablation compared to radiofrequency ablation for hepatic lesions: a meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol.* 2015 Aug;26 (8):1139–1146.e2. DOI: 10.1016/j.jvir.2015.04.004.
33. Eng OS, Tsang AT, Moore D, Chen C, Narayanan S, Gannon CJ, et al. Outcomes of microwave ablation for colorectal cancer liver metastases: a single center experience. *J Surg Oncol.* 2015 Mar 15;111 (4):410–3. DOI: 10.1002/jso.23849.
34. Sun AX, Cheng ZL, Wu PP, Sheng YH, Qu XJ, Lu W, et al. Clinical outcome of medium-sized hepatocellular carcinoma treated with microwave ablation. *World J Gastroenterol.* 2015 Mar 14;21 (10):2997–3004. DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.2997.
35. Ginsburg M, Zivin SP, Wroblewski K, Doshi T, Vasnani RJ, Van Ha TG. Comparison of Combination Therapies in the Management of Hepatocellular Carcinoma: Transarterial Chemoembolization with Radiofrequency Ablation versus Microwave Ablation. *J Vasc Interv Radiol.* 2015 Mar;26 (3):330–41. DOI: 10.1016/j.jvir.2014.10.047.
36. van den Bijgaart RJ, Eikelenboom DC, Hoogenboom M, Fütterer JJ, den Broek 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.
37. Dupré A, Melodelima D, Pérol D, Chen Y, Vincenot J, Chapelon JY, Rivoire M. First Clinical Experience of Intra-Operative High Intensity Focused Ultrasound in Patients with Colorectal Liver Metastases: A Phase I–IIa Study. *PLoS One.* 2015 Feb 26;10 (2): e0118212. DOI: 10.1371/journal.pone.0118212.
38. Mearini L. High intensity focused ultrasound, liver disease and bridging therapy. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 21;19 (43):7494–9. DOI: 10.3748/wjg.v19.i43.7494.
39. Li JJ, Gu MF, Luo GY, Liu LZ, Zhang R, Xu GL. Complications of high intensity focused ultrasound for patients with hepatocellular carcinoma. *Technol Cancer Res Treat.* 2009 Jun;8 (3):217–24. DOI: 10.1177/153303460900800306
40. Xu G, Luo G, He L, Li J, Shan H, Zhang R, Li Y, et al. Follow-up of high-intensity focused ultrasound treatment for patients with hepatocellular carcinoma. *Ultrasound Med Biol.* 2011 Dec;37 (12):1993–9. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.08.011
41. Ng KK, Poon RT, Chan SC, Chok KS, Cheung TT, Tung H, Chu F, et al. High-intensity focused ultrasound for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2011 May;253 (5):981–7. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182128a8b.
42. Cheung TT, Fan ST, Chu FS, Jenkins CR, Chok KS, Tsang SH, et al. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound ablation in patients with small hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford).* 2013 Aug;15 (8):567–73. DOI: 10.1111/hpb.12025.
43. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Zhu H, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: treatment with high intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolization. *Radiology.* 2005 May;235 (2):659–67. DOI: 10.1148/radiol.2352030916
44. Vogl TJ, Farshid P, Naguib NN, Darvishi A, Bazrafshan B, Mbalisike E, et al. Thermal ablation of liver metastases from colorectal cancer: radiofrequency, microwave and laser ablation therapies. *Radiol Med.* 2014 Jul;119 (7):451–61. DOI: 10.1007/s11547-014-0415-y
45. Di Costanzo GG, D'Adamo G, Tortora R, Zanfardino F, Mattera S, Francica G, Pacella CM. A novel needle guide system to perform percutaneous laser ablation of liver tumors using the multifiber technique. *Acta Radiol.* 2013 Oct;54 (8):876–81. DOI: 10.1177/0284185113489825.
46. Tombesi P, Di Vece F, Sartori S. Laser ablation for hepatic metastases from neuroendocrine tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2015 Jun;204 (6): W732. DOI: 10.2214/AJR.14.14242.
47. Facciorusso A, Serviddio G, Muscatiello N. Local ablative treatments for hepatocellular carcinoma: An updated review. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016 Nov 6;7 (4):477–489. DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i4.477
48. Yu H, Burke CT. Comparison of Percutaneous Ablation Technologies in the Treatment of Malignant Liver Tumors. *Semin Intervent Radiol.* 2014 Jun;31 (2):129–37. DOI: 10.1055/s-0034-1373788.
49. Eichler K, Zangos S, Gruber-Rouh T, Vogl TJ, Mack MG. Magnetic resonance-guided laser-induced thermotherapy in patients with oligonodular hepatocellular carcinoma: long-term results over a 15-year period. *J Clin Gastroenterol.* 2012 Oct;46 (9):796–801. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182641806
50. Sartori S, Di Vece F, Ermili F, Tombesi P. Laser ablation of liver tumors: An ancillary technique, or an alternative to radiofrequency and microwave? *World J Radiol.* 2017 Mar 28;9 (3):91–96. doi: 10.4329/wjr.v9.i3.91.
51. Di Costanzo GG, Tortora R, D'Adamo G, De Luca M, Lampasi F, Addario L, et al. Radiofrequency ablation versus laser ablation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Mar;30 (3):559–65. DOI: 10.1111/jgh.12791.
52. Qu J, Gao X, Chen Y, Zhou L, Wu Y, Feng Y, et al. Outcomes of ultrasound-guided percutaneous argon-helium cryoabla-

tion of hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012 Nov;19 (6):674–84. DOI: 10.1007/s00534-011-0490-6.

53. Glazer DI, Tatli S, Shyn PB, Vangel MG, Tuncali K, Silverman SG. Percutaneous Image-Guided Cryoablation of Hepatic Tumors: Single-Center Experience With Intermediate to Long-Term Outcomes. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Dec;209 (6):1381–1389. DOI: 10.2214/AJR.16.17582

54. Kemeny N. The management of resectable and unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Curr Opin Oncol*. 2010 Jul;22 (4):364–73. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32833a6c8a

55. Wu B, Xiao YY, Zhang X, Zhang AL, Li HJ, Gao DF. Magnetic resonance imaging-guided percutaneous cryoablation of hepatocellular carcinoma in special regions. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010 Aug;9 (4):384–92.

56. Rong G, Bai W, Dong Z, Wang C, Lu Y, Zeng Z, et al. Long-Term Outcomes of Percutaneous Cryoablation for Patients with Hepatocellular Carcinoma within Milan Criteria. *PLoS One*. 2015 Apr 7;10 (4): e0123065. DOI: 10.1371/journal.pone.0123065

57. Xu K-C, Niu L-Z, He W-B, Hu Y-Z, Zuo J-S. Percutaneous cryosurgery for the treatment of hepatic colorectal metastases. *World J Gastroenterol*. 2008 Mar 7;14 (9):1430–6.

58. Shimizu T, Sakuhara Y, Abo D, Hasegawa Y, Kodama Y, Endo H, et al. Outcome of MR-guided percutaneous cryoablation for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009;16:816–823. <https://doi.org/10.1007/s00534-009-0124-4>

59. Bageacu S, Kaczmarek D, Lacroix M, Dubois J, Forest J, Porcheron J. Cryosurgery for resectable and unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2007 Jun;33 (5):590–6. DOI: 10.1016/j.ejso.2007.01.003

60. Xu K-C, Niu L-Z, Zhou Q, Hu Y-Z, Guo D-H, Liu Z-P, et al. Sequential use of transarterial chemoembolization and percutaneous cryosurgery for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2009 Aug 7;15 (29):3664–9.

61. McCarley JR, Soulen MC. Percutaneous ablation of hepatic tumors. *Semin Intervent Radiol*. 2010 Sep;27 (3):255–60. DOI: 10.1055/s-0030-1261783.

62. Mahnken AH, Bruners P, Gunther RW. Local ablative therapies in HCC: percutaneous ethanol injection and radiofrequency ablation. *Dig Dis*. 2009;27 (2):148–56. DOI: 10.1159/000218347.

63. Kwon JH. Is percutaneous ethanol injection therapy still effective for hepatocellular carcinoma in the era of radiofrequency ablation? *Gut Liver*. 2010 Sep;4 Suppl 1: S105–12. DOI: 10.5009/gnl.2010.4.S1.S105

64. Jansen MC, van Hillegersberg R, Chamuleau RA, van Delden OM, Gouma DJ, van Gulik TM. Outcome of regional and local ablative therapies for hepatocellular carcinoma: a collective review. *Eur J Surg Oncol*. 2005 May;31 (4):331–47. DOI: 10.1016/j.ejso.2004.10.011

65. Giorgio A, Di Sarno A, De Stefano G, Scognamiglio U, Farello N, Mariniello A, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma compared to percutaneous ethanol injection in treatment of cirrhotic patients: an Italian randomized controlled trial. *Anticancer Res*. 2011 Jun;31 (6):2291–5.

66. Ansari D, Andersson R. Radiofrequency ablation or percutaneous ethanol injection for the treatment of liver tumors. *World J Gastroenterol*. 2012 Mar 14;18 (10):1003–8. DOI: 10.3748/wjg.v18.i10.1003

67. Ebara M, Okabe S, Kita K, Sugiyama N, Fukuda H, Yoshikawa M, et al. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year ob-

servation. *J Hepatol*. 2005 Sep;43 (3):458–64. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.03.033

68. Dettmer A, Kirchhoff TD, Gebel M, Zender L, Malek NP, Panning B, et al. Combination of repeated single-session percutaneous ethanol injection and transarterial chemoembolisation compared to repeated single-session percutaneous ethanol injection in patients with non-resectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2006 Jun 21;12 (23):3707–15.

69. Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L. Risk of tumour seeding after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2005 Jul;92 (7):856–8. DOI: 10.1002/bjs.4986

70. Lau WY, Leung TW, Yu SC, Ho SK. Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma: a review and look into the future. *Ann Surg*. 2003 Feb;237 (2):171–9. DOI: 10.1097/01.SLA.0000048443.71734.BF

71. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut*. 2005 Aug;54 (8):1151–6. DOI: 10.1136/gut.2004.045203

72. Zhang YJ, Liang HH, Chen MS, Guo RP, Li JQ, Zheng Y, et al. Hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation with or without ethanol injection: a prospective randomized trial. *Radiology*. 2007 Aug;244 (2):599–607. DOI: 10.1148/radiol.2442060826

73. Branco F, Brú C, Vilana R, Bianchi L, Alves de Mattos A. Percutaneous ethanol injection before liver transplantation in the hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol*. 2009 Jul-Sep;8 (3):220–7.

74. Zimmerman A, Grand D, Charpentier KP. Irreversible electroporation of hepatocellular carcinoma: patient selection and perspectives. *J Hepatocell Carcinoma*. 2017 Mar 13;4:49–58. DOI: 10.2147/JHC.S129063.

75. Qasrawi R, Silve L, Burdío F, Abdeen Z, Ivorra A. Anatomically Realistic Simulations of Liver Ablation by Irreversible Electroporation: Impact of Blood Vessels on Ablation Volumes and Undertreatment. *Technol Cancer Res Treat*. 2017 Jan 1;1533034616687477. DOI: 10.1177/1533034616687477.

76. Ruarus AH, Vroomen LGPH, Puijk RS, Scheffer HJ, Zonderhuis BM, Kazemier G, et al. Irreversible Electroporation in Hepatopancreaticobiliary Tumours. *Can Assoc Radiol J*. 2018 Feb;69 (1):38–50. DOI: 10.1016/j.carj.2017.10.005.

77. Dollinger M, Müller-Wille R, Zeman F, Haimerl M, Niessen C, Beyer LP, et al. Irreversible electroporation of malignant hepatic tumors — alterations in venous structures at subacute follow-up and evolution at mid-term follow-up. *PLoS One*. 2015 Aug 13;10 (8): e0135773. DOI: 10.1371/journal.pone.0135773.

78. Dollinger M, Zeman F, Niessen C, Lang SA, Beyer LP, Müller M, et al. Bile duct injury after irreversible electroporation of hepatic malignancies: evaluation of MR imaging findings and laboratory values. *J Vasc Interv Radiol*. 2016 Jan;27 (1):96–103. DOI: 10.1016/j.jvir.2015.10.002

79. Niessen C, Beyer LP, Pregler B, Dollinger M, Trabold B, Schlitt-HJ, et al. Percutaneous ablation of hepatic tumors using irreversible electroporation: a prospective safety and midterm efficacy study in 34 patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2016 Apr;27 (4):480–6. DOI: 10.1016/j.jvir.2015.12.025

80. Bhutiani N, Philips P, Scoggins CR, McMasters KM, Potts MH, Martin RCG. Evaluation of tolerability and efficacy of irreversible electroporation (IRE) in treatment of Child-Pugh B (7/8) hepato-

- cellular carcinoma (HCC). *HPB (Oxford)*. 2016 Jul;18 (7):593–9. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.03.609
81. Donadon M, Solbiati L, Dawson L, Barry A, Sapisochin G, Greig PD, et al. Hepatocellular Carcinoma: The Role of Interventional Oncology. *Liver Cancer*. 2016 Nov;6 (1):34–43. DOI: 10.1159/000449346
82. Lyu T, Wang X, Su Z, Shanguan J, Sun C, Figini M, et al. Irreversible electroporation in primary and metastatic hepatic malignancies. A review. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr;96 (17):e6386. DOI: 10.1097/MD.00000000000006386.
83. Niessen C, Thumann S, Beyer L, Pregler B, Kramer J, Lang S, et al. Percutaneous Irreversible electroporation: Long-term survival analysis of 71 patients with inoperable malignant hepatic tumors. *Sci Rep*. 2017 Mar 7;7:43687. DOI: 10.1038/srep43687
84. Scorsetti M, Comito T, Tozzi A, Navarria P, Fogliata A, Clerici E, et al. Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Mar;141 (3):543–53. doi: 10.1007/s00432-014-1833-x
85. Mutsaers A, Greenspoon J, Walker-Dilks C, Swaminath A. Systematic review of patient reported quality of life following stereotactic ablative radiotherapy for primary and metastatic liver cancer. *Radiat Oncol*. 2017 Jun 29;12 (1):110. DOI: 10.1186/s13014-017-0818-8.
86. Liu X, Song Y, Liang P, Su T, Zhang H, Zhao X, et al. Analysis of the factors affecting the safety of robotic stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma patients. *Onco Targets Ther*. 2017 Nov 6;10:5289–5295. DOI: 10.2147/OTT.S142025.
87. Moore A, Cohen-Naftaly M, Tobar A, Kundel Y, Benjaminov O, Braun M, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for definitive treatment and as a bridge to liver transplantation in early stage inoperable Hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol*. 2017 Oct 19;12 (1):163. DOI: 10.1186/s13014-017-0899-4
88. Деньгина Н. В., Мозерова Е. Я. Стереотаксическая лучевая терапия и локальная гипертермия в лечении опухолей различных локализаций. *Практическая онкология*. 2015;16 (4):162–173./Dengina NV, Mozerova EYa. Stereotactic body radiotherapy and local hyperthermia in the treatment of various malignant tumors. *Practical Oncology*. 2015;16 (4):162–173 (In Russian).
89. Kim TH, Park J-W, Kim BH, Kim DY, Moon SH, Kim SS, et al. Optimal time of tumour response evaluation and effectiveness of hypofractionated proton beam therapy for inoperable or recurrent hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2017 Dec 19;9 (3):4034–4043. DOI: 10.18632/oncotarget.23428.
90. Méndez Romero A, Keskin-Cambay F, van Os RM, Nuytens JJ, Heijmen BJM, IJzermans JNM, Verhoef C. Institutional experience in the treatment of colorectal liver metastases with stereotactic body radiation therapy. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2017 Mar-Apr;22 (2):126–131. DOI: 10.1016/j.rpor.2016.10.003
91. Mahadevan A, Blanck O, Lanciano R, Peddada A, Sundaraman S, D'Ambrosio D, et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for liver metastasis — clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch® Patient Registry. *Radiat Oncol*. 2018 Feb 13;13 (1):26. DOI: 10.1186/s13014-018-0969-2.

Информация об авторах:

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

Сидоров Дмитрий Владимирович, д. м. н., руководитель отделения абдоминальной онкологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ложкин Михаил Владимирович, к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

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>

Information about authors:

Lyudmila I. Moskvicheva, oncologist of the ultrasound department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Dmitry V. Sidorov, MD, PhD, DSc, head of the department of abdominal oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Mikhail V. Lozhkin, MD, PhD, leading researcher of the department of abdominal oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

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

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>



ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ОСЛОЖНЕНИЯ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

И.А.Каприн, З.Э.Эльдарова, В.П.Глабай

ФГАОУ 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 обзорной статье освещены современная классификация острого панкреатита, показания к хирургическому лечению тяжелого, прежде всего инфицированного панкреонекроза, тенденции развития и спорные вопросы данной проблемы. Проведен анализ двух различных методов операций — «закрытой» и «открытой» — для дренирования забрюшинного пространства в зависимости от масштаба некротического скопления. Показана перспективность использования транслюминальной эндоскопической операции через естественные отверстия (ENOTES) в лечении тяжелого острого панкреатита, осложненного абдоминальным компартмент-синдромом. Рассмотрены частота возникновения интраоперационных и ранних осложнений «закрытых» и «открытых» вмешательств при тяжелом остром панкреатите, их распознавание, профилактика возникновения и выбор метода хирургического или консервативного лечения.

Ключевые слова:

острый панкреатит, хирургическое лечение, осложнения острого панкреатита, панкреонекроз, панкреатические свищи, интраабдоминальное кровотечение

Оформление ссылки для цитирования статьи

Каприн И.А., Эльдарова З.Э., Глабай В.П. Хирургическое лечение и осложнения операций при остром панкреатите тяжелого течения. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(4): 72–81. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-7

Для корреспонденции

Каприн Иван Андреевич, аспирант кафедры хирургии института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ассистент кафедры урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», врач-онколог ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации
E-mail: ivan.kaprin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3071-3971>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 26.09.2018 г., принята к печати 10.12.2018 г.

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-7

SURGICAL TREATMENT AND COMPLICATIONS OF OPERATIONS IN ACUTE PANCREATITIS SEVERE

I.A.Kaprin, Z.E.Eldarova, V.P.Glabai

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract

In this reviewing article there are discussed such topics as modern classification of acute pancreatitis, indications for surgical treatment of severe and, first of all, infected pancreatic necrosis, modern tendencies in this problem and controversial issues of it. The analysis of two different methods of surgeries («closed» and «open») for drainage of retroperitoneal space depending on the scale of necrotic lesion has been carried out. The perspective use of the natural transluminal endoscopic surgery (ENOTES) in the treatment of acute pancreatitis, complicated by abdominal compartment syndrome, is shown. The frequency of intraoperative and early complications after «closed» and «open» surgical interventions for severe acute pancreatitis has been reviewed; also recognition of the complications, the prevention of their occurrence and the choice of surgical or conservative methods of treating the complications.

Keywords:

acute pancreatitis, surgical treatment, complications of acute pancreatitis, pancreatonecrosis, pancreatic fistulas, intra-abdominal bleeding

For citation

Kaprin I.A., Eldarova Z.E., Glabai V.P. Surgical treatment and complications of operations in acute pancreatitis severe. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(4): 72-81. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-7

For correspondence

Ivan A. Kaprin, post-graduate student of the Department of surgery of the Institute of vocational education, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), assistant of the Department of urology with courses of oncology, radiology and andrology, FCME of Medical Institute "Peoples' friendship University of Russia", oncologist of FSB0 "Central clinical hospital with polyclinic" Of the presidential administration of the Russian Federation
Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation
E-mail: ivan.kaprin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3071-3971>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 26.09.2018, accepted for publication 10.12.2018

За последние годы произошел целый ряд важных событий, определивших идеологию хирургического лечения острого панкреатита, прежде всего в определении показаний, времени хирургического вмешательства и типа оперативного пособия. Значительно меньше внимания в дискуссии уделено лечению осложнений операций, хотя об их возникновении имеются указания в специальной литературе [1].

Отправной точкой в развитии стратегии лечения острого панкреатита явилась Атланта (1992), где ведущие панкреатологи разработали рабочую классификацию, удовлетворяющую до настоящего времени большинство хирургов, а также ее пересмотр в 2012 году, внесший целый ряд дополнений и предложений, детализирующих особенности течения острого панкреатита.

Согласно современным представлениям о течении острого панкреатита, легкий панкреатит сопровождается минимальной дисфункцией органов, и патологический феномен при этом представлен интерстициальным отеком поджелудочной железы. Тяжелый панкреатит ассоциируется с полиорганной недостаточностью длительностью более 48 ч и/или местными осложнениями, такими как некроз, абсцесс или постнекротическая нагноившаяся псевдокиста. Чаще всего тяжелый панкреатит является проявлением развития панкреатического некроза, хотя и больные отечным острым панкреатитом могут иметь картину тяжелого течения [2].

Острый панкреатит легкого течения наблюдается в 80% случаев заболевания, тяжелые формы острого панкреатита встречаются в 20%.

Заболеваемость острым панкреатитом, по мировым данным, варьирует от 200 до 800 пациентов на 1 млн. населения в год, в нашей стране заболевание составляет 9–12% среди неотложных состояний в хирургии.

Без хирургического вмешательства летальность у пациентов при тяжелом течении острого панкреатита приближается к 100%, с операцией эта величина снижается до 24–39% [3].

Большинство пациентов со стерильным некрозом положительно реагируют на медикаментозную терапию. Однако состояние некоторых пациентов не улучшается, несмотря на интенсивное консервативное лечение, и роль хирургии возрастает для тех пациентов, у которых развивается полиорганная недостаточность, связанная со стерильным панкреонекрозом [4].

Все операции по поводу панкреонекроза можно разделить на две группы: резекционные и органосохраняющие. Сторонники радикальных методов лечения панкреонекроза сообщают о послеоперационной летальности от 30,7 до 70,0% [5].

На данный момент хирурги все реже прибегают к резекции поджелудочной железы при остром панкреатите, о чем еще раньше докладывали ответственные специалисты. Большинство современных публикаций о лечении панкреонекроза сообщают о применении органосохраняющих операций, летальность которых достигает 30% [6].

Главный принцип в хирургическом лечении деструктивного панкреатита — своевременное удаление мертвых тканей поджелудочной железы и забрюшинного пространства, поскольку существенный перелом в течении болезни может наступить лишь тогда, когда из зон нагноения удалены секвестры, особенно крупные.

В литературе встречаются сообщения о двух методах операций, обеспечивающих различные условия для дренирования забрюшинного пространства в зависимости от масштаба некротического поражения, — «закрытый» и «открытый».

«Закрытый» метод дренирующих операций предусматривает активное дренирование гнойно-некротического очага в условиях анатомической целостности полости сальниковой сумки и брюшной полости. При этой методике в полость сальниковой сумки и забрюшинного пространства с целью санации (промывания антисептиками) вводят под контролем УЗИ, КТ или лапароскопа многоканальные силиконовые дренажи. Некоторые авторы признают «закрытый» метод дренирования эффективным в лечении тяжелого панкреатита из-за низкой травматичности и обеспечения постоянного удаления девитализированных тканей, микроорганизмов [7].

«Закрытый» способ дренирования предполагает выполнение повторных вмешательств только «по требованию», поэтому частота релапаротомий составляет 33–50%. Контроль за очагом деструкции и функцией дренажей осуществляется по результатам УЗИ, КТ, видеооптической техники, фистулографии.

Основные недостатки «закрытого» метода — это неадекватное дренирование, обтурация дренажей секвестрами, детритом, формирование тонко- и толстокишечных свищей, отсутствие визуального контроля динамики панкреонекроза, рецидив и возникновение новых очагов некроза [8].

«Открытый» метод дренирования применяется при распространенных инфицированных формах панкреонекроза, обеспечивает адекватный доступ формированием дренажного канала для проведения этапных санаций и секвестрэктомий [6].

К «открытым» дренированиям относят следующие методы хирургического лечения панкреатита тяжелого течения:

1. «открытая» секвестрэктомия и релапаротомия «по требованию» (Zipper technology);

2. «открытая» секвестрэктомия с закрытым постоянным лаважом и программированной релапаротомией (Ulm procedure);

3. «открытая» секвестрэктомия с тампонадой — «открытый» живот (Open parcing);

4. «открытая» секвестрэктомия и «закрытый» живот (Warshaw procedure).

При применении «открытого» метода все большую популярность приобретает двухподреберный доступ, обеспечивающий мобилизацию поджелудочной железы и возможность малотравматичных многократных повторных вмешательств [7].

После этапа операции, направленного на вскрытие всех гнойных очагов, выполняют тампонаду единой полости сальниковой сумки и забрюшинной клетчатки тампонами, закрывая брюшную полость провизорными швами. Через 48–72 ч под общей анестезией в условиях операционной производят смену тампонов и этапную секвестрэктомию. «Открытый» метод дренирования позволяет контролировать состояние поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки и обеспечивает своевременное дренирование «сателлитных» абсцессов [8].

Несмотря на все преимущества, метод имеет недостатки — значительная оперативная травма, развитие послеоперационных вентральных грыж, длительная госпитализация и множественные наркозы. Хотя в исследовании S. Connor и соавт. (2005) было показано, что количество осложнений при применении «закрытых» и «открытых» методов дренирования примерно одинаковое, однако минимально инвазивные методики не всегда оказываются эффективными. Также важно отметить, что, по имеющимся данным, летальность при ведении «открытым» и «закрытым» методами принципиально не отличается [1].

Вместе с тем Н. М. Zhu и соавт. (2015) было проведено исследование по оценке эффективности транслуминальной эндоскопической операции через естественные отверстия (ENOTES) в лечении тяжелого острого панкреатита, осложненного абдоминальным компартмент-синдромом. Оценка пациентов по шкале APACHE II в ENOTES-группе была ниже, чем у оперативной группы на 1-е, 3-е и 5-е послеоперационные сутки ($p < 0,05$). Показатель эффективности лечения был 96,87% в ENOTES-группе, что статистически отличается от 78,12% в группе сравнения ($p < 0,05$). Также наблюдались значительные отличия в осложнениях и смертности между двумя группами ($p < 0,01$) в пользу ENOTES. Авторы показали, что, по сравнению с хирургической декомпрессией, лечение ENOTES с помощью гибкого эндоскопа является эффективной и минимально инвазивной процедурой с меньшим количеством осложнений [9].

Прогноз и исходы хирургического лечения больных панкреонекрозом зависят от множества взаимосвязанных между собой местных изменений в поджелудочной железе и забрюшинной клетчатке и общей реакции организма на них, что выражается органной дисфункцией, частота которой варьирует от 8 до 50% [1, 4]. Увеличение частоты послеоперационной органной недостаточности существенно увеличивает внутрибольничную летальность и является ее независимым прогностическим фактором. Существует также мнение, что оптимизацией типа хирургического вмешательства можно добиться снижения частоты послеоперационной органной недостаточности [10].

Мы полагаем, как и другие исследователи, что акцентировать внимание на органной недостаточности как осложнении операций на поджелудочной железе при панкреонекрозе не вполне корректно, поскольку подавляющее большинство больных имели признаки органной дисфункции до выполнения операции и требовали в связи с этим госпитализации в отделение интенсивной терапии.

Наибольшее практическое значение имеют осложнения, наблюдающиеся после различных видов оперативных вмешательств, что не нашло значительного освещения в специальной литературе. Частота возникновения последних практически одинакова как после «открытой», так и после минимально инвазивной секвестрэктомии и, по данным отдельных исследователей, достигает соответственно 95% и 92% [1].

В большинстве случаев осложнения вызывают нарастающие трудности в лечении больных и ставят под угрозу их выживание, даже после первоначально успешного лечения панкреатического некроза. Тонкокишечные свищи [11], некроз толстой кишки [12], интраабдоминальные кровотечения [13], локализованный очаг инфекции [14], панкреатические свищи [15] являются наиболее значимыми осложнениями, которые могут быть результатом самого заболевания либо агрессивной тактики лечения.

Анализ многолетних исследований показал, что среднее число больных, ежегодно оперированных по поводу панкреонекроза, увеличилось в два раза [16].

В отдаленные сроки, по данным S. Connor и соавт. (2005), у 62% пациентов, выживших после секвестрэктомии, возникают разнообразные осложнения, и 16% пациентов потребовали повторного хирургического вмешательства.

По данным А. L. Wei и соавт. (2016) был проведен ретроспективный анализ 334 больных по выявлению возможных предикторов ранних осложнений после первичного хирургического вмешательства при остром некротическом панкреатите. Проводи-

мый анализ показал, что оценка по шкале Marshall при поступлении, полиорганная недостаточность, предоперационные респираторные инфекции и сепсис являются предикторами послеоперационной прогрессирующей инфекции. Наличие недостаточности одного органа, синдрома системного воспалительного ответа при поступлении и повышенный уровень С-реактивного белка являются факторами риска послеоперационных кишечных свищей. Кроме того, предоперационная оценка по Marshall, полиорганная недостаточность, сепсис и предоперационный синдром системного воспалительного ответа являются факторами риска возникновения послеоперационного внутрибрюшного кровотечения [17].

