

ISSN: 2409-2231

ISSN: 2410-1893



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

RESEARCH' n PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 2. №2

2015

Москва / Moscow

№1*

*Первый российский аналог соматостатина

Октреотид • депо

Терапия нейроэндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы

Улучшение
Качества
Жизни

Непрерывный контроль
клинических симптомов НЭО



Октреотид-депо увеличивает медиану времени до прогрессирования клинических симптомов НЭО на 18 мес¹.

71 %* – стабилизирует болезнь¹

83 %* – снижает уровень гормонов¹

82 %* – купирует симптомы НЭО¹

РФ № ЛС-001945-030811.

* -% количества пациентов

1. Г.С. Емельянова, А.А. Маркович, А.Е. Кузьминов, Орел Н.Ф., В.А. Горбунова «Применение отечественного аналога соматостатина Октреотид-депо в дозах 20-40 мг у больных НЭО. Опыт отделения химиотерапии РОНЦ». Журнал «Эффективная фармакотерапия» № 4, 2012 г.

 **ФАРМ
СИНТЕЗ**

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ РАДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Дорогие друзья!



«Клинический опыт и новейшие мировые разработки доказывают – с онкологическими заболеваниями можно и нужно бороться. Успех лечения во многом определяется стадией развития заболевания. Чем раньше будет поставлен диагноз, тем больше шансов полностью восстановить здоровье. Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена Минздрава России является ведущей онкологической клиникой в стране. Мы располагаем современными методиками диагностики заболевания любой стадии, высокотехнологичным оборудованием для проведения щадящей лучевой терапии. В институте одна из сильнейших хирургических школ, а наши специалисты первыми в России начали делать операции по удалению опухолей с сохранением органов. Объединившись с Медицинским радиологическим научным центром и научно-исследовательским институтом Урологии, мы расширили спектр наших возможностей, предлагая пациентам наиболее эффективные комплексные решения в борьбе с болезнью.

Совместно с ведущими экспертами мы используем методики различных научных школ для достижения наилучших результатов в каждом конкретном случае.

Я искренне желаю вам крепкого здоровья, но если вы заболели, приходите к нам! Мы сделаем все возможное, чтобы вернуть вас к полноценной жизни!»

Андрей Каприн,
генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России,
директор МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ»
Минздрава России,
член-корреспондент РАН, член-корреспондент РАО,
профессор, доктор медицинских наук.

7
ПРИЧИН

**ЧТОБЫ ВЫБРАТЬ
МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
им. П.А.ГЕРЦЕНА – филиал ФГБУ «НМИРЦ»
Минздрава России (МНИОИ им. П.А Герцена)**



125284, Москва,
2-й Боткинский проезд, д.3
Тел.: +7 (495) 150-11-22
+7 (495) 945-88-55
+7 (495) 945-71-86
E-mail: info@mnoi.ru
www.mnoi.ru

- 1 ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ БОЛЕЕ 100 ЛЕТ
- 2 САМЫЕ СОВРЕМЕННЫЕ НОВЫЕ ЛЕКАРСТВА И ОБОРУДОВАНИЕ
- 3 ОБМЕН ОПЫТОМ С ВЕДУЩИМИ КЛИНИКАМИ МИРА
- 4 КОНСУЛЬТАЦИИ АКАДЕМИКОВ РАН, ПРОФЕССОРОВ
- 5 СОВРЕМЕННАЯ НАУЧНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ БАЗА
- 6 ЩАДЯЩИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ
- 7 ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

RESEARCH'n PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

Produced with the support of the National Medical Research Radiological Centre
of the Ministry of Health of the Russian Federation

EDITOR-IN-CHIEF

Kaprin A.
M.D., Prof., RAS Corr. Mem.,
Moscow, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Kostin A.
M.D., Prof., Moscow, Russia

EDITOR

Kalpinskiy A.
Ph.D., Moscow, Russia
Nyushko K.,
Ph.D., Moscow, Russia
Salnikova L.
Dr. Sci. (Biol.), Moscow, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Samsonov Y.
Ph.D., Ass Prof, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

Abramov A.,
Ph.D., Moscow, Russia
Abuzarova G.,
M.D, Ass Prof, Moscow, Russia
Alekshev B.,
M.D., Prof., Moscow, Russia
Galkin V.,
M.D., Prof., Moscow, Russia
Gridnev O.,
Ph.D., Moscow, Russia
Morgunov L.,
M.D., Prof., Moscow, Russia
Rienmueller R.,
M.D., Prof., Graz, Austria
Rozhkova N.,
M.D., Prof., Moscow, Russia
Vukusanovic A.,
M.D., Prof., N. Beograd, Serbia
Yumatov E.,
M.D., Prof., Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

He Jie,
MD PhD, Beijing, China
Neuhaus J.,
Ph.D., Ass. Prof., Leipzig, Germany
Kurashvili Y.,
M.D, prof, Moscow, Russia
Rodin S.,
Ph.D., Ass Prof, Stockholm, Sweden
Seltsovskiy A.,
M.D., Prof., Moscow, Russia
Skvortsova V.,
M.D., Prof, Moscow, Russia

MANAGING EDITOR

Semchik S.

DESIGNER

Khodosov S.

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

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

EDITORIAL OFFICE

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

Printed by «P-Centre»
13, Akademika Koroljova, 129515,
Moscow, Russia
Submitted for publication 15.06.2015

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:
Kaprin A.
Kostin A.
Kazmenko E.



www.rpmj.ru



РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

Выходит при поддержке федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский радиологический центр»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д.
д.м.н., профессор,
член-корр РАН, Москва, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

Нюшко К.М.
к.м.н., Москва, Россия

Сальникова Л.Е.
д.б.н., Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Абрамов А.Ю.
к.м.н., Москва, Россия
Абузарова Г.Р.
д.м.н., доцент, Москва, Россия
Алексеев Б.Я.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Виксанович А.
д.м.н., проф., Белград, Сербия
Галкин В.Н.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Гриднев О.В.
к.м.н., Москва, Россия
Моргунов Л.Ю.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Райенмюллер Р.
д.м.н., проф., Грац, Австрия
Рожкова Н.И.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Юматов Е.А.
д.м.н., проф., Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Родин С.А.
к.м.н., доцент, Стокгольм, Швеция
Неухаус Йо
д.м.н., проф., Лейпциг, Германия
Сельцовский А.П.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Скворцова В.И.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Курашвили Ю.Б.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Хе Чжи,
д.м.н., проф., Бейджинг, Китай

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЗА ВЫПУСК

Семчик С.В.

ДИЗАЙНЕР

Ходосов С.И.

Подписной индекс 58005
Агентство «Роспечать»,
Каталог «НТИ»

Издатель: ООО «Квазар»

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ

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

Отпечатано в типографии
«П-Центр»
129515 Москва,
ул. Академика Королева, 13.
Подписано в печать 15.06.2015

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций

ПИ № ФС 77-58913
от 05.08.2014 — печатное издание
Эл № ФС 77-58914
от 05.08.2014 — сетевое издание.
Тираж 1000 экз.

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

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



www.rpmj.ru



CONTENTS

Original Articles

Oncology

- Treatment of metastatic brain lesion
Zaytsev A.M., Kurzhupov M.I., Potapova E.A., Kirsanova O.N.
..... 8

Surgery

- Endoprosthetic replacement in patients with tumors
of proximal humerus
Karpenko V.Yu., Derzhavin V.A., Buharov A.V. .
..... 15

Endocrinology

- Indicators of physical and sexual development of adolescent boys,
depending on the functional state of the thyroid gland
Kamalov K.G., Abusuyev S.A., Gazimagomedov G.A.
..... 24

Reviews

- Modern approaches to drug therapy of bladder
cancer after first progression.
Bolotina L. V., Koroleva L. A.
..... 29

- Problems of diagnosis and treatment of primary
operable breast cancer
Troshenkov E. A., Kostin A. A.
..... 35

- Human pluripotent stem cells in contemporary medicine
Rodin S. A.
..... 44

- Realization of results of innovational research
in clinical oncological
Kaprin A. D., Alexandrova L. M., Starinskiy V. V.
..... 53

- Octreotide in the treatment of neuroendocrine carcinomas:
Is the success achieved?
Morgunov L. Yu.
..... 63

Clinical Case Reports

- Clinical observation of video-assisted removal of sarcoma
of the nasopharynx after simultaneous laryngectomy
Polyakov A. P., Volchenko N. N., Ratushniy M. V., Sevrukov F. E., Matorin O. V.,
Filushin M. M., Vasiliev V. N., Rebrikova I. V., Mukhomedjarova A. A.
..... 73

- Psychological aspects of the personality of the doctor
in the process of professionalization.
Kaprin A. D., Kostin A. A., Ponomarenko B. T., Gridnev O. V., Samsonov Y. V.
..... 81

- Psychological aspects of patients with breast cancer depending
on the presence of visible postoperative defect
Zikiryakhodzaev A. D., Ermoschenkova M. V., Sirota N. A., Fetisov B. A.
..... 85

Health Organization

- Improvement of HR processes as a condition of modernization
of personnel policy in the health system
Kaprin A. D., Kostin A. A., Ponomarenko B. T., Gridnev O. V., Samsonov Y. V.
..... 92

- Modernization of cancer services in Moscow,
the main challenges and possible solutions
Gnatyuk A. P.
..... 97

Conference Materials

- Resolution on the results of scientific-practical conference
«Clinical evidence of increasing overall survival in the treatment
of metastatic breast cancer», held on 29 November 2014
under the auspices of the Department of health of Moscow
Bairamov E. T., Belonogov A. V., Brusnichkina V. V., Bulakh A. V., Byahov M. Y., Gurov S. N.,
Eremeev G. G., Zhukov N. V., Zhukova L. G., Kogonia L. M., Kuposov P. V., Ovchinnikova L. K.,
Radlevich V. V., Samyshina E. A., Seryakov A. P., Ter-Ovanesov M. D., Shumskaya I. E.
..... 102

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оригинальные статьи

Онкология

Лечение метастатического поражения головного мозга

Зайцев А.М., Куржупов М.И., Потапова Е.А., Кирсанова О.Н.

..... 8

Хирургия

Эндопротезирование плечевого сустава при опухолевом поражении
проксимального отдела плечевой кости

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

..... 15

Эндокринология

Показатели физического и полового развития мальчиков-подростков
в зависимости от функционального состояния щитовидной железы

Камалов К. Г., Абусуев С. А., Газимагомедов Г. А.

..... 24

Обзоры

Современные подходы к лекарственной терапии рака мочевого
пузыря после первого прогрессирования

Болотина Л. В., Королева Л. А.

..... 29

Проблемы диагностики и лечения первично операбельного
рака молочной железы

Трошенков Е. А., Костин А. А.

..... 35

Применение плюрипотентных стволовых клеток в медицине

Родин С. А.

..... 44

Реализация в клинической онкологической практике результатов
инновационных научных исследований

Каприн А. Д., Александрова Л. М., Старинский В. В.

..... 53

Октреотид в лечении нейроэндокринных опухолей:
достигнут ли успех?

Моргунов Л. Ю.

..... 63

Клинические наблюдения

Клиническое наблюдение видеоассистированного удаления саркомы
носоглотки после одномоментной ларингэктомии

Поляков А. П., Волченко Н. Н., Ратушный М. В., Севрюков Ф. Е., Маторин О. В.,
Филюшин М. М., Васильев В. Н., Ребрикова И. В., Мухомедьярова А. А.

..... 73

Психологические аспекты личности врача
в процессе его профессионализации

Каприн А.Д., Костин А. А., Пономаренко Б. Т., Гриднев О. В., Самсонов Ю. В.

..... 81

Психологические аспекты больных раком молочной железы
в зависимости от наличия видимого послеоперационного дефекта

Зикирходжаев А. Д., Ермощенко М. В., Сирота Н. А., Фетисов Б. А.

..... 85

Организация здравоохранения

Совершенствование кадровых процессов как условие модернизации
кадровой политики в системе здравоохранения

Каприн А. Д., Костин А. А., Пономаренко Б. Т., Гриднев О. В., Самсонов Ю. В.

..... 92

Модернизация онкологической службы города Москвы,
основные задачи и возможные пути решения

Гнатюк А. П.

..... 97

Материалы конференции

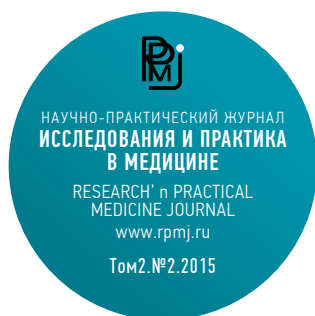
Резолюция по итогам научно-практической конференции

«Клинические доказательства увеличения общей выживаемости при
лечении метастатического рака молочной железы», состоявшейся

29 ноября 2014 г. под эгидой Департамента здравоохранения г. Москвы

Байрамов Э.Т., Белоногов А.В., Брусничкина В.В., Булах А.Г., Бяхов М.Ю., Гуров С.Н.,
Еремеев Г.Г., Жуков Н.В., Жукова Л.Г., Когония Л.М., Копосов П.В., Овчинникова Л.К.,
Радлевич В.В., Самышина Е.А., Серяков А.П., Тер-Ованесов М.Д., Шумская И.Э.

..... 102



ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Зайцев А.М., Куржупов М.И., Потапова Е.А., Кирсанова О.Н.

МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, дом 3

Ключевые слова:

метастазы в головном мозге,
внутричерепные новообразования

Keywords:

brain metastases, central nervous
system metastases, intracranial
metastases

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-8-14



Для корреспонденции:

Зайцев Антон Михайлович,
к.м.н., заведующий отделением нейрохирургии
МНИОИ им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ «НМИРЦ»
Минздрава России
Адрес: 125284, Российская Федерация,
Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3,
E-mail: azaitsev_nsi@mail.ru
Статья поступила 03.03.2015,
принята к печати 11.06.2015

For correspondence:

Zaytsev Anton Mikhailovich – PhD, head of
neurosurgery department of P. Hertsen MORI
Address: 2-y Botkinskiy proezd, d.3,
Moskva, 125284, Russia
E-mail: azaitsev_nsi@mail.ru
The article was received 03.03.2015,
accepted for publication 11.06.2015

Резюме:

Цель. Увеличение выживаемости больных с вторичным поражением головного мозга, а также выявление факторов благоприятного и негативного прогноза.

Материалы и методы. В ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России с 2007 по 2013 гг было пролечено 268 больных с метастазами в головном мозге. Средний возраст составлял 55,8 лет (от 24 до 81 года). Метастазы колоректального рака выявлены в 7,8% случаев, рака лёгкого в 34%, меланомы кожи в 9,3%, рака молочной железы в 26%, рака почки в 11%, без выявленного первичного очага в 4,5%, на другие опухоли приходилось 6,7%. Солитарный метастаз диагностирован у 164 (61,19%) пациента, олигометастазы (2–3) — у 72 (26,87%) больных, множественные метастазы (более 3) — у 32 (11,94%) больных. У 106 (39,55%) больных метастатическое поражение головного мозга было единственным проявлением генерализации процесса. С целью контроля радикальности удаления опухоли у 93 (34,7%) больных использовался метод флуоресцентной навигации (ФД) с препаратом Аласенс. У 66 (24,6%) больных интраоперационно проводился сеанс фотодинамической терапии (ФДТ). В 212 (79,1%) случаях удаление метастаза выполнено тотально, у 55 (20,9%) больных констатировано субтотальное удаление.

Результаты. Период наблюдения за больными составил от 3 до 79 месяцев. Медиана выживаемости среди всей группы больных с метастатическим поражением головного мозга составила 12 месяцев. Общая выживаемость достоверно зависела от RPA класса, объёма проведённого послеоперационного лечения, гистологического типа первичной опухоли, количества внутримозговых метастазов и сроках безрецидивного периода.

Выводы. Факторами, влияющими на общую выживаемость являются особенности гистологии первичного очага, множественность метастатического поражения, RPA класс и синхронный характер метастазирования. Медиана общей выживаемости больных, не получавших после хирургического лечения иного вида терапии, составила всего 4 месяца. При использовании комбинированного лечения (хирургическое лечение с облучением всего головного мозга) медиана выживаемости составляла 9–10,5 месяцев (в зависимости от метода облучения). При применении лекарственного лечения медиана общей выживаемости составила 11 месяцев. При комплексном лечении показатели выживаемости были наиболее высокими — 12 месяцев.

TREATMENT OF METASTATIC BRAIN LESION

Zaytsev A.M., Kurzhpov M.I., Potapova E.A., Kirsanova O.N.

P. Hertsen MORI
2-y Botkinskiy proezd, d.3, Moskva, 125284, Russia

Abstract

Objective. Increasing survival in patients with secondary brain damage, and identifying the factors of favorable and adverse prognosis.

Material and method. In P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute

from 2007 to 2013 there were treated 268 patients with brain metastases. The mean age was 55.8 years (from 24 to 81 years). Metastases of colorectal cancer identified in 7.8%, cases of lung cancer in 34%, melanoma 9.3%, breast cancer in 26%, kidney cancer in 11%, with non-identified primary tumor in 4.5%, other tumors accounted for 6.7%. Solitary metastasis was diagnosed in 164 (61,19%) patients, oligometastasis (2–3) — 72 (26,87%) patients with polymetastasis (more than 3) — 32 (11,94%) patients. In 106 (39,55%) of patients with brain metastases it was the only manifestation of the generalization process. To control the radical removal of the tumor in 93 (34,7%) patients we used the method of fluorescence navigation (FN) with the drug Alasens. In 66 (24,6%) patients intraoperatively was held a session of photodynamic therapy (PDT). In 212 (79,1%) cases, the removal of metastasis performed totally, 55 (20,9%) patients stated Subtotal removal.

Results. The observation period for the patients ranged from 3 to 79 months. Survival median among the entire

group of patients with metastatic brain lesion was 12 months. Overall survival was significantly dependent on RPA class, the volume of postoperative treatment, histological type of primary tumor, number of intracerebral metastases and the timing of the relapse-free period.