Кровотечение после некрэктомии является опасным для жизни осложнением и встречается от 1% до 23% случаев [3]. Также сообщается, что после лапаротомии и при использовании программированной релапаротомии в лечении инфицированного панкреонекроза частота кровотечений достигает 18–22%, в то время как закрытое ведение с лаважом сравнительно реже приводит к аррозивному кровотечению [18]. Одновременно, указанные выше авторы отмечают, что сочетание «открытых» и минимально инвазивных процедур в лечении панкреонекроза хотя и сопряжено лишь с 11% послеоперационных кровотечений, летальность при этом возрастает до критических 70%.

Развитие массивных аррозивных кровотечений в забрюшинном пространстве является наиболее характерным осложнением распространенного панкреонекроза. Частота встречаемости, по данным В.С. Савельева и соавт. (2001), составляет 6%. Максимальная частота внутрибрюшных кровотечений наблюдалась в момент 1-й или во время 3–4-этапной санации. В первом случае это обусловлено широкой мобилизацией поджелудочной железы, во втором — следствием разграничения тканей по линии демаркации, скелетизацией висцеральных сосудов с повреждением их стенки в проекционных зонах секвестрэктоми [5].

Чаще всего источником профузного артериального кровотечения являются крупные артерии и венозные стволы: чревная и верхнебрыжеечная артерия, воротная вена и ее основные притоки, реже нижняя полая вена.

Из особенностей патоморфогенеза распространенного панкреонекроза, ответственных за массивный характер интраоперационных кровотечений, следует отметить отсутствие четкого разграничения тканей, наличие обширной площади поражения забрюшинной клетчатки, нарушение факторов гемостаза.

Близкое расположение главного протока поджелудочной железы и кровеносных сосудов при панкреонекрозе является основной причиной массивных кровотечений. Наиболее опасными и трудно поддающимися лечению являются кровотечения, которые развиваются при расплавлении очагов гнойно-некротического поражения в поджелудочной железе и забрюшинной клетчатке, при сообщении кисты поджелудочной железы с панкреатическими протоками, с желудком и двенадцатиперстной кишкой, то есть при наличии внутренних свищей поджелудочной железы.

Другим механизмом кровотечения является растяжение кисты, на оболочке которой расположен крупный сосуд (чаще селезеночная артерия). Кровотечение из таких сосудов может быть фатальным, особенно когда киста вскрывается в свободную брюшную полость [19].

М. В. Данилов и соавт. (2000) сообщают, что опыт применения повторных операций у больных, перенесших острый некротический панкреатит, показал меньшую частоту развития ранних осложнений при использовании методики «открытого» живота для лечения гнойного панкреатита. Авторы зарегистрировали четкую зависимость частоты его поздних осложнений, требующих повторного хирургического вмешательства. В исследовании этих авторов выполнено 137 повторных операций на поджелудочной железе и смежных органах у больных, ранее перенесших различные оперативные вмешательства по поводу панкреонекроза [20].

В исследовании Б. Н. Иванова (2000) из 52 больных, оперированных по поводу деструктивного панкреатита, у 18 больных (34,6%) послеоперационный период осложнился наружным аррозивным кровотечением, развившимся преимущественно в фазе гнойно-некротической секвестрации. Источником кровотечения послужили: в 5 случаях селезеночные сосуды, в 2 — верхнебрыжеечная вена, в 3 — панкреатодуоденальная артерия, в остальных случаях источник не был установлен. Хирургический гемостаз осуществлялся тампонированием при невозможности установления источника кровотечения, путем ушивания и/или прошивания верифицированного источника аррозии. Послеоперационная летальность в данной группе составила 11 (61,6%) больных [21].

По данным А. Ц. Буткевич и соавт. (2007), аррозивное кровотечение возникало вследствие длительного гнойного процесса и расплавления стенки сосуда протеолитическими ферментами и встретилось у 4,2% больных, у которых применен метод «открытого живота». По мнению авторов, этот до-

статочно низкий уровень свидетельствует о более благоприятном течении раневого процесса и адекватности дренирования гнойного очага [8].

Группа авторов во главе с Д. М. Красильниковым (2000) представила результаты хирургического лечения 287 больных с панкреонекрозом, у 72,1% из которых развились осложнения: абсцессы, параколические флегмоны (53,6%), аррозивные кровотечения (20,8%), толстокишечные (3,6%) и высокие тонкокишечные свищи (2,1%). При релапаротомии у пациентов с толстокишечными свищами формировали илеостому, у пациентов с высокими тонкокишечными свищами резецировали петлю кишки, несущую свищ, производили вскрытие абсцессов, удаление некротизированной забрюшинной клетчатки, тщательный гемостаз, широкое дренирование забрюшинного пространства. Послеоперационная летальность составила 25,4% [22].

Профилактикой аррозивных кровотечений являются: полный отказ от насильственной некрэктомии, удаление только свободно лежащих секвестров, расположение силиконовых и «активных» дренажных конструкций вне проекционных зон сосудистых висцеральных магистралей [23].

Ряд хирургов значительное внимание уделяют в своих исследованиях вторичной грибковой инфекции очагов панкреонекроза и рассценивают ее как осложнение оперативного вмешательства, возникающее в 12–35% и увеличивающее летальность. В частности, S. Connog и соавт. (2005) выявили частоту вторичной грибковой инфекции в 32% случаев, с уровнем летальности 46% [1].

Другим трудно распознаваемым и плохо поддающимся лечению осложнением некрэктомии, наблюдавшимся отдельными авторами у 13% больных, подвергнутых «открытой» или «закрытой» некрэктомии, является тромбоз воротной вены. Однако справедливо будет отметить, что тромбоз воротной вены не всегда является результатом некрэктомии. Тромбоз воротной вены может развиваться в процессе прогрессирования воспалительных изменений в поджелудочной железе и окружающих тканях. Выполнение тромбэктомии у таких пациентов не всегда демонстрирует положительный результат лечения, так как летальность достигает 8%. Следовательно, чрезвычайно важна профилактика тромбоэмболических осложнений в до- и послеоперационном периоде, несмотря на возможный риск кровотечений.

Гастроинтестинальные фистулы после «открытой» или «закрытой» некрэктомии встречаются, по данным различных исследователей, в широком диапазоне — от 1 до 43%. Однако следует подчеркнуть, что все-таки чаще всего подобные свищи возникают с частотой 1–5% [3].

По мнению А. Ц. Буткевич и соавт. (2007), методика «открытых» дренирующих операций неизбежно сопряжена с высоким риском формирования кишечных свищей, поэтому необходимы дальнейшие исследования для снижения уровня таких осложнений [8].

Обычным условием для возникновения панкреатических свищей является травма поджелудочной железы либо повреждение железы при операциях. Однако наибольшие разрушения паренхимы железы наблюдаются в случаях острого деструктивного панкреатита. Во всех случаях повреждаются выводные протоки с последующим протеолитическим воздействием панкреатического сока на поджелудочную железу и окружающие ткани с образованием панкреатического свища.

Другим существенным фактором фистулообразования, нередко дополняющим вышесказанную причину, является наличие препятствия к оттоку панкреатического сока в просвет двенадцатиперстной кишки — стойкий спазм сфинктера Одди, его стеноз, обструкция конкрементом и т. д. [19].

Имеется широкая вариация в заболеваемости панкреатической фистулой после некрэктомии (от 3 — до 72%), указывающая на различия в выявлении панкреатического свища [1].

В ходе экспериментальных работ было доказано, что даже после вскрытия просвета главного панкреатического протока стенка в нем быстро эпителизируется, особенно если секрет свободно оттекает в кишечник. Таким образом, при отсутствии препятствия в панкреатических протоках, свищ может довольно быстро облитерироваться, что и подтверждают данные о 95% консервативном излечении наружных панкреатических свищей [24].

Некроз толстой кишки наблюдается у 1–17% пациентов с панкреонекрозом и встречается чаще, как отмечают часть авторов, в случаях применения «открытой» техники. В то же время S. Connog и соавт. (2005) подчеркивают, что все больные с некрозом толстой кишки имели задержку с диагностикой инфицированного панкреонекроза и им были выполнены минимально инвазивные оперативные вмешательства, что является недостатком данной техники [1].

Одним из достоинств метода «открытого» живота является возможность визуального контроля за течением гнойно-некротического процесса во время очередной ревизии брюшной полости. Это обстоятельство только в 4,2% случаев привело к выполнению незапланированной релапаротомии из-за формирования недренировавшихся межкишечного и параколического абсцессов [8].

В. С. Савельев и соавт. (2001) в 5% случаев диагностировали дигестивные свищи у больных, перенесших «открытые» вмешательства по поводу

панкреонекроза. Среди всех свищей пищеварительного тракта наиболее частым осложнением было формирование наружного панкреатического свища в 50% наблюдений. Вторым частым осложнением в структуре дигестивных свищей был наружный толстокишечный свищ, развитие которого наблюдалось в 38% случаев. Локализация этих свищей наблюдалась в наиболее «заинтересованных» зонах массивного некроза забрюшинной клетчатки, сопровождающихся тромбозом преимущественно венозных брыжеечных ветвей [5].

В.С. Савельев и соавт. (2001) установили, что в патоморфогенезе наружного фистулообразования при панкреонекрозе ведущую роль играют степень распространенности процесса в забрюшинной клетчатке, факт инфицирования некротических тканей и характер хирургического вмешательства, которые при определенном их сочетании обуславливают частоту развития, локализацию и исходы дигестивных свищей [5].

Дренажи из жесткой резины, особенно оставляемые в брюшной полости на длительный срок, могут вызвать пролежень кишечной стенки. Роль же тампонов в патогенезе кишечных свищей незначительна. Однако следует подчеркнуть, что тампоны, стоящие в непосредственной близости к кишке, из брюшной полости должны удаляться осторожно, после их «размачивания». Такие факторы, как раннее удаление тампонов, несвоевременное и неадекватное дренирование гнойного очага, эвентрация и нагноение операционной раны, могут способствовать образованию кишечного свища в послеоперационном периоде. Гнойное пропитывание стенки кишки, высыхание ее и неизбежная травма серозного покрова в этих условиях вызывают деструкцию кишечной стенки с образованием кишечного свища [25].

Также можно отметить такие причины развития толстокишечного свища, как резкое вздутие, инфильтрация стенки, содержание большого количества плотных каловых масс и газообразного содержимого, отсутствие естественного пассажа [5].

Поздние осложнения после секвестрэктомии в разных исследованиях составляют от 50–62% [1, 18]. Частота псевдокисты составляет от 1 до 22% [21]. А.Ц. Буткевич и соавт. (2007) в отдаленные сроки, до 5 лет после операции, выявили кисты у 30,4% больных, в лечении которых применялась методика «открытого живота», и у 40% пациентов, у которых применялись традиционные хирургические методы [8].

И.Н. Гришин и соавт. (2009) рассматривают кисты, свищи и наступившие осложнения с позиции того, что они являются различными формами хронического панкреатита. Кроме того, эта группа авторов считают, что такие два понятия, как киста

и свищ, патогенетически связаны, клиническое течение их трудно предсказуемо, так как может приводить к различным осложнениям вплоть до летальных исходов [19].

При остро развивающихся кистах ряд авторов предлагают откладывать операцию на несколько недель и даже месяцев до формирования более плотной стенки кисты и стихания явлений панкреатита. Другие хирурги признают необходимым прибегать к хирургическому лечению независимо от сроков развития кисты [26]. Необходимость подобной активной хирургической тактики обосновывается возможностью развития тяжелых осложнений панкреатических кист, таких как кровотечение, нагноение, перфорация.

По данным разных авторов, в 12–18% наблюдений наложение лапаростомы, программированные санации брюшной полости и флегмона передней брюшной стенки при перитоните являются причинами возникновения послеоперационных, порой гигантских вентральных грыж [27].

В исследовании А.Ц. Буткевича (2007) в основной группе больных, у которых использовался метод «открытого живота», в 73,9% случаев отмечены вентральные грыжи. В то время как в группе с применением традиционных вмешательств частота образования грыж 30% [8].

Одними из ведущих факторов, приводящих к послеоперационной вентральной грыже, являются инородные тела, дренажи, тампоны, установленные в брюшной полости [28], нагноение ран, приводящее к их заживлению вторичным натяжением с формированием истонченного рубца, не обладающего достаточной прочностью и эластичностью, а поэтому не выдерживающего повышения внутрибрюшного давления [29, 30], гипопроteinемия, анемия, отек тканей, кахексия, ожирение, сахарный диабет [31], осложнения послеоперационного периода — пневмонии, бронхит, длительный парез кишечника, метеоризм [32].

Особенностью грыж, образовавшихся после применения методики «открытого живота», являются их большие размеры и невозможность проведения пластики грыжевого дефекта местными тканями, и единственной возможностью закрытия грыжевого мешка является ненатяжная пластика с помощью полипропиленовой сетки.

Частота осложнений после хирургического лечения панкреонекроза, широкая вариабельность встречаемости, отсутствие рекомендаций для внедрения в практику, которые могли бы уменьшить количество осложнений, являются основанием для проведения дополнительных клинических исследований.

Список литературы

1. Connor S, Alexakis N, Raraty MG, Ghaneh P, Evans J, Hughes M, et al. Early and late complications after pancreatic necrosectomy. *Surgery*. 2005 May;137 (5):499–505. DOI: 10.1016/j.surg.2005.01.003
2. Bradley EL III. A fifteen year experience with open drainage for pancreatic necrosis. *Surg Gynecol Obstet*. 1993 Sep;177 (3):215–22.
3. Gotzinger P, Saunter T, Kriwanek S, Beckerhinn P, Barlan M, Armbruster C, et al. Surgical treatment for severe acute pancreatitis: extent and surgical control of necrosis determines outcome. *World J Surg*. 2002 Apr;26 (4):474–8. DOI: 10.1007/s00268–001–0252–8
4. Beger H, Isenmann R. Surgical management of necrotising pancreatitis. *Surg Clin North Am*. 1999 Aug;79 (4):783–800, ix.
5. Савельев В. С., Филимонов М. И., Гельфанд Б. Р., Бурневич С. З. Деструктивный панкреатит. Стандарты диагностики и лечения. *Анналы хирургической гепатологии*. 2001;6 (2):115–22.
6. Нестеренко Ю. А., Лищенко А. Н., Михайлулов С. В. Гнойно-некротические осложнения острого панкреатита (руководство для врачей и преподавателей). М., 1998, 127 с.
7. Bradley EL III, Allen K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg*. 1991 Jan;161 (1):19–24; discussion 24–5.
8. Буткевич А. Ц., Чадаев А. П., Лапин А. Ю., Свиридов С. В. Открытые дренирующие операции в хирургическом лечении распространенного инфицированного панкреонекроза. М.: Граница; 2007, 392 с.
9. Zhu HM, Guo SQ, Liao XM, Zhang L, Cai L. Embryonic natural orifice transluminal endoscopic surgery in the treatment of severe acute pancreatitis complicated by abdominal compartment syndrome. *World J Emerg Med*. 2015;6 (1):23–8. DOI: 10.5847/wjem.j.1920–8642.2015.01.004
10. Connor S, Ghaneh P, Raraty M, Rosso E, Hartley MN, Garvey C, et al. Increasing age and APACHE II scores are the main determinants of outcome following pancreatic necrosectomy. *Br J Surg*. 2003 Dec;90 (12):1542–8. DOI: 10.1002/bjs.4341
11. Fielding G, McLatchie GR, Wilson C, Imrie CW, Carter DC. Acute pancreatitis and pancreatic fistula formation. *Br J Surg*. 1989 Nov;76 (11):1126–8.
12. Beger HG, Rau B, Isenmann R. Necrosectomy or anatomically guided resection acute pancreatitis. *Chirurg*. 2000 Mar;71 (3):274–80.
13. Singh C, Lobo D, Jindal A, Marwaha RK, Khanna SK. Splenic arterial hemorrhage in pancreatitis: report of three cases. *Surg Today*. 1994;24 (8):752–5.
14. Yamaguchi K, Chijiwa K, Shimizu S, Yokohata K, Morisaki T, Tanaka M. Comparison of endoscopic retrograde and magnetic resonance cholangiography in the surgical diagnosis of pancreatic diseases. *Am J Surg*. 1998 Mar;175 (3):203–8.
15. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay CJ, Lankisch PG, et al. IAP Guidelanes for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2002;2 (6):565–73. DOI: 10.1159/000071269
16. Бурневич С. З., Игнатенко Ю. Н., Кирсанов К. В. Прогноз и исходы хирургического лечения больных панкреонекрозом в свете современных представлений о танатогенезе заболевания. *Анналы хирургии*. 2004;3:30–2.
17. Guo Q, Wang MJ, Hu WM, Zhang ZD. Early complications after interventions in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2016 Mar 7;22 (9):2828–36. doi: 10.3748/wjg.v22.i9.2828.
18. Singh C, Lobo DR, Jindal A, Marwaha RK, Khanna SK. Splenic arterial hemorrhage in pancreatitis: report of three cases. *Surg Today*. 1994;24 (8):752–5.
19. Гришин И. Н., Гриц В. Н., Лагодич С. Н. Кисты, свищи поджелудочной железы и их осложнения. Минск: Вышэйшая школа; 2009, 275 с.
20. Данилов М. В., Глабай В. П., Макарова В. И., Кустов А. Е. Повторные операции у больных, перенесших острый некротический панкреатит. Материалы съезда IX Всероссийского съезда хирургов. Волгоград, 20–22 сентября 2000 г. Волгоград, 2000, с. 35–36.
21. Иванов С. В., Охотников О. И., Бондарев Г. А. и др. Хирургическая тактика при панкреонекрозе. Материалы съезда IX Всероссийского съезда хирургов. Волгоград, 20–22 сентября 2000 г. Волгоград, 2000, с. 51–52.
22. Красильников Д. М., Маврин М. И., Миннегалиев М. М., Салимзянов Ш. С. Результаты хирургического лечения больных панкреонекрозом и его осложнений. Материалы съезда IX Всероссийского съезда хирургов. Волгоград, 20–22 сентября 2000 г. Волгоград, 2000, с. 55–56.
23. Glabai V, Danilov M, Temirsultanov R, Makarova V. Treatment of pancreanecrosis operations complications. *Dig Surg*. 1999, pp. 27–28.
24. Kummerle F, Neher M. Management of complications after operations for acute pancreatitis. *World J Surg*. 1981 May;5 (3):387–92.
25. Ванцян Э. Н. Наружные и внутренние свищи в хирургической клинике. М.: Медицина; 1990, 221 с.
26. Виноградов В. В. Опухоли и кисты поджелудочной железы. М.: Медгиз; 1959, 220 с.
27. Sequens R. A technique for treatment of extensive defects of the abdominal wall with gastrointestinal fistulae. *Rozhl Chir*. 1999 Feb;78 (2):92–3.
28. Бржозовский А. Г. Частная хирургия: учебник. М.: Медгиз, 1950; 727 с.
29. Андреев С. Д., Адамян А. А., Усенов Д. А. Хирургическое лечение послеоперационных грыж в условиях инфицирования. *Хирургия*. 1991;5:82–86.
30. Гатауллин Н. Г., Корнилов П. Г., Плечев В. В. Хирургическое лечение послеоперационных грыж живота. *Клиническая хирургия*. 1990;2:1–4.
31. Regnard JF, Hay JM, Rea S, Fingerhut A, Flamant Y, Maillard JN. Ventral incisional hernias: incidence, date of recurrence, localization and risk factors. *Ital J Surg Sci*. 1988;18 (3):259–65.
32. Лукомский Г. И., Шулуто А. М., Антропова Н. В. Перспективы развития абдоминопластики синтетическими протезами. *Хирургия*. 1994;5:53–54.

References

- Connor S, Alexakis N, Raraty MG, Ghaneh P, Evans J, Hughes M, et al. Early and late complications after pancreatic necrosectomy. *Surgery*. 2005 May;137 (5):499–505. DOI: 10.1016/j.surg.2005.01.003
- Bradley EL. III. A fifteen year experience with open drainage for pancreatic necrosis. *Surg Gynecol Obstet*. 1993 Sep;177 (3):215–22.
- Gotzinger P, Saunter T, Kriwanek S, Beckerhinn P, Barlan M, Armbruster C, et al. Surgical treatment for severe acute pancreatitis: extent and surgical control of necrosis determines outcome. *World J Surg*. 2002 Apr;26 (4):474–8. DOI: 10.1007/s00268–001–0252–8
- Beger H, Isenmann R. Surgical management of necrotising pancreatitis. *Surg Clin North Am*. 1999 Aug;79 (4):783–800, ix.
- Savel'ev VS, Filimonov MI, Gel'fand BR, Burnevich SZ. Destruk-tivnyi pankreatit. Standarty diagnostiki i lecheniya. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii (Annals of Surgical Hepatology)*. 2001;6 (2):115–22. (In Russian).
- Nesterenko YuA, Lishchenko AN, Mikhailusov SV. Gnoi-no-nekroticheskie oslozhneniya ostrogo pankreatita (rukovodstvo dlya vrachei i prepodavatelei) [Purulent-necrotic complications of acute pancreatitis]. Moscow, 1998, 127 p. (In Russian).
- Bradley EL III, Allen K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg*. 1991 Jan;161 (1):19–24; discussion 24–5.
- Butkevich ATs, Chadaev AP, Lapin AYU, Sviridov SV. Otkrytye dreniruyushchie operatsii v khirurgicheskom lechenii rasprostranennogo infitsirovannogo pankreonekroza [Open drainage operations in the surgical treatment of common infected pancreonecrosis]. Moscow: «Granitsa» Publ.; 2007, 392 p. (In Russian).
- Zhu HM, Guo SQ, Liao XM, Zhang L, Cai L. Embryonic natural orifice transluminal endoscopic surgery in the treatment of severe acute pancreatitis complicated by abdominal compartment syndrome. *World J Emerg Med*. 2015;6 (1):23–8. DOI: 10.5847/wjem.j.1920–8642.2015.01.004
- Connor S, Ghaneh P, Raraty M, Rosso E, Hartley MN, Garvey C, et al. Increasing age and APACHE II scores are the main determinants of outcome following pancreatic necrosectomy. *Br J Surg*. 2003 Dec;90 (12):1542–8. DOI: 10.1002/bjs.4341
- Fielding G, McLatchie GR, Wilson C, Imrie CW, Carter DC. Acute pancreatitis and pancreatic fistula formation. *Br J Surg*. 1989 Nov;76 (11):1126–8.
- Beger HG, Rau B, Isenmann R. Necrosectomy or anatomically guided resection acute pancreatitis. *Chirurg*. 2000 Mar;71 (3):274–80.
- Singh C, Lobo D, Jindal A, Marwaha RK, Khanna SK. Splenic arterial hemorrhage in pancreatitis: report of three cases. *Surg Today*. 1994;24 (8):752–5.
- Yamaguchi K, Chijiwa K, Shimizu S, Yokohata K, Morisaki T, Tanaka M. Comparison of endoscopic retrograde and magnetic resonance cholangiography in the surgical diagnosis of pancreatic diseases. *Am J Surg*. 1998 Mar;175 (3):203–8.
- Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay CJ, Lankisch PG, et al. IAP Guidelanes for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2002;2 (6):565–73. DOI: 10.1159/000071269
- Burnevich SZ, Ignatenko YuN, Kirsanov KV. Prognosis and outcomes of surgical treatment in patients with pancreonecrosis in the light of current views of the thanatogenesis of the disease (communication 1). *Annals of Surgery*. 2004;3:30–2. (In Russian).
- Guo Q, Wang MJ, Hu WM, Zhang ZD. Early complications after interventions in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2016 Mar 7;22 (9):2828–36. doi: 10.3748/wjg.v22.i9.2828.
- Singh C, Lobo DR, Jindal A, Marwaha RK, Khanna SK. Splenic arterial hemorrhage in pancreatitis: report of three cases. *Surg Today*. 1994;24 (8):752–5.
- Grishin I.N., Grits V.N., Lagodich S.N. Kisty, svishchi podzheludochnoi zhelezy i ikh oslozhneniya [Cysts, pancreatic fistulas and their complications]. Minsk: «Vysheishaya shkola» Publ.; 2009, 275 p. (In Russian).
- Danilov MV, Glabai VP, Makarova VI, Kustov AE. Repeated operations in patients with acute necrotic pancreatitis. Proceedings of the IX all-Russian Congress of surgeons. Volgograd, 20–22 Sep 2000 r. Volgograd, 2000, pp. 35–36. (In Russian).
- Ivanov SV, Okhotnikov OI, Bondarev GA, et al. Surgical management of pancreatic necrosis. Proceedings of the IX all-Russian Congress of surgeons. Volgograd, 20–22 Sep 2000 r. Volgograd, 2000, pp. 51–52. (In Russian).
- Krasil'nikov DM, Mavrin MI, Minnegaliev MM, Salimzyanov ShS. Results of surgical treatment of patients with pancreatic necrosis and its complications. Proceedings of the IX all-Russian Congress of surgeons. Volgograd, 20–22 Sep 2000 r. Volgograd, 2000, pp. 55–56. (In Russian).
- Glabai V, Danilov M, Temirsultanov R, Makarova V. Treatment of pancreanecrosis operations complications. *Dig Surg*. 1999, pp. 27–28.
- Kummerle F, Neher M. Management of complications after operations for acute pancreatitis. *World J Surg*. 1981 May;5 (3):387–92.
- Vantsyan EN. Naruzhnye i vnutrennie svishchi v khirurgicheskoi klinike [External and internal fistulas in the surgical clinic]. Moscow: «Meditsina» Publ.; 1990, 221 p. (In Russian).
- Vinogradov VV. Opukholi i kisty podzheludochnoi zhelezy [Tumors and cysts of the pancreas]. Moscow: «Medgiz» Publ.; 1959, 220 p. (In Russian).
- Sequens R. A technique for treatment of extensive defects of the abdominal wall with gastrointestinal fistulae. *Rozhl Chir*. 1999 Feb;78 (2):92–3.
- Brzhozovskii AG. Chastnaya khirurgiya [Particular surgery]. Moscow: «Medgiz» Publ.; 1950; 727 p. (In Russian).
- Andreev SD, Adamyan AA, Usenov DA. Khirurgicheskoe lechenie posleoperatsionnykh gryzh v usloviyakh infitsirovaniya. *Khirurgiya*. 1991;5:82–86. (In Russian).
- Gataullin NG, Kornilaev PG, Plechev VV. Khirurgicheskoe lech-

enie posleoperatsionnykh gryzh zhivota. Klinicheskaya khirurgiya. 1990;2:1–4. (In Russian).

31. Regnard JF, Hay JM, Rea S, Fingerhut A, Flamant Y, Mail-lard JN. Ventral incisional hernias: incidence, date of recurrence,

localization and risk factors. Ital J Surg Sci. 1988;18 (3):259–65.

32. Lukomskii GI, Shulutko AM, Antropova NV. Perspektivy raz-vitiya abdominoplastiki sinteticheskimi protezami. Khirurgiya. 1994;5:53–54. (In Russian).

Информация об авторах:

Каприн Иван Андреевич, аспирант кафедры хирургии института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ассистент кафедры урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», врач-онколог ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3071-3971>

Эльдарова Заира Эльдаровна, аспирант кафедры хирургии института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Глабай Владимир Петрович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой хирургии института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Information about authors:

Ivan A. Kaprin, post-graduate student of the Department of surgery of the Institute of vocational education, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), assistant of the Department of urology with courses of oncology, radiology and andrology, FCME of Medical Institute "Peoples' friendship University of Russia", oncologist of FSBO «Central clinical hospital with polyclinic» Of the presidential administration of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3071-3971>

Zaira E. Eldarova, post-graduate student of the Department of surgery of the Institute of vocational education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Vladimir P. Glabai, MD, PhD, DSc, Professor, head of the Department of surgery of the Institute of vocational education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)



ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЕТЧАТЫХ ИМПЛАНТАТОВ ПРИ АЛЛОПЛАСТИКЕ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ

И.И.Розенфельд, Д.Л.Чиликина

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 170100, Российская Федерация, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

Резюме

В обзоре литературы рассмотрены результаты проведения современных рандомизированных когортных исследований по вопросам эффективности аллопластики при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. Проанализированы осложнения и рецидивы после пластики различными видами сетчатых имплантатов: полипропиленовых, политетрафторэтиленовых, облегченных, рассасывающихся и биологических бесклеточных дермальных имплантатов. В результате анализа доказано наличие серьезных осложнений и рецидивов после использования некоторых методик при аллопластике грыж пищеводного отверстия диафрагмы, а также определены проблемные вопросы эволюционного развития данных методик при проведении оперативных хирургических вмешательств.

Ключевые слова:

большие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, гигантские грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, сетчатые имплантаты, полипропиленовые имплантаты, политетрафторэтиленовые имплантаты, облегченные имплантаты, рассасывающиеся имплантаты, биологические бесклеточные дермальные имплантаты, аллопластика

Оформление ссылки для цитирования статьи

Розенфельд И.И., Чиликина Д.Л. Оценка результатов использования сетчатых имплантатов при аллопластике грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(4): 82-90. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-8

Для корреспонденции

Розенфельд Игорь Игоревич, к.м.н., врач-хирург, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 170100, Российская Федерация, г. Тверь, ул. Советская, д. 4. E-mail: iiggo@mail.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 30.07.2018 г., принята к печати 10.12.2018 г.