Conclusions. Factors that affects the overall survival are the features of the histology of the primary lesion, multiplicity of metastatic lesions, RPA class and the synchronous nature of the metastasis. The median of overall survival of patients who did not receive after surgical treatment of a particular type of therapy was only 4 months. If to use the combined treatment (surgical treatment with the irradiation of the whole brain) median survival was 9–10,5 months (depending on the method of irradiation). When you use drug treatment the median overall survival was 11 months. In the complex treatment survival rates were highest 12 months. syndrome, significantly reduces body weight.

Введение

В Российской Федерации нет единого учёта случаев метастатического поражения ЦНС, в отличие от первичных опухолей головного мозга. Метастазы в головном мозге составляют 20–30% всех внутричерепных новообразований [1]. По данным американской ассоциации по изучению метастазов в головном мозге, в США ежегодно диагностируется около 170 000–200 000 случаев метастазов в головном мозге, и год от года эта цифра растёт [2]. Данный факт связывают как с улучшением методов визуализации в виде использования информативных исследований, таких, как компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ), так и с ростом продолжительности жизни онкологических больных, что предоставляет промежуток времени для развития метастатических очагов. Статистические исследования, проведенные США, показали, что прижизненная диагностика метастазов в общей популяции взрослых онкологических больных составляет 9,6%, тогда как по данным аутопсий — 24–45% [2,3,4]. Количество летальных исходов от метастатического поражения ЦНС достигает 70 000 в год [5]. Средняя продолжительность жизни больных с метастатическим поражением головного мозга составляет 5–9,5 мес., количество больных переживших год после обнаружения метастазов в головном мозге не превышает 40%, 5-летняя выживаемость — 10%, полное излечение отмечается в единичных случаях [6].

60% всех метастатических опухолей диагностируются у пациентов 50–70 лет, что совпадает с пиком заболеваемости злокачественными новообразованиями [7]. При этом, в детской онкологии метастатические опухоли головного мозга встречаются лишь у 6–12,5% больных (наиболее часто метастазируют саркомы, нейробластомы и эмбриональные опухоли) [8,9].

В патогенезе метастазирования в целом играют роль 3 наиболее значимых фактора: накопление изменений в метастазирующей клетке, наличие благоприятного микроокружения органа-мишени, и завершение сложного

каскада молекулярно-биологических событий, называемых «метастатический каскад» [10]. Метастазы попадают в головной мозг гематогенным путём. Около 20% сердечного выброса попадает в сосуды головного мозга, объясняя факт, что наиболее часто в головной мозг метастазируют опухоли легких. Большинство метастазов встречаются на границе между серым и белым веществом, где диаметр сосудов существенно сужен, что способствует опухолевой эмболии (единственным исключением является меланома, метастазы которой развиваются преимущественно в сером веществе) [11,12]. Мозговой кровотоком омывает преимущественно гемисферы (80%), затем — мозжечок и ствол мозга. Поэтому в 85% случаев внутримозговых метастазов обнаруживаются в больших полушариях, 10–15% — в мозжечке и 3% — в стволе мозга [11]. Крайне редко метастазы обнаруживаются в сосудистых сплетениях, шишковидной железе, гипофизе, зрительном нерве. Отдельной проблемой является карциноматоз мозговых оболочек, когда метастазы развиваются в мозговых оболочках, обнаруживаются при рутинном или проточном исследовании ликвора и метастазируют внутри центральной нервной системы.

Внутричерепные метастазы обычно развиваются в виде четко отграниченных округлых узлов, что позволяет проводить условно радикальное хирургическое вмешательство. Активированные клетки микроглии — тканевые макрофаги, формируют четкую границу в виде вала между опухолью и веществом мозга [13]. Метастаз часто окружен зоной отека в результате нарушения гематоэнцефалического барьера в опухоли. Белки проникают из опухолевой ткани в окружающее вещество мозга и увеличивают в нем содержание воды. Отеку способствует повышенная проницаемость сосудов в результате действия VEGF (vascular endothelial growth factor) [14].

Обнаружены изменения метаболических реакций в перифокальной ткани, окружающей метастазы, которые проявляются снижением концентрации вита-

минов-антиоксидантов (А и Е) и ростом концентрации продуктов перекисного окисления липидов. Глубина нарушения свободнорадикального метаболизма ткани, окружающей метастаз, зависит от их количества и характера первичной опухоли [15].

Течение заболевания при метастатическом поражении головного мозга чаще всего острое с быстрым возникновением и нарастанием симптомокомплекса поражения церебральных структур, что характерно для инсультподобного варианта развития опухолей головного мозга.

Дифференциальная диагностика при метастатическом поражении головного мозга проводится с абсцессами, первичными опухолями мозга, лимфомами ЦНС, демиелинизирующими или воспалительными изменениями. Основой дифференциального диагноза является анамнез (так, одиночное объемное образование в головном мозге у больного с онкологическим анамнезом в 95% случаев является метастазом, и лишь в 5% случаев — первичным новообразованием [7]) и МР-картина.

При магнитно-резонансной томографии метастатические фокусы лучше всего визуализируются на T2-взвешенных изображениях [16]. Они имеют изоинтенсивный вид по отношению к мозговой ткани, но в режиме T2 перифокальный отек хорошо очерчивает зону поражения (рис. 1 б). На томограммах, взвешенных по T1 (рис. 1 а), метастазы изоинтенсивны или слабо гипоинтенсивны по отношению к белому веществу мозга и практически не визуализируются. В метастатических опухолях вне зависимости от размеров может определяться центральный некроз, гипоинтенсивный в режиме T1 и гиперинтенсивный в режиме T2. При внутривенном контрастном усилении отмечается выраженное повышение интенсивности сигнала от опухолей (рис. 1 в).

Золотым стандартом для диагностики метастазов в головной мозг является МРТ — исследование с внутривенным контрастным усилением, которое позволяет оценить локализацию, характер и число как супратенториальных, так субтенториальных поражений мозгового вещества.

Несмотря на столь высокие показатели заболеваемости данной патологией, в настоящее время нет единого

мнения о тактике лечения пациентов с метастазами в головном мозге.

Больные, имеющие метастазы в головной мозг, по канонам онкологии относятся к группе онкологических больных с отдаленными метастазами, что требует комплексного подхода к их лечению. Выбор оптимального метода лечения к метастазам опухолей различной гистологической структуры, локализации, с учётом распространённости экстракраниального процесса является до конца не решённой задачей. Улучшение качества жизни, быстрый регресс неврологической симптоматики и достижение локального контроля являются прямыми задачами нейрохирургической службы.

Также в настоящее время нет единого мнения и не сформулирована тактика лечения больных с олиго- и множественными метастазами в головном мозге, не определены факторы, неблагоприятно влияющие на прогноз заболевания, знание которых позволило бы на догоспитальном этапе оценивать возможную эффективность планируемого лечения.

Целью настоящей работы стало обобщение опыта лечения больных с метастатическим поражением головного мозга. Мы поставили задачи оценить влияние на общую и безрецидивную выживаемость таких факторов, как гистологическое строение первичной опухоли, количество метастазов и их локализация, контроль первичного очага и экстракраниальных метастазов.

Материалы и методы

В ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России с 2007 по 2013 гг было пролечено 268 больных с метастазами в головном мозге. Средний возраст составлял 55,8 лет (от 24 до 81 года), мужчин было 138 (51%), женщин 130 (49%). Распределение больных по нозологии представлено на рисунке 2. Наиболее часто метастазировали в головной мозг рак лёгкого — 90 больных (34%), рак молочной железы — 71 больная (26%), рак почки — 30 больных (11%), коло-ректальный рак — 21 пациент (7,8%). На долю других нозологий приходилось 11% пациентов.

По данным RTOG 1997 все пациенты с внутримоз-

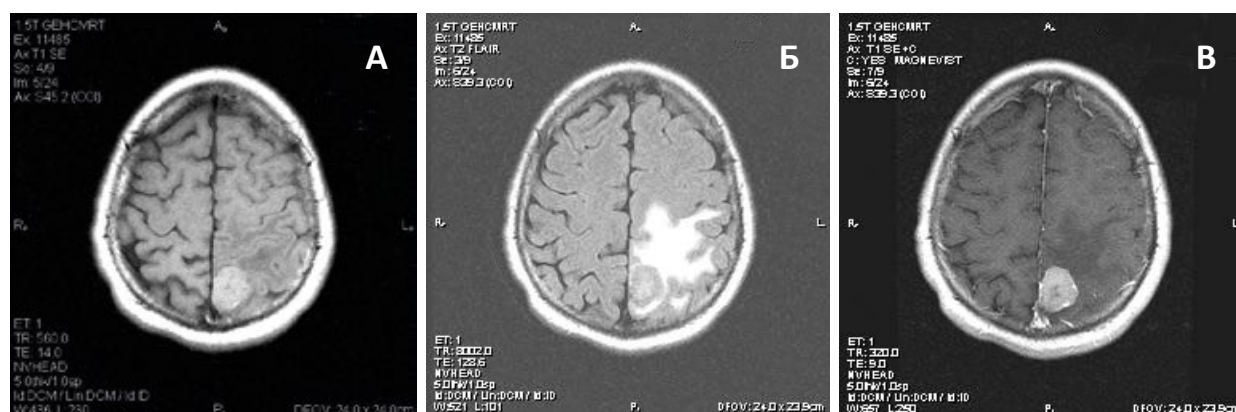


Рисунок 1. Магнитно-резонансная томограмма пациента с солитарным метастатическим поражением головного мозга. а) T1 взвешенное изображение: очаг изоинтенсивен; б) T2 взвешенное изображение. Очаг также изоинтенсивен и окружен зоной перифокального отека; в) T1 взвешенное изображение с дополнительным контрастным усилением: патологическая ткань, накапливающая контрастное вещество, четко ограничивается от неповрежденной ткани мозга.

говыми метастазами делятся на 3-и класса (Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors), в зависимости от индекса Карновского, контролируемости первичного заболевания, возраста, наличия экстракраниальных образований (таблица 1) [17]. В нашей группе к 1 RPA классу относились 68 (25,37%) больных, к 2 RPA классу, встречавшемуся наиболее часто, 136 (50,75%) больных, и к 3 RPA классу — 65 (24,25%) пациентов.

Наиболее часто (185 больных, 69%) метастазы обнаруживались в полушариях головного мозга, у 48 (17,9%) пациентов был поражён мозжечок, у 33 пациентов (12,3%) наблюдалось множественное поражение.

С нашей точки зрения важно отметить, что у 66 больных (24,6%) было синхронное выявление первичной опухоли и метастаза в головном мозге, то есть метастатическое поражение явилось первым проявлением опухолевого процесса. У больных с метасинхронным выявлением внутримозгового метастазирования (2 и более месяца — 202 больных (75,4%)) среднее время с момента диагностирования первичной опухоли составило 39 месяцев (2–245 мес.).

Перед началом лечения все больные проходили комплексное обследование. Выполнялось МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением (при наличии противопоказаний — КТ с внутривенным

контрастным усилением). Солитарный метастаз диагностирован у 164 (61,19%) пациента, олигометастазы (2–3) — у 72 (26,87%) больных, множественные метастазы (более 3) — у 32 (11,94%) больных. У 162 (60,45%) больных были выявлены экстракраниальные метастазы. Для 106 (39,55%) больных метастатическое поражение головного мозга было единственным проявлением генерализации процесса. 17 больных (6,3%) имели первичную множественность опухолей.

Всем пациентам на первом этапе лечения выполнялось хирургическое лечение в условиях нейрохирургического отделения МНИОИ им. П. А. Герцена с использованием микрохирургической техники по поводу метастатической внутримозговой опухоли.

С целью контроля радикальности удаления опухоли у 93 (34,7%) больных использовался метод флуоресцентной навигации (ФД). У 66 (24,6%) больных интраоперационно проводился сеанс фотодинамической терапии (ФДТ). Во всех наблюдениях для ФД и ФДТ использовался препарат Аласенс (гидрохлорид 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК)), производства ФГУ «ГНЦ НИОПИК» по разработанной в МНИОИ им. П. А. Герцена методике [18]. 5-АЛК является предшественником гема, который, при избыточном введении в организм пациента, вызывает синтез и накопление эндогенного флюорохрома —

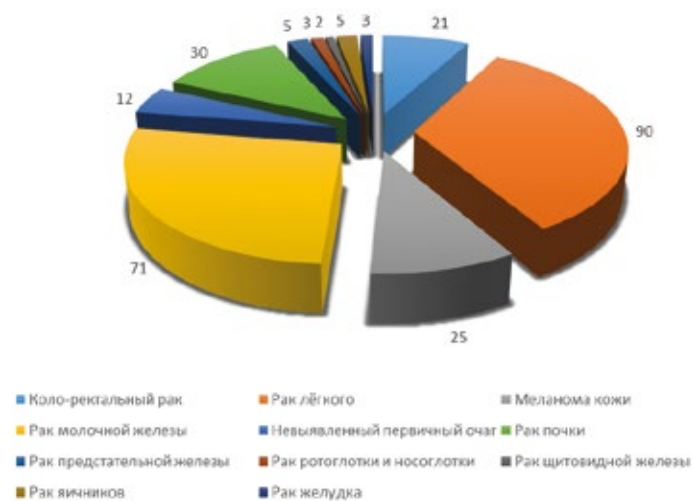


Рисунок 2. Распределение больных по первичному очагу.

Таблица 1
Определение RPA-классов

RPA классы и количество больных Показатели	Класс 1 (n=68)	Класс 2 (n=136)	Класс 3 (n=65)
Индекс Карновского, %	>70	>70	<70
Контролируемость первичного заболевания	Контролируемо	Неконтролируемо	Любой статус
Возраст	<65	>65	любой
Наличие экстракраниальных метастазов	Нет	Есть	Любой статус

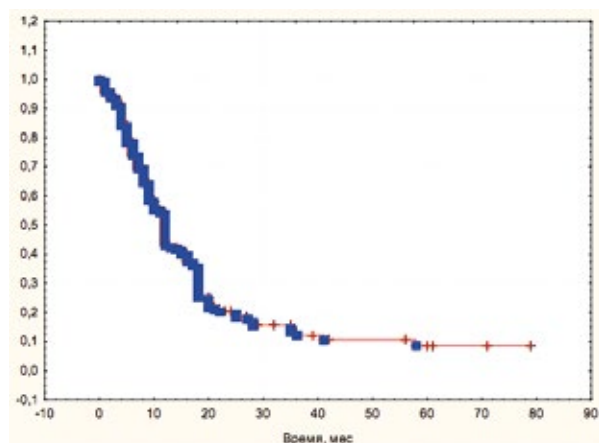


Рисунок 3. Медиана общей выживаемости методом Каплана-Мейера

протопорфирина IX в опухолевых клетках. Всем больным препарат Аласенс вводили путем приема внутрь в дозе 20 мг/кг за 2–2,5 часа до начала интубационного наркоза (за 3–4 часа до предполагаемого времени проведения ФД и ФДТ). Для проведения ФД использовалась флуоресцентная диагностическая установка: “D-Light AF System” Karl Storz (Germany) и операционный микроскоп Karl Zeiss. Для проведения ФДТ применялся полупроводниковый лазер ALOD-01 (Россия) с длиной волны 635 нм.

Контроль радикальности оценивался по данным МРТ или КТ с внутривенным контрастным усилением. У 212 (79,1%) пациента удаление метастаза выполнено тотальное. У 55 (20,9%) больных констатировано субтотальное удаление.

Результаты

Тактика дальнейшего лечения вырабатывалась коллегиально на основании существующих российских и международных клинических рекомендаций. Больные

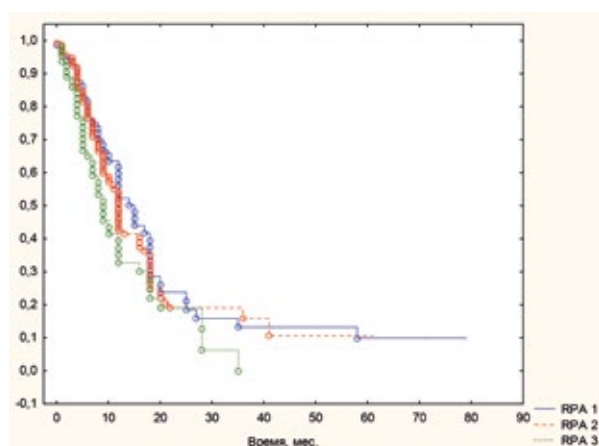


Рисунок 4. Медиана общей выживаемости методом Каплана-Мейера: RPA 1, 2, 3 классы.

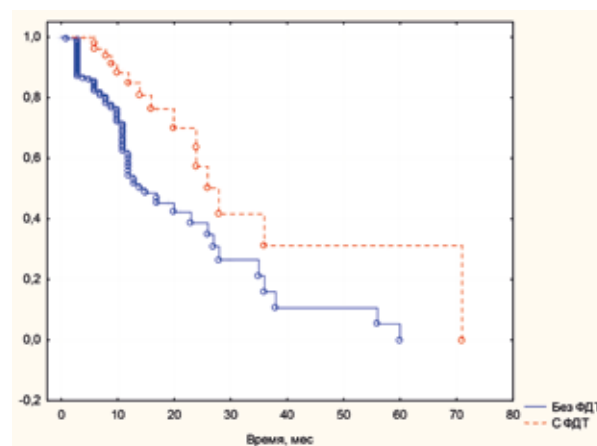


Рисунок 5. Медиана безрецидивной выживаемости методом Каплана-Мейера: группа 1 – без ФДТ; группа 2 – с ФДТ.

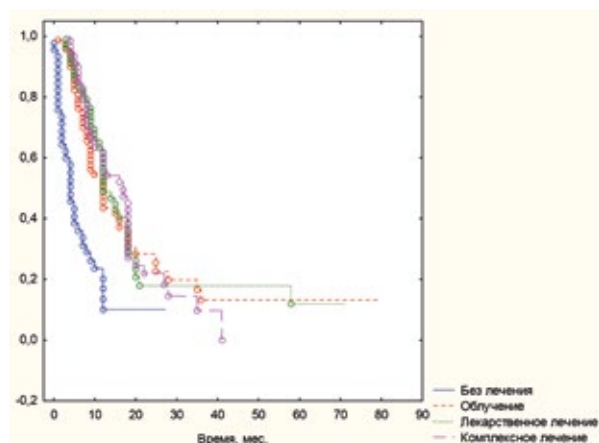


Рисунок 6. Медиана общей выживаемости методом Каплана-Мейера в зависимости от метода последующего лечения.

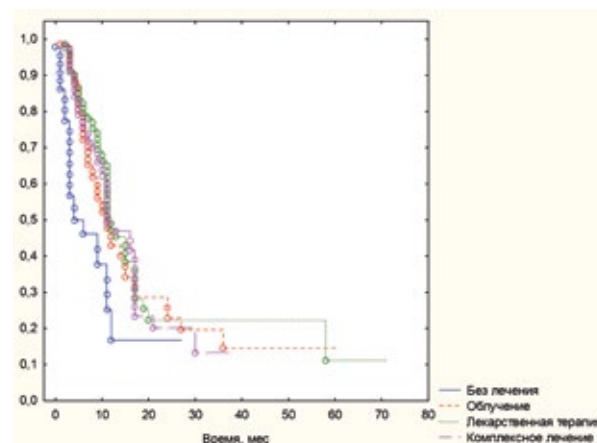


Рисунок 7. Медиана безрецидивной выживаемости методом Каплана-Мейера в зависимости от метода последующего лечения

продолжали лечение как в МНИОИ, так и в других специализированных учреждениях. Период наблюдения за больными составил от 3 до 79 месяцев. Судьба пациентов отслеживалась при обследованиях в условиях МНИОИ, по телефонограммам, а также по данным онкодиспансеров. К моменту публикации жив 88 больных (32,8%), умер 180 (67,2%). У 120 (66,7%) пациентов причиной смерти стала генерализация, у 25 (13,8%) — неонкологические заболевания. Важно отметить, что лишь 11 (6,1%) пациентов умерли от рецидива метастаза в головном мозге и 24 (13,3%) — от появления новых очагов в головном мозге.

Данные анализировались с применением стандартных методик статистической обработки (программа Statistica 10). Медиана выживаемости среди всей группы больных с метастатическим поражением головного мозга составила 12 месяцев (рисунок 3).

Общая выживаемость достоверно зависела от RPA класса ($p = 0,06508$). Так, если в RPA 1 классе она составляла 14 месяцев, то в RPA 2 и RPA 3—12 и 9 месяцев соответственно (рисунок 4).

Медиана общей выживаемости зависела от первичной опухоли. Так, наиболее длительная выживаемость наблюдалась у больных раком лёгкого (16 месяцев), неплохими представляются результаты лечения пациентов с метастазами рака молочной железы (12,0 мес.) и рака почки (12,4 мес.). Низкие показатели общей выживаемости отмечались при меланоме (7 месяцев), колоректальном раке (8,3 месяца), метастазах из невыявленного первичного очага (5,0 мес.).

Рецидив в зоне операции выявлен у 58 (21,6%) больных. Безрецидивная выживаемость (медиана 11,0 месяцев) достоверно зависела от использованной ФДТ ($p=0,00018$), однако, зависимость от ФД не достоверна ($p = 0,14754$) (рисунок 5). Медиана выживаемости при синхронном выявлении первичной опухоли и метастатического поражения головного мозга составляла 10,5 мес, при метасинхронном выявлении — 12 месяцев.

Нами были проанализированы показатели выживаемости после наиболее распространённых вариантов лечения. Так, медиана общей выживаемости больных,

не получавших после хирургического лечения иного вида терапии (44 больных, 16,4%), составляла всего 4 месяца. При использовании комбинированного лечения (хирургическое лечение + лучевая терапия) медиана выживаемости составляла 9–10,5 месяцев (в зависимости от метода облучения). При применении лекарственного лечения медиана общей выживаемости составила 11 месяцев. При комплексном лечении, т.е. использовании химиотерапии и лучевой терапии показатели выживаемости были наиболее высокими — 12 месяцев (рисунок 6).

Безрецидивная выживаемость без дополнительного лечения составляла всего 3 месяца. После облучения она достоверно ($p = 0,00024$) увеличивалась до 7,5 мес, после лекарственного лечения — 11 месяцев. При комплексном лечении безрецидивная выживаемость составляла 9 мес (рисунок 7).

Выводы

На основании опыта, накопленного нашим институтом, мы считаем, что рациональная хирургия метастазов опухолей в головном мозге может считаться методом выбора в лечении данных больных, что позволяет увеличить продолжительность жизни оперированным пациентам и улучшить качество их жизни.

Это позволяет относиться к хирургическому лечению как к основному методу в комбинированной терапии. Несомненно, проблема вторичного поражения головного мозга является больше биологической, чем хирургической, и тотальное удаление очага поражения не свидетельствует о выздоровлении пациента.

Факторами, влияющими на общую выживаемость являются особенности гистологии первичного очага, множественность метастатического поражения, RPA класс и синхронный характер метастазирования.

Лишь в 19,44% случаев причиной смерти больных оказалось интракраниальное поражение. Наилучшие показатели выживаемости наблюдаются у больных, получавших системную терапию для контроля экстракраниального процесса и лучевую терапию для контроля внутримозговых метастазов.

Список литературы:

1. Лошаков В.А. Интракраниальные метастатические опухоли: Клиническая неврология под редакцией Коновалова А.НМ 2005; III:1: 402–408.
2. Palmieri, Diane, eds. Central Nervous System Metastasis, the Biological Basis and Clinical Considerations. New York: Springer; 2012
3. Posner J.B., Chernik N.L. Intracranial metastases from systemic cancer. Adv Neurol. 1978; 19: 579–592.
4. Nussbaum E.S., Djalilian H.R., Cho K.H., Hall W.A: Brain metastases: Histology, multiplicity, surgery, and survival. Cancer. 1996; 78: 1781–1788.
5. Langley R.R., Fidler I.J. The Biology of Brain Metastasis. Clinical Chemistry. 2013; 59(1): 180–189.
6. Takeshima H., Kuratsu J., Nishi T. Prognostic factors in patients who survived more than 10 years after undergone surgery for metastatic brain tumors: report of 5 cases and review of the literature. Surg. Neurol. 2002; 58: 118–123.
7. Raizer J.J., Abrey L.E., eds. Brain Metastases. Springer. 2007. p.2–3. DOI 10.1007/978-0-387-69222-7
8. Vannucci R.C., Baten M. Cerebral metastatic disease in childhood. Neurology. 1974; 24(10): 981–985.
9. Graus F., Walker R.W., Allen J.C. Brain metastases in children. J Pediatr. 1983; 103(4): 558–561.
10. Ротин Д.Л. Клинико-морфологические и молекулярно-биологические аспекты развития метастазов в головной мозг. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2012; 2: 70–76
11. Disibio G., French S.W. Metastatic patterns of cancers: results from the large autopsy study. Arch Path Lab Med. 2008; 132: 931–939
12. Hwang Close T.P., Grego J.M., et al. Predilection of brain metastasis and gray and white matter junction and vascular border zones. Cancer. 1996; 77(8): 1551–1555.
13. He B.P., Wang J.J., Zhang X., et al. Differential reactions of microglia to brain metastasis of lung cancer. Mol Med. 2006; 12(7–8): 161–170.
14. Follmore C.M., Kuperwasser C. Human breast cancer cell lines contain stem-like cells that self renew. Breast Cancer Res. 2008; 140: 62–73.

15. Погорелова Ю.А., Франциянц Е.М., Баязин И.В., Комарова Е.Ф., Черярина Н.Д. Состояние свободнорадикальных процессов в ткани опухолей мозга и метастазов рака различной локализации в головной мозг. Известия высших учебных заведений. Северо-кавказский регион. 2011; 3: 112-116
16. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии. М.: Видар, 1997: 125-126
17. Gaspar L., Scott C., Rotman M., 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; 37:745-751.

18. Куржупов М.И., Лошаков В.А., Филоненко Е.В., Зайцев А.М., Ханмурзаева А.Г. Интраоперационная флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия у больных с метастатическим поражением головного мозга. Вопросы нейрохирургии им Н.Н. Бурденко. 2012; 2: 50-57.

References:

1. Loshakov V.A. Intrakranial'nye metastaticheskie opukholi: Klinicheskaya nevrologiya pod redaktsiei Konovalova A.N. M.: 2005; III:1: 402-408. (Russian)
2. Palmieri, Diane, eds. Central Nervous System Metastasis, the Biological Basis and Clinical Considerations. New York: Springer; 2012
3. Posner J.B., Chernik N.L. Intracranial metastases from systemic cancer. Adv Neurol. 1978; 19: 579-592.
4. Nussbaum E.S., Djalilian H.R., Cho K.H., Hall W.A: Brain metastases: Histology, multiplicity, surgery, and survival. Cancer. 1996; 78: 1781-1788.
5. Langley R.R., Fidler I.J. The Biology of Brain Metastasis. Clinical Chemistry. 2013; 59(1): 180-189.
6. Takeshima H., Kuratsu J., Nishi T. Prognostic factors in patients who survived more than 10 years after undergone surgery for metastatic brain tumors: report of 5 cases and review of the literature. Surg. Neurol. 2002; 58: 118-123.
7. Raizer J.J., Abrey L.E., eds. Brain Metastases. Springer. 2007. p.2-3. DOI 10.1007/978-0-387-69222-7
8. Vannucci R.C., Baten M. Cerebral metastatic disease in childhood. Neurology. 1974; 24(10): 981-985.
9. Graus F., Walker R.W., Allen J.C. Brain metastases in children. J Pediatr. 1983; 103(4): 558-561.
10. Rotin D.L. Clinico-morphological and molecular-biological aspects of cerebral metastases development Zhurnal 'Voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko' 2012; 2: 70-76. (Russian)
11. Disibio G., French S.W. Metastatic patterns of cancers: results from the large autopsy study. Arch Path Lab Med. 2008; 132: 931-939

12. Hwang Close T.P., Grego J.M., et al. Predilection of brain metastasis and gray and white matter junction and vascular border zones. Cancer. 1996; 77(8): 1551-1555.
13. He B.P., Wang J.J., Zhang X., et al. Differential reactions of microglia to brain metastasis of lung cancer. Mol Med. 2006; 12(7-8): 161-170.
14. Follmore C.M., Kuperwasser C. Human breast cancer cell lines contain stem-like cells that self renew. Breast Cancer Res. 2008; 140: 62-73.
15. Pogorelova Yu.A., Frantsiyants E.M., Balyazin I.V., Komarova E.F., Cheryarina N.D. Sostoyanie svobodnoradikal'nykh protsessov v tkani opukholei mozga i metastazov raka razlichnoi lokalizatsii v golovnoi mozg. Izvestiya vysshih uchebnykh zavedenii. Severo-kavkazskii region. 2011; 3: 112-116. (Russian)
16. Konovalov A.N., Kornienko V.N., Pronin I.N. Magnitno-rezonansnaya tomografiya v neirokhirurgii. M.: Vidar, 1997: 125-126. (Russian)
17. Gaspar L., Scott C., Rotman M., 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; 37:745-751.
18. Kurzupov M.I., Loshakov V.A., Filonenko E.V., Zaitsev A.M., Khanmurzaeva A.G. Intraoperative fluorescent detection and photodynamic therapy in patients with metastatic cerebral lesions. Zhurnal 'Voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko'. 2012; 2: 50-57. (Russian).

Информация об авторах:

1. Зайцев Антон Михайлович – к.м.н., заведующий отделением нейрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Куржупов Михаил Иванович – к.м.н., научный сотрудник отделения нейрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
3. Потапова Елена Александровна – врач-невролог отделения нейрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
4. Кирсанова Ольга Николаевна – младший научный сотрудник отделения нейрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Information about authors:

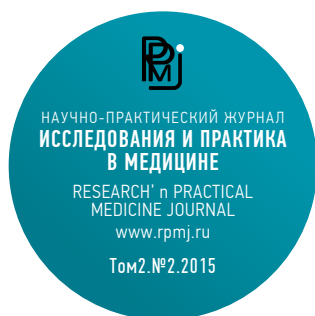
1. Zaytsev Anton Mikhailovich – PhD, head of neurosurgery department of P. Hertsen MORI
2. Kurzupov Mikhail Ivanovich – PhD, researcher of neurosurgery department of P. Hertsen MORI
3. Potapova Elena Alexandrovna – neurologist of neurosurgery department of P. Hertsen MORI
4. Kirsanova Olga Nikolaevna – junior researcher of neurosurgery department of P. Hertsen MORI

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Зайцев А.М., Куржупов М.И., Потапова Е.А., Кирсанова О.Н. Лечение метастатического поражения головного мозга. Исследования и практика в медицине. 2015; 2(2): 8-14. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-8-14

Zaytsev A.M., Kurzupov M.I., Potapova E.A., Kirsanova O.N. Treatment of metastatic brain lesion. Issled. prakt. Med. 2015; 2(2): 8-14. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-8-14

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.



ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА ПРИ ОПУХОЛЕВОМ ПОРАЖЕНИИ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ

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

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, дом 3

Ключевые слова:

опухоли костей,
эндопротезирование,
функциональный результат

Keywords:

bone tumors,
endoprosthesis replacement,
functional result

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-15-23



Для корреспонденции:

Державин Виталий Андреевич,
к.м.н., научный сотрудник группы опухолей костей
и мягких тканей, отдела хирургического лечения
опухолей центральной нервной и костно-мышечной
систем МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Российская Федерация, Москва,
2-ой Боткинский проезд, д. 3.
E-mail: osteosa@yandex.ru
Статья поступила 28.04.2015,
принята к печати 11.06.2015

For correspondence:

Derzhavin Vitaly – PhD,
senior researcher of group of bone and soft
tissue tumors, division of surgical treatment
of tumors of the central nervous
and musculoskeletal systems
P. Hertsen MORI – branch of NMRC
Address: 2-y Botkinskiy proezd, 3, Moskva
E-mail: osteosa@yandex.ru
The article was received 28.04.2015,
accepted for publication 11.06.2015

Резюме:

Введение. В настоящее время у 90% пациентов со злокачественным поражением длинных костей и крупных суставов возможно органосохранное хирургическое лечение — онкологическое эндопротезирование. Благодаря развитию и совершенствованию хирургической техники, применению новейших антибактериальных препаратов, разработке новых систем модульного эндопротезирования удалось добиться значимого снижения осложнений, таких как инфицирование, нестабильность эндопротеза, а также получить хорошие и отличные функциональные результаты после операции, в основном при поражении костей нижних конечностей. Риск развития осложнений при проведении онкологического эндопротезирования верхней конечности также невысок, однако функциональные показатели после этих операций существенно ниже.

Цель. Проанализировать и оценить результаты применения «Анатомических» и «Обратных» эндопротезов плечевого сустава у больных с опухолевым поражением проксимального отдела плечевой кости.

Материалы и методы. В зависимости от типа установленного металлоимпланта больные были разделены на две группы. «Анатомический» эндопротез был установлен 28 пациентам (13 мужчин и 15 женщин), а «Обратный» эндопротез 14 больным (6 мужчин и 8 женщин). Средний возраст составил в первой группе 32±4 лет и во второй 38±3 лет соответственно. Первичные опухоли костей были диагностированы у 19 (68%) больных первой и 12 (86%) пациентов второй группы.

Результаты. Средний срок наблюдения составил 42 мес. Прогрессирование заболевания в сроки от 6 до 14 мес. было у 4-х больных с первичными злокачественными опухолями костей. Метастатическое поражение легких выявлено у 2-х из них, рецидив опухоли — у одной больной и рецидив с метастатическим поражением легких также у одной больной. В группе больных с «Анатомическим» эндопротезированием плечевого сустава функциональный статус после операции был оценен по шкале MSTS (Musculo skeletal tumor standing System) в диапазоне от 60–80 баллов — у 3-х, 40–60 баллов — у 6-ти и менее 40 баллов — у 19 больных соответственно. Пациентам, которым установлен «Обратный» эндопротез функциональный статус по шкале MSTS находился в диапазоне от 80 до 100 баллов у 6-ти больных, 60–80 баллов — у 6-ти, 40–60 баллов — у 2-х больных соответственно. Отмечено улучшение функционального статуса при «Обратном» эндопротезировании на 75%.

Заключение. Использование модульных «Обратных» эндопротезов в органосохранном лечении больных с опухолевым поражением проксимального отдела плечевой кости, по сравнению с «Анатомическим» эндопротезированием, является более перспективной методикой, т.к. позволяет значимо улучшить функциональный результат и социальную адаптацию после операции.

ENDOPROSTHETIC REPLACEMENT IN PATIENTS WITH TUMORS OF PROXIMAL HUMERUS

Karpenko V.Yu., Derzhavin V.A., Buharov A.V.

P. Hertsen MORI

2-y Botkinskiy proezd, d.3, Moskva, 125284, Russia

Abstract

Introduction Currently the organ-preserving surgical treatment (oncological arthroplasty) may be provided in 90% of patients with malignant lesions of the long bones and large joints. Due to the development and improvement of surgical techniques, the application of new antibacterial drugs, the development of new systems of modular endoprosthesis managed to achieve a meaningful reduction of complications, such as infection, instability of the endoprosthesis, and receive good and excellent functional results after surgery, mainly in lesions of the bones of the lower extremities. The risk of complications in conducting oncolically arthroplasty upper extremity is also low, but functional performance after these operations is significantly lower.

Objective. To analyze and evaluate the results of applying the «Anatomical» and «Reverse» shoulder replacements in patients with neoplastic lesions of the proximal humerus.