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-8

EVALUATION OF THE RESULTS OF THE USE OF RETICULAR IMPLANTS IN ALLOPLASTIC HERNIA OF THE ESOPHAGEAL APERTURE OF THE DIAPHRAGM

I.I.Rozenfel'd, D.L.Chilikina

Tver State Medical University Ministry of Health of Russia, 4 Sovetskaya str., Tver 170100, Russian Federation

Abstract

The review of the literature examines the results of modern randomized cohort studies on the efficacy of alloplasty in hernia of the esophageal aperture of the diaphragm. The complications and relapses after plastic are analyzed by various types of reticular implants: polypropylene, polytetrafluoroethylene, lightweight, resorbable and biological cell — free dermal implants. As a result of the analysis, the presence of serious complications and relapses after the use of certain techniques for alloplasty of the hernia of the esophageal aperture of the diaphragm has been proved, and also identified the problematic issues of the evolutionary development of these techniques in the conduct of operative surgical interventions.

Keywords:

large hernias of the esophageal aperture of the diaphragm, giant hernias of the esophageal aperture of the diaphragm, mesh implants, polypropylene implants, polytetrafluoroethylene implants, lightweight implants, absorbable implants, biological cell — free dermal implants, alloplastics

For citation

Rozenfel'd I.I., Chilikina D.L. Evaluation of the results of the use of reticular implants in alloplastic hernia of the esophageal aperture of the diaphragm. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(4): 82-90. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-8

For correspondence

Igor I. Rozenfel'd, MD, PhD, surgeon, associate professor of the department of pathological physiology, Tver State Medical University
Address: 4 Sovetskaya str., Tver 170100, Russian Federation
E-mail: iiggo@mail.ru

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 30.07.2018, accepted for publication 10.12.2018

Важным моментом хирургического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы является адекватная диафрагмокрурорафия и диафрагмокруропластика. В многократных клинических исследованиях было установлено, что рецидивы после хирургического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы составляют до 15% [1–10]. Одной из основных причин рецидивов являются патологические биохимические условия, связанные с высокой эластичностью тканей, что приводит к прорезыванию швов, перемещению фундопликационной манжетки в заднее средостение. Единственным методом ликвидации данной патологии является использование при оперативном вмешательстве сетчатых имплантатов, которые позволяют выполнить хирургическую пластику без натяжения. Сетчатые имплантаты являются частью современного лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы, однако способны вызвать ряд серьезных осложнений.

Целью данного исследования является проведение обзора современной научной литературы по применению сетчатых имплантатов при хирургическом лечении грыж пищеводного отверстия диафрагмы, а также наличию показаний и клинических результатов при их использовании.

Для определения эффективности использования имплантатов в лечении хиатальных грыж диафрагмы рассмотрим статистические результаты, представленные в современных рандомизированных исследованиях.

По данным обзора E.J.V. Furnee и соавт., на 924 пациентах было показано, что частота рубцовых стриктур пищевода составила 0,5%, а аррозий пищевода сетчатым имплантатом — 0,2% [1]. Подобные обобщенные цифры были получены и в опросе членов SAGES, проведенном C.T. Frantzides и соавт. [2]. В опросе J.R. Huddy и соавт. 366 пациентов с пластикой синтетическими имплантатами для лечения грыж диафрагмы было зафиксировано, что 21% респондентов отметили аррозии пищевода, 25% — стеноз пищевода, 2% — тампонаду перикарда и 7% — инфицирование имплантата [3]. В результате опросов E.J.V. Furnee и соавт. у 165 респондентов было выявлено, что стриктуры и аррозии пищевода при применении сетчатого имплантата отметили в своей практике 20,0% и 20,6% хирургов соответственно [4].

Обзор R.J. Stadlhuber и соавт. показал, что частота тяжелых пищеводных осложнений после аллопластики составляет 1,5–20,0% [5]. В российской практике на сегодняшний день рандомизированные результаты имплантационной пластики грыж пищеводного отверстия диафрагмы с анализом данных по рецидивам и отклонениям не опубли-

кованы. Таким образом, вопросы выбора вида имплантата и методики его постановки крайне важны.

Полипропиленовые имплантаты

Полипропиленовые имплантаты (например, Prolene и Ethicon) имеют наибольшую прочность и поэтому обеспечивают формирование плотного надежного рубца. Вторым их преимуществом является дешевизна.

Опросы C.T. Frantzides и соавт., основанные на данных 264 респондентов и 5486 операций, выявили, что 1111 имплантатов в своей практике применяют 25,6% хирургов, а частота анатомических рецидивов при использовании полипропиленовых сетчатых имплантатов была 0,8%, что составляет 5,2% всех рецидивов при использовании любых видов сеток [2].

В обзоре E. Fumee и соавт., проведенном на 26 исследованиях и 924 операциях, выявлено, что полипропиленовые имплантаты применили в 23,1% случаев [4].

Обзор S.A. Antoniou и соавт. 23 исследований ($n = 1445$) показал, что частота анатомических рецидивов при использовании полипропиленовых сетчатых имплантатов составила 22,7% [6]. В проспективном рандомизированном исследовании F.A. Granderath и соавт., проведенном на основании данных 50 пациентов, в группе пластики полипропиленовой сеткой с послеоперационным наблюдением в среднем 1 год анатомические рецидивы были отмечены в 8% случаев [7]. В исследовании E. Soricelli и соавт. частота анатомических рецидивов после onlay-аллопластики полипропиленовым имплантатом составила 1,8%, после inlay-аллопластики — 2,4% [8].

Однако недостатком полипропиленовых имплантатов является их чрезмерная жесткость. При близком расположении к пищеводу они могут вызывать выраженный периззофагеальный фиброз, что приводит к длительной, более 3 мес, дисфагии без развития стриктуры, или к развитию рубцовой стриктуры, или к аррозии пищевода с миграцией сетки в его просвет. Каждое из этих осложнений может сопровождаться инфицированием имплантата вплоть до абсцедирования [9].

Вторым недостатком полипропиленовых имплантатов является вероятность их уменьшения со временем в объеме на 15–20%, так называемое «сморщивание» сетки, которое при фиксации вокруг пищевода увеличивает возможность появления указанных выше осложнений. Так, в обзоре S.A. Antoniou и соавт. частота дисфагий при использовании полипропиленовых сеток составила 21,7% [6]. В проспективном рандомизированном исследовании

довании F. A. Granderath и соавт. частота дисфагии через 1 год после операции была 4% [10].

Политетрафторэтиленовые имплантаты

Политетрафторэтиленовые имплантаты, например, DualMesh и Gore, являются композитными, то есть состоят из двух компонентов — полипропилена или полиэстера и слоя политетрафторэтилена. Политетрафторэтилен является антиадгезивным материалом, который служит для профилактики рубцевания при контакте имплантата с внутренними органами. Эти конструкции были созданы для лапароскопической интраперитонеальной пластики вентральных грыж. Рядом авторов они были применены в пластике больших и гигантских грыж пищеводного отверстия диафрагмы, причем с методикой onlay [1, 2, 11, 12].

В опросе С. Т. Frantzides и соавт. композитные политетрафторэтиленовые имплантаты применяют 30,7% хирургов [2]. В обзоре E. J. V. Furnee и соавт. их применили в 23,1% случаев [1]. По результатам обзора S. A. Antoniou и соавт. частота анатомических рецидивов при использовании композитных политетрафторэтиленовых сеток составила 5,7% [6]. По данным С. Т. Frantzides и соавт., в среднем через 2,5 года анатомических рецидивов не было [11]. В исследовании G. Staropoulos и соавт. у 45 пациентов частота анатомических рецидивов составила 2,2% [12].

Следует вывод, что данные литературы свидетельствуют о равной частоте анатомических рецидивов по сравнению с полипропиленовыми сетками.

Однако политетрафторэтиленовые имплантаты все же достаточно жесткие и имеют большую толщину, чем полипропиленовые, что также может приводить к послеоперационным осложнениям. Иными словами, при пластике пищеводного отверстия диафрагмы предполагаемое преимущество композитных политетрафторэтиленовых конструкций оказалось их недостатком. В обзоре S. A. Antoniou и соавт. частота дисфагии при использовании композитных политетрафторэтиленовых сеток составила 15,5–34,3%, то есть оказалась выше, чем при использовании полипропиленовых сеток [6]. Аналогично, в опросе С. Т. Frantzides и соавт. частота рубцовых стриктур пищевода при использовании композитных политетрафторэтиленовых сеток составила 0,3%, а аррозия пищевода — 0,5% [2]. В исследовании E. M. Targarona и соавт., где использовалась композитная политетрафторэтиленовая сетка, фиксированная вокруг пищевода, частота дисфагии наблюдалась у 62,0% человек, из них половина пациентов были прооперированы повторно [13]. В исследовании L. P. Zhang и соавт., которое включило данные 21 пациента с гигантскими грыжами пи-

щеводного отверстия диафрагмы с inlay-пластикой композитным политетрафторэтиленовым имплантатом с мягким передним краем V-образной формы Grurasoft и Bard, с послеоперационным наблюдением в среднем через 16 мес, частота анатомических рецидивов была 4,7%, но частота дисфагии составила 38,0% [14]. В обзоре литературы этих же авторов по использованию аналогичной пластики у 213 пациентов частота анатомических рецидивов составила 1,9%, а дисфагии — от 0 до 24% [15].

Также в ряде публикаций представлены случаи послеоперационных осложнений при использовании композитных политетрафторэтиленовых сеток [5, 16–19]. Так, например, R. J. Stadlhuber и соавт. опубликовали анализ 28 случаев с использованием политетрафторэтиленовых сеток. В 17% случаев наблюдалась аррозия, 6% — стриктуры, 5% — периезофагеальный фиброз с развитием длительной дисфагии. Осложнения наступили в среднем через 17 мес, 40% осложнений возникли через 2 и более года после операции. При этом 6 пациентов нуждались в эзофагэктомии, 2 пациента — проксимальной резекции желудка, 1 пациент — гастрэктомии, 1 пациент — эндоскопическом удалении сетки, которая мигрировала. После этих операций умерли 2 больных. Авторами был сделан вывод, что как политетрафторэтиленовые, так и полипропиленовые сетки имеют одинаковую вероятность развития осложнений [5].

В исследовании N. Chilintseva и соавт. у 58 пациентов с пластикой политетрафторэтиленовыми сетками DualMesh и Crurasoft и полипропиленовыми сетками, с послеоперационным наблюдением в среднем через 6–16 мес были выявлены 2 случая стриктур пищевода, которые потребовали повторных операций, и развитие длительной дисфагии без стриктур в 22,1% случаев [15]. В работе P. S. Griffith и соавт. у 3 из 15 пациентов развились осложнения. В 2 случаях возникла аррозия пищевода с миграцией имплантата, а в одном — возник тяжелый периезофагеальный фиброз с абсцессом, после чего было выполнено удаление конструкции [16]. В исследованиях E. J. Hazebroek и соавт., M. Carpelan-Holmstrom и соавт., F. J. Perez Lara и соавт. было опубликовано по одному случаю аррозии пищевода композитным политетрафторэтиленовым сетчатым имплантатом, в том числе через 2 года после операции [12, 15, 18, 19].

В то же время в ряде работ осложнений при использовании композитных политетрафторэтиленовых сеток не было обнаружено, что, скорее всего, связано с особенностями их постановки, а возможно, коротким периодом оценки результатов. Так, в работе С. Т. Frantzides и соавт. осложнений не от-

мечалось [11]. В исследовании P. Priego и соавт. у 50 пациентов с гигантскими грыжами пищеводного отверстия диафрагмы с пластикой имплантатом Crurasoft и с послеоперационным наблюдением в среднем через 62 мес наблюдалась длительная дисфагия у 4% пациентов при отсутствии стриктур и аррозии. При этом частота анатомических рецидивов составила 4% [20, 21]. Однако в более позднем исследовании этих же авторов на 93 пациентах и послеоперационным наблюдением в среднем через 76 мес частота анатомических рецидивов составила 9,0%, частота реопераций была 5,4%, сетка была удалена в 3 случаях [2].

Облегченные и рассасывающиеся имплантаты

Облегченные и рассасывающиеся имплантаты в настоящее время являются наиболее перспективными. Облегченные имплантаты могут быть сделаны из полипропилена, полиэстера или иного волокна, которое не рассасывается, со специальным переплетом и широкими ячейками. Например, полиэстеровые сетки Mersilene и Ethicon.

Частично рассасывающиеся имплантаты являются композитными, то есть состоят из рассасывающихся и нерассасывающихся волокон. Например, Ultrapro и Ethicon, которые состоят пополам из полипропилена и полиглекапрона. Такие сетки можно считать оптимальными, поскольку они обладают не только высокой прочностью за счет свойств используемого полимера, но и имеют облегченную структуру — тонкие и мягкие волокна с крупными ячейками. Кроме того, они частично рассасываются, способствуя формированию негрубого соединительнотканного рубца и не вызывая аррозии тканей.

В исследовании B. Geibler и соавт. на 138 пациентах с пластикой облегченной сеткой и 148 пациентах с крурорафией частота симптомных анатомических рецидивов достоверно отличалась в пользу аллопластики (1,4 и 7,4%) [22].

В исследовании D. Kanellos и соавт., включавшем 26 пациентов с пластикой облегченной полипропиленовой сеткой и послеоперационным наблюдением в среднем через 34 мес, анатомических рецидивов не отмечалось, однако частота дисфагии составила 11% [23].

В исследовании E. J. Hazebroek и соавт. на 18 пациентах с onlay-пластикой облегченным полипропиленовым имплантатом с послеоперационным наблюдением в среднем через 26 мес случаев дисфагии, стриктур и аррозии обнаружено не было, малый рецидив до 2 см имел место в 1 случае [24].

Синтетические сетки, которые полностью рассасываются, например, полилактиновые Vicril и Ethicon, полностью лишены возможности ослож-

нений, но рецидивы за счет полного рассасывания отмечаются чаще. Так, в исследовании A. Gebhart и соавт. на 92 пациентах с послеоперационным наблюдением в среднем через 30 мес анатомический рецидив наступил в 18,5% случаев, послеоперационных осложнений не было [25].

В исследовании B. S. Powell и соавт. на 70 пациентах анатомических рецидивов и послеоперационных осложнений не было отмечено [26]. В исследовании J. Zehetner и соавт. у 21 пациента с послеоперационным наблюдением в среднем через 14 мес частота анатомических рецидивов составила 9,5%. Пищеводных осложнений не отмечалось [27].

Биологические бесклеточные дермальные имплантаты

Биологические бесклеточные дермальные имплантаты, например, Allograft и LifeCell, имеют все три преимущества описанных выше сеток в плане профилактики послеоперационных осложнений — антиадгезивность, мягкую структуру и возможность рассасывания. В настоящее время такие имплантаты набирают популярность, особенно в США.

В опросе C. T. Frantzides и соавт. биологические имплантаты применили 34,3% хирургов [2].

В обзоре E. J. B. Furnee и соавт. их применили в 34,6% случаев [4]. В опросе J. R. Huddy и соавт. у 503 человек биологические имплантаты применили 29% респондентов, в то время как синтетические имплантаты применили 67% респондентов [1].

Однако полное рассасывание значительно увеличивает вероятность рецидива грыж диафрагмы. Кроме того, их стоимость в десятки раз выше других типов имплантатов.

В настоящее время в медицинской литературе данные об эффективности этих имплантатов очень отличаются и в целом недостаточны для окончательных выводов.

Методика постановки имплантатов во всех литературных источниках одна — onlay-пластика, усиленная задней крурорафией. В исследовании C. G. Chang и соавт. у 221 пациента с послеоперационным наблюдением в среднем 14 мес было зафиксировано 8 рецидивов (3,6%). К сожалению, послеоперационные осложнения авторы четко не охарактеризовали, и их количество было обозначено как минимальное [27]. В российской практике данные результаты имеют нечеткую репрезентативность и недостоверны.

В исследовании E. T. Alicuben и соавт. у 82 пациентов с послеоперационным наблюдением в течение 5 мес было зафиксировано 3 рецидива (4,3%), послеоперационных осложнений не было [28].

В исследовании R. C.W Bell и соавт. у 54 пациен-

тов с большими грыжами пищеводного отверстия диафрагмы, а также у 67 пациентов с гигантскими грыжами с послеоперационным наблюдением в течение 18 мес частота анатомических рецидивов была 7,1 и 8,8% соответственно. При этом частота дисфагии — 1,8 и 4,3% соответственно. Стриктур и аррозий пищевода не отмечалось. Было отмечено 3 реоперации по поводу инфицирования имплантата с его удалением [29].

В исследовании D. F. Diaz и J. S. Roth у 46 пациентов с послеоперационным наблюдением через 1 год частота анатомических рецидивов составила 7,7%, а дисфагии — 13,0% [30].

В обзоре J. R. Huddy и соавт. был приведен анализ 152 пластик биологическими и 214 пластик синтетическими имплантатами, частота рецидивов была достоверно выше при использовании биологических сеток — 17,1 и 12,6% соответственно [3].

В исследовании M. Jacobs и соавт. у 92 пациентов с аллопластикой и 59 пациентов с крурорафией с послеоперационным наблюдением через 3 года частота анатомических рецидивов отличалась в пользу пластики биологическим имплантатом — 20,0 и 3,2% соответственно, послеоперационных осложнений в обеих группах не наблюдалось [31].

В исследовании E. Asti и соавт. у 41 пациента с аллопластикой и 43 пациентов с крурорафией с послеоперационным наблюдением в течение 2 лет частота анатомических рецидивов отличалась в пользу аллопластики — 9,7 и 18,6% соответственно, послеоперационных осложнений не отмечалось [32].

В исследовании E. Schmidt и соавт. у 38 пациентов с аллопластикой и 32 пациентов с крурорафией с послеоперационным наблюдением в течение 1 года частота анатомических рецидивов отличалась в пользу аллопластики — 16% и 0% соответственно. Однако необходимо отметить, что в исследовании принимали участие только пациенты с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы малых размеров — диаметром до 5 см [33].

В технических обзорах S. R. De Meester и D. Oleynikov и соавт. рекомендуется использование биологических сеток в сочетании с послабляющими разрезами диафрагмы [34, 35].

Так, в исследовании B. K. Oelschlager и соавт. у 72 пациентов с послеоперационным наблюдением в среднем в течение 58 мес различий в частоте анатомических рецидивов после onlay-пластики биологической сеткой Surgisis и Cook по сравнению с крурорафией получено не было — 54,0 и 59,0% соответственно, послеоперационных осложнений в обеих группах не наблюдалось [36].

В исследовании R. Jones и соавт. у 209 пациентов с послеоперационным наблюдением в течение

25 мес было отмечено, что частота анатомических рецидивов была в среднем 21%, но у пациентов с послеоперационным наблюдением через 5 лет частота рецидивов составила 39% [37].

В исследовании A. O. Lidor и соавт. у 111 пациентов с послеоперационным наблюдением в течение 43 мес частота анатомических рецидивов была 27% [38].

В исследовании M. Latzko и соавт. у 94 пациентов с послеоперационным наблюдением в среднем через 23 мес частота анатомических рецидивов была 21,0%, а реоперации были выполнены 5 больным [39].

В исследовании K. C. Ward и соавт. у 44 пациентов с послеоперационным наблюдением в течение 17 мес частота рецидивов была 18,0%, данные о послеоперационных осложнениях в статье расплывчатые [40].

В обзоре S. A. Antoniou и соавт. был сделан вывод о большей эффективности биологических сеток относительно крурорафии, но меньшей результативности по сравнению с синтетическими сетками. Авторы признали, что биологические сетки требуют дальнейшего изучения [41].

Осложнения и рецидивы после различных методик аллопластики

Аллопластика пищеводного отверстия диафрагмы может быть выполнена по 4 основным методикам. Наиболее распространенная методика — onlay — усиление задней крурорафии, то есть подшивка сетки прямоугольной, треугольной или V-образной формы к обеим ножкам диафрагмы после их сшивания позади пищевода. В обзоре E. J. B. Furnee и соавт., которые выполнили 924 операции, эта методика использована в 90% случаев [4].

В опросе C. T. Frantzides и соавт. методика onlay использована в 87% пластик грыж диафрагмы [2]. Преимуществом методики onlay грыж диафрагмы являются лучшие результаты в плане профилактики рецидива, поскольку методика наиболее биомеханически физиологическая, недостатками ее служат контакт переднего края сетки с пищеводом и развитием послеоперационных осложнений, особенно если используется жесткий полипропиленовый имплантат, а также невозможность пластики дефекта впереди пищевода.

Вторая распространенная методика — inlay — ненапряжная пластика, при которой имплантат треугольной формы устанавливается позади пищевода между ножками диафрагмы без их сшивания. Преимуществом ее является возможность пластики гигантских грыжевых дефектов, где невозможно надежно сшить атрофические и расположенные на большом расстоянии друг от друга ножки диафрагмы. Недостатками пластики inlay являются еще большая, чем при ме-

тодике onlay, возможность непосредственного контакта переднего края сетки с пищеводом и развитием послеоперационных осложнений, особенно если используется жесткий полипропиленовый или политетрафторэтиленовый имплантат, и высокая вероятность рецидива за счет менее прочной однослойной пластики, а также пролабирование переднего свободного края имплантата [9]. Поэтому в клинических рекомендациях SAGES по лечению грыж пищеводного отверстия диафрагмы сказано, что данную методику применять нельзя [2].

Третья методика является модификацией первой и заключается в onlay-усилении крурорафии цельной сеткой квадратной или округлой формы с разрезом в виде замочной скважины вокруг пищевода или отдельно сшитых между собой полукруглых участках впереди и сзади от пищевода [13]. Преимуществом является возможность пластики дефекта не только позади пищевода, но и впереди его. Недостаток onlay-усиления крурорафии цельной сеткой — большая частота послеоперационных осложнений из-за циркулярного столкновения имплантата с пищеводом, что усиливается сморщиванием сетки, особенно при использовании жестких полипропиленовых имплантатов [1]. В исследовании Е. М. Targarona и соавт., где использовалась такая методика, частота дисфагии составила 62% [13].

Четвертой хирургической техникой является разработанная методика sublay — усиление задней крурорафии, или двухслойной аллопластики, при которой имплантат треугольной формы подшивается позади пищевода к ножкам диафрагмы с обеих сторон, затем ножки сшиваются между собой, полностью изолируя сетку от контакта с пищеводом [13]. Имея опыт применения этого способа с использованием облегченных сетчатых частично рассасывающихся имплантатов Ultrapro, можно охарактеризовать ее как наиболее безопасную за счет отсутствия контакта сетки с пищеводом и в то же время эффективную в плане профилактики анатомических рецидивов.

Показания к аллопластике пищеводного отверстия диафрагмы

Сетчатые имплантаты способны вызвать ряд серьезных осложнений. В то же время понятно, что решить проблему рецидивов грыж можно с помощью аллопластики, к которой должны быть разработаны четкие показания.

По мнению большинства авторов, основным показанием к аллопластике является размер грыжевого дефекта. Однако ни четких показаний в зависимости от размеров дефекта, ни универсальной методики его измерения, ни соответствующей классификации

в настоящее время в мировой литературе нет, в том числе даже в последних обзорах и различных клинических рекомендациях, то есть источниках II уровня доказательности и высокого уровня рекомендаций.

В клинических рекомендациях по лечению грыж пищеводного отверстия диафрагмы SAGES указано, что увеличение площади грыжевого дефекта является независимым предиктором развития рецидивов [2].

Таким образом, можно сделать вывод, что показатель площади пищеводного отверстия диафрагмы может стать основой для классификации грыж пищеводного отверстия диафрагмы, но необходимо проведение более масштабного исследования. И такая классификация сможет определять показания к аллопластике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аллопластика пищеводного отверстия диафрагмы остается большой и нерешенной хирургической проблемой, о чем свидетельствуют проанализированные литературные источники, в основном иностранные обзоры и клинические рекомендации. Проспективных рандомизированных исследований по этому вопросу проведено недостаточно.

Во-первых, аллопластика способна вызвать пищеводное осложнение с частотой до 20% (длительную дисфагию, стриктуры и аррозии пищевода), особенно при использовании жестких полипропиленовых и композитных политетрафторэтиленовых сетчатых имплантатов и при методике их фиксации циркулярно вокруг пищевода. Современные биологические конструкции в настоящее время показывают высокую частоту анатомических рецидивов, поэтому большинство специалистов продолжают использовать синтетические имплантаты, из которых наиболее перспективным является облегченная частично рассасывающаяся сетка.

Во-вторых, не разработаны четкие показания к аллопластике, например, в зависимости от размера грыж пищеводного отверстия диафрагмы, который является основным фактором риска рецидива.

В-третьих, до сих пор не определено, каким показателем надо пользоваться для оценки размеров грыжевого дефекта (наиболее корректным представляется площадь пищеводного отверстия диафрагмы).

В-четвертых, не определена оптимальная методика аллопластики при больших и особенно, при гигантских грыжах пищеводного отверстия диафрагмы, которая препятствовала бы анатомическому рецидиву и в то же время не вызвала бы пищеводное осложнение.

Можно предположить следующие пути решения этих проблемных вопросов: разработка эффек-

тивных и в то же время безопасных методик аллопластики больших и гигантских грыж пищеводного отверстия диафрагмы, наличие четких показаний к аллопластике дефекта в зависимости от размера грыжевого дефекта.

Эти задачи могут быть реализованы путем тщательного ретроспективного сравнительного анализа большого клинического материала и проведения проспективного рандомизированного исследования.