Materials and methods. Depending on the type of metal implants patients were divided into two groups. «Anatomical» implant was installed in 28 patients (13 men and 15 women) and «Reverse» prosthesis in 14 patients (6 men and 8 women). The average age was in the first group 32 ± 4 years and the second 38 ± 3 years, respectively. Primary bone tumors were diagnosed in 19 (68%) patients first and 12 (86%) patients of the second group.

Results. The average follow-up period was 42 months. 4 patients with primary malignant bone tumors had the progression of the disease during the period from 6 to 14 months. In 2 of them they diagnosed the metastatic lung disease, in one case – the recurrence of tumor and also in one patient there was the relapse with metastases to the lungs. In the group of patients with «Anatomical» arthroplasty of the shoulder joint functional status after surgery was assessed according to the scale MSTs (Musculo-skeletal tumor standing System) in the range of 60-80 points - 3, 40-60 points - 6 and less than 40 points in 19 patients, respectively. Patients who selected «Reverse» prosthesis of functional status on a scale MSTs were in the range of from 80 to 100 points in 6 patients, 60-80 points - 6, 40-60 points - 2 patients, respectively. They marked the improvement in functional status with Reverse arthroplasty in 75% of cases.

Conclusion. The use of modular «Return» implants in organ-preserving treatment of patients with neoplastic lesions of the proximal humerus, compared to the «Anatomical» arthroplasty, is a more promising technique, because it allows significantly improved functional outcome and social adaptation after surgery.

Введение

Первичные злокачественные опухоли костей составляют от 0,2 до 2,0% от всех злокачественных новообразований [1]. Морфологически наиболее часто встречаются: остеосаркома (55–63%), хондросаркома (17–25%) и опухоли семейства саркомы Юинга (8–15%) [2,3]. Также в кости часто метастазируют другие солидные опухоли. Поражение скелета выявляется у 65–73% больных раком молочной железы, у 56–68% раком предстательной железы и у 30–36% раком легкого [4,5,6]. Первичные злокачественные и метастатические опухоли костей могут поражать любой сегмент скелета, но наиболее часто локализуются в метадиафизах бедренной, плечевой и большеберцовой костей [7,8]. Основными клиническими проявлениями опухолевого поражения костей являются болевой синдром, нарушение функции конечности и как следствие, снижение качества жизни больного.

До семидесятых годов прошлого столетия при опухолевом поражении костей конечностей операциями выбора являлись ампутация или экзартикуляция [9]. Благодаря совершенствованию хирургической техники, развитию анестезиологического пособия и антибактериальной терапии, пациентам с опухолевым поражением длинных костей стало возможным проведение органосохранного хирургического лечения с использованием

металлоимплантов. В современной онкоортопедии стандартом хирургического лечения этой категории больных является проведение сегментарной резекции кости с онкологическим эндопротезированием [2,10,11]. При выполнении подобных операций на костях и суставах нижней конечности частота возникновения значимых послеоперационных осложнений, таких как инфицирование или вывих эндопротеза и развитие асептической нестабильности не превышает 5–10%, и у большинства больных после операции удается достичь адекватного функционального результата и социальной адаптации [2,12,13,14,15]. При опухолевом поражении длинных костей верхней конечности риск развития послеоперационных осложнений также невелик и не превышает 3%, однако функциональные результаты значительно ниже [2]. Основные причины включают частую травматизацию подмышечного нерва в стремлении достигнуть максимального радикализма операции, удаление в блоке с опухолью массива отводящих мышц плечевого сустава с последующим нарушением их функции, недостаточную конгруэнтность головки эндопротеза поверхности плечевого отростка лопатки [16,17,18]. До настоящего времени при онкологическом эндопротезировании плечевого сустава применялись так называемые «ана-

томические» металлоимпланты, головка которых фиксировалась к плечевому отростку лопатки и акромиону при помощи биосинтетической манжеты, к которой реимплантировались фрагменты резецированных мышц (рис. 1).

Подобная методика позволяла добиться адекватной стабильности в оперированной конечности, однако у большинства больных после операции наблюдалось значимое ограничение отведения и поднятия оперированной конечности в плечевом суставе из-за недостаточной конгруэнтности головки эндопротеза и суставной поверхности плечевого отростка лопатки [2,18].

Изобретение и внедрение в ортопедию и онкоортопедию модифицированной «Обратной» конструкции эндопротеза плечевого сустава со стабилизированной суставной площадкой, которая фиксируется к плечевому отростку лопатки, и суставной впадиной, находящейся на головке эндопротеза, позволило добиться в послеоперационном периоде не только необходимой стабильности искусственного сустава, но и значимо повысить мобильность оперированной конечности в нем [19,20] (рис. 2).

Вышеизложенное свидетельствует о перспективности использования в онкоортопедии «Обратных» эн-

допротезов плечевого сустава как метода локального контроля в плане хирургического и комбинированного лечения пациентов с опухолевым поражением плечевой кости, позволяющего достичь адекватных онкологических и функциональных результатов.

Материалы и методы

С января 2006 года по июнь 2014 года в ФГБУ Московском Научно-исследовательском Онкологическом институте имени П. А. Герцена Минздрава России хирургическое лечение в объеме проксимальной резекции плечевой кости с эндопротезированием плечевого сустава проведено 42 пациентам с опухолевым поражением проксимального отдела плечевой кости. В зависимости от типа установленного металлоимпланта больные были разделены на две группы. «Анатомический» эндопротез (АЭ) был установлен 28 пациентам (13 мужчин и 15 женщин), а «Обратный» эндопротез (ОЭ) 14 больным (6 мужчин и 8 женщин). Средний возраст составил в первой группе 32 ± 4 лет и во второй 38 ± 3 лет соответственно. Первичные опухоли костей были диагностированы у 19 (68%) больных первой и 12 (86%) пациентов второй группы. Распределение больных в зависимости от морфоло-

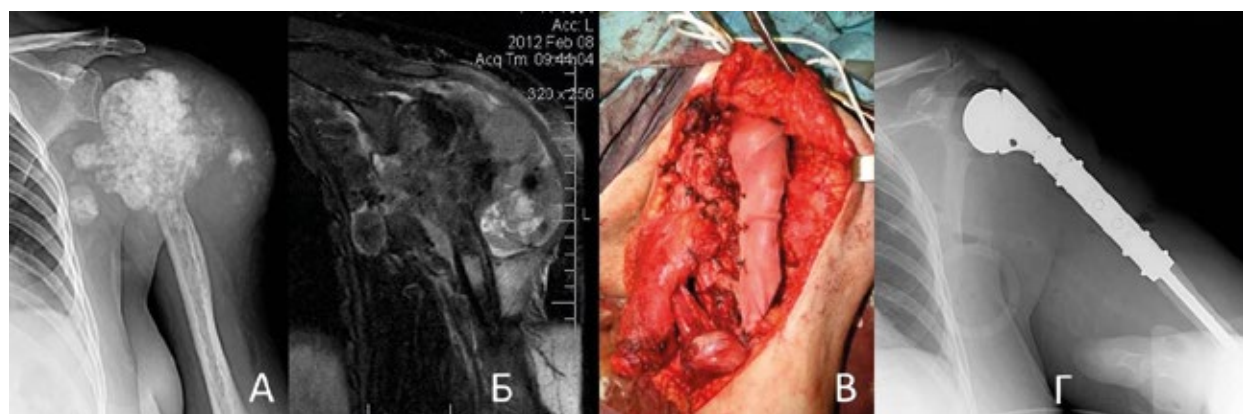


Рисунок 1. А – Рентгенограмма; Б – МРТ-грамма плечевой кости до операции (остеосаркома T2N0M0 G-II IIb ст.); В – Интраоперационный вид раны (эндопротез укрыт биосинтетической манжетой); Г – Рентгенограмма на 2-ые сутки после операции

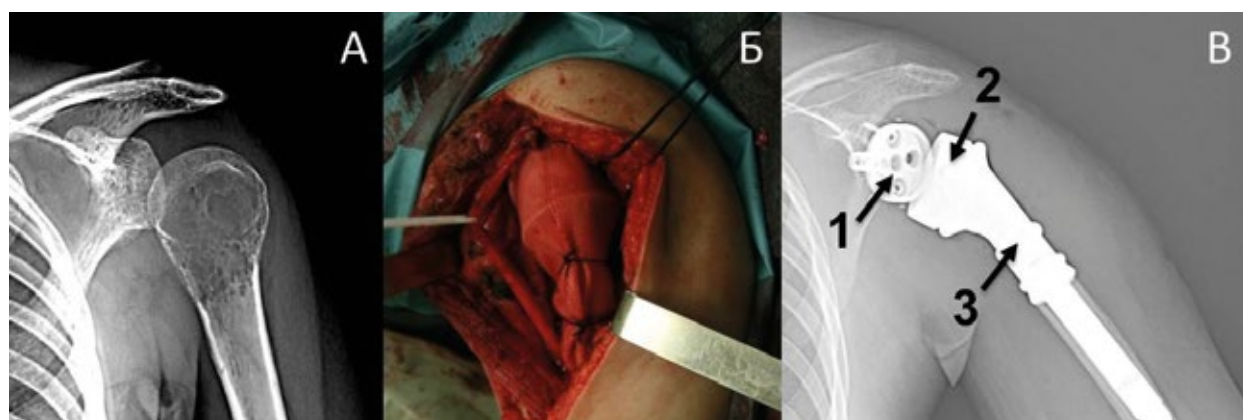


Рисунок 2. А – Рентгенограмма, плечевой кости до операции (гигантоклеточная опухоль); Б – Интраоперационный вид раны (эндопротез укрыт биосинтетической манжетой); В – Рентгенограмма на 2-ые сутки после операции (1 – фиксированная к плечевому отростку лопатки суставная площадка, 2 – суставная впадина, 3 – резекционная часть)

гической принадлежности опухоли и типа выполненной операции приведено в таблице 1.

У больных первичными злокачественными опухолями в первой группе клиническая стадия процесса установлена как Ia — у 6-ти, Ib — у 2-х, IIa — у одного и IIb — у 5-ти пациентов соответственно. Во второй группе распределение по стадиям было следующим: Ia — у 2-х, Ib — у 2-х, IIa — у одного и IIb — у 4-х больных.

Необходимо отметить, что хирургическое лечение по поводу метастатического поражения плечевой кости проводилось только при солитарном поражении.

На этапе предоперационного планирования всем пациентам проводилась компьютерная томография (КТ) легких, ультразвуковое исследование брюшной полости, печени, регионарных зон, области поражения и сосудов нижних конечностей, остеосцинтиграфия, стандартное рентгеновское исследование (СР) пораженной плечевой кости в двух проекциях. При наличии клинических признаков вовлечения магистрального сосудисто-нервного пучка выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ). У всех пациентов с первичными злокачественными опухолями костей перед операцией выполнялась морфо-

логическая верификация. У 8-ми пациентов с метастатическим поражением плечевой кости опухолевый процесс верифицирован морфологически и у 3-х — цитологически.

У больных с первичными злокачественными опухолями костей в зависимости от степени дифференцировки (G) выработывался план лечения. Так, всем больным с первичными опухолями низкой степени злокачественности (G1) выполнено только хирургическое лечение. Пациентам с G II и GIII проведено комбинированное лечение согласно протоколам, утвержденным в МНИОИ им. П. А. Герцена.

Все оперативные вмешательства проводились под интубационным наркозом. У всех пациентов первой группы был реализован передний дельто-пекторальный хирургический доступ и выполнены внутрисуставные резекции с отсечением сухожилия дельтовидной мышцы у места прикрепления к плечевой кости. В группе больных с «Обратным» эндопротезированием у 6-ти пациентов (43%) применялся модифицированный заднемедиальный доступ Campbell –Anderssen. Этот хирургический доступ при небольших объемах мягкотканного компонента опухоли, по нашему мнению, с учетом всех онкологических принципов, позволяет более экономно выполнять резекцию

Таблица 1
Распределение очагов поражения плечевой кости в зависимости от морфологической принадлежности

Морфологическая форма	АЭ	ОЭ	Всего (%)
Остеосаркома	5	4	9 (22)
Хондросаркома	8	5	13 (31)
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	1	-	1 (2)
Гигантоклеточная опухоль	5	3	8 (20)
Метастаз рака молочной железы	3	-	3 (6)
Лимфопролиферативные заболевания	1	-	1 (2)
Метастаз рака почки	4	2	6 (15)
Метастаз рака легкого	1	-	1 (2)
Всего:	28	14	42 (100)

Таблица 2.
Объем резекции дельтовидной мышцы

Объем резекции	АЭ (%)	ОЭ (%)	Всего (%)
Только иссечение области биопсии	12 (42)	6 (44)	18(43)
Плечевой пучок	8 (27)	4 (28)	12 (29)
Лопаточный пучок	1 (4)	-	1 (2)
Ключичный и плечевой пучки	2 (8)	1 (7)	3 (7)
Плечевой и лопаточный пучок	2 (8)	2 (14)	4 (9,5)
Субтотальная резекция	3 (11)	1 (7)	4 (9,5)
Всего:	28 (100)	14 (100)	42 (100)

дельтовидной мышцы плеча, сохранить ее иннервацию и прикрепление к плечевой кости [21]. Объем резекции дельтовидной мышцы представлен в таблице 2.

У наибольшего количества пациентов в первой (42%) и второй (44%) группах иссечение волокон дельтовидной мышцы было минимальным. Резекция плечевого пучка дельтовидной мышцы была выполнена у меньшего количества больных обеих групп, 27% и 28% соответственно. Дельтовидная мышца была резецирована субтотально у 11% больных первой и 7% пациентов второй группы. Пластическое формирование ложа эндопротеза перемещенным торакодорзальным лоскутом было проведено у одного больного второй группы. В целом показатели выполненных операций в зависимости от степени резекции дельтовидной мышцы в обеих группах были сопоставимы.

Уровень резекции определяли на этапе предоперационного планирования по результатам КТ, СР и МРТ. Средняя протяженность резекции составила 100 мм от оси вращения сустава. После удаления макропрепарата с опила плечевой кости осуществлялся забор костного мозга для срочного цитологического исследования и определения радикальности костной резекции. Для придания стабильности и лучшего формирования ложа эндопротеза у всех пациентов эндопротез был укрыт биосинтетической манжетой, к которой подшивали края резецированных мышц. Рана ушивалась послойно, в ложе эндопротеза оставляли дренаж на 1–2 суток. В послеоперационном периоде назначалась профилактическая антикоагулянтная, антибактериальная и сим-

птоматическая терапия. Все больные были активизированы на 1–2 сутки после операции. Функциональная реабилитация больных производилась соответственно установленному типу импланта. При имплантации АЭ оперированная конечность фиксировалась отводящей шиной на срок до 2–3 мес. После установки ОЭ иммобилизация конечности шиной проводилась до 23–30 дней, после чего шина удалялась. Назначалась лечебная физкультура и специальная гимнастика для предотвращения развития мышечных контрактур и достижения адекватного функционального результата.

После окончания лечения пациент находится под динамическим наблюдением. Первые три года кратность проведения контрольного обследования для выявления возможного прогрессирования заболевания определяется интервалом в 3 месяца, в следующие 5 лет каждые 6 месяцев, далее один раз в год.

Результаты

Функциональные результаты после операции оценивались по шкале MSTS [22]. Для удобства восприятия показатель MSTS в диапазоне 80–100 баллов был принят за отличный функциональный результат, 60–80 баллов за хороший, 40–60 баллов за удовлетворительный и менее 40 баллов за неудовлетворительный результат. Функциональные показатели обеих групп больных после операции представлены на рисунке 3.

Анализ данных, представленных на рисунке 3, показывает, что у большинства пациентов, которым проведе-



Рисунок 3. Функциональные результаты после операции

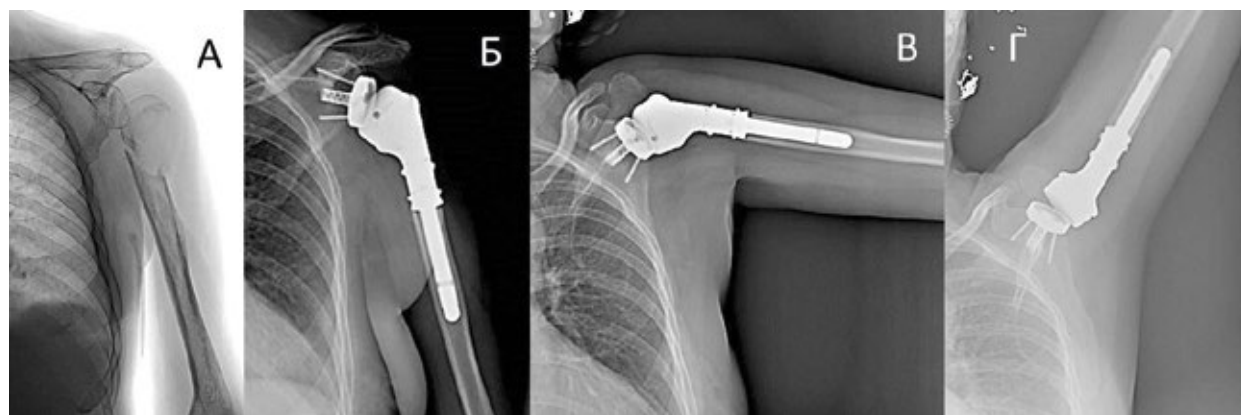


Рисунок 4. А — Рентгенограмма, плечевой кости до операции (солитарный метастаз рака почки в проксимальный отдел плечевой кости); Б–Г — Рентгенограммы через месяц после операции

но ОЭ плечевого сустава, удалось достигнуть отличного (43%) и хорошего (43%) функциональных результатов. У больных после АЭ отличного результата достичь не удалось, а показатели хорошего функционального результата были существенно ниже — 11%. В целом отмечено, что улучшение функционального статуса больных после операции при выполнении ОЭ на 75% выше в сравнении с больными, которым был установлен АЭ (рис. 4,5).