Список литературы/References

1. Furnee EJB, Hazebroek EJ. Mesh in laparoscopic large hiatal hernia repair: a systematic review of the literature. *Surgical endoscopy. Surg Endosc.* 2013 Nov;27 (11):3998–4008. DOI: 10.1007/s00464-013-3036-y
2. Frantzides CT, Carlson MA, Loizides S, Papafili A, Luu M, Roberts J, Zeni T, Frantzides A.. Hiatal hernia repair with mesh: a survey of «SAGES» members. *Surg Endosc.* 2010 May;24 (5):1017–24. DOI: 10.1007/s00464-009-0718-6.
3. Huddy JR, Markar SR, Ni MZ, Morino M, Targarona EM, Zaninotto G, Hanna GB. Laparoscopic repair of hiatus hernia: Does mesh type influence outcome? A meta — analysis and European survey study. *Surg Endosc.* 2016 Dec;30 (12):5209–5221. DOI: 10.1007/s00464-016-4900-3
4. Furnee EJB, Smith CD, Hazebroek EJ. The use of mesh in laparoscopic large hiatal hernia repair: a survey of European surgeons. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2015 Aug;25 (4):307–11. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000162.
5. Stadlhuber RJ, Sherif AE, Mittal SK, Fitzgibbons RJ Jr, Michael Brunt L, Hunter JG, et al. Mesh complications after prosthetic reinforcement of hiatal closure: a 28 — case series. *Surg Endosc.* 2009 Jun;23 (6):1219–26. DOI: 10.1007/s00464-008-0205-5
6. Antoniou SA, Koch OO, Antoniou GA, Pointner R, Granderath FA. Mesh-reinforced hiatal hernia repair: a review on the effect on postoperative dysphagia and recurrence. *Langenbecks Arch Surg.* 2012 Jan;397 (1):19–27. DOI: 10.1007/s00423-011-0829-0
7. Granderath FA, Schweiger UM, Kamolz T, Asche KU, Pointner R. Laparoscopic Nissen fundoplication with prosthetic hiatal closure reduces postoperative intrathoracic wrap herniation: preliminary results of a prospective randomized functional and clinical study. *Arch Surg.* 2005 Jan;140 (1):40–8. DOI: 10.1001/archsurg.140.1.40
8. Soricelli E, Basso N, Genco A. Long-term results of hiatal hernia mesh repair and antireflux laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 2009 Nov;23 (11):2499–504. DOI: 10.1007/s00464-009-0425-3.
9. Грубник В.В., Малиновский А.В. и другие. Критические аспекты лапароскопической хирургии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Одесса: ВМВ-типография. 2015, 106 с./Grubnik VV, Malinovsky AV, et al. Critical aspects of laparoscopic surgery of gastroesophageal reflux disease and hernia of the esophageal aperture of the diaphragm. Odessa: WMW-typography; 2015, 106 p. (In Russian).
10. Granderath FA, Schweiger UM, Pointner R. Laparoscopic antireflux surgery: Tailoring the hiatal closure to the size of hiatal surface area. *Surg Endosc.* 2007 Apr;21 (4):542–8. DOI: 10.1007/s00464-006-9041-7
11. Frantzides CT, Madan AK, Carlson MA, Stavropoulos GP. A prospective, randomized trial of laparoscopic polytetrafluoroethylene (PTFE) patch repair vs simple cruroplasty for large hiatal hernia. *Arch Surg.* 2002 Jun;137 (6):649–52.
12. Staropoulos G, Flessas II, Mariolis-Sapsakos T, Zagouri F, Theodoropoulos G, Toutouzas K, et al. Laparoscopic repair of giant paraesophageal hernia with synthetic mesh: 45 consecutive cases. *Am Surg.* 2012 Apr;78 (4):432–5.
13. Targarona EM, Grisales S, Uyanik O, Balague C, Pernas JC, Trias M. Long-term outcome and quality of life after laparoscopic treatment of large paraesophageal hernia. *World J Surg.* 2013 Aug;37 (8):1878–82. DOI: 10.1007/s00268-013-2047-0.
14. Zhang W, Tang W, Shan CX, Liu S, Jiang ZG, Jiang DZ, Zheng XM, Qiu M. Dual-sided composite mesh repair of hiatal hernia: Our experience and a review of the Chinese literature. *World J Gastroenterol.* 2013 Sep 7;19 (33):5528–33. DOI: 10.3748/wjg.v19.i33.5528.
15. Shan CX, Zhang W, Zheng XM, Jiang DZ, Liu S, Qiu M. Evidence-based appraisal in laparoscopic Nissen and Toupet fundoplications for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2010 Jun 28;16 (24):3063–71.
16. Chilintseva N, Brigand C, Meyer C, Rohr S. Laparoscopic prosthetic hiatal reinforcement for large hiatal hernia repair. *J Visc Surg.* 2012 Jun;149 (3): e215–20. DOI: 10.1016/j.jvisc-surg.2012.01.006
17. Griffith PS, Valenti V, Qurashi K, Martinez-Isla A. Rejection of Goretex mesh used in prosthetic cruroplasty: a case series. *Int J Surg.* 2008 Apr;6 (2):106–9. DOI: 10.1016/j.ijssu.2007.12.004.
18. Hazebroek EJ, Leibman S, Smith GS. Erosion of a composite PTFE/ePTFE mesh after hiatal hernia repair. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009 Apr;19 (2):175–7. DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181a11926.
19. Carpelan-Holmstrom M, Kruuna O, Salo J, Kylänpää L, Scheinin T. Late mesh migration through the stomach wall after laparoscopic refundoplication using a dual — sided PTFE/ePTFE mesh. *Hernia.* 2011 Apr;15 (2):217–20. DOI: 10.1007/s10029-010-0633-8
20. Priego P, Ruiz-Tovar J, Pérez de Oteyza J. Long — term results of giant hiatal hernia mesh repair and antireflux laparoscopic surgery for gastroesophageal reflux disease. *J Laparosc Adv Surg Tech A.* 2012 Mar;22 (2):139–41. DOI: 10.1089/lap.2011.0340.
21. Priego P, Peres de Oteyza J, Galindo J, Carda P, García-Moreno F, Rodríguez Velasco G, Lobo E. Long — term results and complications related to crurasoft mesh repair for paraesophageal hiatal hernias. *Hernia.* 2017 Apr;21 (2):291–298. DOI: 10.1007/s10029-016-1486-6

22. Geißler B, Birk E, Anthuber M. Report of 12 years experience in the surgical treatment of 286 paraesophageal hernias. *Chirurg.* 2016 Mar;87 (3):233–40. DOI: 10.1007/s00104-015-0066-0.
23. Kanellos D, Moesta KT, Schug-Pass C, Köckerling F. Hiato-plasty reinforcement by means of a lightweight titanized polypropylene mesh fixed with fibrin glue. *Zentralbl Chir.* 2011 Jun;136 (3):244–8. DOI: 10.1055/s-0030-1247261.
24. Hazebroek EJ, Ng A, Yong DHK, Berry H, Leibman S, Smith GS. Evaluation of lightweight titanium — coated polypropylene mesh for laparoscopic repair of large hiatal hernias. *Surg Endosc.* 2008 Nov;22 (11):2428–32. DOI: 10.1007/s00464-008-0070-2.
25. Gebhart A, Vu S, Armstrong C, Smith BR, Nguyen NT. Initial outcomes of laparoscopic paraesophageal hiatal hernia repair with mesh. *Am Surg.* 2013 Oct;79 (10):1017–21.
26. Powell BS, Wandrey D, Voeller GR. A technique for placement of a bioabsorbable prosthesis with fibrin glue fixation for reinforcement of the crural closure during hiatal hernia repair. *Hernia.* 2013 Feb;17 (1):81–4. DOI: 10.1007/s10029-012-0915-4
27. Zehetner J, Lipham JC, Ayazi S, Oezcelik A, Abate E, Chen W, et al. A simplified technique for intrathoracic stomach repair: laparoscopic fundoplication with «Vicryl» mesh and «BioGlue» crural reinforcement. *Surg Endosc.* 2010 Mar;24 (3):675–9. DOI: 10.1007/s00464-009-0662-5.
28. Chang CG, Thackeray L. Laparoscopic hiatal hernia repair in 221 patients: outcomes and experience. *JLS.* 2016 Jan-Mar;20 (1). pii: e2015.00104. DOI: 10.4293/JLS.2015.00104.
29. Alicuben ET, Worrell SG, DeMeester SR. Impact of crural relaxing incisions, Collis gastroplasty, and non — cross — linked human dermal mesh crural reinforcement on early hiatal hernia recurrence rates. *J Am Coll Surg.* 2014 Nov;219 (5):988–92. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.07.937
30. Bell RCW, Fearon J, Freeman KD. Allograft dermal matrix hiato-plasty during laparoscopic primary fundoplication, paraesophageal hernia repair, and reoperation for failed hiatal hernia repair. *Surg Endosc.* 2013 Jun;27 (6):1997–2004. DOI: 10.1007/s00464-012-2700-y
31. Diaz DF, Roth S. Laparoscopic paraesophageal hernia repair with acellular dermal matrix cruroplasty. *JLS.* 2011 Jul-Sep;15 (3):355–60. DOI: 10.4293/108680811X13125733356594
32. Jacobs M, Gomez E, Plasencia G, Lopez-Penalver C, Lujan H, Velarde D, Jessee T. Use of «Surgisis» mesh in laparoscopic repair of hiatal hernias. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2007 Oct;17 (5):365–8. DOI: 10.1097/SLE.0b013e318123fc49
33. Asti E, Lovece A, Bonavina L, Milito P, Sironi A, Bonitta G, Siboni S. Laparoscopic management of large hiatus hernia: five — year cohort study and comparison of mesh — augmented versus standard crura repair. *Surg Endosc.* 2016 Dec;30 (12):5404–5409. DOI: 10.1007/s00464-016-4897-7
34. Schmidt E, Shaligram A, Reynoso JF, Kothari V, Oleynikov D. Hiatal hernia repair with biologic mesh reinforcement reduces recurrence rate in small hiatal hernias. *Dis Esophagus.* 2014 Jan;27 (1):13–7. DOI: 10.1111/dote.12042.
35. De Meester SR. Laparoscopic paraesophageal hernia repair: critical steps and adjunct techniques to minimize recurrence. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2013 Oct;23 (5):429–35. DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182a12716.
36. Oleynikov D, Jolley JM. Paraesophageal hernia. *Surg Clin North Am.* 2015 Jun;95 (3):555–65. DOI: 10.1016/j.suc.2015.02.008.
37. Oelschlager BK, Petersen RP, Brunt LM, Soper NJ, Sheppard BC, Mitsumori L, et al. Laparoscopic paraesophageal hernia repair: defining long — term clinical and anatomic outcomes. *J Gastrointest Surg.* 2012 Mar;16 (3):453–9. doi: 10.1007/s11605-011-1743-z
38. Jones R, Simorov A, Lomelin D, Tadaki C, Oleynikov D. Long — term outcomes of radiologic recurrence after paraesophageal hernia repair with mesh. *Surg Endosc.* 2015 Feb;29 (2):425–30. DOI: 10.1007/s00464-014-3690-8.
39. Lidor AO, Steele KE, Stem M, Fleming RM, Schweitzer MA, Marohn MR. Long — term quality of life and risk factors for recurrence after laparoscopic repair of paraesophageal hernia. *JAMA Surg.* 2015 May;150 (5):424–31. DOI: 10.1001/jamasurg.2015.25.
40. Latzko M, Borao F, Squillaro A, Mansson J, Barker W, Baker T. Laparoscopic repair of paraesophageal hernias. *JLS.* 2014 Jul-Sep;18 (3). pii: e2014.00009. DOI: 10.4293/JLS.2014.00009.
41. Ward KC, Costello KP, Baalman S, Pierce RA, Deeken CR, Frisella MM, et al. Effect of acellular human dermis buttress on laparoscopic hiatal hernia repair. *Surg Endosc.* 2015 Aug;29 (8):2291–7. DOI: 10.1007/s00464-014-3946-3

Информация об авторах:

Розенфельд Игорь Игоревич, к.м.н., врач-хирург, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Чиликина Даниэлла Леонидовна, студентка 5-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about authors:

Igor I. Rozenfel'd, MD, PhD, surgeon, associate professor of the department of pathological physiology, Tver State Medical University.

Daniella L. Chilikina. a 5th year student of the pediatric faculty, Tver State Medical University



ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОГРАММ РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ НА ОСНОВЕ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА

М.Ф.Баллюзек^{1,2}, А.К.Ионова¹, М.В.Машкова¹, Б.П.Степанов¹, О.Л.Чагунава¹

1. ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук», 194017, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 72
2. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, 21-я линия В. О., д. 8, литера А

Резюме

Цель работы. Усовершенствовать технологии реабилитации онкологических больных с использованием междисциплинарного подхода на базе многопрофильного стационара на этапах комбинированного лечения злокачественных новообразований.

Пациенты и методы. Проведен анализ 845 случаев госпитализации онкологических больных в многопрофильную клинику с целью онкологической реабилитации на этапах специализированного лечения для коррекции возникших осложнений, диагностики и терапии коморбидных заболеваний или для паллиативной помощи. На основании проведенной диагностики, изучения общесоматического статуса, определения соматического потенциала этих пациентов установлена потребность в проведении медицинской реабилитации онкологических больных на принципах междисциплинарного подхода.

Результаты. Выявлена низкая приверженность онкологов направлению больных в многопрофильные стационары на программы поддерживающего общесоматического лечения с участием мультидисциплинарных реабилитационных бригад, особенно на начальных стадиях ракового заболевания. В 94,1% случаев по рекомендации онкологов специализированных учреждений пациенты поступали лишь в далеко зашедшей стадии злокачественного заболевания. Однако 64,8% больных, поступавших лишь с целью «хосписной» или паллиативной помощи, оказалось возможным продолжить проведение противоракового лечения. Среди пациентов, направленных на паллиативную помощь, в 4,9% случаев тяжесть их состояния ошибочно расценивали как рецидив злокачественного процесса, тогда как она была обусловлена коморбидной патологией.

Отмечена также низкая заинтересованность онкологических пациентов в реабилитационных мероприятиях в случаях отсутствия рекомендаций со стороны их лечащих врачей-онкологов. Показано, что в поддерживающей терапии, основанной на принципах междисциплинарного подхода, нуждаются не только пациенты с далеко зашедшими проявлениями злокачественного процесса, но и больные с I–II стадиями онкологического заболевания, так как даже на этом этапе различные осложнения «раковой болезни», последствия ее лечения, а также проявления сочетанной патологии встречаются достаточно часто.

Заключение. Предложена классификация медицинских проблем онкологических больных. На основе разработанной методологии, принципов междисциплинарного подхода предложены алгоритм персонифицированной реабилитационной поддержки онкологического больного и рекомендации по ведению пациентов на этапах специализированного и восстановительного лечения.

Ключевые слова:

реабилитация онкологических пациентов, соматический потенциал онкологического больного, междисциплинарный подход, мультидисциплинарная реабилитационная бригада в онкологии, кардиоонкология

Оформление ссылки для цитирования статьи

Баллюзек М.Ф., Ионова А.К., Машкова М.В., Степанов Б.П., Чагунава О.Л. Организация программ реабилитации онкологических пациентов на основе междисциплинарного подхода. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(4): 91-97. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-9

Для корреспонденции

Баллюзек Марина Феликсовна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», заместитель главного врача по медицинской части, заведующая отделением кардиологии ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук»

Адрес: 194017, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 72.

E-mail: marina.ballyzek@mail.ru

Информация о финансировании. Работа проводилась в рамках научной поисковой темы Федерального агентства научных организаций (ФАНО) России «Принципы организации программ реабилитации онкологических пациентов на основе междисциплинарного подхода в многопрофильном медицинском учреждении (на опыте Санкт-Петербургской больницы РАН)».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 15.05.2018 г., принята к печати 10.12.2018 г.

ORGANIZATION OF REHABILITATION PROGRAMS FOR CANCER PATIENTS BASED ON AN INTERDISCIPLINARY APPROACH

M.F.Ballyuzek^{1,2}, A.K.Ionova¹, M.V.Mashkova¹, B.P.Stepanov¹, O.L.Chagunava¹

1. St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, 72 Toreza ave., St. Petersburg 194017, Russian Federation

2. Saint Petersburg State University, 8A 21st Line, Vasilievsky Island, St. Petersburg 199034, Russian Federation

Abstract

Purpose. To improve the technology of cancer patients' rehabilitation in the multidisciplinary hospital using an interdisciplinary approach at the stages of combined treatment of malignant tumors.

Patients and methods. The analysis of 845 cases of admission of cancer patients in a multidisciplinary clinic for oncological rehabilitation, including treatment of complications and co morbid diseases, diagnosis and palliative care, on the specialized treatment stages was made. Based on the diagnosis, clinical status, determination of the clinical potential of these patients the need in medical rehabilitation of cancer patients based on the principles of an interdisciplinary approach was established.

Results. A low commitment of oncologists to refer patients to multidisciplinary hospitals for supporting general medical treatment programs, which involve the work of multidisciplinary rehabilitation teams, especially at the initial stages of cancer, was revealed. In 94.1% of cases, based on oncologists' recommendation patients were presented to the multidisciplinary hospital only in the advanced stage of malignant disease. However, 64.8% of patients who came only for the purpose of "hospice" or palliative care treatment were able to continue their anticancer treatment. In 4.9% of cases among patients, who were referred for palliative care, the severity of their condition was mistakenly regarded as a relapse of cancer, whereas it was caused by comorbid pathology.

The low interest of cancer patients in rehabilitation programs in the absence of recommendations from oncologists was revealed. It was shown that supportive therapy based on the principles of interdisciplinary approach is not only needed for patients with far-ongoing manifestations of cancer process, but also for patients with stage I-II of cancer, since even at this stage various complications of cancer disease, the consequences of its treatment and also manifestations of a combined pathology are often encountered.

Conclusion. A classification of medical problems of cancer patients was proposed. Based on the newly developed methodology, the algorithm of personified rehabilitation support programs of oncological patients' and guidelines for managing patients at the stages of specialized and rehabilitative treatment using principles of an interdisciplinary approach, were created.

Keywords:

rehabilitation of cancer patients, somatic potential of oncological patient, interdisciplinary approach, multidisciplinary rehabilitation team in oncology, cardio-oncology

For citation

Ballyuzek M.F., Ionova A.K., Mashkova M.V., Stepanov B.P., Chagunava O.L. Organization of rehabilitation programs for cancer patients based on an interdisciplinary approach. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(4): 91-97. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-9

For correspondence

Marina F. Ballyuzek, MD, PhD, DSc, professor of the Department of faculty therapy of the medical faculty, Saint Petersburg State University, deputy chief medical officer, head of the cardiology department, St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences.

Address: 72 Toreza ave., St. Petersburg 194017, Russian Federation.

E-mail: marina.ballyuzek@mail.ru

Information about funding. The work was carried out within the framework of the scientific research topic of the Federal Agency for Scientific Organizations (FASO) of Russia "Principles of organizing rehabilitation programs for cancer patients based on an interdisciplinary approach in a multidisciplinary medical institution (based on the experience of St. Petersburg Hospital of the Russian Academy of Sciences)".

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 15.05.2018, accepted for publication 10.12.2018

Актуальность медицинской реабилитации пациентов, страдающих злокачественными заболеваниями, связана с многоэтапным характером, инвазивными методами диагностики и лечения, а также с многочисленными неблагоприятными последствиями, наблюдающимися у онкологических больных: выраженные анатомо-функциональные нарушения, разнообразные иммунологические и метаболические расстройства, психологический стресс, нарушение качества жизни, утрата трудоспособности [1, 2]. Поэтому не вызывает сомнения, что именно онкологические пациенты с целью оптимального восстановления или хотя бы приближения к нормальным социальным и физиологическим условиям жизни будут в первую очередь нуждаться в медицинской реабилитации [2, 3]. Сегодня мировая тенденция в развитии этого направления заключается уже и в проведении мероприятий по «пререабилитации» (prehabilitation), то есть по оказанию помощи больному в интервале между моментом диагностики онкологического заболевания и началом его лечения [4]. Однако следует признать, что в нашей стране, несмотря на изданный в 2012 г. Приказ МЗ РФ «О порядке организации медицинской реабилитации», содержащий раздел и по онкорехабилитации [5], до сих пор не сформировались целостное понимание этой проблемы и представления о путях ее реализации. Это можно проследить и по крайне немногочисленным публикациям в отечественной научной литературе.

Цель работы: усовершенствовать технологии реабилитации онкологических больных с использованием междисциплинарного подхода на базе многопрофильного стационара на этапах комбинированного лечения злокачественных новообразований.

Для достижения цели были поставлены задачи, которыми являлись, во-первых, необходимость анализа потребности в проведении медицинской реабилитации онкологических больных на этапах специализированного лечения и изучение приверженности врачей-онкологов направлению больных на программы медицинской реабилитации, а также комплаентность онкологических пациентов к мероприятиям по медицинской реабилитации. На основе разработанной методологии итоговой задачей должны были стать создание алгоритма персонализированной реабилитационной поддержки онкологического пациента на основании определения его «соматического потенциала» и подготовка рекомендаций по ведению онкологических пациентов на этапах специализированного и реабилитационного лечения в многопрофильном медицинском учреждении.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа проводилась на базе терапевтического и кардиологического отделений Санкт-Петербургской больницы РАН в период с 2007 г., а с 2015 г. продолжается по настоящее время в рамках научной поисковой темы Федерального агентства научных организаций (ФАНО) России «Принципы организации программ реабилитации онкологических пациентов на основе междисциплинарного подхода в многопрофильном медицинском учреждении (на опыте Санкт-Петербургской больницы РАН)».

Проведен анализ данных историй болезни 845 онкологических больных, из них 589 (69,7%) женщин и 256 (30,3%) мужчин в возрасте от 23 до 87 лет (средний возраст — $58,1 \pm 1,3$), поступивших на лечение в отделения терапии и кардиологии Санкт-Петербургской больницы РАН с 2007 по 2016 гг.

Проанализированы пути поступления пациентов на госпитализацию, причины их обращения за медицинской помощью в неспециализированное лечебное учреждение и стадии онкологического заболевания на момент первичного обращения в больницу.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявлено, что по рекомендации из онкологических учреждений только 18,2% из числа поступивших направлены онкологами других специализированных онкоучреждений, а 20% больных обратились «самотеком».

К сожалению, следует констатировать, что основная масса пациентов (94,1% случаев), направленных по рекомендации онкологов специализированных учреждений, поступали лишь в далеко зашедшей стадии злокачественного заболевания, то есть в III–IV стадии. По сути, врачами онкологических учреждений рекомендовалось обратиться в другое лечебное учреждение лишь за паллиативной и «хосписной» помощью.

Больные, поступавшие «самотеком», по рекомендациям знакомых, или каким-то другим способом узнававшие информацию об онкологической реабилитации, также крайне редко (в 6,5% случаев) обращались за консультацией и госпитализировались по поводу различных соматических проблем, а также для коррекции возникших осложнений в стадии заболевания I–II.

Основная группа наблюдавшихся — 522 пациента (61,8%) были направлены онкологами собственно Санкт-Петербургской больницы РАН. На ранних стадиях болезни под наблюдение терапевтов и кардиологов попали лишь 270 (51,7%) больных

со злокачественными новообразованиями (ЗНО) в стадии I–II, в основном с раком молочной железы (77,9%), учитывая специфику онкологической службы больницы, ориентированной на лечение маммологических заболеваний. Однако в этой группе также встречались пациенты с опухолями желудочно-кишечного тракта (10,6%), мочеполовой сферы (9,3%) и другими ЗНО (2,1%).

По локализациям первичного процесса у 555 больных в стадиях III–IV преобладали злокачественные опухоли органов пищеварения (38,02%), молочной железы (23,1%), мочеполовой сферы (19,6%), легких (17,1%), других локализаций (2,3%).

При анализе характера встречаемости патологических состояний, выявляемых терапевтами и кардиологами у онкологических больных, выделены основные «терапевтические» проблемы пациентов на различных стадиях злокачественного процесса, отличающиеся широким разнообразием, вовлечением разных органов и систем, и нередкое наличие комплекса причин, способствующих их развитию (таблица).

К ним следует отнести: гематологические синдромы, чаще связанные с проведенной полихимиотерапией (ПХТ), белково-энергетическую недостаточность, дисфункции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), проявления паранеопластических синдромов (ПНС), в частности признаки синдрома кахексии-анорексии (СКА), обострение сопутствующих или возникновение новых заболеваний. Однако часто отмечали комбинацию нескольких возникших у пациента проблем, при этом не были исключены и пациенты на ранних стадиях заболевания.

На основании более чем десятилетнего опыта работы отделений терапии и кардиологии Санкт-Петербургской больницы РАН мы условно классифицировали проблемы онкологических больных [1].

I. Патологические состояния, обусловленные наличием самой злокачественной опухоли.

Сдавление органов, прорастание в них или перекрытие их просвета, вытеснение паренхимы органов опухолевыми массами, процессы, связанные с распадом опухолевых масс, которые обычно проявляются инфицированием распадающихся опухо-

Таблица. Частота встречаемости патологических состояний, выявленных терапевтами и кардиологами у пациентов на разных стадиях онкологического процесса
Table. The frequency of occurrence of pathological conditions identified by therapists and cardiologists in patients at different stages of the cancer process

Патологические состояния Pathological conditions	Стадии заболевания / Disease stage			
	I–II пациенты (n = 290) I–II patients (n = 290)		III–IV пациенты (n = 555) III–IV patients (n = 555)	
	абс./abs.	%	абс./abs.	%
Фоновые заболевания Background diseases	168	57,9	401	72,3
Гематологические синдромы Hematological syndromes	51	17,9	498	89,7
Дисфункции ЖКТ GIT dysfunction	108	37,2	281	50,6
Признаки СКА Symptoms of CAS	28	9,7	189	34,1
Тромбозы и ТЭ Thrombosis and TE	38	13,1	253	45,6
Кардиотоксичность Cardiotoxicity	27	9,3	160	28,8
Патологическое состояние, ошибочно расцененное как рецидив рака в стадии III–IV* Pathological condition erroneously regarded as a relapse of cancer in the stage III–IV*			27	4,9

*Стадия не соответствовала направлению, так как тяжесть состояния была обусловлена коморбидной патологией.

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; СКА – синдром кахексии-анорексии; ТЭ – тромбоз эмболии.

*The stage did not correspond to the direction, since the severity of the condition was due to comorbid pathology.

GIT – the gastrointestinal tract; CAS – anorexia-cachexia syndrome; TE – thromboembolism.

лей и кровотечениями или перфорациями полого органа, и симптоматика, обусловленная функциональными изменениями пораженных опухолевым процессом органов, например, диспептический синдром, синдром мальабсорбции.

II. Патологические состояния, обусловленные лечебными воздействиями на опухоль, разнообразны и требуют не только проведения так называемой сопроводительной терапии, направленной на борьбу с наиболее частыми и опасными осложнениями ПХТ (нейтропения, анемия, тошнота и рвота), но и на профилактику и лечение более редких, но не менее опасных острых и отсроченных осложнений, например, доксорубициновой кардиопатии или гастропатии, вызванной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС-гастропатии).

III. Патологические состояния, непосредственно не связанные с локализацией первичной опухоли и/или ее метастазами, так называемые ПНС. Развитие ПНС существенно отягощает состояние пациента и препятствует проведению противоопухолевого лечения. Среди наиболее значимых проявлений ПНС следует выделить СКА, резко ухудшающий прогноз болезни, однако своевременное его выявление на стадии прекахекии дает возможность предупредить необратимые последствия его развернутых клинических проявлений, а также часто связанную с ним белково-энергетическую недостаточность, требующую адекватного выбора метода энтерального и иногда парентерального питания.

IV. Патологические состояния, возникающие у лиц, излечившихся от онкологического заболевания, но которые ошибочно расценивают как его рецидив в терминальной стадии, и в этой связи пациенту не оказывается адекватная медицинская помощь по патологии, не связанной с ЗНО.

Кроме того, как чаще и бывает, у одного пациента могут встретиться комбинации вышеперечисленных состояний, что само по себе, а особенно при наличии полиморбидного фона создает очень сложную клиническую картину. В такой ситуации у онколога возникают трудности в оценке состояния пациента, его дальнейшей курации, не говоря уже о возможности проведения специфической терапии. Своевременная профилактика, диагностика и коррекция этих состояний должны стать основными задачами врачей-интернистов, способных помочь онкологу осуществить максимально полное специализированное и адекватное ведение больного, а также провести восстановительные мероприятия в период активного лечения ЗНО.

Среди пролеченных нами пациентов, у которых была диагностирована I–II стадия злокачественного заболевания, как видно из таблицы, чаще встреча-

лись фоновые заболевания — 57,9%, в первую очередь, дисфункции ЖКТ — 37,2%, гематологические синдромы — 17,9%, тромбозы и тромбоэмболии — 13,1%, кардиотоксические реакции на фоне или после курса ПХТ — 9,3% и проявления ПНС, в частности, признаки синдрома кахекии и прекахекии выявлены у 9,7% пациентов уже на ранних стадиях онкологического процесса.

К фоновым заболеваниям относилась, в первую очередь, сердечно-сосудистая патология, особенно у больных пожилого и старческого возраста, что можно было бы отнести и к проявлениям кардиотоксичности, однако мы склонны расценивать эти состояния в большей степени как обострения хронических заболеваний, особенно если аналогичные ухудшения были и в анамнезе. Тем не менее триггерным механизмом обострения могли стать лечебные воздействия на опухоль, поэтому причины кардиальных событий, вероятнее всего, были смешанными. К проявлениям чистой кардиотоксичности относили события, впервые и непосредственно возникшие на фоне противоопухолевой терапии. Безусловно, выявление и часто непростое лечение пациентов не только с проявлениями кардиотоксичности, но, в первую очередь, с сочетанными, зачастую конкурирующими онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями являются наиболее важными задачами нового междисциплинарного направления — кардиоонкологии [6, 7].

Среди пациентов в стадии III–IV наиболее часто выявлялись гематологические синдромы — 89,7%, фоновые заболевания — 72,3%, тромбозы и тромбоэмболии — 45,6%, признаки СКА — 34,1% и кардиотоксические осложнения — 28,8% (см. таблицу).

Особую группу среди пациентов, поступивших с диагнозом «злокачественная опухоль III–IV стадии», представляли больные, у которых в результате обследования онкологическая причина их тяжелого состояния не подтвердилась, и им проведено лечение по соответствующим, часто уже запущенным неонкологическим заболеваниям.

К сожалению, на практике мы наблюдаем «зависимость» врачей всех специальностей от онкологического диагноза, поэтому часто эти патологические состояния расцениваются как рецидив опухоли и, как следствие, пациент не получает своевременного и адекватного лечения, а иногда — и совсем никакой медицинской помощи. Между тем клинические примеры наглядно свидетельствуют, что под флагом «рак, терминальное состояние» совершаются иногда тяжкие врачебные ошибки. Об этом может свидетельствовать один из клинических примеров, приведенных ниже.

Женщина 65 лет, перенесшая несколько лет назад лечение по поводу рака молочной железы (РМЖ), была госпитализирована в один из городских стационаров в тяжелом состоянии с нарастающей одышкой, слабостью. Рентгенологически выявлены очаговые изменения в легких и двусторонний выпот в плевральные полости, а при цитологическом исследовании плевральной жидкости не исключалось наличие клеток аденокарциномы. С учетом тяжести состояния возможности химиотерапевтического лечения исключены.

Была выписана с диагнозом: РМЖ IV ст., рецидив, рекомендовано обратиться за направлением в хоспис. При обследовании в нашем стационаре впервые выявлена фибрилляция предсердий, высокий уровень D-димеров, признаки легочной гипертензии по данным Эхо-КГ, а при мультиспиральной КТ с контрастированием органов грудной клетки определены прямые признаки двусторонней тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА). Источником ТЭЛА явился тромбоз глубоких вен нижней конечности, возникший после длительной автомобильной поездки. Соответствующая терапия привела к разрешению ТЭЛА и плеврита. Признаков рецидива онкозаболевания не выявлено.

Кроме того, из 281 пациентов, поступавших для проведения лишь «хосписной» терапии, 182 больным (64,8%) оказалось возможным продолжить проведение ПХТ после улучшения течения их фоновых соматических заболеваний и осложнений специфического лечения, возникших в результате лечения.

Учитывая факт психологической зависимости пациента от диагноза «рак», мы провели опрос 103 пациентов, проходящих курсовую терапию злокачественного заболевания, и только 24 (23,3%) человека из числа опрошенных выразили желание наблюдаться у врачей других специальностей без рекомендаций лечащего врача-онколога. А это, как видно из приведенных выше данных, происходит чаще всего только тогда, когда возможности специфического противоопухолевого лечения уже исчерпаны.

Таким образом, пациенты с онкологическим процессом на любой стадии заболевания нуждаются в наблюдении врачами терапевтического профиля, определении «соматического потенциала» и проведении корректирующих реабилитационно-восстановительных мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщенный опыт специалистов, участвующих в проведении онкорекреационных мероприятий в Санкт-Петербургской больнице РАН, показывает,

что реабилитация онкологических больных должна носить междисциплинарный, комплексный характер, быть своевременной и включать использование различных методов лечения и влияния, однако при этом программы должны строиться индивидуально. В связи с этим ограничивать проведение реабилитационных мероприятий условиями пребывания в специализированных онкологических учреждениях нецелесообразно, и оптимальным местом при необходимости госпитализации больного между этапами противоопухолевого лечения является многопрофильный, не «скорпомощной» стационар с койками дневного пребывания, где доступны современные виды медицинской помощи различного профиля. Немаловажно также, что, находясь вне специализированного онкологического учреждения, пациент психологически сможет отвлечься от осознания тяжести своего основного диагноза.