Онкологические результаты

Под наблюдением находилось 42 пациента, больных выбывших из-под наблюдения не было. По результатам планового морфологического исследования у одного больного после АЭ диагностирован положительный (индекс R1) край резекции опухоли по мягким тканям. У всех остальных пациентов обеих групп операции были радикальными с индексом R0.

Средний период наблюдения в первой группе (АЭ) составил 26 мес. (14–82 мес.). За это время прогрессирование заболевания диагностировано у 6-ти (22%) больных, из которых у 5-ти диагностировано метастатическое поражение легких, и у одной больной местный рецидив, по поводу которого проведено хирургическое лечение в объеме межлопаточно-грудного вычленения. За время наблюдения умерло 4 больных от прогрессирования заболевания.

Средняя продолжительность наблюдения во второй группе составила 10 мес. (6–24 мес.). Прогрессирование процесса выявлено у 3-х (21%) больных. У двух пациентов диагностированы метастазы в легкие, и у одного — местный рецидив с метастатическим поражением легких. За период наблюдения скончался один больной от прогрессирования заболевания.

Небольшое количество пациентов и непродолжительные сроки наблюдения на настоящий момент не позволяют сделать категоричных заключений. Однако при анализе имеющихся данных существенных различий при оценке онкологических результатов между пациентами с АЭ и ОЭ не получено.

Осложнения

Осложнения в послеоперационном периоде диагностированы у 2-х (7%) пациентов первой группы. Осложнения включали инфицирование ложа эндопротеза и вывих головки эндопротеза. Больному с инфицированным ложем эндопротеза металлоимплант был удален. Реэндопротезирование не проводилось ввиду наличия хронической инфекции в ложе металлоимпланта по результатам бактериологического исследования на протяжении 14 месяцев после удаления эндопротеза. Больному с вывихом головки эндопротеза корригирующее хирургическое лечение также не выполнялось, ввиду



Рисунок 5. Функциональный результат через месяц после операции (при оперативном вмешательстве применен заднемедиальный доступ по Campbell –Anderssen)

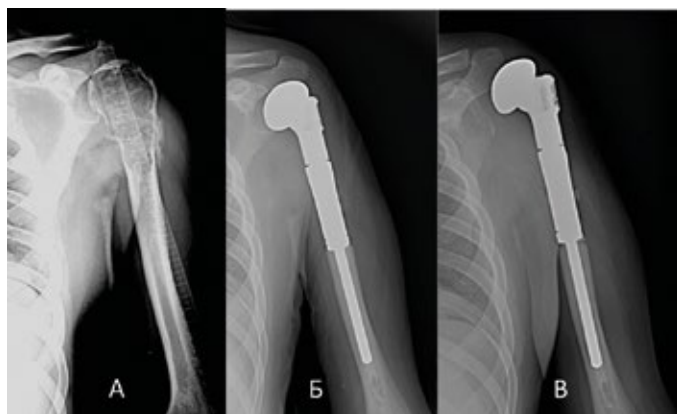


Рисунок 6. А – Рентгенограмма плечевой кости до операции (хондросаркома T2N0M0 G-I Ib ст.); Б – Рентгенограмма на 3 сутки после операции (головка эндопротеза находится близко к плечевому отростку лопатки и акромион находится над ней); В – Рентгенограмма через 3 месяца после операции (головка эндопротеза смещена вверх и латерально, акромион находится сбоку медиально)

отсутствия значимой отрицательной клинической динамики на фоне вывиха (Рис. 6).

У пациентов второй группы за период наблюдения значимых послеоперационных осложнений не выявлено.

Обсуждение

Основные цели органосохранного хирургического лечения больных с опухолевым поражением длинных костей — обеспечить максимальный радикализм во время операции и достичь адекватных функциональных и эстетических результатов с целью улучшения качества жизни больного.

Развитие и постоянное совершенствование методик органосохранного хирургического лечения в комбинации с современным анестезиологическим пособием и антибактериальной терапией в настоящее время позволяет выполнять органосохранные операции в радикальном объеме более чем у 90% больных с опухолевым поражением костей [23,24]. Несмотря на неоспоримые успехи, в онкоортопедии актуальной проблемой является обеспечение максимально высокого функционального статуса после операции, со снижением ограничений объема движения и приближенного к физиологическому состоянию прооперированной конечности.

По данным зарубежной литературы, широко используемые до настоящего времени АЭ плечевого сустава у больных с опухолевым поражением проксимального отдела плечевой кости имеют ряд недостатков. Так Goshager G. в исследовании, включившем 39 пациентов, установил, что головка АЭ в большинстве случаев не кон-

груэнтна суставной поверхности плечевого отростка лопатки, что, в свою очередь, приводит к значительному нарушению движения в сформированном суставе при отведении и поднятии плеча вверх и не обеспечивает необходимой стабильности [2,18]. По мнению Raiss P. использование биосинтетической манжеты фиксирующей эндопротез к лопатке увеличивает стабильность сустава и снижает риск инфекционных осложнений, но на увеличение объема движений в нем значимо не влияет [25].

Сегодня ряд зарубежных клиник применяет разработанные в последнее время «Обратные» системы модульного эндопротезирования плечевого сустава у больных с опухолевым поражением проксимального отдела плечевой кости, которые при сравнимом с АЭ количестве осложнений позволяют добиться лучших функциональных результатов. По нашим данным использование ОЭ у данной категории больных улучшает функциональные результаты после операции на 75%, при этом в нашем исследовании после установки ОЭ осложнений не отмечено.

Ввиду ограниченного количества клинического материала и непродолжительных сроков динамического наблюдения, на настоящий момент трудно сделать категоричные заявления по успешности применения «Обратного» эндопротезирования с хирургическим заднемедиальным доступом у больных с опухолевым поражением проксимального отдела плечевой кости, однако полученные нами и другими клиниками результаты использования этой методики свидетельствуют о перспективности ее развития и дальнейшего внедрения в онкоортопедическую практику.

Список литературы:

1. Damron T.A. Orthopedic Surgery Essentials: Oncology and Basic Science. Philadelphia: Lippincott, Williams, and Wilkins; 2008.
2. Goshager G., Gebert C., Ahrens H. et al. Endoprosthetic Reconstruction in 250 Patients with Sarcoma. Clin Orthop Relat Res. 2006; 450:164-171.
3. Некачалов В.В. Патология костей и суставов: Руководство. // СПб.: Сотис, 2000 г.
4. Aliev M.D., Teplyakov V., Sicheva L., Karpenko V. Modern orthopaedic treatment of metastatic lesion of long bones. 17th Annual Meeting of the EMSOS, Oslo, Norway, 9-11 June 2004.
5. Asavamongkolkul A, Eckardt J.J., Eilber F.R., Dorey F.J., Ward W.G., Kelly C.M., et al. Endoprosthetic reconstruction for malignant upper extremity tumors. Clin Orthop Relat Res. 1999; 360: 207-220.
6. Карпенко В.Ю. «Хирургическое лечение метастатического поражения длинных трубчатых костей как этап комбинированной терапии». Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. РОНЦ им. Н.Н.Блохина. Москва 2005 г.
7. Berruti A., Dogliotti L., Gorzegno G. et al. Differential Patterns of Bone Turnover in Relation to Bone Pain and Disease Extent in Bone in Cancer Patients with Skeletal Metastases. Clinical Chemistry. 1999; 45(8 Pt 1):1240-1247.
8. Iwamoto Y. Diagnosis and Treatment of Ewing's Sarcoma. Jpn J Clin Oncol. 2007; 37(2): 79-89.
9. Rougraff B.T., Simon M.A., Kneisl J.S., et al. Compared with Amputation for Osteosarcoma of the Distal End of the Femur. A long-term oncological, functional, and quality-of-life study. J Bone Joint Surg Am. 1994; 76 (5): 649-656.
10. Mittermayer F., Krepler P., Dominkus M., et al. Long-term followup of uncemented tumor endoprostheses for the lower extremity. Clin Orthop Relat Res. 2001; 388: 167-177.
11. Sluga M., Windhager R., Lang S., et al. Local and systemic control after ablative and limb sparing surgery in patients with osteosarcoma. Clin Orthop Relat Res. 1999; 358: 120-127.
12. Goshager G., Goetze C., Hardes J., et al. The influence of the alloy of megaprotheses on infection rate. J Arthroplasty. 2008; 23(6): 916-920.
13. Hardes J., Ahrens H., Gebert C., et al. Lack of toxicological sideeffects in silver-coated megaprotheses in humans. Biomaterials, 2007; 28(18): 2869-2875.
14. Hardes J., von Eiff C., Streitbuerger A., et al. Reduction of periprosthetic infection with silver-coated megaprotheses in patients with bone sarcoma. J Surg Oncol. 2010; 101(5): 389-395.
15. Балберкин А.В., Шавырин Д.А. Клиническое обоснование конструкции модульной эндосистемы коленного сустава, дистального отдела бедренной кости и проксимального отдела большеберцовой кости. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2011; № 4: 12-20.
16. Dieckmann R., Liem D., Goshager G., et al. Evaluation of a reconstruction reverse shoulder for tumour surgery and tribo-

- logical comparison with an anatomical shoulder arthroplasty. *Int Orthop (SICOT)*. 2013; 37(3): 451–456.
17. Gupta G.R., Yasko A.W., Lewis V.O., et al. Risk of local recurrence after deltoid-sparing resection for osteosarcoma of the proximal humerus. *Cancer*. 2009; 115(16): 3767–3773.
 18. Gosheger G., Harges J., Ahrens H., et al. Endoprosthetic replacement of the humerus combined with trapezius and latissimus dorsi transfer: a report of three patients. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2005 125 (1): 62–65.
 19. Flury M.P., Frey P., Goldhahn J., et al. Reverse shoulder arthroplasty as a salvage procedure for failed conventional shoulder replacement due to cuff failure—midterm results. *Int Orthop*. 2011; 35(1): 53–60.
 20. Boileau P., Watkinson D., Hatzidakis A.M., Hovorka I. Neer award 2005: the grammont reverse shoulder prosthesis: results in cuff tear arthritis, fracture sequelae, and revision arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg*. 2006; 15(5): 527–540.
- References:
1. Damron T.A. *Orthopedic Surgery Essentials: Oncology and Basic Science*. Philadelphia: Lippincott, Williams, and Wilkins; 2008.
 2. Gosheger G., Gebert C., Ahrens H. et al. Endoprosthetic Reconstruction in 250 Patients with Sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2006; 450:164–171.
 3. Nekachalov V.V. *Patologiya kostei i sustavov: Rukovodstvo*. // SPb.: Sotis, 2000 g.
 4. Aliev M.D., Teplyakov V., Sicheva L., Karpenko V. Modern orthopaedical treatment of metastatic lesion of long bones. 17th Annual Meeting of the EMSOS, Oslo, Norway, 9-11 June 2004.
 5. Asavamongkolkul A, Eckardt J.J., Eilber F.R., Dorey F.J., Ward W.G., Kelly C.M., et al. Endoprosthetic reconstruction for malignant upper extremity tumors. *Clin Orthop Relat Res*. 1999; 360: 207–220.
 6. Karpenko V.Yu. «Khirurgicheskoe lechenie metastaticheskogo porazheniya dlinnykh trubchatykh kostei kak etap kombinirovannoi terapii». Dissertatsiya na soiskanie uchenoi stepeni kandidata meditsinskikh nauk. RONTs im. N.N.Blokhina. Moskva 2005 g.
 7. Berruti A., Dogliotti L., Gorzegno G. et al. Differential Patterns of Bone Turnover in Relation to Bone Pain and Disease Extent in Bone in Cancer Patients with Skeletal Metastases. *Clinical Chemistry*. 1999; 45(8 Pt 1):1240–1247.
 8. Iwamoto Y. Diagnosis and Treatment of Ewing's Sarcoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2007; 37(2): 79–89.
 9. Rougraff B.T., Simon M.A., Kneisl J.S., et al. Compared with Amputation for Osteosarcoma of the Distal End of the Femur. A long-term oncological, functional, and quality-of-life study. *J Bone Joint Surg Am*. 1994; 76 (5): 649–656.
 10. Mittermayer F., Krepler P., Dominkus M., et al. Long-term followup of uncemented tumor endoprostheses for the lower extremity. *Clin Orthop Relat Res*. 2001; 388: 167–177.
 11. Sluga M., Windhager R., Lang S., et al. Local and systemic control after ablative and limb sparing surgery in patients with osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 1999; 358: 120–127.
 12. Gosheger G., Goetze C., Harges J., et al. The influence of the alloy of megaprotheses on infection rate. *J Arthroplasty*. 2008; 23(6): 916–920.
 13. Harges J., Ahrens H., Gebert C., et al. Lack of toxicological sideeffects in silver-coated megaprotheses in humans. *Biomaterials*, 2007; 28(18): 2869–2875.
 14. Harges J., von Eiff C., Streitbuerger A., et al. Reduction of periprosthetic infection with silver-coated megaprotheses in patients with bone sarcoma. *J Surg Oncol*. 2010; 101(5): 389–395.
 15. Balberkin A.V., Shavyrin D.A. *Klinicheskoe obosnovanie konstruktivnykh modul'noi endosistemy kolennogo sustava, distal'nogo otdela bedrennoi kosti i proksimal'nogo otdela bol'shebertsovoi kosti. Sarkomy kostei, myagkikh tkanei i opukholi kozhi*. 2011; № 4: 12–20.
 16. Dieckmann R., Liem D., Gosheger G., et al. Evaluation of a reconstruction reverse shoulder for tumour surgery and tribological comparison with an anatomical shoulder arthroplasty. *Int Orthop (SICOT)*. 2013; 37(3): 451–456.
 17. Gupta G.R., Yasko A.W., Lewis V.O., et al. Risk of local recurrence after deltoid-sparing resection for osteosarcoma of the proximal humerus. *Cancer*. 2009; 115(16): 3767–3773.
 18. Gosheger G., Harges J., Ahrens H., et al. Endoprosthetic replacement of the humerus combined with trapezius and latissimus dorsi transfer: a report of three patients. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2005 125 (1): 62–65.
 19. Flury M.P., Frey P., Goldhahn J., et al. Reverse shoulder arthroplasty as a salvage procedure for failed conventional shoulder replacement due to cuff failure—midterm results. *Int Orthop*. 2011; 35(1): 53–60.
 20. Boileau P., Watkinson D., Hatzidakis A.M., Hovorka I. Neer award 2005: the grammont reverse shoulder prosthesis: results in cuff tear arthritis, fracture sequelae, and revision arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg*. 2006; 15(5): 527–540.
 21. Canale T.S., Beaty J.H., *Campbell's Operative Orthopaedics* 12th Edition. Elsevier. 2012: 2004–2067.
 22. Enneking W.F., Dunham W., Gebhardt M.C., Malawar M., Pritchard D.J. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumours of the musculoskeletal system. *Clin. Orthop*. 1993; 286: 241–246.
 23. Machak G.N. «Sovremennye vozmozhnosti i perspektivy kombinirovannogo lecheniya osteosarkomy» avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoi stepeni doktora meditsinskikh nauk. RONTs im. N.N.Blokhina. Moskva 2007g.
 24. Wodajo F.M., Bickels J., Wittig J., Malawar M. Complex reconstruction in the management of extremity sarcomas. *Curr Opin Oncol*. 2003; 15(4): 304–312, 2003.
 25. Raiss P., Kinkel S., Sauter U., et al. Replacement of the proximal humerus with MUTARS tumor endoprostheses. *Eur J Surg Oncol*. 20010; 36(4): 371–377.

Информация об авторах:

1. Карпенко Вадим Юрьевич, к.м.н., старший научный сотрудник группы опухолей костей и мягких тканей, отдела хирургического лечения опухолей центральной нервной и костно-мышечной систем МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Державин Виталий Андреевич, к.м.н., научный сотрудник группы опухолей костей и мягких тканей, отдела хирургического лечения опухолей центральной нервной и костно-мышечной систем МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
3. Бухаров Артем Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник группы опухолей костей и мягких тканей, отдела хирургического лечения опухолей центральной нервной и костно-мышечной систем МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Information about authors:

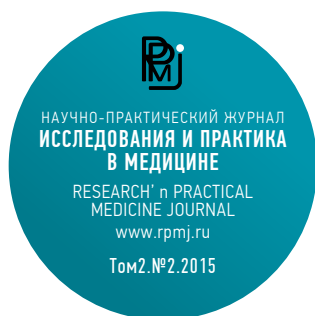
1. Karpenko Vadim - PhD, senior researcher of group of bone and soft tissue tumors, division of surgical treatment of tumors of the central nervous and musculoskeletal systems P. Hertsen MORI – branch of NMRRC
2. Derzhavin Vitaly - PhD, senior researcher of group of bone and soft tissue tumors, division of surgical treatment of tumors of the central nervous and musculoskeletal systems P. Hertsen MORI – branch of NMRRC
3. Buharov Artem - PhD, senior researcher of group of bone and soft tissue tumors, division of surgical treatment of tumors of the central nervous and musculoskeletal systems P. Hertsen MORI – branch of NMRRC

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Карпенко В.Ю., Державин В.А., Бухаров А.В. Эндопротезирование плечевого сустава при опухолевом поражении проксимального отдела плечевой кости. Исследования и практика в медицине. 2015; 2(2): 15-23. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-15-23

Karpenko V.Yu., Derzhavin V.A., Buharov A.V. Endoprosthetic replacement in patients with tumors of proximal humerus. Issled. prakt. Med. 2015; 2(2): 15-23. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-15-23

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.



ПОКАЗАТЕЛИ ФИЗИЧЕСКОГО И ПОЛОВОГО РАЗВИТИЕ МАЛЬЧИКОВ-ПОДРОСТКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Камалов К.Г., Абусуев С.А., Газимагомедов Г.А.

Дагестанская государственная медицинская академия (ДГМА).
367000, Российская Федерация, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, 1

Ключевые слова:

субклинический гипотиреоз, физическое и половое развитие, пубертат, макроорхидизм.

Keywords:

subclinical hypothyroidism, physical and sexual development, puberty, macroorchidism.

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-24-28

Резюме

Республика Дагестан относится к регионам со средним и тяжелым йододефицитом, что связано с развитием эндемического зоба и субклиническим гипотиреозом. Дети с зобом или без него с СГ, имели худшие показатели физического, психологического и полового развития, отмечалась тенденция к хронизации соматической патологии.

Цель исследования: изучить связь повышенного уровня ТТГ с показателями физического и полового здоровья мальчиков.

Материалы и методы. Всего было обследовано 297 подростков в возрасте 11–13 лет (76 чел) начало пубертата и 14–17-лет (221 чел) середина и завершение пубертата. Проводились антропометрические исследования роста, веса, рассчитывался индекс массы тела ИМТ, оценивалась степень полового развития: Р — лобковое оволосение, G-степень полового развития, объем яичек по Prader и размеры полового члена, индекс маскулинизации, уровень тиреотропного гормона (ТТГ)

Результаты показали, что физическое развитие мальчиков уже на ранних этапах нарушения функции щитовидной железы, имеет тенденцию к отставанию. Это в большей степени проявляется к середине и к завершения пубертата (юноши и подростки 14–17 лет, вторичные половые признаки у мальчиков 11–13 лет выраженнее у лиц с уровнем ТТГ 0,5–2,6 мЕд/л по сравнению со сверстниками с уровнем ТТГ от 4,2–10,0 мЕд/л. В подгруппе 14–17 летних юношей и подростков отмечается тенденция к феномену «макроорхидизма», начинающийся на этапе субклинического гипотиреоза.

INDICATORS OF PHYSICAL AND SEXUAL DEVELOPMENT OF ADOLESCENT BOYS, DEPENDING ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE THYROID GLAND

Kamalov K.G., Abusuyev S.A., Gazimagomedov G.A.

Daghestan State Medical Academy (DSMA)
1, Pl. Lenina, Makhachkala, Daghestan Republic, 367000, Russia

Abstract

Republic of Dagestan is a region with medium and severe iodine deficiency, which is associated with the development of endemic goiter and subclinical hypothyroidism. Children with goiter with or without it with SG had the worst indicators of physical, psychological and sexual development, tended to chronic somatic pathology.

Objective. To examine the connection between the elevated TSH level with indicators of physical and sexual health of boys.

Material and method. There were examined 297 adolescents aged 11–13 years (76 persons) in the beginning of puberty and 14–17 years (221 people) in



Для корреспонденции:

Камалов Камал Гаджиевич,
к. м. н., доцент кафедры эндокринологии ДГМА
Адрес: 367000, Российская Федерация,
Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, 1
E-mail: kamalovkam@mail.ru
Статья поступила 14.05.2015,
принята к печати 11.06.2015

For correspondence:

Kamalov Kamal Gadzhievich -
PhD, associated professor
of endocrinology department, DSMA
E-mail: kamalovkam@mail.ru
The article was received 14.05.2015,
accepted for publication 11.06.2015

the middle and the end of puberty. The anthropometric studies of height, weight were conducted, body mass index BMI was calculated, the degree of sexual development: R — pubic body hair, G-degree sexual development, testicular volume by Prader and the size of the penis, index of virilization, level tireotropoного hormone (TSH) were assessed.

Results showed that physical development of boys already in the early stages of dysfunction of the thyroid

gland tends to lag behind. This is more evident in the mid to completion of puberty (boys and adolescents 14–17 years of age), secondary sexual characteristics in boys 11–13 years more marked in those with a TSH level of 0.5 to 2.6 IU/l compared with peers with TSH levels from 4.2 to 10.0 IU/l. In the subgroup of 14–17 year old boys and teenagers, there is a tendency to the phenomenon of «macroorchidism» beginning at the stage of subclinical hypothyroidism.

Известно, что дефицит йода в окружающей среде отрицательно влияет на функциональное состояние щитовидной железы. Республика Дагестан (РД) относится к регионам со средним и тяжелым йододефицитом. В горных районах РД, эндемический зоб нередко сопровождается субклиническим гипотиреозом (СГ) [1]. СГ в настоящее время рассматривается лабораторный феномен, при котором определяется нормальный уровень св. Т4 в сочетании с умеренно повышенным уровнем ТТГ [2, 3]. Дети и подростки с СГ производят впечатление здоровых. Однако при проведении обширных популяционных исследований удается выявить различия в состоянии здоровья детей и подростков с увеличенными или нормальными размерами щитовидной железы. При этом обращает на себя внимание тот факт, что дети с зобом или без него с СГ, имели худшие показатели физического и полового развития, хуже обучались в школе, чаще и тяжелее болели другими заболеваниями, отмечалась тенденция к хронизации соматической патологии [4–7].

В связи с вышеизложенным перед нами была поставлена цель: изучить связь повышенного уровня ТТГ с показателями физического и полового здоровья мальчиков.

Материалы и методы

Всего было обследовано 297 подростков. Обследованные были разделены на 2 возрастные группы: 11–13 лет (76 человек) начало пубертата (НП) и 14–17-лет (221 человек) середина и завершение пубертата (ЗП). Проводились антропометрические исследования роста, веса, рассчитывался индекс массы тела ИМТ (индекс Кетле). Оценивалась степень полового развития в ранжировке по Tanner: учитывались 2 основных показателя начала пубертата: Р — лобковое оволосение, G-степень полового развития, включающий в себя объем яичек по Prader и размеры полового члена. Два других неосновных показателя оценивали вторичные половые признаки Ах- аксиллярное оволосение, F -степень оволосения на лице. С целью оптимизации оценки полового развития, мы опирались на условный параметр — индекс маскулинизации (ИМ) [8]. ИМ высчитывается по формуле: длина пениса +объем яичек (в мл)+ степень аксиллярного оволосения + степень оволосения лица +степень оволосения лобка/5. За норму были приняты показатели ИМ в зависимости от возраста: 11–12 лет ИМ < 2,7; 13 лет ИМ 2,7–4,1; 14 лет ИМ 4,2–5,6; 15 лет ИМ 5,7–6,9; 16 лет ИМ 7,0–8,0; 17 лет ИМ 8,1–9,0 [8]. Уровень тиреотронного гормона (ТТГ) определялся с помощью стандартных тест-наборов фирмы «Иммунотех» (Чехия) радиоимму-

нологическим способом, референсные показатели были от 0,17-до 4,05 Мед/л. Необходимо отметить, что показатели ТТГ для мальчиков пубертатного возраста близки к взрослым и составляют для 11–15 лет — ТТГ 0,5–4,4; для 16–20 лет — ТТГ — 0,5–3,9 [9].

Показатель ТТГ, достаточно тонко реагирующей на степень тиреоидной недостаточности, и находящейся в логарифмической зависимости от уровня св. Т4, был разделен на три большие подгруппы полученных результатов при обследовании. В дальнейшем производился осмотр подростков в зависимости от полученных результатов цифр ТТГ.

- I подгруппа: ТТГ от 0,5 до 2,6 мМЕд/л (5–50 перцентили)
- II подгруппа: ТТГ от 4,2 до 10,0 мМЕд/л (75 –90 перцентили). Без явных клинических проявлений гипотиреоза, но с признаками лабораторного субклинического гипотиреоза.
- III подгруппа ТТГ > 10 мМЕд/л (> 90 перцентили) признаки лабораторного и клинического гипотиреоза [5, 7, 10].

Для обработки полученного материала были использованы электронные таблицы MS EXCEL 2000 г. Для количественных признаков вычислены средние значения (М), стандартные отклонения средних (m), а также непараметрические характеристики: Ме — медианы 25 и 75 перцентилей. Достоверность различий между средними значениями в сравниваемых группах определяли по критериям Стьюдента. Предварительно проверяли распределение по показателям ассиметрии и эксцесса, а гипотеза о равенстве генеральных дисперсий, рассматривалась по критериям Фишера.

Результаты и их обсуждение

В возрастной группе начала пубертата (НП) (11–13 лет) обследовано 76 мальчиков. Сравнивались только 2 подгруппы показателей ТТГ: I и II подгруппы: I подгруппа ТТГ от 0,5 до 2,6 мЕД/л, II подгруппа от 4,2 до 10,0 мЕД/л. В I подгруппе обследовано было 45 человек, во II подгруппе — 31.

У юношей 14–17 лет (ЗП) уровень ТТГ также был разделен в зависимости от полученных показателей, но уже на 3 подгруппы, причем III подгруппу составили лица с клиническим и лабораторно-подтвержденным первичным гипотиреозом.

При сравнении показателей физического развития мальчиков обеих подгрупп, можно отметить, что они были близки между собой (таб. 1). Так, медиана роста

мальчиков I подгруппы составил 141,0 см, а медиана роста мальчиков II подгруппы 137,0 см ($P=0,9$). Индекс Кеттелла статистически не отличался в обеих группах 18,4 против 16,7 ($P=0,06$).

Интенсивность развития гениталий (G), включающий в себя такие показатели, как объем яичек и размеры полового члена равнялись в I подгруппе обследуемых мальчиков $Me=1,5$, а во II $Me=1,7$, разница статистически не достоверна ($p=0,6$). При сравнении показателей полового развития отмечено, что медиана длины пениса в I подгруппе составила 3,4 см, а во II — 3,8 см ($p=0,22$). Объем testis Me I подгруппы — 3,8 см, а во II $Me=3,4$. Медиана индекса маскулинизации была более выражена у мальчиков с уровнем ТТГ от 0,5 до 2,6 мМЕД/л — $Me=2,5$, а у мальчиков с уровнем ТТГ 4,2 до 10,0 мМЕД/л, $Me=2,0$. Данное различие объяснялось тем, что выраженность показателей вторичных половых признаков как Ах, F были больше в I подгруппе обследованных мальчиков по сравнению со II подгруппой. Так Me АХ в I подгруппе — 2,0, и во II — 0,5, Me F в I подгруппе — 2,0, а во II 1,0; Me F в I — 2,0, во II $Me=0,5$.

Как видно из таблицы 2, медиана роста юношей периода середины и завершения пубертата (14–17 лет) было больше в I подгруппе обследуемых с интервалом

ТТГ от 0,5 до 2,6 мМЕД/л, и эта разница была статистически достоверной 152,0 см против 147,5 см ($P<0,03$) при сравнении со II подгруппой обследуемых с уровнем ТТГ от 4,2 до 10,0 мМЕД/л (то, есть с субклиническим гипотиреозом). Отмечены были также достоверные различия при сравнении I подгруппы с III подгруппой (то есть клиническим гипотиреозом), где уровень ТТГ превышал 10,0 мМЕД/л: 152,0 см против 143,0 см ($P<0,05$). А разница между медианой роста между II и III подгруппами статистически достоверной разницы не обнаружила ($P=0,7$).

Медиана ИМТ между I и III подгруппами юношей статистически достоверно отличалась 18,6 против 20,4 ($P<0,05$), также показатели между II подгруппой 17,8 против 20,4 ($p<0,04$).

При оценке таких ключевых показателей пубертата как G (степень или интенсивность полового развития) и P (степень оволосения на лобке) необходимо отметить, что достоверно значимым различий во всех III подгруппах не отмечается ($p=0,5$; $p=0,82$; $p=0,41$). Что касается показателя G, то были выявлены статистически различия при сравнении I и III подгруппы ($P<0,05$). Поскольку объем яичек Me 15,1 мл и длина полового члена в III подгруппе были достоверно больше, в первую очередь это касалось при оценке объема яичек. Несмотря на тот

Таблица 1

Показатели физического и полового развития юношей 14-17 лет, в зависимости от уровня тиреотропного гормона.

Подгруппы	Перцентили	Рост, см	Индекс массы тела, кг/м ²	Длина пениса, см	Объем яичек, мл	P	G	Ax	F	Индекс маскулинизации
I	10-90%	137,0-168,0 ($Me=152,0$)	15,8-16,6 ($Me=18,6$)	3,0-7,0 $Me=4,9$	3,6-11,1 $Me=7,3$	1,0-3,0 $Me=2,9$	2,0-3,0 $Me=2,6$	1,0-3,0 $Me=2,5$	1,0-3,0 $Me=2,0$	2,5-5,0 $Me=4,2$
II	10-90%	136,0-162,0 ($Me=147,5$)	15,9-21,9 ($Me=17,8$)	3,3-6,6 $Me=4,2$	3,3-6,6 $Me=6,9$	1,0-3,0 $Me=3,0$	2,0-3,0 $Me=2,7$	1,0-3,0 $Me=2,6$	0-2,8 $Me=2,0$	1,5-4,1 $Me=4,0$
P III	10-90%	135,0-164,6 ($Me=143,0$)	15,6-24,3 ($Me=20,4$)	5,8-6,0	7,5-15,8	2,0-2,8 $Me=2,8$	2,1-3,8 $Me=3,1$	2,0-3,0 $Me=2,5$	2,0-2,0 $Me=2,0$	3,8-5,1 $Me=4,4$
P I-II	<0,03	<0,03	=0,2	=0,3	=0,95	=0,5	=0,4	=0,24	=0,6	=0,8
P I-III	<0,05	<0,05	<0,05	=0,7	<0,05	=0,82	<0,05	=0,05	=0,14	<0,05
P II-III	0,7	0,7	<0,04	=0,9	<0,03	=0,41	=0,06	=0,5	=0,4	=0,06

Таблица 1

Показатели физического и полового развития мальчиков 11-13 лет в зависимости от уровня тиреотропного гормона.

Подгруппы	Перцентили	Рост, см	Индекс массы тела, кг/м ²	Длина пениса, см	Объем яичек, мл	P	G	Ax	F	Индекс маскулинизации
I	10-90%	126,0-151,0 ($Me=141,0$)	15,6-22,6 ($Me=18,4$)	2,4-4,0 $Me=3,4$	2,4-6,5 $Me=3,8$	1,0-2,0 $Me=2,0$	1,0-2,0 $Me=1,5$	0-2,0 $Me=2,0$	0,2,0 $Me=2,0$	1,8-2,3 $Me=2,5$
II	10-90%	118,0-148,0 ($Me=137,0$)	15,7-24,2 ($Me=16,7$)	2,7-5,0 $Me=3,8$	2,2-8,5 $Me=3,4$	1,0-2,0 $Me=1,0$	1,0-2,1 $Me=1,4$	0-2,0 $Me=0,5$	0-2,0 $Me=0,5$	1,5-4,1 $Me=2,0$
P I-II	-	=0,9	=0,06	<0,02	<0,02	=0,3	=-0,06	0,87	$P<0,01$	=0,06

факт, что длина полового члена во всех трех группах статистически между собой не отличались, все же отмечено, что длина penis в III подгруппе была больше — Me 5,8 см, чем I и II — 4,9 см и 4,2 см. соответственно.

Показатель (Ах) аксиллярное оволосение во всех трех группах не отличался ($p=0,24$; $p=0,15$; $p=0,5$), также как и показатель F ($p=0,6$; $p=0,14$; $p=0,11$).

При сравнительном анализе индекса маскулинизации (ИМ) отмечено, что он выраженнее в III подгруппе обследуемых Me=4,4 при сравнении I–III подгрупп ($P<0,05$).

Данный факт, возможно, объяснить тем, что у части больных в III подгруппе (14–17 лет) с клиническим гипотиреозом у (1/3), отмечен феномен «макроорхидизма» — вариант ускоренного полового развития.

Таким образом, резюмируя, можно сказать, что параметры в 2 группах физического развития мальчиков 11–13 лет (НП) были сравнимы и мало отличались между собой. В то же время степень развития гениталий — G имели тенденцию к большей G I подгруппе обследуемых. ИМ был выраженнее с подгруппами обследуемых с референсными значениями ТТГ от 0,5 до 2,6 мЕд/л.

У юношей 14–17 лет физическое развитие было лучшим у юношей с уровнем ТТГ в диапазоне 0,5–2,6 мЕд/л по сравнению со сверстниками, у которых уровень ТТГ был от 4,2–10,0 мЕд и $> 10,0$ мЕд/л. Этот факт, по-видимому, указывает на то, что щитовидная железа и ее адекватная физиологическая функция, играет одну из ключевых ролей в физическом и половом развитии подростков в периоде пубертата. [7, 11]. Возможно прямое воздействие тиреоидных гормонов на функциональное состояние соматотрофов передней доли гипофиза [2, 12]. У юношей 14–17 лет была также отмечена тенденция к увеличению объема яичек параллельно с увеличением концентрации в крови уровня ТТГ. Этот феномен возможно может объясняться повышенной чувствительностью тестикулярных структур к гонадотро-

пинам, а также повышенной секрецией тиреотропин-рилизинга гормона, который повышается при первичном гипотиреозе. Так, еще в 1960 г. Van-Wyk и Grambach M описали первичный гипотиреоз, сочетающийся с ускоренным половым развитием у девочек и связали этот феномен с гиперпролактинемией, которая в свою очередь индуцирует ускоренное созревание рецепторов в клетках яичников (у мальчиков возможно клеток Лейдига) феномен «overlap» [13, 14].

Некоторые авторы полагают, что увеличение объема яичек или феномен «макроорхидизма» при первичном гипотиреозе, может быть связан не столько с увеличением чувствительности или количества рецепторов в клетках Лейдига, а сколько с существенным удлинением семявыносящих протоков, а также их повышенной афинностью к стимулирующему воздействию ФСГ [15–17].

Выводы:

1. Показатели физического развития мальчиков уже на ранних этапах нарушения функции щитовидной железы, имеет тенденцию к отставанию. Это в большей степени проявляется ко времени середины и особенно завершения пубертата в возрастной подгруппе юношей и подростков 14–17 лет.
2. Вторичные половые признаки в возрастной подгруппе мальчиков 11–13 лет выраженнее у лиц с уровнем ТТГ 0,5–2,6 мЕд/л по сравнению с их сверстниками с уровнем ТТГ от 4,2–10,0 мЕд/л. Каких либо существенных различий в физическом развитии в зависимости от уровня ТТГ в этой возрастной группе не выявлено.
3. В подгруппе 14–17 летних юношей и подростков отмечается тенденция к феномену «макроорхидизма», который начинает реализовываться уже на этапе субклинического гипотиреоза.