Госпитализация пациентов по данному профилю осуществляется на основании заключения отборочной комиссии многопрофильного медицинского учреждения. Обязательный состав отборочной комиссии: онколог, терапевт, специалист по восстановительному лечению, в первую очередь, по лечебной физкультуре. Также в состав комиссии, в случае необходимости, могут быть приглашены профильные узкие специалисты (кардиолог, невролог и т. д.).

Необходимо особенно подчеркнуть, что в реабилитации нуждаются не только пациенты, имеющие клинические признаки далеко зашедших проявлений ЗНО, но и больные с I–II стадиями заболевания, прошедшие радикальное лечение, так как даже на этом этапе различные осложнения самого опухолевого процесса, осложнения его терапии, а также сопутствующие патологии достаточно часто встречаются. Кроме того, именно на ранних стадиях процесса легче начать эффективную профилактику последующих осложнений.

Разработанная методология программ реабилитации онкологических пациентов на основе междисциплинарного подхода заключается в том, что до начала лечения по поводу ЗНО терапевт, специализирующийся на знании проблем онкологического больного, должен определить «соматический потенциал» пациента. Именно этот врач в дальнейшем будет на всех этапах специализированного лечения проводить уточняющую диагностику и коррекцию общесоматической патологии и разнообразных осложнений противоопухолевой терапии, координируя ведение пациента с лечащим онкологом. При необходимости к ведению пациента могут подключаться и другие специалисты, в первую очередь, кардиологи, кардиоонкологи (опасность развития и профилактика кардиотоксичности, коррек-

ция фоновых сердечно-сосудистых заболеваний) [7], а также гастроэнтерологи, неврологи и др.

На принципах оказания междисциплинарной медицинской помощи будет формироваться специализированная мультидисциплинарная реабилитационная бригада, работа которой направлена на улучшение «соматического потенциала» пациента и эффективности противоопухолевого лечения.

Резюмируя, хочется констатировать, что, к сожалению, реабилитация онкологических больных как самостоятельное научно-социальное направление развивается пока медленно. Однако общая тенденция развития не только онкологии, но и других, особенно высокотехнологичных, направлений медицины диктует необходимость создавать не универсального Врача, а универсальную Команду.

Список литературы

1. Баллюзек М. Ф., Степанов Б. П. Задачи и возможности терапевтической реабилитации онкологических пациентов. Клиническая медицина. 2013;91 (9):53–7.
2. Stubblefield M. D. Cancer Rehabilitation. Semin Oncol. 2011 Jun;38 (3):386–93. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2011.03.008.
3. Грушина Т. И., Миронова Е. Е. Санаторно-курортное лечение в комплексе реабилитационных мероприятий у больных раком молочной железы. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2003;4:34–8.
4. Silver JK, Baima J. Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes. Am J Phys Med Rehabil. 2013 Aug;92 (8):715–27. DOI: 10.1097/PHM.0b013e31829b4afe.

References

1. Ballyuzek MF, Stepanov BP. Goals and possibilities of therapeutic rehabilitation of oncological patients. Clinical Medicine (Klinicheskaya Meditsina). 2013;91 (9):53–7. (In Russian).
2. Stubblefield M. D. Cancer Rehabilitation. Semin Oncol. 2011 Jun;38 (3):386–93. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2011.03.008.
3. Grushina TI, Mironova EE. Sanatorium treatment in combined rehabilitation of breast cancer patients. Fizioterapiya, Balneologiya i Reabilitatsiya (Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation). 2003;4:34–8. (In Russian).
4. Silver JK, Baima J. Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes. Am J Phys Med Rehabil. 2013 Aug;92 (8):715–27. DOI: 10.1097/PHM.0b013e31829b4afe.
5. On the order of the organization of medical rehabilitation:

5. О порядке организации медицинской реабилитации: Приказ МЗ РФ, 29 декабря 2012 г. № 1705 н. Доступно по: <http://base.garant.ru/70330294/>
6. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. Mayo Clin Proc. 2014 Sep;89 (9):1287–306. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013.
7. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016 Sep 21;37 (36):2768–2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211

Order of the Ministry of Health of the Russian Federation, December 29, 2012 № 1705n. Available at: <http://base.garant.ru/70330294/> (In Russian).

6. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. Mayo Clin Proc. 2014 Sep;89 (9):1287–306. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013.
7. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016 Sep 21;37 (36):2768–2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211

Информация об авторах:

Баллюзек Марина Феликсовна, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», заместитель главного врача по медицинской части, заведующая отделением кардиологии ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук»

Ионова Анна Константиновна, кардиолог, ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук»

Машкова Мария Владимировна, кардиолог, ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук»

Степанов Борис Павлович, заведующий отделением терапии, ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук»

Чагунова Олег Леонтьевич, онколог, главный врач ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук»

Information about authors:

Marina F. Ballyuzek, MD, PhD, DSc, professor of the department of faculty therapy of the medical faculty, Saint Petersburg State University, Deputy chief medical officer, head of the cardiology department, St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences

Anna K. Ionova, cardiologist, St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences

Mariya V. Mashkova, cardiologist, St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences

Boris P. Stepanov, head of the department of therapy, St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences

Oleg L. Chagunava, oncologist, chief doctor, St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences



ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДИССЕМНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ С МНОЖЕСТВЕННЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М.И.Куржупов^{1,2}

1. ГБУЗ «Клинико-диагностический центр №4» Департамента здравоохранения г. Москвы, 121609, Российская Федерация, г. Москва, ул. Крылатские холмы, д. 3
2. ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

Резюме

В статье приводятся современные результаты клинических исследований лечения метастатической меланомы с поражением головного мозга. Обсуждается клинический случай длительной выживаемости пациентки с диссеминированной меланомой кожи и синхронным множественным метастатическим поражением головного мозга за счет контроля опухолевого заболевания с использованием современного противоопухолевого лечения, включающего таргетную терапию, иммунотерапию, лучевую терапию, радиохирургию и нейрохирургию (на этапе диагностики). Продолжительность жизни пациентки с момента выявления заболевания составила 22 мес, при ожидаемой 2–3 мес.

Ключевые слова:

меланома кожи, внутримозговые метастазы, таргетная терапия, иммунотерапия, радиохирургия, лучевая терапия, нейрохирургия

Оформление ссылки для цитирования статьи

Куржупов М.И. Возможности лечения диссеминированной меланомы с множественным метастатическим поражением головного мозга. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(4): 98–105. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-10

Для корреспонденции

Куржупов Михаил Иванович, к.м.н., заведующий онкологическим отделением ГБУЗ «Клинико-диагностический центр №4» Департамента здравоохранения г. Москвы, врач-нейрохирург ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 121609, Российская Федерация, г. Москва, ул. Крылатские холмы, д. 3. E-mail: kmim@mail.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 06.11.2018 г., принята к печати 10.12.2018 г.

CLINICAL CASE REPORTS

DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-10

A CASE OF LONG-TERM DISEASE CONTROL IN A PATIENT WITH DISSEMINATED MELANOMA WITH SYNCHRONOUS DETECTION OF MULTIPLE BRAIN METASTASES

M.I.Kurzhupov^{1,2}

1. Clinical Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Healthcare Department, 3 Krylatskie kholmy str., Moscow 121609, Russian Federation

2. Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, 86 Profsoyuznaya str., Moscow 117997, Russian Federation

Abstract

The article presents clinical trials data of melanoma with brain metastasis and a clinical case of long-term survival of a patient with disseminated skin melanoma and synchronous multiple metastatic brain damage by controlling a tumor disease using modern antitumor treatment, including targeted therapy, immunotherapy, radiation therapy, radiosurgery and neurosurgery (at the stage of diagnosis). The total duration of life after detection of the disease is 22 months, with an expected 2–3 months.

Keywords:

skin melanoma, brain metastases, targeted therapy, immunotherapy, radiosurgery, radiation therapy, neurosurgery

For citation

Kurzhupov M.I. A case of long-term disease control in a patient with disseminated melanoma with synchronous detection of multiple brain metastases. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(4): 98–105. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-10

For correspondence

Mikhail I. Kurzhupov, MD, PhD, head of Oncology Department, Clinical Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Healthcare Department, neurosurgeon, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology

Address: 3 Krylatskie kholmy str., Moscow 121609, Russian Federation.

E-mail: kmim@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 06.11.2018, accepted for publication 10.12.2018

Внутричерепные метастазы — наиболее часто встречающиеся интракраниальные опухоли взрослого населения. В Российской Федерации нет четкой статистики по выявляемости внутричерепных метастазов у онкологических больных, в США, по данным разных авторов, выявляется от 98 000 до 170 000 новых случаев метастатического поражения головного мозга в год [1, 2]. По данным аутопсий большинство метастазов имеют округлую форму, хорошо ограничены от окружающих мозговых тканей, однако на микроскопическом уровне имеют инфильтративный рост [2].

Несмотря на определенные успехи нейроонкологии в лечении больных с метастазами злокачественных опухолей в головной мозг в течение последних лет отдаленные результаты остаются неудовлетворительными.

По данным The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG, 1997), все пациенты с внутричерепными метастазами делятся на три класса (Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors) в за-

висимости от индекса Карновского, контролируемости первичного заболевания, возраста, наличия экстракраниальных метастазов [3] (табл. 1). После выявления метастатического поражения головного мозга медиана выживаемости больных в зависимости от RPA-класса составляет: без лечения в среднем 1 мес, при добавлении кортикостероидов — 2 мес, после облучения всего головного мозга (ОВГМ) — 2–7 мес, при использовании стереотаксической радиохирургии (СРХ) — 5,5–14 мес, при использовании хирургии или радиохирургии в сочетании с ОВГМ — 6–15 мес (в зависимости от RPA-класса) [3] (табл. 2).

Меланома кожи составляет всего 3% всех злокачественных новообразований взрослого населения [4]. Среди всех солидных опухолей меланома стоит на первом месте по потенциалу метастазирования в головной мозг. Так, в различных клинических сериях больных меланомой показано, что прижизненно интракраниальные метастазы диагностируются от 10 до 40% случаев, а по данным

Таблица 1. Определение RPA-классов
Table 1. RPA-class evaluation

	Класс 1 / Class 1	Класс 2 / Class 2	Класс 3 / Class 3
Индекс Карновского The Karnofsky's Index	>70	>70	<70
Контролируемость первичного заболевания Control of primary disease	Контролируемо Controlled	Неконтролируемо Uncontrollably	Любой статус Any status
Возраст Age	<65	>65	Любой Any
Наличие экстракраниальных метастазов The presence of extracranial metastases	Нет No	Есть Yes	Любой статус Any status

Таблица 2. Медиана выживаемости больных в зависимости от лечения и RPA-класса по данным RTOG
Table 2. Progression-free survival by treatment and RPA-class, RTOG data

Вид лечения Type of treatment	Количество пациентов Number of patients	Медиана выживаемости, мес Median survival (months)		
		Класс 1 Class 1	Класс 2 Class 2	Класс 3 Class 3
ОВГМ WBRT	1176	7,1	4,2	2,3
СРХ SRS	268	14	8,2	5,3
СРХ + ОВГМ SRS + WBRT	301	15,2	7	5,5
Хирургия + ОВГМ Surgery + WBRT	125	14,8	9,9	6,0

ОВГМ — облучение всего головного мозга; СРХ — стереотаксическая радиохирургия.
WBRT — whole-brain radiotherapy; SRS — stereotaxic radiosurgery.

аутопсии — до 75% макроскопически и в виде микрометастазов [5, 6]. Неврологические осложнения при церебральном метастазировании являются наиболее частой причиной смерти больных меланомой. Считается, что метастазирование меланом происходит уже в первые недели и месяцы после начала заболевания, неконтролируемая диссеминация опухоли определяется у многих больных уже в момент постановки диагноза. Раннее метастазирование меланом объясняется тем, что в этой опухоли определяется очень низкая дифференцировка стенок кровеносных сосудов, вследствие чего возникает непосредственный контакт клеток меланомы и эндотелия с проникновением опухолевых элементов в просвет сосудов [7].

К особенностям внутримозговых метастазов меланомы относится их склонность к образованию множественных очагов. В 29–50% случаев в метастатических очагах головного мозга может возникать кровоизлияние в опухоль. Течение заболевания при метастатическом поражении головного мозга чаще всего острое с быстрым возникновением и нарастанием симптомокомплекса поражения церебральных структур, что характерно для инсультоподобного варианта развития опухолей головного мозга. Проведение лучевой терапии при метастатическом поражении головного мозга является терапией выбора, однако меланома является радиорезистентной опухолью [8].

Среди возможных методов локального контроля — хирургическое лечение, которое показано при наличии перифокального отека с масс-эффектом, стремительного нарастания неврологической симптоматики, наличии кровоизлияния в опухоль, необходимости гистологической верификации и размерах очага более 3 см [9]. В остальных случаях, особенно при множественном поражении, предпочтение следует отдать стереотаксической радиохирургии. Выбор метода лучевой терапии (СРХ или ОБГМ) зависит от количества и объема поражения головного мозга [10]. При этом данные критерии не являются абсолютными, и выбор тактики определяется в каждом клиническом случае отдельно. И всегда должен рассматриваться вопрос системной терапии.

Все вышеизложенное стимулирует к поиску новых методик, способных улучшить результаты лечения данной категории пациентов без ухудшения качества жизни.

В последние годы в лечении метастатической меланомы произошел значительный прогресс. В клиническую практику вошли новые классы препаратов — BRAF- и MEK-ингибиторы (вемурафениб и кобиметиниб, дабрафениб и траметиниб), груп-

па таргетных препаратов, применяющихся при наличии мутации в гене *BRAF*, а также новый класс иммуноонкологических препаратов — ингибиторы контрольных точек: анти-CTLA-4 (ипилимумаб) и анти-PD-1/PD-L1 (ниволумаб, пембролизумаб), которые направлены на активацию иммунной системы и собственных защитных сил организма больного. Непосредственной противоопухолевой активностью обладают активированные цитотоксические Т-лимфоциты, которые инфильтрируют опухолевую ткань и вызывают ее гибель.

Традиционно в регистрационных исследованиях метастатической меланомы исключались пациенты с метастазами в головной мозг, поэтому данные об эффективности этих препаратов у данной категории пациентов ограничены.

В исследованиях 2-й фазы применения таргетных препаратов (COMBI-MB, BREAK-MB) продемонстрирована значительная активность на ранее не леченные метастазы в головной мозг, 39% пациентов отвечали на монотерапию и до 58% пациентов — на применение комбинации BRAF- и MEK-ингибиторов. Тем не менее достигнутые ответы были короткими, у пациентов вновь отмечалось прогрессирование [10, 11].

Исследование эффективности пембролизумаба (ингибитор PD-1) проводилось на небольшой группе пациентов. Среди 18 пациентов, включенных в исследование с метастазами в головной мозг, объективный ответ на терапию был достигнут у 22% больных [12].

В исследовании 2-й фазы, проводимом австралийским центром, 79 пациентов получали либо ниволумаб (ингибитор PD-1) в комбинации с ипилимумабом (ингибитор CTLA-4), либо монотерапию ниволумабом при метастазах в головной мозг [13]. В исследовании участвовали 3 группы. Метастазы в головной мозг с выраженными неврологическими симптомами имели 16 пациентов, ранее получавших лечение, остальные пациенты не имели неврологических симптомов. Пациенты с асимптотическими метастазами в головной мозг были рандомизированы соответственно в группы монотерапии ниволумабом или терапии комбинацией ниволумаба и ипилимумаба. Показано, что применение комбинации ниволумаба и ипилимумаба позволяет достичь объективных ответов в 56% случаев, при этом объективные ответы в интракраниальных очагах достигались так же, как и в экстракраниальных очагах. При монотерапии ниволумабом частота объективных ответов составила 21%. Примечательно, что достигнутые ответы сохранялись длительное время (80% пациентов удерживали достигнутый ответ не менее 6 мес).

Комбинация ниволумаба и ипилимумаба изучалась в еще одном исследовании 2-й фазы CheckMate 204 [14]. В исследование включены 94 пациента, медиана наблюдения составила 14 мес. Частота объективных ответов интракраниальных очагов составила 57%, при этом у 26% пациентов были достигнуты полные ответы. Частота объективных ответов экстракраниальных очагов составила 56%. Выживаемость без прогрессирования 6 мес составила 67%, при наблюдении 1 год медиана не была достигнута. Общая выживаемость 6 мес составила 92%, 9 мес — 83%.

Мы хотим представить собственное клиническое наблюдение больной с диссеминированной меланомой с синхронным выявлением метастатического поражения головного мозга.

Пациентка Ч., 1989 года рождения. В декабре 2016 г. появились головные боли и координаторные нарушения. В связи с этим выполнена МРТ головного мозга с контрастным усилением (декабрь 2016 г.) — выявлены множественные (21) метастазы в головной мозг, размерами от 5 до 25 мм, окруженные перифокальным отеком. Пациентка была госпитализирована в состоянии средней степени тяжести, ECOG 2, и для морфологической верификации процесса 28.12.2016 г. проведена открытая биопсия опухоли левой теменной доли. Гистологически — меланома, при исследовании полученного образца выявлена мутация в гене *BRAF* (V600E).

Проведено полное обследование (МРТ всего тела, ПЭТ/КТ всего тела) в декабре 2016 г. — январе 2017 г. установлен первичный очаг — меланома кожи левого бедра (спонтанно-регрессирующий очаг) с метастазами в лимфоузлы малого таза, оба яичника, легкие, мягкие ткани правой ягодичной области, левой подвздошной кости, головной мозг. Также отмечено нарушение уродинамики в чашечно-лоханочной системе почек с двух сторон, правом мочеточнике.

Клинический диагноз: меланома кожи левого бедра T4N3M1 c, IV стадия, метастазы в головной мозг, легкие, мягкие ткани правой ягодичной области, яичники, кости. RPA-класс 3.

Таким образом, у пациентки отмечено синхронное выявление метастатического поражения головного мозга и экстракраниальной диссеминации с выявлением первичного очага и невысоким ECOG-статусом, RPA-класс 3, что, согласно клиническим рекомендациям, было показанием к симптоматической терапии.

Но, с учетом молодого возраста пациентки и наличия *BRAF*-мутации и уровня лактатдегидрогеназы (в декабре 2016 г. — в пределах нормальных значе-

ний), принято решение о проведении лекарственного противоопухолевого лечения — таргетной терапии (ТТ). С февраля по май 2017 г. — ТТ дабрафениб 300 мг/сут. При контрольном обследовании в мае 2017 г. (МРТ головного мозга, ПЭТ/КТ) — положительная динамика (частичный ответ) в виде уменьшения размеров очагов как в головном мозге, так и экстракраниально. С учетом положительной динамики по данным контрольного обследования, улучшения состояния пациентки до удовлетворительного ТТ продолжена и модифицирована: 06.09.2017 — ТТ ингибиторами протеинкиназ в комбинации: дабрафениб 300 мг/сут + траметиниб 2 мг/сут.

При втором контрольном обследовании в сентябре 2017 г. (МРТ головного мозга с контрастным усилением и ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ) — прогрессирование: метастаз в селезенку, метастазы в паховые лимфоузлы справа, лимфоузлы малого таза справа.

Таким образом, после 8 мес ТТ отмечено экстракраниальное прогрессирование.

При этом на момент прогрессирования состояние пациентки оставалось удовлетворительным, и принято решение о смене режима терапии и назначении ингибиторов PD-1.

С октября 2017 г. начата иммунотерапия ниволумабом, который вводился в дозе 180 мг (3 мг/кг) — 24.10.2017, 07.11.2017, 20.11.2017.

По данным ПЭТ/КТ от 23.11.2017 отмечена отрицательная динамика при сравнении с ПЭТ/КТ от 25.10.2017, продолженный рост метастазов в паховые лимфоузлы и лимфоузлы малого таза.

В исследованиях с ингибиторами PD-1 в среднем ответы достигаются на 8-й неделе. С учетом сроков от начала лечения — 4 нед, эффект иммунотерапии мог еще не наступить. Однако, основываясь на данных исследования CA209-064 [15], сравнение 2 режимов последовательной терапии (ипилимумаб, затем ниволумаб в сравнении с ниволумабом, затем ипилимумаб), в котором было показано, что при начале терапии с ниволумаба и дальнейшем присоединении к терапии ипилимумаба эффективность лечения выше (медиана общей выживаемости в группе ниволумаб-ипилимумаб при медиане наблюдения 20 мес не была достигнута, в то время как в группе ипилимумаб-ниволумаб составила 16,0 мес) — произведена модификация режима иммунотерапии на комбинацию ниволумаба и ипилимумаба.

Ниволумаб вводился в дозе 60 мг (1 мг/кг) — 14.12.2017, 06.01.2018, 26.01.2018, 14.02.2018.

Ипилимумаб вводился в дозе 180 мг (3 мг/кг) — 14.12.2017, 06.01.2018, 26.01.2018, 14.02.2018.

Далее, через 3 нед, продолжена иммунотерапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг (180 мг) 1 раз в 2 нед.

В марте 2018 г. по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением и ПЭТ-КТ наблюдалась смешанная динамика (разнонаправленная динамика по очагам в головном мозге, увеличение размеров, в полушариях и стволе мозга до 10–15% объема со снижением выраженности перифокального отека и нарастанием перифокального отека вокруг очага в правой теменной доле и его увеличением в размерах на 25–30%, повышение метаболизма в очаговых образованиях в правой ягодичной мышце, появление новых образований, а также сохраняются образования с гиперметаболизмом фтордезоксиглюкозы в трапецевидной мышце и в области копчика справа — с уменьшением размеров и метаболизма, очаги в легких с уменьшением размеров и снижением метаболизма, очаг гиперметаболизма в тощей кишке — без динамики, брыжеечные лимфоузлы без динамики).

Несмотря на появление новых очагов, продолжено лечение ниволумабом 180 мг 1 раз в 2 нед с добавлением методов локального контроля СРХ внутримозгового метастаза в правой теменной доле (04.2018) и дистанционной лучевой терапии очага в правой ягодичной области (04.2018).

При контрольном обследовании (ПЭТ-КТ) в июне 2018 г. достигнута стабилизация по сравнению с предыдущим ПЭТ-КТ-исследованием, продолжена терапия ниволумабом до 10.07.2018.

При контрольном обследовании 16.07.2018 (ПЭТ/КТ) — признаки прогрессирования: появление новых очагов в мышце, поднимающей задний проход, в коже правой ягодичной области, рост очага в правой теменной доле с компрессией желудочка головного мозга, в то же время была положительная динамика со стороны очагов в легких (полная регрессия).

Клинически у пациентки отрицательная динамика: появился распад в области очага на правой ягодичке. На фоне лечения отмечаются нежелательные реакции — колит, нефрит, которые успешно купированы преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут. Также у пациентки появился болевой синдром. С учетом кли-

нической картины функциональный статус оценен как ECOG 3. В связи с чем специальное противоопухолевое лечение прекращено, пациентка продолжала паллиативное и симптоматическое лечение. Скончалась в октябре 2018 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентки с IV стадией диссеминированной меланомы с метастазами в головной мозг с использованием современных противоопухолевых препаратов удалось контролировать заболевание на протяжении 18 мес (8 мес ТТ + 10 мес иммунотерапией). Продолжительность жизни пациентки с момента выявления заболевания благодаря лечению современными противоопухолевыми препаратами составила 22 мес, при медиане выживаемости пациентов с поражением головного мозга на стандартной химиотерапии — 3–4 мес.

В клинических исследованиях с комбинацией ниволумаба и ипилимумаба медиана общей выживаемости при медиане наблюдения 19 мес не была достигнута, однако в клинические исследования отбираются пациенты, ранее не получавшие лечение, с асимптоматическими метастазами в головной мозг. У нашей пациентки общая выживаемость от момента начала терапии (таргетная и иммунотерапия) составила 22 мес, что также является высоким показателем, доказывающим, что пациентам с метастазами меланомы в головной мозг показана иммунотерапия даже при отсутствии контроля заболевания до начала лечения.

Пациенты с метастазами в головной мозг являются особой группой пациентов, с плохим клиническим прогнозом и небольшой продолжительностью жизни. Внедрение в клиническую практику новых современных методов лечения может помочь улучшить выживаемость этих больных. Накопление клинического опыта будет способствовать оптимизации подходов в комбинированном лечении метастазов меланомы в головной мозг.

Список литературы

1. Коршунов А. Г. Классификация опухолей нервной системы. Клиническая неврология. Под редакцией А. Н. Коновалова. Том III. М., 2014, 171 pp.
2. Larson D, Rubenstein JM, McDermott, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Treatment of Metastatic Cancer: Cancer Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. 2323–2398 pp.
3. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metasta-

- ses trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 Mar 1;37 (4):745–51. DOI: 10.1016/j.ijro.2004.05.001
4. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова В. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017, 266 с.
5. Bafaloukos D, Gogas H. The treatment of brain metastases in melanoma patients. Cancer Treat Rev. 2004 Oct;30 (6):515–20.
6. Sloan AE, Nock CJ, Einstein DB. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. Cancer Control.

2009 Jul;16 (3):248–55. DOI: 10.1177/107327480901600307

7. Акимов М. А., Гершанович М. Л. Клиническая оценка эффективности современных режимов химиотерапии первой, второй и третьей линии у больных диссеминированной меланомой кожи. Вопросы онкологии. 2001;47 (4):428–35.

8. Gonzalez-Martinez J, Hernandez L, Zamorano L, Sloan A, Levin K, Lo S, Li Q, Diaz F. Gamma knife radiosurgery for intracranial metastatic melanoma: a 6-year experience. J Neurosurg. 2002 Dec;97 (5 Suppl):494–8.

9. National Comprehensive Cancer Network. Central nervous system cancers. NCCN Guidelines. Version 1.2013. 2012.

10. Насхлеташвили Д. Р., Банов С. М., Бекашев А. Х., Борисова Т. Н., Ветлова Е. Р., Голанов А. В., Зайцев А. М., Кобяков Г. Л., Назаренко А. В., Смолин А. В. Практические рекомендации по лекарственному лечению метастатических опухолей головного мозга. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2017;7 (S2):93–104. DOI: 10.18027/2224–5057–2017–7-3s2–93-104

11. Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 Jul;18 (7):863–873. DOI: 10.1016/S1470–2045 (17)30429–1

12. Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys

BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012 Nov;13 (11):1087–95. DOI: 10.1016/S1470–2045 (12)70431-X.

13. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznol M, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul;17 (7):976–983. DOI: 10.1016/S1470–2045 (16)30053–5.

14. Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. Lancet Oncol. 2018 May;19 (5):672–681. DOI: 10.1016/S1470–2045 (18)30139–6

15. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. N Engl J Med. 2018 Aug 23;379 (8):722–730. DOI: 10.1056/NEJMoa1805453.

16. Weber J, Gibney G, Sullivan RJ, Sosman JA, Slingluff CL Jr, Lawrence DP, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul;17 (7):943–955. DOI: 10.1016/S1470–2045 (16)30126–7

References

1. Korshunov A. G. Klassifikatsiya opukholei nervnoi sistemy. Klinicheskaya nevrologiya [Classification of tumors of the nervous system. Clinical neurology]. Edited by A. N. Konovalov. Vol. III. Moscow, 2014, 171 pp. (In Russian).

2. Larson D, Rubenstein JM, McDermott, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Treatment of Metastatic Cancer: Cancer Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. 2323–2398 pp.

3. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 Mar 1;37 (4):745–51. DOI: 10.1016/j.ijro.2004.05.001

4. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova VV. State of cancer care to the population of Russia in 2016. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2017, 266 p. (In Russian).

5. Bafaloukos D, Gogas H. The treatment of brain metastases in melanoma patients. Cancer Treat Rev. 2004 Oct;30 (6):515–20.

6. Sloan AE, Nock CJ, Einstein DB. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. Cancer Control. 2009 Jul;16 (3):248–55. DOI: 10.1177/107327480901600307

7. Akimov M. A., Gershanovich M. L. Klinicheskaya otsenka effektivnosti sovremennykh rezhimov khimioterapii pervoi, vtoroi i tret'ei linii u bol'nykh disseminirovannoi melanomy kozhi.

Voprosy oncologii (Problems in Oncology). 2001;47 (4):428–35. (In Russian).

8. Gonzalez-Martinez J, Hernandez L, Zamorano L, Sloan A, Levin K, Lo S, Li Q, Diaz F. Gamma knife radiosurgery for intracranial metastatic melanoma: a 6-year experience. J Neurosurg. 2002 Dec;97 (5 Suppl):494–8.

9. National Comprehensive Cancer Network. Central nervous system cancers. NCCN Guidelines. Version 1.2013. 2012.

10. Naskhletashvili DR, Banov SM, Bekyashev AK, et al. Practical guidelines of systemic treatment of cancer brain metastases. Malignant Tumours. 2017;7 (S2):93–104. DOI: 10.18027/2224–5057–2017–7-3s2–93-104

11. Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 Jul;18 (7):863–873. DOI: 10.1016/S1470–2045 (17)30429–1

12. Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012 Nov;13 (11):1087–95. DOI: 10.1016/S1470–2045 (12)70431-X.

13. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznol M, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. Lan-

cet Oncol. 2016 Jul;17 (7):976–983. DOI: 10.1016/S1470–2045 (16)30053–5.

14. Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018 May;19 (5):672–681. DOI: 10.1016/S1470–2045 (18)30139–6

15. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Meta-

static to the Brain. *N Engl J Med.* 2018 Aug 23;379 (8):722–730. DOI: 10.1056/NEJMoa1805453.

16. Weber J, Gibney G, Sullivan RJ, Sosman JA, Slingluff CL Jr, Lawrence DP, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17 (7):943–955. DOI: 10.1016/S1470–2045 (16)30126–7

Информация об авторе:

Куржупов Михаил Иванович, к.м.н., заведующий онкологическим отделением ГБУЗ «Клинико-диагностический центр №4» Департамента здравоохранения г. Москвы, врач-нейрохирург ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about author:

Mikhail I. Kurzhupov, MD, PhD, chief of oncology department, Clinical Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Healthcare Department, neurosurgeon, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology



АНАЛИЗ ДОСТУПНОСТИ И НАПРАВЛЕНИЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Е.Ю.Огнева¹, А.Н.Гуров¹, М.В.Пирогов¹, Е.В.Гамеева², О.Ю.Александрова¹

1. ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского», 129110, Российская Федерация, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 1
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

Цель работы. Проведение медико-статистического анализа заболеваемости и смертности населения со злокачественными новообразованиями, выработка предложений по большей доступности и направлениям совершенствования специализированной (СМП), в том числе высокотехнологичной (ВМП), медицинской помощи пациентам с онкологической патологией в Московской области.

Материалы и методы. Анализ заболеваемости и смертности населения Московской области от злокачественных новообразований и организация специализированной, включая высокотехнологичную, медицинскую помощь онкологическим пациентам на основе форм Федеральных государственных статистических наблюдений применительно к трехуровневой системе организации оказания медицинской помощи населению региона с выявлением организационных и финансовых проблем.

Результаты. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Московской области в 2017 г. составила 364,9 на 100 тыс. населения, что на 1,0% ниже уровня 2016 г. — 365,9 на 100 тыс. населения и ниже средних значений по Центральному федеральному округу (ЦФО) и Российской Федерации (РФ). Показатель смертности от новообразований в Московской области снизился в 2017 г. до 174,7 случая на 100 тыс. населения, что меньше аналогичных значений в среднем по ЦФО — 207,1 и РФ — 196,9 на 100 тыс. населения. При этом объем СМП (включающий ВМП) при злокачественных новообразованиях в условиях круглосуточного стационара более чем в два раза превышает среднероссийский норматив — на 13% по СМП и 50% по ВМП. Превышение норматива оказания медицинской помощи происходит в основном за счет ВМП, которая не планируется в субъекте РФ и оказывается, как правило, в федеральных клиниках. Доля онкологической медицинской помощи, получаемая за пределами медицинских организаций МО, составляет 16%, что превышает долю медицинской помощи по всем другим профилям, полученной за пределами Московской области (12%). Такая ситуация способствует повышению доступности онкологической помощи населению Московской области.

Заключение. Выполненная работа позволила сделать выводы о том, что в нормативно-правовых актах федерального уровня необходимо отдельно определить норматив объемов СМП, в том числе ВМП, по профилю «онкология». Большие объемы ВМП не могут быть однозначной характеристикой доступности медицинской помощи в целом, поскольку ВМП — это медицинская помощь с применением сложных методов диагностики и лечения при клинически сложных случаях. Большие объемы ВМП могут быть следствием как сложности клинических случаев, так и запущенности заболевания ввиду недостаточности диагностики и лечения при оказании первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) на 1-м уровне. В Московской области возникает необходимость перераспределения объемов данной медицинской помощи не только онкологическим диспансерам, но и другим медицинским организациям. Вслед за этим возникает необходимость распределения пациентов с учетом как заболеваемости по территориям, места жительства граждан, так и возможностей медицинских организаций по лечению онкологических пациентов (хирургическое лечение, химиотерапия, радиотерапия). Медицинские организации субъекта федерации должны быть ранжированы с учетом применяемых технологий и возможностей лекарственной терапии. В итоге в субъекте РФ должна быть разработана четкая маршрутизация пациентов с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова:

злокачественные новообразования, заболеваемость, смертность, специализированная медицинская помощь, высокотехнологичная медицинская помощь, онкологическая патология

Оформление ссылки для цитирования статьи

Огнева Е.Ю., Гуров А.Н., Пирогов М.В., Гамеева Е.В., Александрова О.Ю. Анализ доступности и направления совершенствования медицинской помощи пациентам при злокачественных новообразованиях в Московской области. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(4): 106-117. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-11

Для корреспонденции

Огнева Екатерина Юрьевна, к.м.н., заместитель директора по менеджменту в реализации высокотехнологичных программ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского».

Адрес: 129110, Российская Федерация, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 1. E-mail: e.ogneva@monikiweb.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 31.08.2018 г., принята к печати 10.12.2018 г.

ANALYSIS OF THE AVAILABILITY AND DIRECTION OF IMPROVEMENT OF MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS IN THE MOSCOW REGION

E.Yu.Ogneva¹, A.N.Gurov¹, M.V.Pirogov¹, E.V.Gameeva², O.Yu.Aleksandrova¹

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

Purpose. Carrying out medical and statistical analysis of morbidity and mortality of the population with malignant neoplasms, development of proposals for greater accessibility and areas of improvement of specialized including high-tech medical care (HTMC) for patients with cancer in the Moscow region.

Materials and methods. The analysis of morbidity and mortality of the population of the Moscow region from malignant neoplasms and the organization of specialized, including high-tech, medical care to cancer patients on the basis of forms of Federal state statistical observations in relation to the three-level system of the organization of medical care to the population of the region with identification of organizational and financial problems.

Results. The incidence of malignant neoplasms in the Moscow region in 2017 amounted to 364.9 per 100 thousand population, which is 1.0% below the level of 2016–365.9 per 100 thousand population and below the average for the Central Federal district and the Russian Federation. The mortality rate from neoplasms in the Moscow region decreased in 2017 to 174.7 cases per 100 thousand population, which is less than the average for the Central Federal district — 207.1 and the Russian Federation — 196.9 per 100 thousand population. At the same time, the volume of specialized medical care (including high — tech medical care) for malignant tumors, in a 24-hour hospital is more than twice the average Russian standard — 13% for SMC and 50% for HTMC. Exceeding the standard of medical care is mainly due to the HTMC 2, which is not planned in the subject of the Russian Federation and is usually in Federal clinics. The share of oncological medical care received outside the medical organizations of the MR is 16%, which exceeds the share of medical care in all other profiles received outside the Moscow region (12%). This situation contributes to the availability of cancer care to the population of the Moscow region.

Conclusion. The performed work allowed to draw conclusions that in normative legal acts of Federal level it is necessary to define separately the standard of volumes of specialized, including hi-tech medical care, on the profile of Oncology. Large volumes of HTMC cannot be an unambiguous characteristic of the availability of medical care in General, since HTMC is medical care with the use of complex methods of diagnosis and treatment in clinically complex cases. Large volumes of HTMC can be a consequence of the complexity of clinical cases, but also a consequence of neglect of the disease due to the lack of diagnosis and treatment in the provision of primary health care (PHC) at the 1st level. In the Moscow region, there is a need to redistribute the volume of this medical care not only to cancer dispensaries, but also to other medical organizations. After that, there is a need for the distribution of patients, taking into account the morbidity in the territories, the place of residence of citizens, and taking into account the capabilities of medical organizations for the treatment of cancer patients (surgical treatment, chemotherapy, radiotherapy). Medical organizations of the subject of the Federation shall be ranked taking into account the applied technologies and opportunities of drug therapy. As a result, a clear routing of patients with cancer should be developed in the subject of the Russian Federation.

Keywords:

malignant neoplasms, morbidity, mortality, specialized medical care, high-tech medical care, cancer pathology

For citation

Ogneva E.Yu., Gurov A.N., Pirogov M.V., Gameeva E.V., Aleksandrova O.Yu. Analysis of the availability and direction of improvement of medical care for patients with malignant neoplasms in the Moscow region. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(4): 106–117. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-11

For correspondence

Ekaterina Yu. Ogneva, MD, PhD, deputy director for management in the implementation of high-tech programs, M. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute.

Address: 61/2 build. 1, Schepkina str., Moscow 129110, Russian Federation. E-mail: e.ogneva@monikiweb.ru

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

В настоящее время анализу заболеваемости населения злокачественными новообразованиями (ЗНО), смертности от онкологической патологии, раннего и активного выявления у пациентов ЗНО уделяется особо важное значение, так как ЗНО занимают второе место среди всех причин смертности населения как в Московской области, так и в целом в Российской Федерации [1–5]. Проблема борьбы с ЗНО является не только одной из ведущих в медицине, но, в сущности, давно превратилась в проблему государственного значения. Высокие уровни заболеваемости и смертности, трудности диагностики, необходимость проведения массовых профилактических мероприятий, сложное и дорогостоящее лечение, недостаточно удовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с некоторыми формами рака ставят перед врачами-клиницистами и организаторами здравоохранения столь сложные задачи, что их решение возможно только в рамках государственных мероприятий. Статистические данные являются основной базой для разработки и оценки результатов противораковых мероприятий [6].

Цель работы — медико-статистический анализ заболеваемости и смертности пациентов с ЗНО, выработка предложений по большей доступности и направлениям совершенствования специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам с онкологической патологией в Московской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ заболеваемости, смертности населения Московской области от ЗНО и организации специализированной (СМП), включая высокотехнологичную (ВМП), медицинской помощи онкологиче-

ским больным на основе форм Федеральных государственных статистических наблюдений применительно к трехуровневой системе организации оказания медицинской помощи населению региона с выявлением организационных и финансовых проблем.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2017 г. в Московской области впервые выявлено 27 513 случаев ЗНО, в том числе 11 723 — у мужчин и 15 790 — у женщин. Эти ЗНО в 2017 г. впервые зарегистрированы у 24 711 пациентов с онкологической патологией, что на 2,5% меньше по сравнению с 2016 г., когда впервые было зарегистрировано 25 343 пациентов с ЗНО.

В 2017 г. улучшился учет первично-множественных ЗНО. Доля первично-множественных ЗНО среди всех первичных опухолей, выявленных в 2017 г., — 5,9% (1635), в 2016 г. — 2,2% (589). Доля больных с первично-множественными опухолями среди больных, состоящих на учете с диагнозом ЗНО, в 2017 г. также увеличилась и составила 4,5% (9511), в 2016 г. — 1,5% (3129), в 2015 г. — 1,0% (2064), в 2011 г. этот показатель был 0,3% (608).

Показатель заболеваемости ЗНО в Московской области в 2017 г. составил 364,9 на 100 тыс. населения, что на 1,0% ниже уровня 2016 г. — 365,9 на 100 тыс. населения и ниже средних значений по Центральному федеральному округу (ЦФО) и Российской Федерации (РФ) в целом (рис. 1).

Наиболее часто ЗНО встречаются у населения старше трудоспособного возраста, так, в 2017 г. среди этой категории населения ЗНО составляли 102,1 случая на 1000 населения (в 2016 г. — 101,52). В 2017 г. отмечался рост показателей заболеваемости населения старше трудоспособного возраста ЗНО на 0,57%.

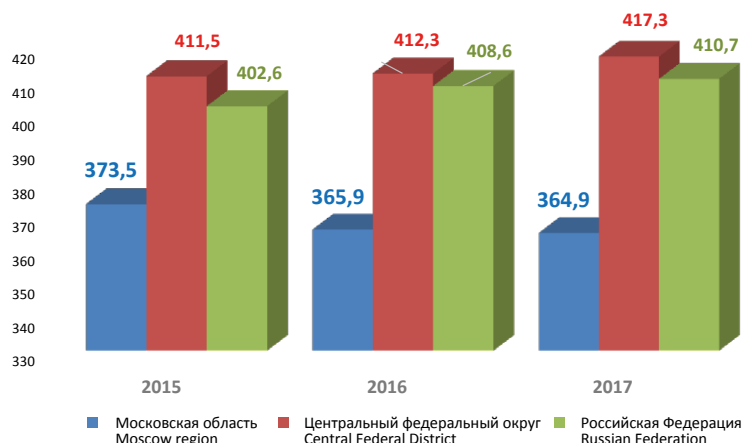


Рис. 1. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Московской области в сравнении со средними значениями в Центральном федеральном округе и Российской Федерации в 2015–2017 гг. в расчете на 100 тыс. населения.

Fig. 1. Morbidity rates of malignant neoplasms of the population of the Moscow region in comparison with the average values in the Central Federal district and the Russian Federation in 2015–2017 per 100 thousand population.

Наиболее частая локализация ЗНО (рис. 2):

- молочная железа — в 2017 г. 49,9 в расчете на 100 тыс. населения, в 2016 г. — 51,3;
- кожа (без меланомы) — 39,6 (39,8%);
- трахея, бронхи, легкие — 30,6 (30,5%);
- ободочная кишка — 28 (28,6%);
- предстательная железа — 25,9 (24,1%);
- желудок — 23,9 (24,5%);
- прямая кишка — 18,2 (17,9%);
- тело матки — 17,8 (17,5%);
- шейка матки — 11,3 (10,7%).

Исходя из представленных данных, в 2017 г. по сравнению с 2016 г. наблюдался незначительный рост показателей ЗНО трахеи, бронхов, легкого на 0,1%, предстательной железы на 1,8%, прямой кишки на 0,3%, тела матки на 0,3%, лимфом — на 1,3%, меланом кожи — на 0,4%. Снижение за-

болеваемости ЗНО в 2017 г. по сравнению с 2016 г. наблюдалось для локализаций: молочной железы — на 0,4%, кожи (без меланом) — на 0,2%, ободочной кишки — на 0,6%, желудка — на 0,6%, мочевого пузыря — на 0,6%, яичников — на 1,5%, щитовидной железы — на 0,8%, лейкозами — на 0,5%, пищевода — на 0,9%, гортани — на 0,4%, губы — снижение на 0,2% в расчете на 100 тыс. населения.

Система оказания медицинской помощи онкологическим больным в МО включает три уровня. Первый уровень представлен первичными онкологическими амбулаторными отделениями (9) и первичными онкологическими кабинетами (96) в государственных медицинских организациях. На втором уровне действуют онкологические стационарные отделения (13) в медицинских организациях и онкологические койки в хирургических

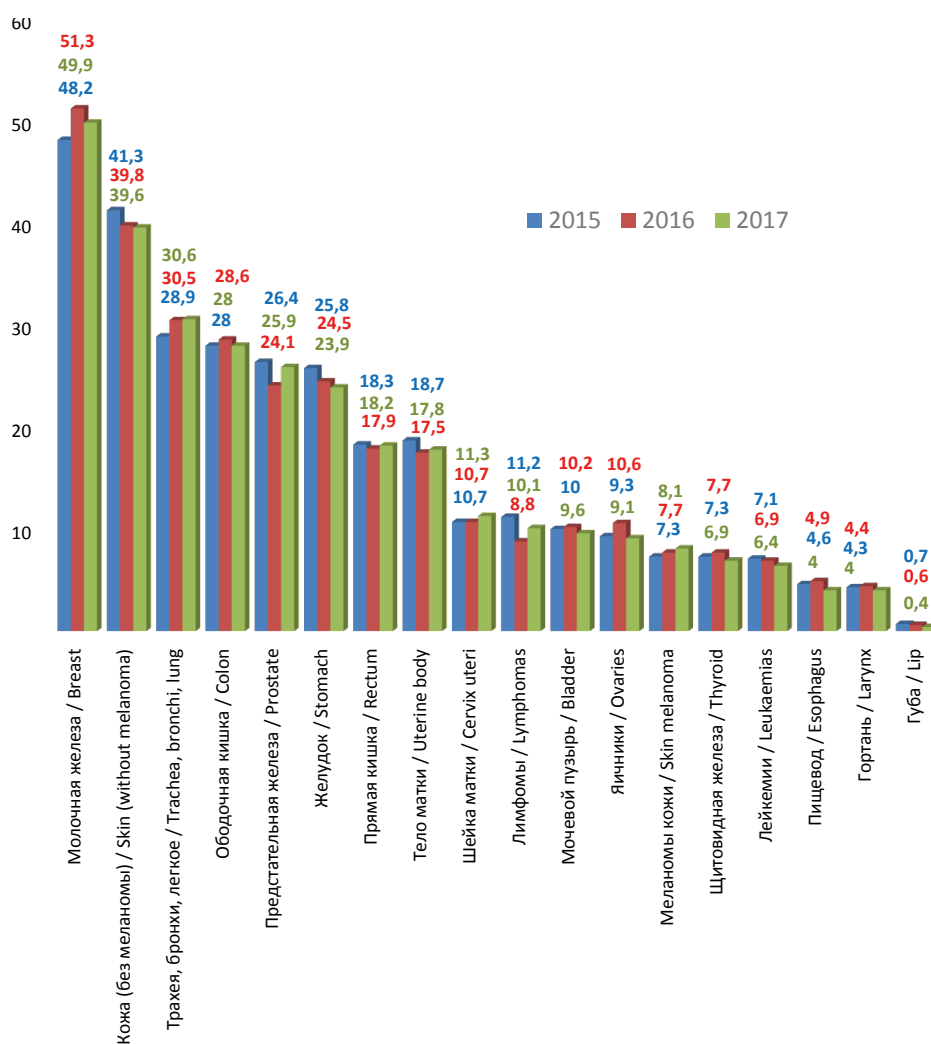


Рис. 2. Заболеваемость злокачественными новообразованиями по основным локализациям среди населения Московской области в 2015–2017 гг. в расчете на 100 тыс. населения.

Fig. 2. Morbidity of MN on the main localizations among the population of the Moscow region in 2015–2017 per 100 thousand population.

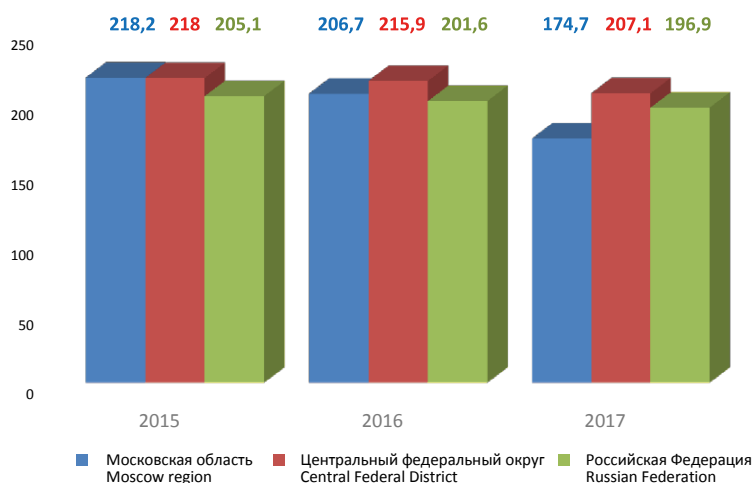


Рис. 3. Показатели смертности от злокачественных новообразований населения Московской области в сравнении со средними значениями по Центральному федеральному округу и Российской Федерации в 2015–2017 гг. в расчете на 100 тыс. населения.

Fig. 3. Mortality rates from malignant neoplasms of the population of the Moscow region in comparison with the average values for the Central Federal district and the Russian Federation in 2015–2017 per 100 thousand population.

Таблица 1. Профили медицинской помощи, по которым встречается диагноз С* (МКБ-10)
Table 1. Medical care profiles for diagnosis of C* (ICD-10)

Профиль / Profile	Случай / Case	Млн руб. / Million rubles	%
Онкология / Oncology	60 101	3 395,2	73,7
Радиология / Radiology	4 512	301,3	5,5
Хирургия / Surgery	3 923	135,1	4,8
Гематология / Hematology	3 999	231,9	4,9
Урология / Urology	2 396	86,6	2,9
Терапия / Therapy	2 297	26,3	2,8
Детская онкология / Pediatric oncology	931	10,1	1,1
Акушерство-гинекология / Obstetrics and gynecology	816	10,5	1,0
Остальные 22 профиля / Other 22 profiles	2 590	228,4	3,2
Итого / Total	81 572	4 426,4	

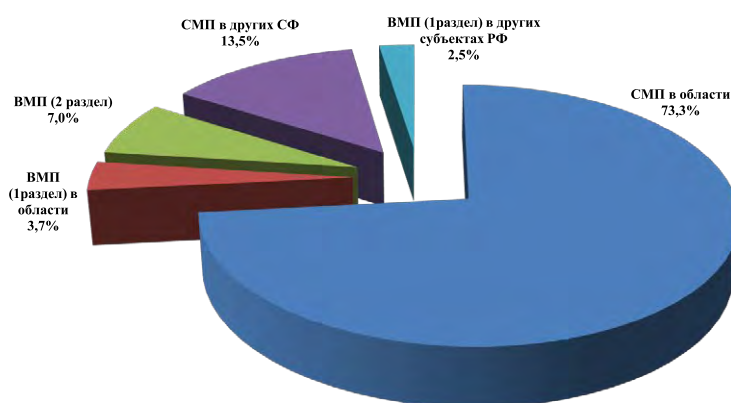


Рис. 4. Оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи жителям Московской области, %.

Fig. 4. Provision of specialized, including high-tech, medical care to residents of the Moscow region in %.

стационарах. Третий уровень — региональный, который представляют 2 областные медицинские организации: ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер (МООД)» и ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского», имеющие онкологические (520) и радиотерапевтические койки (255). Таким образом, в 2017 г. с учетом трех уровней оказания медицинской помощи в Московской области специализированная онкологическая помощь больным со злокачественной патологией оказывалась на 1502 койках онкологического профиля, 308 радиологических койках, 237 койках дневного стационара, имеющих лицензии на право лечения онкологических больных.

В результате проводимой работы показатель смертности от новообразований снизился в 2017 г. до 174,7 случая на 100 тыс. населения, что меньше аналогичных значений в среднем по ЦФО 207,1 и РФ 196,9 на 100 тыс. населения (рис. 3).

Основные причины смертности от ЗНО: рак легкого — 33 случая на 100 тыс. населения, желудка — 27, ободочной кишки — 22, молочной железы — 20, предстательной железы — 18. В Московской области наблюдается снижение смертности населения трудоспособного возраста от новообразований с 68,8 случая на 100 тыс. населения соответствующего возраста в 2016 г. до 59,3 случая на 100 тыс. населения трудоспособного возраста в 2017 г. (РФ — 73,3, ЦФО — 70,6 случая на 100 тыс. населения трудоспособного возраста).

ОБСУЖДЕНИЕ

На 2017 г. норматив по специализированной медицинской помощи в условиях стационара для жителей (застрахованных по ОМС) Московской области по профилю «Онкология, радиология и радиотерапия» составил 50 100 госпитализаций, в том числе для взрослого населения — 48 622 госпитализаций и для детей — 1478 госпитализаций, что соответствует 1610 койкам круглосуточного пребывания (в том числе для взрослых — 1563 койки и для детей — 48 коек). В данный норматив госпитализаций включены объемы ВМП, оказываемой жителям региона по разделам 1 и 2 Программы государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи. Определить отдельно норматив госпитализаций для онкологических пациентов по ВМП (раздел 1 и 2) не представляется возможным в связи с отсутствием необходимых данных в нормативных и (или) методических документах федерального уровня.

За 2017 г. в медицинские организации, выполняющие территориальную программу ОМС Мо-

сковской области, госпитализированы для оказания СМП, в том числе ВМП, 81 572 пациента, лечение на сумму 4 426,4 млн. руб. (застрахованных по ОМС в области), с основным диагнозом С* (по МКБ-10), в профильные отделения стационаров по 30 различным лечебным специальностям.

В таблице 1 приведены девять профилей, по которым наиболее часто встречается онкологическая патология, с объемом госпитализаций от 1% и более (к общему числу). Безусловными лидерами являются специализированные профили «онкология» и «радиология», вместе с «детской онкологией» и «гематологией» с суммарным объемом 85,2% от общего числа госпитализаций. Средняя стоимость одной госпитализации составляет 51,8 тыс. руб.

На рисунке 4 представлено долевое соотношение по всем источникам получения стационарной помощи по онкологическим диагнозам.

Таким образом, суммарное число госпитализаций жителей Московской области по поводу онкологических заболеваний в 2017 г. составило 111 210, что в 2,22 раза превышает среднероссийский норматив по программе государственных гарантий на 2017 г. Такие данные могут быть связаны с неправильной кодировкой при госпитализации, когда пациенты госпитализируются для получения паллиативной помощи либо для лечения осложнений после лекарственной терапии при прогрессировании основного заболевания, а шифруются диагнозы традиционно по классу новообразования.

В рамках территориальной программы ОМС онкологическая помощь оказывается медицинскими организациями различных форм собственности и ведомственной принадлежности, которые можно сгруппировать следующим образом:

- государственные медицинские организации Московской области (ГУЗ);
- государственные медицинские организации федерального подчинения (ФУЗ);
- частные медицинские организации (ЧУЗ).

Большую часть специализированной помощи при онкологической патологии жители (застрахованные лица) Московской области получают в медицинских организациях, реализующих областную территориальную программу ОМС (СМП + ВМП 1 раздел) — 77% от всего объема медицинской помощи при онкологических заболеваниях.

СМП оказывается в основном медицинскими организациями Московской области (86,9%), а высокотехнологичная — как медицинскими организациями Московской области, так и федеральными медицинскими организациями, практически в равных долях (49,8% и 45,5% соответственно). Роль частных медицинских организаций в оказании ме-

дицинской помощи по профилю «онкология» несущественна (2,1% специализированной и 4,7% высокотехнологической соответственно) в основном для проведения лекарственной терапии.

Основной медицинской организацией Московской области (как и в любом другом субъекте РФ), оказывающей СМП жителям по онкологической патологии и выполняющей половину всего объема медицинской помощи (50,1%) является ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер» (14 880 случаев на сумму 910,8 млн. руб. — 18,2% от общего объема).

Однако областные (краевые, республиканские и т.д.) онкологические диспансеры являются не единственными организациями, оказывающими медицинскую помощь онкологическим больным в субъектах РФ. Так, в Московской области такая помощь также оказывается в условиях круглосуточных и дневных стационаров ГБУЗ МО «Подольская городская клиническая больница» (3698 случаев на сумму 210,5 млн. руб. — 4,5%), ГБУЗ МО «Коломенская центральная районная больница» (3427 случаев на сумму 143,3 млн. руб. — 4,2%), ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (2587 случаев на сумму 189,2 млн. руб. — 3,2%) и др.

Таким образом, несмотря на то, что каждый пятый больной получил медицинскую помощь в специализированном онкологическом диспансере, возникает необходимость распределения объемов данной медицинской помощи не только онкологическим диспансерам, но и другим медицинским организациям. Вслед за этим возникает необходимость распределения пациентов с учетом как заболеваемости по территориям, места жительства граждан, так и возможностей медицинских организаций по лечению онкологических больных (хирургическое лечение, химиотерапия, радиотерапия). Медицинские организации должны быть ранжированы с учетом применяемых технологий и возможностей лекарственной терапии. В итоге в субъекте РФ должна быть разработана четкая маршрутизация пациентов с онкологическими заболеваниями.

Наиболее часто встречающиеся диагнозы при оказании СМП в медицинских организациях Московской области по ЗНО представлены в таблице 2. Лидером рейтинга нозологий является С50* (злокачественные новообразования молочной железы), с общим объемом 11 621 госпитализаций.

Оплата СМП в 2017 г. осуществлялась по клинико-статистическим группам (КСГ). При лечении пациентов с диагнозами С* было использовано 117 различных КСГ, в том числе не входящих в профиль «онкология». Наиболее часто встречающиеся —

144 КСГ «Лекарственная терапия при злокачественных новообразованиях других локализаций (кроме лимфоидной и кроветворной тканей) (уровень 1), доброкачественных заболеваний крови и пузырном заносе» (13 125 случаев на сумму 588,2 млн. руб. — 21,7%), 136 КСГ «Злокачественное новообразование без специального противоопухолевого лечения» (13 022 случаев на сумму 131,2 млн. руб. — 21,5%), 145 КСГ «Лекарственная терапия при злокачественных новообразованиях других локализаций (кроме лимфоидной и кроветворной тканей) (уровень 2)» (11 976 случаев на сумму 732,8 млн. руб. — 19,8%). Прочие 114 групп — 22 464 случаев на сумму 1872,0 млн. руб. — 37,1% от общего количества случаев СМП по онкологическому профилю.

Необходимо отметить, что вторую позицию рейтинга (21,5%) занимает КСГ № 136 «Злокачественные новообразования без специального противоопухолевого лечения», так как данные пациенты получают паллиативную помощь или лечение осложнений основного заболевания, а при кодировании шифр С выносится на 1-е место; блок КСГ с лекарственной терапией составляет 51,2%; блок с лучевой терапией — 4,4%.

Как указано выше, несмотря на участие нескольких медицинских организаций в субъекте РФ (как федеральных, так и субъекта РФ) в оказании медицинской помощи больным онкологическими заболеваниями, основной медицинской организацией, оказывающей медицинскую помощь онкологическим больным в каждом субъекте РФ, является онкологический диспансер.