Список литературы:

1. Абусуев С.А., Асельдерова З.А., Эседова Т.С. и др. Дефицит йода и эндемический зоб в Дагестане. Тез. докл. Всерос. тиреоид. конгресса. М., 2002.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология. Руководство. М.: Медицина, 2007.
3. Подзолков А.В., Фадеев В.В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высококонормальный уровень ТТГ. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2009; 5(2): 7.
4. Касаткина Э.П. Йоддефицитные заболевания у детей и подростков. (пленарная лекция). Проблемы эндокринологии. 1997; 43(3): 3-7.
5. Aghini- Lombardi F., Antonangeli L., Martino F., et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine deficient community: Percopagano survey. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84: 561-566.
6. Demartini A.A., Kulak C.A., Borba V.C., et al. Bone mineral density of children and adolescents with congenital hypothyroidism. Arg. Bras. Endocrinol. Metabol. 2007; 51: 1084-1092.
7. Weber G., Vigone C., Stroppa; Chiumello G. Thyroid function and puberty. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2003; 16 (suppl.): 253-257.
8. Плехова Е.И. Задержка полового развития мальчиков. / под ред. Е.И. Плехова. М.: Знание, 2000.
9. Lifshitz F. (Ed.) Pediatric Endocrinology. 5th ed. Vol.2. Informa Healthcare USA, Inc., 2007
10. Шилин Д.Е. Актуальные вопросы лабораторной диагностики заболеваний щитовидной железы (современные рекомендации международных организаций). Лаборатория. 2002; 3: 23-26.
11. Кубасов Р.В., Дёмин Д.Б., Тарисова Е.В., Ткачев А.В. Становление системы гипотиз - щитовидная железа - гонады в пубертатном периоде у мальчиков Архангельска. Росс. физиол. журнал. 2005; 91(4): 400-407.
12. Хусаинова Л.Р., Свиридов А.Н., Курмачева Н.А. Особенности полового развития мальчиков в районе тяжелого йодного дефицита. // I-й Всерос. науч.- практ. конф. «Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы» - М.,-2001.
13. Panidis D.K., Russo D.H., Macro-orchidism in juvenile hypothyroidism. Arch. Androl.-1999.-Vol. 42.-P. 85-87.
14. Van Wyk J.J., Grambach M.M. Syndrome of precocious menstruation galactorrhea in juvenile hypothyroidism an example of hormonal overlap in pituitary feedback. J. Pediatr. 1960; 57(3): 416-435.
15. Bruder J.M., Samuels M.U., Bremner W.J., et al. Hypothyroidism-induced macroorchidism : use gonadotropin-releasing hormone agonist to understand its mechanism and augment adult stature. J.Clin Endocr. Metab. 1995; 80: 11-16.
16. Martinez-Garcia, Regadera G.J., Cobo N.P. et al Macro - orchidism: new pathogenetic and histopathologic aspects. Arch. Esp. Urol. 1994; 47(1): 59-65.
17. Setian N.S. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. J. Pediatr (Rio J.). 2007; 83(5) (suppl 1): 209-216.

References:

1. Abusuev S.A., Asel'derova Z.A., Esedova T.S. i dr. Defitsit ioda i endemicheskii zob v Dagestane. Tez. dokl. Vseros. tireoid. kongressa.M., 2002. (Russian)
2. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Fundamental'naya i klinicheskaya tireodologiya. Rukovodstvo.- M.: Meditsina, 2007. (Russian)
3. Podzolkov A.V., Fadeyev V.V. Hypothyroidism, Subclinical Hypothyroidism, High-normal TSH-level. «Clinical and experimental thyroidology» journal. 2009; 5(2); 7. (Russian)
4. Kasatkina E.P. Ioddefitsitnye zabolevaniya u detei i podrostkov. (plenarnaya lektsiya). Problemy endokrinol. 1997; 43(3): 3-7. (Russian)
5. Aghini- Lombardi F., Antonangeli L., Martino F., et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine -deficient community: Percopagano survey. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84: 561-566.
6. Demartini A.A., Kulak C.A., Borba V.C., et al. Bone mineral density of children and adolescents with congenital hypothyroidism. Arg. Bras. Endocrinol. Metalol. 2007; 51: 1084-1092.
7. Weber G., Vigone C., Stroppa; Chiumello G. Thyroid function and puberty. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2003; 16 (suppl): 253-257.
8. Plekhova E.I. Zaderzhka polovogo razvitiya mal'chikov. / pod red. E.I. Plekhova.-M.: Znanie, 2000. (Russian)
9. Lifshiz F. (Ed.) Pediatric Endocrinology. 5th ed. Vol.2. Informa Healthcare USA, Inc., 2007.
10. Shilin D.E. Aktual'nye voprosy laboratornoi diagnostiki zabolevanii shchitovidnoi zhelezy (sovremennye rekomendatsii mezhdunarodnykh organizatsii). Laboratoriya. 2002; 3: 23-26. (Russian)
11. Kubasov R.V., Demin D.B., Tarisova E.V., Tkachev A.V. Stanovlenie sistemy gipofiz - shchitovidnaya zheleza - gonady v pubertatnom periode u mal'chikov Arkhangel'ska. Ross. fiziolog. zhurnal. 2005; 91(4): 400-407. (Russian)
12. Khusainova L.R., Svinarev A.N., Kurmacheva N.A. Osobennosti polovogo razvitiya mal'chikov v raione tyazhelogo iodnogo defitsita. // I-i Vseros. nauch.- prakt. konf. «Aktual'nye problemy zabolevanii shchitovidnoi zhelezy» - M.,-2001. (Russian)
13. Panidis D.K., Russo D.N., Macro-orchidism in juvenile hypothyroidism. Arch. Androl.-1999.-Vol. 42.-P. 85-87.
14. Van Wyk J.J., Grambach M.M. Syndrome of precocious menstruation galactorrhea in juvenile hypothyroidism an example of hormonal overlap in pituitary feedback. J. Pediatr. 1960; 57(3): 416-435.
15. Bruder J.M., Samuels M.U., Bremner W.J., et al. Hypothyroidism-induced macroorchidism : use gonadotropin-releasing hormone agonist to understand its mechanism and augment adult stature. J.Clin Endocr. Metab. 1995; 80: 11-16.
16. Martinez-Garcia, Regadera G.J., Cobo N.P. et al Macro - orchidism: new pathogenetic and hystopathologic aspects. Arch. Esp. Urol. 1994; 47(1): 59-65.
17. Setian N.S. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. J. Pediatr (Rio J.). 2007; 83(5) (suppl 1): 209-216.

Информация об авторах:

1. Камалов Камал Гаджиевич, к. м. н., доцент кафедры эндокринологии ДГМА
2. Абусуев Сагадулла Абдуллатипович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ДГМА, Заслуженный врач РФ и РД, Заслуженный деятель науки, Лауреат Госпремии РД по науке, Вице – президент российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) и Президент Дагестанского регионального отделения РАЭ, главный эндокринолог МЗ РД, I проректор ДГМА
3. Газимагомедов Гасан Алиевич – д.м.н., профессор кафедры урологии ДГМА, действительный член лазерной академии наук РФ.

Information about authors:

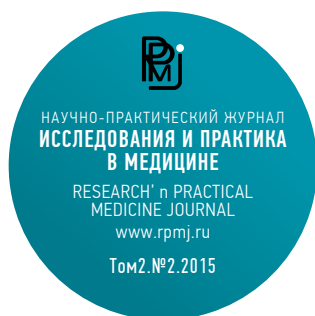
1. Kamalov Kamal Gadzhievich - PhD, associated professor of endocrinology department, DSMA
2. Abusuev Sagadulla Abdullatipovich - MD, professor, head of endocrinology department, DSMA, Honoured doctor of the Russian Federation and the Republic of Dagestan, Honored worker of science, Laureate of state prize of the Republic of Dagestan on science, Vice – President of the Russian Association of endocrinologists (RAE) and the President of the Dagestan regional branch of the RAE, chief endocrinologist MOH RD, first Vice-rector, DSMA, head of the Department since its founding
3. Gazimagomedov Gasan Alievich –MD, professor of urology department, DSMA, valid member of laser Academy of Science, Russian Federation

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Камалов К.Г., Абусуев С.А., Газимагомедов Г.А. Показатели физического и полового развития мальчиков-подростков в зависимости от функционального состояния щитовидной железы. Исследования и практика в медицине. 2015; 2(2): 24-28. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-24-28

Kamalov K.G., Abusuev S.A., Gazimagomedov G.A. Indicators of physical and sexual development of adolescent boys, depending on the functional state of the thyroid gland. Issled. prakt. med. 2015; 2(2): 24-28. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-24-28

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.



СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПОСЛЕ ПЕРВОГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

Болотина Л.В., Королева Л.А.

МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, дом 3

Ключевые слова:

платинорефрактерный
уротелиальный рак,
винфлунин

Keywords:

platinum-refractory
urothelial cancer,
vinflunine

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-29-34

Резюме

Количество цитостатиков, эффективных при раке уротелия, крайне мало. Базисным препаратом для режимов 1 линии остается цисплатин, применение которого, однако, может ограничиваться значимыми токсическими реакциями, которые развиваются у большого числа больных. В случае невозможности применения платиновых производных лечение может ограничиваться применением гемцитабина в режиме монотерапии. Значительно сложнее решать вопрос в отношении больных, прогрессирующих после 1 линии лечения. Эффективность ифосфамида, таксанов, топотекана, эпитилона В, пеметрекседа, наб-паклитаксела, пралатрексата, таргетных препаратов или их сочетаний не оправдали возлагаемых ожиданий. Винфлунин (Жавлор) — инновационный химиотерапевтический препарат оказался эффективен для терапии платинорефрактерного уротелиального рака, в том числе в исследовании 3 фазы. Мы имеем собственный положительный опыт применения Жавлора у пациента старшей возрастной группы, представленный в статье.

MODERN APPROACHES TO DRUG THERAPY OF BLADDER CANCER AFTER FIRST PROGRESSION

Bolotina L. V., Koroleva L.A.

P. Hertsen MORI
2-y Botkinskiy proezd, 3, Moskva, 125284, Russia

Abstract

The number of drugs that is effective in urothelial cancer is very little. Cisplatin remains the basic drug for first line, but its use may be limited because of significant toxic reactions, that develop in a great number of patients. In case of impossibility of use of platinum derivatives treatment may be limited to the use of gemcitabine as monotherapy. It is much more difficult to resolve the issue regarding patients progressing after 1st line treatment. The effectiveness of ifosfamide, taxanes, topotecan, epitilone B, pemetrexed, nab-paclitaxel, pralatrexate, targeted drugs or their combinations had not lived up to expectations.

Vinflunine (Javlor) is the innovative chemotherapeutic drug that is effective for the treatment of platinum-refractory urothelial cancer, including a phase-3 trial. We have our own positive experience with Javlor in older age group of patients, that is presented in the article.

По данным зарубежной статистики выживаемость больных раком мочевого пузыря с восьмидесятих годов прошлого века находится на устойчивом плато. Количество цитостатиков, эффективных при раке уротелия, крайне мало. Попытки поиска новых активных противоопухолевых препаратов осложняются гетерогенностью опухоли и отсутствием определенных активирующих мутаций. Базисным препаратом для режимов 1 линии остается цисплатин, применение которого, однако, может ограничиваться значи-



Для корреспонденции:

Болотина Лариса Владимировна,
д.м.н., заведующая отделением химиотерапии
МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ»
Минздрава России
Адрес: 125284, Российская Федерация,
г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, дом 3
E-mail: mnioi@mail.ru
Статья поступила 06.05.2015,
принята к печати 11.06.2015

For correspondence:

Bolotina Larisa Vladimirovna -
PhD, MD, head of the chemotherapy
Department of P. Hertsen MORI
2-y Botkinskiy proezd, 3, Moskva,
125284, Russia
E-mail: mnioi@mail.ru
The article was received 06.05.2015,
accepted for publication 11.06.2015

мыми токсическими реакциями, которые развиваются у большого числа больных. Таким образом, выбор терапии 1 линии основывается в первую очередь на характеристиках пациента, который может «подходить» или «не подходить» для наиболее эффективного, но и более токсичного варианта химиотерапии (ХТ). В случае невозможности применения платиновых производных, лечение может ограничиваться применением гемцитабина в режиме монотерапии. Значительно сложнее решать вопрос в отношении больных, прогрессирующих после 1-й линии лечения. Долгие годы для них существовал недостаток терапевтических опций после прогрессии заболевания и большинству предлагалась лишь симптоматическая или поддерживающая терапия.

С целью определения препарата, эффективного после химиотерапии 1-й линии, проводилось достаточно большое число исследований 2 фазы, однако по их результатам ни один из препаратов не был отобран для дальнейших исследований 3 фазы. Так, предпринимались попытки использования ифосфамида, таксанов, топотекана, эпитилона В, пеметрекседа, паб-паклитаксела, пралатрексата, которые не оправдали возлагаемых ожиданий. Несмотря на то, что при использовании некоторых цитостатиков непосредственный эффект составил около 30%, медиана времени до прогрессирования (ВДП) не превысила 6 месяцев [1–4]. Так, например, назначение гемцитабина в трех небольших исследованиях сопровождалось общим ответом (полная ремиссия + частичная ремиссия, PR+ЧР) равным 11%-39% с медианой общей продолжительности жизни от 5 до 13 месяцев. Однако большинство больных в настоящее время получают гемцитабин в 1-й линии лечения. Общий ответ от еженедельного применения паклитаксела также в небольших исследованиях колебался от 7% до 9% с медианой общей выживаемости (ОВ), несколько превысившей полгода (7 месяцев) [5]. Похожие результаты были представлены Cerveny-Grau на конгрессе ASCO в 2012 для пеметрекседа [6]. Так, время до прогрессирования заболевания при назначении препарата во 2 линии терапии составило 4,2 месяца, а медиана общей продолжительности жизни вновь оказалась 7 месяцев.

Исследования по комбинированной ХТ также не дали четкого понимания выигрыша от той или иной лечебной комбинации, а исследования 3-ей фазы не подтвердили даже самые оптимистичные результаты, полученные во 2-й фазе. Так, комбинация паклитаксела и гемцитабина продемонстрировала непосредственную эффективность около 40%, однако медиана времени до прогрессирования не превысила 4 месяцев, а медиана общей продолжительности жизни 8 месяцев [7]. Более того, не было проведено рандомизированных исследований III фазы, которые бы подтвердили эффективность этой комбинации во 2 линии.

Также предпринимались попытки повторного использования платиносодержащих режимов во 2 линии лечения. В 2012 году Edeline с соавторами были опубликованы результаты исследования II фазы, оценившего возможность применения режима MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубин и цисплатин) у больных, получавших ранее комбинацию цисплатина и гемцита-

бина (GC) [8]. На первый взгляд были получены очень оптимистичные результаты: общий ответ составил 61%, время до прогрессирования болезни практически полгода (5,8 месяцев), а медиана общей продолжительности жизни превысила год и составила 14,2 месяца. Однако все эти результаты относились к общей популяции больных, включенных в исследование. При оценке результатов в подгруппах картина претерпела существенные изменения. Так, среди больных, которым режим GC применялся как адъювантная терапия после радикального хирургического вмешательства, общий ответ в рамках данного исследования составил 81% с медианой времени до прогрессирования 9,6 месяцев и 16,5 месяцев для ОВ. Но, по сути, у этой подгруппы больных режим MVAC мог рассматриваться как 1-ая линия лечения метастатического процесса. Более важными представляются результаты, полученные у больных с метастатической болезнью. Они оказались ожидаемо скромнее. В частности, на лечение ответили лишь 45% больных с медианой времени до прогрессирования 4,4 месяца и медианой продолжительности жизни менее полугодом — 5,7 месяцев. Помимо этого исследуемый режим сопровождался существенной токсичностью: 3–4 степень отмечена на 69% курсов, кроме того, зарегистрированы 4 случая летального исхода на фоне сепсиса, несмотря на применение колониестимулирующего фактора (КСФ) с 14-го дня лечения. В настоящее время принято считать возможным возвращение к режиму первой линии терапии, если время после ее завершения превысило 6–12 месяцев, у больного сохранена нормальная функция внутренних органов и пациент находится в хорошем общем состоянии.

Эффективность применения таргетных препаратов или их сочетания с цитостатиками в качестве 2 линии терапии вновь не позволили получить обнадеживающих результатов. Так, эффективность пазопаниба по данным разных авторов колебалась от 0% до 17% с медианой времени до прогрессирования от 1,4 до 3,3 месяцев. Воласертиб оказался эффективен у 14% больных с медианой времени до прогрессирования 1,4 месяца. Также малоэффективен оказался и эверолимус: непосредственный эффект был зарегистрирован лишь у 5% больных, а медиана ВДП составила 3,3 месяца. Попытка блокады неоангиогенеза путем применения афлиберцепта тоже была неудачной — общий ответ удалось получить у 4,5% больных, а медиана ВДП была менее 3 месяцев (2,8 месяца). Комбинация таргетных препаратов с цитостатиками оказалась малоэффективна — медиана ВДП составила 2,6 месяца с медианой общей продолжительности жизни лишь полгода [9]. Вот почему результаты терапии винфлунином пациентов прогрессирующим уротелиальным раком так привлекли внимание онкологов.

Винфлунин (Жавлор) — инновационный химиотерапевтический препарат для терапии платинорефрактерного уротелиального рака. Винфлунин является митотическим ядом, ингибирующим полимеризацию тубулина. За счет структурных изменений в катарантиновой части молекулы он отличается по эффективности от других винкаалкалоидов. Препарат оказывает два взаимодополняющих действия — цитотоксическое и ан-

тиангиогенное. Важным является его обратимое взаимодействие с микротрубочками, за счет чего винфлуниин обладает меньшей нейротоксичностью.