За период 2017 г. основной медицинской организацией, оказывающей СМП, в том числе ВМП, пациентам Московской области с онкологическими заболеваниями являлся ГУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер». В этом учреждении оказана СМП 14 880 пациентам на сумму 910,8 млн. руб. по различным профилям. Из них 82% по профилю «онкология», 12% — по профилю «радиотерапия», 6% — по профилю «детская онкология». Наиболее часто используемые КСГ при лечении — 144 КСГ «Лекарственная терапия при злокачественных новообразованиях других локализаций (кроме лимфоидной и кроветворной тканей) (уровень 1), доброкачественных заболеваниях крови и пузырном заносе» (2999 случаев на сумму 1402 млн. руб. — 26,2%), 145 КСГ «Лекарственная терапия при злокачественных новообразованиях других локализаций (кроме лимфоидной и кроветворной тканей) (уровень 2)» (2060 случаев на сумму 134,1 млн. руб. — 18,0%), 128 КСГ «Мастэктомия, другие операции при злокачественном новообразовании молочной железы» (458 случаев на сум-

Таблица 2. Наиболее часто встречающиеся диагнозы при оказании специализированной медицинской помощи по онкологии**Table 2. The most common diagnoses in the provision of SMC for Oncology**

Код Code	Наименование Name	Случай Case	Млн руб. Million rubles	%
C504	Злокачественное новообразование верхненаружного квадранта молочной железы Malignant neoplasm of the upper outer quadrant of the breast	3 925	220,0	6,5
C508	Поражение молочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций Breast lesions beyond one or more of the above locations	3 868	258,3	6,4
C20	Злокачественное новообразование прямой кишки Malignant neoplasm of the rectum	3 478	238,7	5,7
C56	Злокачественное новообразование яичника Malignant neoplasm of ovary	3 452	158,0	5,7
C61	Злокачественное новообразование предстательной железы Malignant neoplasm of the prostate gland	2 660	96,1	4,4
C187	Злокачественное новообразование сигмовидной кишки Malignant neoplasm of sigmoid colon	2 518	173,4	4,1
C509	Злокачественное новообразование молочной железы неуточненной части Malignant neoplasm of the breast of the unspecified part	1 863	131,9	3,1
C341	Злокачественное новообразование верхней доли бронхов или легкого Malignant neoplasm of upper lobe bronchus or lung	1 427	60,3	2,4
C900	Множественная миелома Myeloma	1 242	72,4	2,0
C162	Злокачественное новообразование тела желудка Malignant neoplasm of the body of the stomach	1 154	45,0	1,9
C538	Поражение шейки матки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций Cervical lesions beyond one or more of the above localization	1 052	48,8	1,7
C250	Злокачественное новообразование головки поджелудочной железы Malignant neoplasm of the pancreatic head	1 011	44,2	1,7
C168	Поражение желудка, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций Stomach damage beyond one or more of the above locations	966	39,7	1,6
C64	Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки Malignant neoplasm of the kidney, except renal pelvis	939	45,6	1,5
C348	Поражение бронхов или легкого, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций Bronchial or lung damage beyond one or more of the above locations	922	38,6	1,5
C180	Злокачественное новообразование слепой кишки Malignant neoplasm of the cecum	820	57,1	1,4
C911	Хронический лимфоцитарный лейкоз Chronic lymphocytic leukaemia	815	64,9	1,3
C548	Поражение тела матки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций The defeat of the body of the uterus, beyond one or more of the above localization	779	37,1	1,3
C97	Злокачественное новообразование самостоятельных (первичных) множественных локализаций Malignant neoplasm of independent (singing) multiple localizations	779	43,6	1,3
C343	Злокачественное новообразование нижней доли бронхов или легкого Malignant neoplasm of the lower lobe of the bronchi or lung	744	30,5	1,2
	Прочие 385 диагнозов / Other 385 diagnoses	26 290	1 421,0	43,3

му 26,2 млн. руб. — 4%) и др. Прочие КСГ (более 100 групп) — 2572 случая на сумму 156, 4 млн. руб.

Кроме того, в ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер» в 2017 году получили стационарную помощь 245 пациентов из других регионов РФ на сумму 25,6 млн. руб.

Также важно отметить, что нами рассмотрена ситуация, в которой в рамках норматива территориальной программы Московской области ее жители получили стационарную помощь при ЗНО за пределами Московской области в медицинских организациях других субъектов России.

За 2017 г. за лечение жителей Московской области в медицинских организациях других субъектов России (с основным диагнозом С*) выставлено счетов на сумму 806 млн. руб. (19,1% от суммы, оплаченной медицинским организациям в области по тем же основаниям) за 15 054 госпитализации (18,5% от числа госпитализаций в медицинских организациях Московской области).

Средняя стоимость одной госпитализации составила 53,5 тыс. руб., что выше средней стоимости в медицинских организациях Московской области (на 3,2%).

80,5% всех госпитализаций с основным диагнозом С* осуществляется в медицинских организациях Департамента здравоохранения г. Москвы. Наибольшее количество случаев оказания СМП было в следующих медицинских организациях субъектов РФ: ФГБУЗ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ (3670 случаев на сумму 224,5 млн. руб. — 24,4%), НГУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н. А. Семашко» ОАО «РЖД» (1740 случаев на сумму 81,6 млн. руб. — 11,6%), «МРНЦ им. А. Ф. Цыба» — филиал ФГБУЗ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр МЗ РФ», Калужская область (1004 случая на сумму 58,1 млн. руб. — 6,7%), ГБУЗ «Клиническая больница им. С. П. Боткина» Департамента здравоохранения, г. Москва (768 случаев на сумму 38,4 млн. руб. — 5,4%).

Таблица 3. Оказание высокотехнологичной медицинской помощи жителям Московской области (диагноз С* по МКБ-10) в медицинских организациях других субъектов РФ
Table 3. Providing of HTMC to residents of the Moscow region (diagnosed with * ICD-10) in medical organizations of other subjects of the Russian Federation

Профиль Profile	Случай Case	%	Млн руб. Million rubles
Онкология / Oncology	3722	90,9	437,0
Офтальмология / Ophthalmology	128	3,1	8,4
Гематология / Hematology	79	1,9	9,6
Хирургия / Surgery	60	1,5	7,0
Нейрохирургия / Neurosurgery	43	1,1	6,4
Колопроктология / Coloproctology	21	0,5	2,4
Торакальная хирургия / Thoracic surgery	10	0,2	1,2
Детская онкология / Pediatric oncology	10	0,2	1,1
Акушерство и гинекология / Obstetrics and gynecology	9	0,2	1,0
Урология / Urology	6	0,1	0,6
Радиология / Radiology	1	0,02	0,1
Оториноларингология / Otorhinolaryngology	1	0,02	0,1
Челюстно-лицевая хирургия / Oral and maxillofacial surgery	1	0,02	0,1
Хирургия (абдоминальная) / Surgery (abdominal)	1	0,02	0,1
Сердечно-сосудистая хирургия / Cardiovascular surgery	1	0,02	0,1
Итого / Total	4 093		475,3

Каждый 4-й пациент — житель Московской области — получает медицинскую помощь в ФГБУЗ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ по средней стоимости — 61,2 тыс. руб., что выше, чем стоимость одной госпитализации в медицинских организациях Московской области (на 18%).

Кроме московских медицинских организаций, в десятку лидеров вошла медицинская организация Калужской области. Медицинская помощь оказывалась в 254 медицинских организациях других субъектов РФ.

Таким образом, происходит отток финансовых ресурсов из территориального фонда ОМС Московской области в другие субъекты РФ. При том, что гражданин имеет право на выбор медицинской организации только из медицинских организаций, входящих в реестр медицинских организаций, участвующих в реализации Московской областной территориальной программы бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Из медицинских организаций, оказывающих онкологическую помощь гражданам Московской области, входят в данный реестр в основном медицинские организации г. Москвы.

Медицинские организации, оказывающие до 90% всей высокотехнологичной медицинской помощи жителям Московского региона по онкологической патологии (раздел 1): Федеральное государственное автономное учреждение «Лечебно-реабилитационный центр» МЗ РФ (1286 случаев на сумму 149,1 млн. руб. — 31,4%), ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (1113 случаев на сумму 132,3 млн. руб. — 27,2%), ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер» (904 случая на сумму 104,8 млн. руб. — 22,1%) и др.

Безусловным лидером по оказанию ВМП по онкологии является ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» МЗ РФ, оказавший помощь каждому третьему пациенту Московской области (31,4%). Половине пациентов медицинская помощь оказана в ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер» — 27,2% и в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» — 22,1%.

Самыми частыми заболеваниями (из 174 нозологий), лечение которых осуществляется по ВМП, являются: С 73 «Злокачественное новообразование щитовидной железы» (226 случаев на сумму 26,2 млн. руб. — 7,1%), С 90.0 «Множественная миелома» (202 случая на сумму 24,6 млн. руб. — 6,4%), С 44.3 «Злокачественное новообразование кожи других и неуточненных частей лица» (124 случая на сумму 14,4 млн. руб. — 3,9%) и др. Эти диагнозы охватывают до 40% всей ВМП, оказанной в ме-

дицинских организациях Московской области при онкологической патологии.

Медицинские организации за пределами Московской области оказывали ВМП (по разделу I Программы государственных гарантий) жителям области с основным диагнозом С* в 4093 случаях на сумму 475,3 млн. руб. (табл. 3).

Безусловным лидером среди профилей ВМП является «онкология» — 90,9% всех госпитализаций со средней стоимостью 117,4 тыс. руб. Кроме того, застрахованные жители Московской области по высокотехнологичной медицинской помощи лечились в медицинских организациях других субъектов РФ (2751 госпитализация на сумму 343,2 млн. руб.), что составляет 67% от ВМП, оказанной в медицинских организациях Московской области. Наибольшее количество пациентов пролечены в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ (468 случаев на сумму 59,2 млн. руб. — 17%), МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ (327 случаев на сумму 35,3 млн. руб. — 11,9%), ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (322 случая на сумму 42,0 млн. руб. — 11,7%), НГУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД» (205 случаев на сумму 24,8 млн. руб. — 7,5%), ГБУЗ г. Москва «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы» (155 случаев на сумму 20,7 млн. руб. — 5,6%), ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента» (82 случая на сумму 10,9 млн. руб. — 3,0%), ФГБУ «Российский научный центр рентгенологии и радиологии» МЗ РФ, в составе 3 филиалов (70 случаев на сумму 9,0 млн. руб. — 2,5%).

Суммарно в этих организациях оказали 79,1% всей ВМП за пределами области. Средняя стоимость госпитализации по МТР составила 124,7 тыс. руб. (на 7,5% дороже, чем в медицинских организациях области).

В рамках норматива по специализированной помощи в условиях стационара жителям Московской области в 2017 г. была оказана ВМП по разделу 2 Программы государственных гарантий в различных медицинских организациях (в том числе подведомственных Министерству здравоохранения Московской области). Объемы данной помощи включены в федеральный норматив СМП по программе государственных гарантий, но не входят в территориальную программу ОМС, и поэтому финансируются за счет средств, передаваемых федеральным фондом ОМС в соответствующие бюджеты (по ведомственной принадлежности медицинских организаций). Оценить степень выполнения федерального норматива

по СМП в условиях стационара можно только суммируя источники получения жителями (застрахованными лицами) Московской области данного вида медицинской помощи по онкологическим заболеваниям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Заболеваемость ЗНО в Московской области в 2017 г. составила 364,9 на 100 тыс. населения, что на 1,0% ниже уровня 2016 г. — 365,9 на 100 тыс. населения и ниже средних значений по ЦФО и РФ. Показатель смертности от новообразований в Московской области снизился в 2017 г. до 174,7 случая на 100 тыс. населения, что меньше аналогичных значений в среднем по ЦФО — 207,1 и РФ — 196,9 на 100 тыс. населения.

При этом объем СМП (включающий ВМП) при ЗНО в условиях круглосуточного стационара более чем в два раза превышает среднероссийский норматив — на 13% по СМП и 50% по ВМП. Превышение норматива оказания медицинской помощи происходит в основном за счет ВМП 2, которая не планируется в субъекте РФ и оказывается, как правило, в федеральных клиниках. Доля онкологической медицинской помощи, получаемая за пределами медицинских организаций Московской области, составляет 16%, что превышает долю медицинской помощи по всем другим профилям, полученной за пределами Московской области (12%).

Такая ситуация способствует повышению доступности онкологической помощи населению Московской области.

2. При отсутствии в Программе государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицин-

ской помощи норматива объема СМП, в том числе ВМП, по профилю «онкология», мы не можем объективно оценить обеспеченность СМП, в том числе ВМП, по профилю «онкология» в субъекте РФ. В нормативно-правовых актах федерального уровня необходимо отдельно определить норматив объемов СМП, в том числе ВМП, по профилю «онкология».

3. Большие объемы ВМП не могут быть однозначно характеристикой доступности медицинской помощи в целом, поскольку ВМП — это медицинская помощь с применением сложных методов диагностики и лечения при клинически сложных случаях. Большие объемы ВМП могут быть следствием как сложности клинических случаев, так и запущенности заболевания ввиду недостаточности диагностики и лечения при оказании ПМСП.

4. Несмотря на то что каждый пятый пациент с ЗНО из Московской области получил медицинскую помощь в специализированных онкологических диспансерах, возникает необходимость распределения объемов данной медицинской помощи не только онкологическим диспансерам, но и другим медицинским организациям. Вслед за этим возникает необходимость распределения пациентов с учетом как заболеваемости по территориям, места жительства граждан, так и возможностей медицинских организаций по лечению онкологических больных (хирургическое лечение, химиотерапия, радиотерапия). Медицинские организации субъекта федерации должны быть ранжированы с учетом применяемых технологий и возможностей лекарственной терапии. В итоге в субъекте РФ должна быть разработана четкая маршрутизация пациентов с онкологическими заболеваниями.

Список литературы

1. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». Постановление Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. N294, с. 171. Доступно по: base.garant.ru
2. Основные показатели состояния здоровья населения Московской области в 2015–2017 гг. Вып. 44, Т. 1. М.: ГБУЗ МО-НИКИ; 2017, 131 с.
3. Основные показатели состояния здоровья населения Московской области в 2015–2017 гг. Вып. 44, Т. 2. М.: ГБУЗ МО-НИКИ; 2017, 121 с.

References

1. About the approval of the state program of the Russian Federation "Development of health care". RF Government resolution of April 15, 2014 N294, p. 171. Available at: base.garant.ru (In Russian).
2. The main indicators of the health status of the population of the Moscow region in 2015–2017. Issue 44, Vol. 1. Moscow: M. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 2017, 131 p. (In Russian).

4. Здравоохранение в России. 2017. Статистический сборник. Росстат. М., 2017, 170 с. Доступно по: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf
5. Итоги работы системы здравоохранения Московской области в 2017 г. и задачи на 2018 г. М. О. Красногорск, 2018, 209 с.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2017. Доступно по: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2016.pdf>

3. The main indicators of the health status of the population of the Moscow region in 2015–2017. Issue 44, Vol. 2. Moscow: M. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 2017, 121 p. (In Russian).
4. Health in Russia. 2017. Statistical compendium. Rosstat. Moscow, 2017, 170 p. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf (In Russian).

5. The results of the health care system of the Moscow region in 2017 and the tasks for 2018. Krasnogorsk, 2018, 209 p. (In Russian).
6. The state of cancer care in Russia in 2016. Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow, 2017. Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2016.pdf> (In Russian).

Информация об авторах:

Огнева Екатерина Юрьевна, к. м. н., заместитель директора по менеджменту в реализации высокотехнологичных программ ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Гуров Андрей Николаевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой организации здравоохранения и общественного здоровья ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Пирогов Михаил Васильевич, д. экон. н., профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

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

Александрова Оксана Юрьевна, д. м. н., профессор, заместитель директора ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Information about authors:

Ekaterina Yu. Ogneva, MD, PhD, deputy director for management in the implementation of high-tech programs, M. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute

Andrey N. Gurov, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of health and public health organization of FMP, M. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute

Mikhail V. Pirogov, DSc (Economics), professor, department of health and public health, FMP M. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute

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

Oksana A. Aleksandrova, MD, PhD, DSc, professor, vice director, M. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute



УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ ГОРОДСКОЙ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЫ МЕДИЦИНСКИМ ОБСЛУЖИВАНИЕМ

С.А.Суслин¹, А.В.Вавилов², Р.И.Гиннатулина²

1. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89
2. ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова», 443096, Российская Федерация, г. Самара, ул. Полевая, д. 90

Резюме

Цель исследования. Медико-социологическое изучение удовлетворенности пациентов деятельностью крупной городской многопрофильной больницы № 1 им. Н. И. Пирогова г. Самары.

Материалы и методы. Представлены результаты изучения удовлетворенности пациентов крупной многопрофильной больницы г. Самары деятельностью стационара в современных условиях. В ходе медико-социологического обследования были проанкетированы 474 пациента, медианный возраст которых составил 40 лет. Объем выборки респондентов составил 50% находящихся в стационаре пациентов. Выборка формировалась случайным образом.

Результаты. В возрастной структуре респондентов (госпитализированных в больницу пациентов) преобладают лица в возрасте 30–45 лет и 18–29 лет, на долю которых приходится соответственно 30,4% и 29,5%. Пациентов возрастной категории 46–59 лет несколько меньше — 21,5%, 60 лет и старше — еще меньше (18,6%). Две трети респондентов (66,7%) указывают на удовлетворительную оценку своего материального положения, 43,9% опрошенных отмечают удовлетворительный уровень состояния здоровья. Большинство пациентов (63,1%) в целом удовлетворены оказанием медицинской помощи. Отмечается достаточно низкая доля пациентов (менее 10%), расхваливавших личные средства в процессе стационарного лечения. На фоне относительно высокой степени (более 70%) удовлетворенности пациентов процессами диагностики и лечения отмечается низкая удовлетворенность санитарно-гигиеническими условиями пребывания в стационаре (46,4%). Пациенты в большей степени удовлетворены взаимоотношениями со средним медицинским персоналом (75,9%), чем с врачами (63,5%). Средняя оценка качества организации медицинской помощи в больнице составила 3,88 балла по пятибалльной шкале.

Заключение. Основными недостатками качества организации медицинской помощи оказались невысокая материально-техническая база больницы (по ответам 14,1% пациентов), проблемы санитарно-гигиенического характера (9,7%), претензии к качеству питания (6,8%), нехватка медикаментов и расходных материалов (5,7%). Результаты изучения удовлетворенности пациентов качеством предоставляемых услуг позволяют выявить факторы, снижающие удовлетворенность пациентов медицинским обслуживанием, и выделить основные направления его оптимизации.

Ключевые слова:

городская многопрофильная больница, удовлетворенность пациентов, качество медицинской помощи

Оформление ссылки для цитирования статьи

Суслин С.А., Вавилов А.В., Гиннатулина Р.И. Удовлетворенность пациентов городской многопрофильной больницы медицинским обслуживанием. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(4): 118–125. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-12

Для корреспонденции

Суслин Сергей Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: 443013, Российская Федерация, г. Самара, ул. Тухачевского, д. 226.

E-mail: sasuslin@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2277-216X>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 19.07.2018 г., принята к печати 10.12.2018 г.

PATIENT SATISFACTION OF A CITY MULTI-DISCIPLINARY HOSPITAL WITH MEDICAL CARE

S.A.Suslin¹, A.V.Vavilov², R.I.Ginnyatulina²

1. Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., Samara 443099, Russian Federation

2. N.I. Pirogov Samara State Clinical Hospital No. 1, 90 Polevaya str., Samara 443096, Russian Federation

Abstract

Aim. Medico-sociological study of patients' satisfaction with the activity of a large city multi-profile N. Pirogov Samara hospital.

Materials and methods. The results of the study of patients' satisfaction with a large multidisciplinary hospital in the city of Samara on the activities of the hospital in modern conditions are presented. During the medical and sociological survey, 474 patients were medically screened, the median age of which was 40 years. The sample size of the respondents was 50% of the patients in the hospital. The sample was randomly generated.

Results. In the age structure of the respondents (hospitalized patients), persons aged 30–45 and 18–29, who account for 30.4% and 29.5%, respectively, are predominant. Patients of the age category 46–59 years are slightly less — 21.5%, at the age of 60 and older — even less (18.6%). Two-thirds of the respondents (66.7%) indicate a satisfactory assessment of their financial situation, 43.9% of respondents indicate a satisfactory level of health status. Most patients (63.1%) are generally satisfied with the provision of medical care. A fairly low proportion of patients (less than 10%) who spent personal funds during inpatient treatment was noted. Against the background of a relatively high degree (more than 70%) of patients' satisfaction with the processes of diagnosis and treatment, there is a low satisfaction with the sanitary and hygienic conditions of inpatient stay (46.4%). Patients are more satisfied with the relationship with the average medical personnel (75.9%) than with the doctors (63.5%). The average assessment of the quality of the organization of medical care in the hospital was 3.88 on a five-point scale.

Conclusion. The main shortcomings in the quality of the organization of medical care were the low material and technical base of the hospital (according to 14.1% of patients), sanitary and hygienic problems (9.7%), claims to food quality (6.8%), shortages of medicines and consumables materials (5.7%). The results of the study of patients' satisfaction with the quality of the services provided reveal the factors that reduce patient satisfaction with medical care and highlight the main directions for its optimization.

Keywords:

city multidisciplinary hospital, patient satisfaction, quality of medical care

For citation

Suslin S.A., Vavilov A.V., Ginnyatulina R.I. Patient satisfaction of a city multi-disciplinary hospital with medical care. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(4): 118-125. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-12

For correspondence

Sergey A. Suslin, MD, PhD, DSc, Professor, head of the Department of public health and health, Samara State Medical University.

Address: 226 Tukhachevskogo str., Samara, 443013, Russian Federation.

E-mail: sasuslin@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2277-216X>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

В условиях развития рыночных отношений в экономике здравоохранения, когда качество медицинской помощи становится важнейшим конкурентным преимуществом, стратегической целью медицинской организации становится максимальное удовлетворение интересов пациентов путем обеспечения их высококачественной медицинской помощью с использованием наилучших медицинских практик и технологий, отвечающих требованиям безопасности, нормативных актов, международных стандартов качества и внутренним требованиям системы менеджмента качества учреждения, а также все возрастающим требованиям и ожиданиям пациентов, корпоративных клиентов, сотрудников учреждения и общества в целом [1–3].

Еще А. Donabedian (1988) предложил рассмотреть показатель удовлетворенности пациентов качеством оказания медицинской помощи в качестве одного из параметров измерения качества предоставляемых услуг [4].

С.А. Белякин и соавт. (2011) обращают внимание на то, что важной составляющей обеспечения качества медицинской помощи является внедрение социально-психологических технологий, обеспечивающих удовлетворенность пациентов и персонала [5]. Необходимым условием при этом является постоянный мониторинг (анкетирование, интервьюирование пациентов для обратной связи с ними). Обратная связь — это косвенный контроль работы медицинского персонала со стороны пациентов. Ведь, обращаясь за медицинской помощью, каждый пациент рассчитывает получить ту помощь, которую он охарактеризует как «качественную» [6–8].

Цель исследования — медико-социологическое изучение удовлетворенности пациентов деятельно-

стью крупной городской многопрофильной больницы № 1 им. Н. И. Пирогова г. Самары.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования мнения пациентов о деятельности городской многопрофильной больницы авторами было проведено социологическое исследование по оценке удовлетворенности медицинской помощью больных, находящихся в стационаре в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Самарской области (ГБУЗ СО) «Самарская городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова» (СГКБ № 1). СГКБ № 1 — одна из старейших в городе крупная многопрофильная больница, состоящая из 14 отделений с коечным фондом в 956 коек, оказывающая преимущественно экстренную хирургическую помощь жителям г. Самары.

Анонимное анкетирование проводилось с использованием специально разработанной «Анкеты по оценке качества организации медицинской помощи для пациента». Анкета состояла из 20 вопросов и 69 вариантов ответов. Были опрошены 474 пациента, находящихся на лечении в стационаре. Объем выборки респондентов составил 50% от находящихся в стационаре пациентов. Выборка формировалась случайным образом.

Проверка характера распределения опрошенных пациентов показала статистически доказанную левостороннюю (положительную) асимметрию и плосковершинный характер распределения респондентов (показатель асимметрии $A = 0,52$; показатель эксцесса $= -0,78$ при превышении их ошибок репрезентативности более чем в три раза). В результате

Таблица 1. Самооценка состояния здоровья пациентов городской больницы, на 100 опрошенных
Table 1. Self-assessment of the state of health of patients of the city hospital, per 100 respondents

Самооценка здоровья Self-assessment of health	18–29 лет 18–29 years old	30–45 лет 30–45 years old	46–59 лет 46–59 years old	60 лет и старше 60 years and older	Всего Just
Отличная Feature	14,3	9,7	1,9	0,0	7,6
Хорошая Good	57,1	50,0	23,1	15,9	40,1
Удовлетворительная Satisfactory	25,7	40,3	57,7	61,4	43,9
Плохая Bad	2,9	0,0	11,5	18,2	6,8
Очень плохая Very bad	0,0	0,0	5,8	4,5	1,6
Итого / Subtotal	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

медианный возраст респондентов составил 40 лет (при нижнем квантиле в 28 лет и верхнем — 56 лет).

В процессе исследования данные были обработаны с применением социологического, статистического, аналитического методов исследования. Рассчитывались относительные экстенсивные показатели на 100 опрошенных в процентах. По пятибалльной шкале была рассчитана средняя оценка качества организации медицинской помощи в больнице, при этом отличная оценка респондентами оценивалась в пять баллов, хорошая — в четыре, удовлетворительная — в три и неудовлетворительная — в два балла.

Оценка достоверной значимости различий в ответах респондентов по относительным и средним величинам проводилась по критерию t . При его значении более или равном двум ($t \geq 2$) делался вывод с вероятностью безошибочного прогноза P , равной или более 95% ($P \geq 95\%$) о достоверной разности сравниваемых показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В возрастной структуре респондентов (госпитализированных в больницу пациентов) преобладают лица в возрасте 30–45 лет и 18–29 лет, составляющие соответственно 30,4% и 29,5%. Пациентов возрастной категории 46–59 лет несколько меньше — 21,5%, в возрасте 60 лет и старше — еще меньше (18,6%).

Анализируя распределение респондентов по полу, можно сделать вывод, что женщины госпитализируются чаще, так как их доля среди опрошенных составляет 73,8%, доля мужчин — 26,2%. Удельный вес женщин выше, чем мужчин, во всех возрастных категориях, особенно в возрасте 18–29 лет, в этой группе женщин 87,1%, и в возрасте 30–45 лет (79,2%). В более старших возрастных группах отмечается более равномерное половое соотношение пациентов (в возрасте 46–59 лет женщин 58,8%, в возрасте 60 лет и старше — 61,4%).

Большинство пациентов, получающих медицинскую помощь в СГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова, имеют высшее или неоконченное высшее (48,9%) и среднее образование (45,6%). Неполное среднее образование имеют лишь 5,5% опрошенных. В возрастных категориях 18–29 лет и 30–45 лет большинство пациентов имеют высшее или неоконченное высшее образование, а в возрастных категориях 46–59 лет и 60 лет и старше подавляющее большинство пациентов со средним образованием. Среди лиц мужского пола отмечается большая часть респондентов с высшим или неоконченным высшим образованием (58,1%), среди лиц женского пола — наибольшая часть со средним образованием (50,3%).

Значительная часть респондентов (66,7%) считают свое материальное положение удовлетворительным, 27,0% опрошенных — хорошим и 6,3% — неудовлетворительным. Наиболее оптимистичны лица молодого возраста (18–29 лет), среди которых половина оценивают свое материальное положение как хорошее и 44,3% — как удовлетворительное. Сравнивая ответы мужчин и женщин, можно сделать вывод о том, что пациенты обоих полов одинаково оценивают собственное материальное положение.

Удовлетворительно оценивают свое здоровье 43,9% пациентов, хорошо — 40,1% опрошенных, отлично — 7,6%, плохо — 6,8%, очень плохо — 1,6% (это восемь человек в возрастных категориях 46–59 лет и 60 лет и старше). Закономерно, что с возрастом пациенты хуже оценивают свое здоровье. Например, в возрасте 18–29 лет большинство (57,1%) респондентов хорошо оценивают свое здоровье; в возрасте 30–45 лет значительная часть тоже считают свое здоровье хорошим (50,0%); в возрасте 46–59 лет основная часть респондентов считают свое здоровье удовлетворительным (58,8%); в возрасте 60 лет и старше большинство оценили свое здоровье как удовлетворительное (61,4%) (табл. 1).

Женщины несколько лучше оценивают свое здоровье, чем мужчины. Так, $45,1 \pm 2,7\%$ женщин сочли свое здоровье хорошим, аналогично оценили свое здоровье только $35,0 \pm 4,3\%$ мужчин ($t \geq 2$).

При анализе удовлетворенности пациентов медицинской помощью в стационаре выяснилось, что почти две трети респондентов (63,1%) в целом удовлетворены получаемой помощью; скорее удовлетворены, чем нет 32,1% опрошенных; скорее неудовлетворены, чем удовлетворены — 4,8%.

Наибольшая удовлетворенность стационарной помощью отмечается у лиц в возрасте 30–45 лет (полностью удовлетворены $70,8 \pm 3,8\%$), в возрасте 18–29 лет данный показатель снижается до $62,1 \pm 4,1\%$, в возрасте 46–59 лет — до $58,7 \pm 4,9\%$ и в возрасте 60 лет и старше — до $58,0 \pm 5,2\%$ (различия статистически значимы в возрастных группах 30–45 лет и 60 лет и старше, $t \geq 2$).

На следующем этапе исследования мы решили узнать, расходовали ли пациенты городской больницы личные средства на оплату медицинской помощи (в том числе на медикаменты, расходные материалы, консультации и т. д.). Выяснилось, что $90,7 \pm 1,3\%$ респондентов не расходовали свои личные средства. Максимальный удельный вес лиц, потративших личные средства ($12,5 \pm 2,8\%$), приходится на возрастную группу 30–45 лет. Меньше всего таковых в возрасте 60 лет и старше ($4,5 \pm 2,2\%$), разность статистически значима ($t \geq 2$). Женщины достоверно чаще тратят собственные средства ($10,9 \pm 1,7\%$), чем мужчины (4,8

$\pm 1,9\%$), $t \geq 2$. Согласно опросу, личные средства шли на оплату платных медицинских услуг (официально по договору и в кассу) в 48,9% случаев, на покупку лекарственных средств и медицинских товаров (39,3%), расходы по добровольному медицинскому страхованию (17,9%). В среднем пациенты расходовали 4866 рублей, причем личные расходы большей части пациентов (72,7%) составили от 500 до 1000 рублей.

Далее наша задача заключалась в изучении удовлетворенности пациентов процессами диагностики, лечения, санитарно-гигиеническими условиями пребывания в стационаре, взаимоотношениями с врачами и со средним медицинским персоналом.

Процессом диагностики в стационаре удовлетворены большинство пациентов (74,9%); скорее

удовлетворены, чем нет — 20,3%; скорее неудовлетворены — 4,8%. Полностью неудовлетворительных оценок отмечено не было.

Анализируя ответы респондентов в разных возрастных категориях, можно сделать заключение, что наибольшая удовлетворенность процессом диагностики выявлена у пациентов в возрасте 30–45 лет (полностью удовлетворены $79,2 \pm 3,4\%$) и 60 лет старше (полностью удовлетворены $78,4 \pm 4,4\%$). В несколько меньшей степени удовлетворены диагностическим процессом самые молодые пациенты в возрасте 18–29 лет (полностью удовлетворены $71,4 \pm 3,8\%$) и пациенты 46–59 лет (полностью удовлетворены $70,6 \pm 4,5\%$), при этом различия в рассматриваемых группах статистически не доказаны.

Таблица 2. Удовлетворенность пациентов городской больницы лечением, на 100 опрошенных
Table 2. Satisfaction of patients with treatment at the city hospital, per 100 respondents

Удовлетворены лечением Satisfied with the treatment	18–29 лет 18–29 years old	30–45 лет 30–45 years old	46–59 лет 46–59 years old	60 лет и старше 60 years and older	Всего Just
Да Yes	71,4	75,7	62,7	71,6	70,9
Скорее да, чем нет Rather Yes than No	18,6	13,9	25,5	11,4	17,3
Скорее нет, чем да Rather No than Yes	8,6	7,6	7,9	10,2	8,4
Нет No	1,4	2,8	3,9	6,8	3,4
Итого Subtotal	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 3. Оценка пациентами городской больницы организации медицинской помощи, на 100 опрошенных
Table 3. Assessment of the organization of medical care by patients of the city hospital, per 100 respondents

Оценка организации медицинской помощи Assessment of the organization of medical care	18–29 лет 18–29 years old	30–45 лет 30–45 years old	46–59 лет 46–59 years old	60 лет и старше 60 years and older	Всего Just
Отлично Perfectly	16,7	4,3	17,6	6,8	11,3
Хорошо Good	61,8	78,6	59,8	72,7	68,4
Удовлетворительно Satisfactorily	19,4	14,3	19,6	15,9	17,3
Неудовлетворительно Unsatisfactorily	2,1	2,8	3,0	4,6	3,0
Итого Subtotal	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Средняя оценка в баллах Average score in points	3,93	3,84	3,92	3,82	3,88

Женщины более удовлетворены процессом диагностики, чем мужчины, поскольку доля полностью удовлетворенных диагностикой женщин ($78,6 \pm 2,2\%$) с достоверной значимостью ($t \geq 2$) превышает удельный вес полностью удовлетворенных диагностикой мужчин ($64,5 \pm 4,3\%$).

Большинство пациентов также полностью удовлетворены лечением в больнице — 70,9%. Скорее удовлетворены лечением, чем нет, 17,3% пациентов; скорее неудовлетворены, чем удовлетворены — 11,8%. Неудовлетворены лечением $3,4 \pm 0,8\%$ респондентов, причем с возрастом удельный вес неудовлетворенных лечением пациентов статистически незначимо ($t < 2$) нарастает с $1,4 \pm 1,0\%$ среди 18–29-летних до $6,8 \pm 2,7\%$ среди пациентов 60 лет и старше (табл. 2).

Рассматривая ответы пациентов разных возрастов, мы пришли к выводу, что наиболее удовлетворены лечением лица в возрасте 30–45 лет (полностью удовлетворены $75,7 \pm 3,6\%$) и 60 лет старше (полностью удовлетворены $71,6 \pm 4,8\%$). В возрасте 18–29 лет полностью удовлетворенных пациентов $71,4 \pm 3,8\%$, в возрасте 46–59 лет — $62,7 \pm 4,8\%$. Имеется статистически значимое различие показателя удовлетворенности лечением пациентов в возрасте 30–45 лет и 46–59 лет ($t \geq 2$).

Женщины, по сравнению с мужчинами, больше удовлетворены лечением, так как доля полностью удовлетворенных лечением женщин ($74,3 \pm 2,3\%$) выше с достоверной значимостью ($t \geq 2$), чем удельный вес полностью удовлетворенных лечением мужчин ($61,3 \pm 4,4\%$).

Санитарно-гигиенические условия пребывания пациентов в стационаре (чистота палат, коридоров, подсобных помещений и т.д.) во многом определяют общую удовлетворенность деятельностью медицинской организации. Менее половины опрошенных пациентов полностью удовлетворены санитарно-гигиеническими условиями в стационаре — 46,4%. Скорее удовлетворены, чем нет, 38,0% респондентов; скорее неудовлетворены, чем удовлетворены, — 13,9%; неудовлетворены — 1,7%.

Изучая ответы пациентов разных возрастов, мы пришли к выводу, что наиболее удовлетворены санитарно-гигиеническими условиями больницы лица старшей возрастной группы (60 лет старше) ($65,9 \pm 5,1\%$ из них полностью удовлетворены). В возрасте 18–29 лет полностью удовлетворенных только $32,9 \pm 4,0\%$ ($t \geq 2$), в возрасте 30–45 лет полностью удовлетворенных $45,8 \pm 4,1\%$, в возрасте 46–59 лет — $49,0 \pm 4,9\%$, то есть с возрастом пациентов растет их удовлетворенность санитарно-гигиеническими условиями пребывания.

Мужчины, по сравнению с женщинами, менее требовательны к санитарно-гигиеническим услови-

ям, поскольку доля полностью удовлетворенных санитарно-гигиеническими условиями мужчин ($51,6 \pm 4,5\%$) выше, чем удельный вес полностью удовлетворенных санитарно-гигиеническими условиями женщин ($44,6 \pm 2,7\%$), хотя различие статистически не значимо ($t < 2$).

Далее мы изучили удовлетворенность пациентов взаимоотношениями с врачами (регулярность обходов, информирование о проводимых лечебно-диагностических мероприятиях, доброжелательность и пр.). Большинство лечившихся в стационаре удовлетворены взаимоотношениями с врачами — 63,5%; 27,4% скорее удовлетворены, чем нет, 7,0% скорее неудовлетворены, чем удовлетворены, и 2,1% неудовлетворены. Оценивая возраст опрошенных, можно сделать вывод, что больше всего полностью удовлетворенных лиц в возрасте 30–45 лет ($81,9 \pm 3,2\%$), меньше всего полностью удовлетворенных в возрасте 18–29 лет ($38,6 \pm 4,1\%$), различие значимо ($t \geq 2$).

Мужчины несколько больше удовлетворены взаимоотношениями с врачами, так как доля мужчин, полностью удовлетворенных данным критерием, выше (66,9%), чем доля женщин (62,3%), хотя различие несущественно ($t < 2$).

Наряду с врачами особая роль в оказании медицинской помощи населению принадлежит среднему медицинскому персоналу. Поэтому мы исследовали удовлетворенность пациентов взаимоотношениями со средним медицинским персоналом (качество медицинских манипуляций, доброжелательность и пр.). Три четверти опрошенных пациентов (75,9%) удовлетворены взаимодействием со средними медицинскими работниками, 19,0% скорее удовлетворены, чем нет, и только 5,1% скорее неудовлетворены. Ответов с полностью неудовлетворительными оценками не было.

В целом отмечается равномерная оценка респондентами во всех возрастных группах степени удовлетворенности взаимоотношениями со средним медицинским персоналом. Удельный вес полностью удовлетворенных данными взаимоотношениями женщин (74,9%) несколько меньше, чем удельный вес мужчин (79,0%), различие несущественно ($t < 2$).

В заключение нами была проведена оценка организации медицинской помощи в стационаре в целом. Большинство респондентов (68,4%) дали хорошую оценку организации медицинской помощи в стационаре в целом, 11,3% оценили организацию на «отлично», 17,3% посчитали ее удовлетворительной и 3,0% сочли ее неудовлетворительной (табл. 3).

По пятибалльной шкале средняя оценка организации медицинской помощи в больнице составила

3,88 балла и несущественно отличалась в различных возрастных группах, колеблясь от 3,82 в группе пациентов 60 лет и старше до 3,93 балла у молодых пациентов 18–29 лет. При сравнении ответов мужчин (средняя оценка 3,86 балла) и женщин (3,89 балла) также не выявлено достоверно значимых различий в оценке организации медицинской помощи.

Наконец, пациентам необходимо было отметить основные недостатки организации медицинской помощи в больнице. На недостатки указали 42,2% респондентов. В числе основных недостатков оказались: невысокая материально-техническая база больницы (по ответам 14,1% пациентов), проблемы санитарно-гигиенического характера (9,7%), претензии к качеству питания (6,8%), нехватка медикаментов и расходных материалов (5,7%) и пр. (табл. 4).

В то же время ряд пациентов (3,8%) в комментариях выразили благодарность медицинскому персоналу больницы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного медико-социологического исследования позволяют сделать вывод, что большинство пациентов больницы (63,1%) в целом удовлетворены оказанием медицинской помощи. Отмечается достаточно низкая доля пациентов (ме-

нее 10%), расходовавших личные средства в процессе стационарного лечения. На фоне относительно высокой степени (более 70%) удовлетворенности пациентов процессами диагностики и лечения отмечается низкая удовлетворенность санитарно-гигиеническими условиями пребывания в стационаре (46,4%). Пациенты в большей степени удовлетворены взаимоотношениями со средним медицинским персоналом (75,9%), чем с врачами (63,5%).

По пятибалльной шкале средняя оценка организации медицинской помощи в больнице составила 3,88 балла. В числе основных недостатков организации медицинской помощи оказались: невысокая материально-техническая база больницы (по ответам 14,1% пациентов), проблемы санитарно-гигиенического характера (9,7%), претензии к качеству питания (6,8%), нехватка медикаментов и расходных материалов (5,7%).

Результаты изучения удовлетворенности качеством предоставляемых услуг достаточно четко отражают положительные и отрицательные стороны организации работы учреждения здравоохранения и системы менеджмента качества, а также позволяют выявить приоритетные направления повышения удовлетворенности пациентов медицинским обслуживанием, к числу которых относится улучшение материально-технической, лечебно-диагностической базы и кадровых ресурсов стационара.

Таблица 4. Основные недостатки организации медицинской помощи в больнице, по мнению пациентов, на 100 опрошенных
Table 4. The main drawbacks of the organization of medical care in the hospital according to patients, per 100 respondents

№ п/п	Недостатки / Disadvantages	В процентах, на 100 пациентов Percentage per 100 patients
1	Недостаточное материально-техническое оснащение Insufficient material and technical equipment	14,1
2	Проблемы санитарно-гигиенического характера Problems of sanitary and hygienic character	9,7
3	Претензии к качеству питания Claims to the quality of food	6,8
4	Нехватка медикаментов и расходных материалов Lack of medicines and supplies	5,7
5	Невнимательное отношение медицинских работников Careless attitude of medical workers	2,5
6	Отсутствие необходимых специалистов The lack of the necessary specialists	2,1
7	Недостаточное лечебно-диагностическое оборудование Insufficient medical and diagnostic equipment	1,3
Итого / Subtotal		42,2

Список литературы

1. Решетников А. В., Ефименко С. А., Астафьев Л. М. Методика проведения медико-социологических исследований. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2003, 91 с.
2. Стародубов В. И., Щепин О. П., Линденбрaten А. Л., Галанова Г. И. Методологические основы и механизмы обеспечения качества медицинской помощи. М.: Медицина; 2001, 784 с.
3. Суслин С. А., Федосеева Л. С., Назаркина И. М., Гиннатулина Р. И. Организационное моделирование работы регистратуры как механизм управления качеством медицинской помощи. Главврач. 2017; 9: 47–54.
4. Donabedian, A. The quality of care: How can it be assessed? JAMA. 1988 Sep 23–30;260 (12):1743–8.
5. Белякин С. А., Казакова Т. В., Брескина Т. Н., Азбаров А. А., Ковальчук М. М. Социально-психологическое обеспечение системы менеджмента качества в медицинской организации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2011; 4: 26–30.
6. Birch K, Scrivens E, Field S. Quality in General Practice. Oxford: Radcliffe Medical Press, 2000, 96 p.
7. Johnston DW. Measuring the quality of care. Texas Mod. 1988; 84 (1): 38–40.
8. Whetsell G. Total quality management. Health Prog. 1990 Oct;71 (8):16–9.

References

1. Reshetnikov AV, Efimenko SA, Astaf'ev LM. Metodika provedeniya mediko-sotsiologicheskikh issledovaniy [Methods of conducting medical and sociological research]. Moscow: "GEO-TAR-MED" Publ.; 2003, 91 p.
2. Starodubov VI, Shchepin OP, Lindenbraten AL, Galanova GI. Metodologicheskie osnovy i mekhanizmy obespecheniya kachestva meditsinskoj pomoshchi [Methodological basis and mechanisms for ensuring the quality of care]. Moscow: "Meditsina" Publ.; 2001, 784 p.
3. Suslin SA, Fedoseeva LS, Nazarkina IM, Ginnyatulina RI. Organizational modeling of the work of the registry as an element of the quality management system of medical care. Glavvrach. 2017; 9: 47–54.
4. Donabedian, A. The quality of care: How can it be assessed? JAMA. 1988 Sep 23–30;260 (12):1743–8.
5. Belyakin SA, Kazakova TV, Breskina TN, Azbarov AA, Kovaltchuk MM. The social psychological support of the system of quality management in medical organization. Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine. 2011; 4: 26–30.
6. Birch K, Scrivens E, Field S. Quality in General Practice. Oxford: Radcliffe Medical Press, 2000, 96 p.
7. Johnston DW. Measuring the quality of care. Texas Mod. 1988; 84 (1): 38–40.
8. Whetsell G. Total quality management. Health Prog. 1990 Oct;71 (8):16–9.

Информация об авторах:

Суслин Сергей Александрович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2277-216X>

Вавилов Александр Владимирович, к. м. н., директор ГБУЗ «Самарская городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4607-8076>

Гиннатулина Руфия Ильдаровна, заведующая отделом экспертизы качества медицинской помощи ГБУЗ «Самарская городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6844-5004>

Information about authors:

Sergey A. Suslin, MD, PhD, DSc, Professor, head of the Department of public health and health, Samara State Medical University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2277-216X>

Aleksandr V. Vavilov, MD, PhD, director of N. I. Pirogov Samara State Clinical Hospital No. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4607-8076>

Rufiya I. Ginnyatulina, head of the Department of medical care quality expertise, N. I. Pirogov Samara State Clinical Hospital No. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6844-5004>



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 через online форму на сайте журнала www.rpmj.ru

В журнале публикуются оригинальные и обзорные статьи по фундаментальным и прикладным вопросам в области медицинских и медико-биологических наук.

Не допускается направление в редакцию работ, уже опубликованных или отправленных в другие издания.

Все поступающие статьи рецензируются.

При направлении статьи в редакцию авторам следует заполнить и подписать бланк типового договора о передаче авторских прав на использование публикации редакцией (<http://www.rpmj.ru/rpmj/about/submissions>) и предоставить направлятельное письмо от организации, в которой работает автор.

1. Статья должна быть представлена в электронном виде. Шрифт — Times New Roman, размер — 14, интервал — 1,5. Текст статьи, включая резюме, информацию об авторах, список литературы, должны быть оформлены одним файлом, а каждый рисунок — отдельным.

Объем статей. Не более 20 страниц — для рубрики «Оригинальное исследование», 25 — «Обзор литературы», 12 — «Лекция», 10 — «Клиническое наблюдение».

2. **Оформление первой страницы** (сведения по-даются на русском и английском языках).

- Название статьи. Должно быть кратким и информативным. В заглавии статьи не допускается использование сокращений и аббревиатур.
- Инициалы и фамилии всех авторов. Обязательно указывается, в каком учреждении работает автор.
- Полное название учреждения и его адрес.

3. **Резюме** является кратким и последовательным изложением материала статьи по основным разделам.

Резюме к **оригинальным статьям** должно быть структурированным (содержать разделы Цель, Материалы и методы, Результаты, Заключение). Объем текста резюме — в пределах 2000 знаков.

Ключевые слова. Указать не менее 6 ключевых слов или фраз.

4. **Информация об авторах.** Указываются фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место работы всех (!) авторов. Отдельно следует выделить (значком *) автора, ответственного за связь с редакцией и указать контактный e-mail и мобильный телефон.

5. Дополнительная информация.

- Конфликт интересов. Авторы должны раскрыть финансовые или другие существующие конфликты интересов, связанные с рукописью.
- Информация о финансировании. При наличии источника финансирования исследования необходимо его указать.
- Благодарности. Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи, но не являющимся ее авторами.

6. **Оформление списка литературы.** Ссылки в тексте статьи располагаются в квадратных скобках в порядке цитирования (не по алфавиту!).

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях — не более 30, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15.

- При ссылке на статьи из журналов указывают фамилии и инициалы авторов, название статьи, название журнала (название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine), год, том, номер выпуска, страницы.
- При ссылке на книжное издание — фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место издания, название издательства, год издания.
- При ссылке на авторефераты диссертаций — фамилии и инициалы авторов, полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.
- При ссылке на электронные источники — название сайта, электронный адрес цитируемого источника, дата обращения.

Второй список литературы (References) является полным аналогом списка литературы, в котором источники на русском языке должны быть представлены в романском алфавите (латинице) в таком качестве, чтобы эти ссылки могли быть учтены при изучении цитирования публикаций авторов и журналов.

Если у статьи есть официальный перевод названия, его нужно вставить вместо транслитерации!

Транслитерацию следует проводить в стандарте BSI (можно воспользоваться сайтом — <http://ru.translit.net/?account=bsi>).

7. Иллюстративный материал. Все таблицы и рисунки должны быть пронумерованы и иметь название. Ссылки на иллюстративный материал приводятся в тексте статьи в круглых скобках. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения

значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений на русском языке.

8. Сокращения. Единицы измерений даются в СИ. Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Все статьи принимаются к публикации бесплатно. Редакция оставляет за собой право редактирования, сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

Адрес редакции
«Исследования и практика в медицине»
125284, Москва, 2-й Боткинский проезд,3

Извещение	Форма №ПД-4 ООО «КВАЗАР» наименование получателя платежа 7720500514 40702810338000098972 ИНН получателя платежа номер счета получателя платежа в ПАО «Сбербанк России» г. Москва БИК 044525225 наименование банка получателя платежа Номер кор./сч. банка получателя платежа 30101810400000000225 Годовая подписка на журнал «Исследования и практика в медицине» том 6 №1 2019, том 6 №2 2019, том 6 №3 2019, том 6 №4 2019 наименование платежа Ф.И.О. плательщика _____ Адрес плательщика _____ Сумма платежа 8000 руб. 00 коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп. Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен. Подпись плательщика _____
Квитанция	Форма №ПД-4 ООО «КВАЗАР» наименование получателя платежа 7720500514 40702810338000098972 ИНН получателя платежа номер счета получателя платежа в ПАО «Сбербанк России» г. Москва БИК 044525225 наименование банка получателя платежа Номер кор./сч. банка получателя платежа 30101810400000000225 Годовая подписка на журнал «Исследования и практика в медицине» том 6 №1 2019, том 6 №2 2019, том 6 №3 2019, том 6 №4 2019 наименование платежа Ф.И.О. плательщика _____ Адрес плательщика _____ Сумма платежа 8000 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

ПЕРВАЯ ПРЕСС-КОНФЕРЕНЦИЯ ГЛАВНОГО ОНКОЛОГА МИНЗДРАВА РОССИИ АКАДЕМИКА РАН АНДРЕЯ КАПРИНА



В мультимедийном информационном агентстве «Россия сегодня» состоялась первая пресс-конференция главного внештатного онколога Министерства здравоохранения РФ Андрея Дмитриевича Каприна.

На нее были приглашены представители ведущих федеральных СМИ, в числе которых «Россия 1», «Москва 24», «Известия», «Научная Россия», «Российская газета», «Комсомольская правда», «АиФ», «Московский комсомолец» и многие другие. Всего в пресс-конференции приняло участие более 70 журналистов.

Главный онколог Минздрава России представил актуальные данные о состоянии онкологической помощи в РФ, рассказал о Национальном проекте «Здравоохранение», а также о целевых показателях Национальной программы «Борьба с онкологическими заболеваниями». Андрей Дмитриевич поделился своим видением решения задач, поставленных перед онкологами.

В его адрес поступило огромное количество вопросов от журналистов. Они касались как всей онкологической службы, так и частных случаев. В завершении встречи Андрей Дмитриевич представил новый проект: сайт главного онколога Минздрава РФ www.glavonco.ru. Это не просто информационный портал, где будут публиковаться все актуальные материалы и отчеты о работе, но также — главный канал обратной связи, по которому можно написать ему письмо и обратиться с конкретными вопросами, проблемами и предложениями, связанными с онкологической помощью.

Зарегистрирован по показанию:

МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫЙ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ УРОТЕЛИАЛЬНЫЙ РАК ПРИ НЕВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЦИСПЛАТИНОМ ИЛИ ПОСЛЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ



ПРИ НАЛИЧИИ ЛЮБОГО КЛИНИЧЕСКОГО КРИТЕРИЯ ТЕРАПИЯ ЦИСПЛАТИНОМ НЕ ПОКАЗАНА

- ✗ Клиренс креатинина <60 мл/мин. (1 мл/сек.)
- ✗ ECOG ≥2 или индекс Карновского ≤70%
- ✗ Сердечная недостаточность III класс по NYHA
- ✗ Периферическая нейропатия ≥2 степени (CTCAE версия 4.03)
- ✗ Потеря слуха ≥2 степени (CTCAE версия 4)

ТЕЦЕНТРИК® В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ПРИ НЕВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЦИСПЛАТИНОМ

- Медиана длительности ответа не достигнута при периоде наблюдения 29,3 месяца (68% ответивших на лечение пациентов продолжают терапию препаратом ТЕЦЕНТРИК®)¹
- Увеличивает медиану общей выживаемости до 16,3 месяца у пациентов независимо от PD-L1 статуса¹
- Обеспечивает контроль над заболеванием в 30% случаев²
- Обеспечивает 1-летнюю выживаемость 58% и 2-летнюю выживаемость 41%¹
- Благоприятный профиль переносимости относительно стандартных ХТ-режимов
- Имеет простую и удобную для врача и пациента схему введения: фиксированная доза препарата 1 раз в 3 недели

Зарегистрирован по показанию:

МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫЙ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО ПОСЛЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ



ТЕЦЕНТРИК® ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ НМРЛ

- Увеличивает медиану длительности ответа на терапию до 23,9 месяца независимо от PD-L1 статуса³
- Увеличивает медиану общей выживаемости до 13,3 месяца³
- Обеспечивает контроль над заболеванием у 49% пациентов⁴
- Более безопасен и легче переносится по сравнению с доцетакселом во второй линии
- Имеет простую и удобную для врача и пациента схему введения: фиксированная доза препарата 1 раз в 3 недели

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events; NYHA – New York Heart Association.

1. Balar A.V. et al. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 4523) ASCO; 2. Balar A. et al. Lancet 2017; Vol. 389: 67–76 January 2017; 3. Fehrenbacher L. et al. Journal of Thoracic Oncology 2018; 4. Rittmeyer A. et al. Lancet 2017; Vol. 389: 255–65.

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. Метастатический немелкоклеточный рак легкого в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии у взрослых. Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого после предшествующей химиотерапии. В случае клинической необходимости перед началом терапии препаратом Тецентрик® пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию. **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. **Инфекционные и паразитарные заболевания:** инфекция мочевыводящего тракта. **Нарушения со стороны обмена веществ:** снижение аппетита. **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** одышка, кашель. **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, боль в спине. **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** повышенная утомляемость, астения, лихорадка. **Описание отдельных нежелательных реакций** (возникли у ≥1% пациентов). Развитие иммуноопосредованного пневмонита наблюдалось у 2,8% пациентов получавших монотерапию препаратом Тецентрик®. Развитие иммуноопосредованного гепатита наблюдалось у 2,0% пациентов получавших монотерапию препаратом Тецентрик®. Развитие иммуноопосредованного колита наблюдалось у 1,1% пациентов получавших монотерапию препаратом Тецентрик®. Развитие иммуноопосредованного гипотиреоза наблюдалось у 4,8% пациентов, гипертиреоза у 0,9% пациентов получавших монотерапию препаратом Тецентрик®. **Дополнительная информация.** Женщины с сохранной 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 11.09.2018 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/APDL17809/0128(1)

Дайте шанс на жизнь
большому числу пациентов
с ОПДИВО®

ОПДИВО®
(ниволумаб)

ОПДИВО® – первый PD-1 ингибитор^{1,*}

ОПДИВО® зарегистрирован в России для 9 показаний:¹

- немелкоклеточный рак лёгкого
- почечно-клеточный рак
- гепатоцеллюлярный рак
- метастатическая меланома /
адъювантная терапия меланомы
- лимфома Ходжкина
- плоскоклеточный рак головы и шеи
- уротелиальный рак
- колоректальный рак

Гибкий режим дозирования для удобства Ваших пациентов^{1,}**

**Комбинация ОПДИВО® + ЕРВОЙ® – первая и единственная комбинация
иммуно-онкологических препаратов для лечения меланомы^{1,***}**

Краткая информация о препарате ОПДИВО®†

ОПДИВО® Рег. номер: ЛП-004026. **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 адъювантной терапии пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения; в качестве монотерапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у взрослых после предшествующей систематической химиотерапии; в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей систематической химиотерапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (ЛХ) у взрослых после предшествующей аутологичной трансплантации стволовых клеток (аутоТСК) и терапии с использованием брентуксимаба ведотина или после 3-х и более линий системной терапии, включающей аутологичную трансплантацию стволовых клеток (аутоТСК); в качестве монотерапии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии метастатического неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платиносодержащей химиотерапии, а также в комбинации с ипилимумабом в течение 12 месяцев после неадъювантной или адъювантной платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии метастатического гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии с использованием сорафениба; в качестве монотерапии метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов. **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 тяжелой степени. **Способ применения и дозы:** ОПДИВО® вводят в виде 60- или 30-минутной внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. В адъювантном режиме при терапии пациентов с меланомой лечение должно про-

должаться до развития рецидива заболевания или непереносимой токсичности, максимально до 1 года. Неоперабельная или метастатическая меланома: в качестве монотерапии – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; в комбинации с ипилимумабом – ОПДИВО® в дозе 1 мг/кг с последующим в/в введением ипилимумаб 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 или в дозе 480 мг через 6 недель после последнего совместного введения. Затем – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Адъювантная терапия пациентов с меланомой: ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Местнораспространенный или метастатический НМРЛ, распространенный почечно-клеточный рак, рецидивирующая или рефрактерная классическая ЛХ, рецидивирующий или метастатический ПРГШ, местнораспространенный неоперабельный или метастатический уротелиальный рак, гепатоцеллюлярный рак - 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Метастатический колоректальный рак: ОПДИВО® в дозе 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:** 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 ипилимумабом, 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.

* Зарегистрированный в мире

** Каждые 2 недели: 3 мг/кг или 240 мг или каждые 4 недели: 480 мг

*** Зарегистрированная в РФ

1. Инструкция по применению препарата для медицинского применения ОПДИВО® (ЛП-004026-30.07.18).



ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064 Россия, Москва, ул. Земляной Вал, 9
Тел. +7 495 755-92-67
www.b-ms.ru



КОМБИНАЦИЯ