Оценивая клиническую эффективность винфлунина необходимо обратиться к двум открытым несравнительным клиническим исследованиям 2-й фазы, объединившим 200 больных, которым в качестве 2-й линии терапии назначалась монотерапия винфлунином [10, 11]. В рамках этих исследований была изучена непосредственная эффективность препарата (ОЭ), время до прогрессирования заболевания и общая продолжительность жизни больных. Необходимо отметить, что эти исследования включали в том числе достаточно тяжелую группу больных со сниженным клиренсом креатинина (40%), наличием висцеральных метастазов (50%) и коротким безрецидивным периодом после 1 линии терапии (менее полугода — до 70%). Доза винфлунина составляла 280–320 мг/м², который вводился 1 раз в 3 недели. Полученные в обоих исследованиях результаты оказались многообещающими и воспроизводимыми. Так, ОЭ составила 15%–17%, контроля над болезнью удалось достичь у 60%–65% больных с медианой продолжительности жизни 7–8 месяцев. Для подтверждения полученных результатов было проведено исследование 3-ей фазы, в котором изучалась эффективность винфлунина в сравнении с наилучшей поддерживающей терапией (best supportive care, BSC) у больных, прогрессирующих после платиносодержащей ХТ [12]. Дизайн исследования очень прост. Триста семьдесят больных (из 83 онкологических центров) местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком, у которых наблюдалась прогрессия заболевания после 1-й линии лечения на основе платиновых режимов химиотерапии, делились в соотношении 2:1 в группы терапии винфлунином (n=253) в сочетании с BSC или в группу, получавшую лишь наилучшую поддерживающую терапию (n=117). Винфлуниин назначался в дозе 320 мг/м² или 280 мг/м² 1 раз в 3 недели, лечение продолжалось до прогрессии заболевания. Основной целью исследования была оценка общей продолжительности жизни (ОВ). Исследование считалось успешным при разнице в ОВ между группами 2 и более месяцев. Кроме того, в работе предполагалось выявление возможных прогностических факторов (уровень щелочной фосфатазы (ЩФ), гемоглобин, наличие висцеральных метастазов, общее состояние больного, поражение лимфоузлов, проведение ранее лучевой терапии). Подавляющее число больных, включенных в исследование, были в хорошем общем состоянии, но 75% пациентов имели висцеральные метастазы, а у 40% из них было поражено более 3 органов. Первичный анализ был проведен через 1,8 года наблюдения. По результатам проведенного анализа исследование оказалось успешным, основная цель была достигнута. Так, разница в медиане общей продолжительности жизни превысила 2 месяца между группами (6,9 мес. vs 4,3 мес., p=0,040), а снижение риска смерти от болезни снизилось на 23%.

Среди факторов, влияющих на ОВ, были выявлены такие как: уровень щелочной фосфатазы (ЩФ), гемоглобин, наличие висцеральных метастазов, общее состояние больного и, конечно, проведение терапии

винфлунином (p=0,036). При проведении обновленного анализа было отмечено сохранение выигрыша в пользу применения винфлунина при наблюдении за больными более 3 лет. Так, к 30 месяцам наблюдения в группе терапии винфлунином оставались живы 14 больных в сравнении с 4 пациентами группы BSC, а 40 месяцев пережили 6 больных лечебной группы и никто из группы сравнения [13]. В проведенном исследовании были поставлены дополнительные (вторичные) цели по оценке непосредственной эффективности терапии (ОЭ), а также времени до прогрессирования заболевания (ВДП). По всем изученным показателям был отмечен выигрыш в пользу применения винфлунина. В частности, ОЭ оказалась 8,6% vs 0% (p=0,0063), медиана ВДП 3,0 мес. vs 1,5 мес. (p=0,0012). Важным также является то, что контроля над болезнью (ОЭ + стабилизация) удалось достичь у 41,4% больных лечебной группы в сравнении с 24,8% пациентов группы сравнения (p=0,0024). Из токсических реакций 3–4 степени наиболее значимой оказалась нейтропения, которая развивалась на половине курсов винфлунина, однако, фебрильная нейтропения была зарегистрирована лишь на 6%. Из негематологических проявлений наблюдались астения (19,3%), запоры (16,1%) и тошнота (2,4%), которые контролировались применением стандартных мер профилактики. Специфическими при использовании винфлунина оказались миалгии (3,2%) и сенсорная нейропатия (1,2%), которые не регистрировались в группе сравнения. Таким образом, можно констатировать, что токсические реакции на фоне терапии винфлунином являются предсказуемыми, имеют приемлемый профиль, легко управляются. Токсичность не является кумулятивной.

К началу 2013 года винфлуниин зарегистрирован в большом числе стран Европы, Латинской Америки и России в качестве монотерапии пациентов распространенным или метастатическим уротелиальным раком при прогрессировании после платиносодержащих режимов.

Винфлуниин назначается в 3-недельном режиме в рекомендуемой дозе 320 мг/м² в виде 20-минутной инфузии. Обязательным является исследование показателей кроветворения перед назначением каждой дозы препарата. Необходимо особо подчеркнуть, что данная доза является стандартной для пациентов в хорошем общем состоянии (performance status, PS 0) и без предшествующей лучевой терапии на область таза. Дозировка должна быть снижена до 280 мг/м² в случае предшествующей радиотерапии, а также для больных с PS 1. Если после 1 цикла лечения в указанных дозировках не было зарегистрировано гематологических или другого рода токсических реакций 3–4 степени, дальнейшее лечение должно быть продолжено в дозе 320 мг/м².

Существуют особые группы пациентов, которым уже на старте лечения необходимо проводить коррекцию дозы препарата. Так, у больных в возрасте 75–79 лет введение винфлунина должно проводиться в дозе 280 мг/м² даже в случае отсутствия в анамнезе облучения таза и при хорошем общем состоянии. Для пациентов же старше 80 лет доза винфлунина должна быть снижена до 250 мг/м² на курс. Помимо возраста для определения необходимой дозы препарата учитывается наличие

у больного почечной и печеночной недостаточности. При умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина 40–60 мл/мин) используется доза 280 мг/м², а при наличии тяжелой степени (клиренс креатинина 20–40 мл/мин) доза редуцируется до 250 мг/м². Редукция дозы требуется и у больных с печеночной недостаточностью. Для пациентов с признаками печеночной недостаточности легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью) начальная доза составляет 250 мг/м² со снижением для больных с печеночной недостаточностью умеренной степени (класс В по шкале Чайлд-Пью) до 200 мг/м².

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что винфлунин продемонстрировал похожую, клинически значимую эффективность в качестве терапии 2 линии уротелиального рака в исследованиях II и III фазы. Препарат имеет предсказуемый, приемлемый и управляемый профиль токсичности. Из токсических реакций наиболее значимыми являются нейтропения, астения и запоры, которые корректируются использованием стандартных средств профилактики. Важным результатом исследования III фазы является демонстрация положительного лечебного выигрыша в отношении общей выживаемости у больных, которым был назначен винфлунин в сравнении с пациентами, получавшими лишь поддерживающую терапию, который сохранялся при наблюдении за больными более 3-х лет. В рамках этого исследования удалось определить факторы риска прогрессирования у пациентов, предлеченных платиносодержащими режимами ХТ.

Таким образом, на сегодняшний день Жавлор может быть признан новым стандартом лечения местно-распространенного или метастатического уротелиального рака при прогрессии после платиносодержащих режимов химиотерапии.

В качестве примера эффективного использования винфлунина приводим следующее клиническое наблюдение: больной С., 81 год. В 2011 году по поводу рака

мочевого пузыря I стадии перенес ТУР. Гистологическое заключение — переходно-клеточный рак, G2. Через 2 года, в марте 2013 года диагностировано прогрессирование заболевания в виде массивного рецидива в мочевом пузыре с вовлечением правого мочеточника, шейки мочевого пузыря, выходом в паравезикальную клетчатку. Гистологическое заключение — переходно-клеточный рак G3. Обратился в отделение химиотерапии МНИОИ им. П. А. Герцена, где с апреля по сентябрь 2013 года проведено 6 курсов ПХТ 1-й линии гемцитабином и цисплатином с достижением частичной регрессии опухоли. В течение полугода пациент находился под динамическим наблюдением. В марте 2014 года зафиксировано прогрессирование заболевания, возобновление гематурии. С апреля 2014 года начато лечение винфлунином в дозе 280 мг/м² (курсовая доза 550 мг) (рис. 1). Уже после 1 курса терапии отмечено прекращение макрогематурии, нормализация показателей мочевины и креатинина. При контрольном обследовании после 2 курсов зарегистрирована положительная динамика в виде регрессии опухолевых очагов на 50,3% (ЧР). После дополнительных 2 курсов лечения отмечено дальнейшее сокращение опухоли на 20%. Таким образом, общий эффект составил 70,3% (рис. 2). В целом пациенту проведены все запланированные 6 курсов терапии винфлунином. Из токсических реакций зафиксирована нейтропения 3 степени после 2 курса, введение КСФ не проводилось. Показатели гемопоэза самостоятельно восстановились на 5 день. Гематологическая и гастроинтестинальная токсичность сохранялись на протяжении всех последующих курсов, из которых преобладающими были тошнота, астения, анемия и нейтропения. Данное клиническое наблюдение позволяет заключить, что применение винфлунина в стандартных дозах у пациентов старше 80 лет не сопровождается выраженными токсическими реакциями, требующими массивной корригирующей терапии или отмены химиотерапии. Объектив-

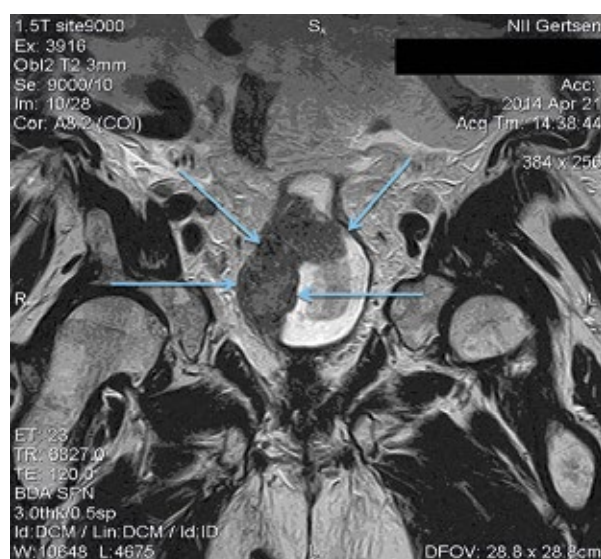


Рис. 1. До начала лечения винфлунином



Рис. 2. После 4 курсов винфлунином

ный ответ опухоли на лечение и приемлемый уровень токсичности подтверждают обоснованность назначения винфлунина пациентам уротелиальным раком старшей возрастной группы, получавших ранее платиносодержащую химиотерапию.

Помимо того, что подтверждена эффективность винфлунина в терапии 2-й линии уротелиального рака, в настоящее время предпринимаются попытки оценить возможность его использования в начале лечения метастатического процесса. Так, инициированы несколько исследований, в которых винфлулин-содержащие режимы применяются в качестве 1-й линии терапии. Одно из исследований — JASINT — объединяет 69 пациентов с противопоказаниями к применению цисплатина, которые разделены на 2 группы [14]. Одна группа получает комбинацию винфлунина с гемцитабином, вторая винфлулин с карбоплатином. Первичной целью исследования является оценка контроля над болезнью (ПР + ЧР + Стабилизация). В качестве вторичных целей выбраны оценка ОЭ, ВДП и ОВ. В 2014 году стали доступны результаты проведенного исследования. Оказалось, что уровень контроля над болезнью был равен в обеих группах: 76,5% vs 77,1%. Также одинаковой была и медиана ВДП: 5,9 месяца vs 6,1 месяца. Медиана ОВ в цифровом выражении оказалась несколько больше в группе винфлулин + гемцитабин и составила 14,0 месяца в сравнении с 12,8 месяцев при замене гемцитабина на карбоплатин. Помимо этого, на фоне применения карбоплатина в качестве партнера для винфлунина существенно чаще развивались гематологические токсические реакции 3–4 степени. Так, нейтропения наблюдалась на 68% курсов (фебрильная нейтропения 14%), а тромбоцитопения на 21% курсов. В сравнении с этим данные токсические реакции развились на 38% (фебрильная нейтропения 3%) и 6% курсов соответственно при использовании комбинации винфлулин + гемцитабин. Частота анемии ока-

залась равной при применении обоих режимов (27%). Негематологические токсические реакции были нечастыми (за исключением слабости — около 20%) и наблюдались с одинаковой частотой в обеих группах. Таким образом, авторами сделаны два основных вывода о том, что оба изученных режима обладают равной эффективностью и позволяют обеспечить хорошие онкологические результаты у больных с наличием противопоказаний к применению цисплатина, однако комбинация винфлунина с гемцитабином обладает меньшей токсичностью и может быть адекватной альтернативой 1 линии терапии для больных распространенным уротелиальным раком в хорошем общем состоянии. Очень интересным представляется проводимое в настоящее время испанское исследование, которое ставит целью оценить эффективность поддерживающей терапии с переключением. Данная стратегия подтвердила свою эффективность на примере лечения рака легкого. В исследование MAJA включены 78 пациентов, которым по поводу распространенного процесса проведено 4–6 курсов индукционной терапии по схеме GC [15]. Далее половина больных, у которых не отмечено прогрессирования заболевания, оставлена на BSC, основной же группе к BSC добавлена поддерживающая терапия винфлунином в стандартном режиме. Основной целью исследования является оценка ВДП. К настоящему времени проведена лишь оценка безопасности, отмечен незначительный уровень токсических реакций, исследование продолжается.

Резюмируя вышеизложенное, можно констатировать, что винфлулин является единственным препаратом, продемонстрировавшим эффективность в отношении уротелиального рака, прогрессирующего после терапии 1 линии. Данный препарат может рассматриваться в перспективе адекватной заменой цисплатина в режимах 1-й линии после получения результатов проводимых в настоящее время исследований.

Список литературы/ References:

1. Sweeney C.J., Roth B.J., Kabbinnar F.F., et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol.* 2006; 24(21): 3451–3457.
2. Vaughn D.J., Broome C.M., Hussain M., et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20 (4): 937–940.
3. Fechner G., Siener R., Reimann M., et al. Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). *Int J Clin Pract.* 2006; 60(1): 27–31.
4. Kanai K., Kikuchi E., Ohigashi T., et al. Gemcitabine and paclitaxel chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in patients who have received prior cisplatin-based chemotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2008; 13 (6): 510–514.
5. Joly F., Houede N., Noal S., et al. Do patients with advanced urothelial carcinoma benefit from weekly paclitaxel chemotherapy? A GETUS phase II study. *Clin Genitourinary Cancer.* 2009; 7(2): E28–33;
6. Cervera Grau J. M., González-Billalabeitia E, Ayala F., et al. Long-term progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) to pemetrexed (P) as single agent in metastatic urothelial carcinoma (MUC): A Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) systematic review. *J Clin Oncol.* 2012; 30(suppl; abstr 4587).
7. Suyama T., Ueda T., Fukasawa S., et al. Combination of gemcitabine and paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2009; 39(4): 244–250.
8. Edeline J., Loriot Y., Culine S., et al. Accelerated MVAC chemotherapy in patients with advanced bladder cancer previously treated with a platinum-gemcitabine regimen. *Eur J Cancer.* 2012; 48(8):1141–1146.
9. Choueiri T.K., Ross R.W., Jacobus S., et al. Double-blind, randomized trial of docetaxel plus vandetanib versus docetaxel plus placebo in platinum- pretreated metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30(5): 507–512.
10. Culine S., Theodore C., De Santis M., et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. *Br J Cancer.* 2006; 94(10): 1395–1401.
11. Vaughn D.J., Srinivas S., Stadler W.M., et al. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. *Cancer.* 2009; 115: 4110–4117.

12. Bellmunt J., Theodore C., Demkov T., et al. Phase III Trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2009; 27(27): 4454–4461.
13. Bellmunt J., Fougerey R., Rosenberg J.E., et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Annals of Oncology.* 2013; 24: 1466–1472.
14. De Santis M., Wiechno P., Lucas C. et al. Mature survival data of a randomised international phase II trial (JASINT1): vinflunine (VFL) – gemcitabine (GEM) vs vfl- CBDCA in CDDP-unfit patients (PTS) with advanced urothelial carcinoma. *Annals of Oncology.* 2014; 25(Suppl 4): iv280-iv304.
15. Perez-Valderrama B., Villa J., Climent M., et al. Vinflunine maintenance therapy vs best supportive care after platinum combination in advanced bladder cancer: a phase II, randomized, open label, study (MAJA), SOGUG 2011-12. *Eur J Cancer.* 2013; 49: 665.

Информация об авторах:

1. Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Королева Людмила Алексеевна - к.м.н., врач отделения химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Information about authors:

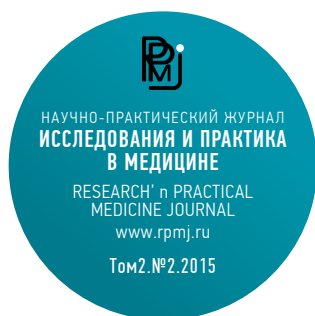
1. Bolotina L. V., PhD, MD, head of the chemotherapy Department of P. Hertsen MORI
2. Koroleva L.A., PhD, oncologist of the Department of chemotherapy of P. Hertsen MORI

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Болотина Л.В., Королева Л.А. Современные подходы к лекарственной терапии рака мочевого пузыря после первого прогрессирования. *Исследования и практика в медицине.* 2015; 2(2): 29-34. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-29-34

Bolotina L. V., Koroleva L.A. Modern approaches to drug therapy of bladder cancer after first progression. *Issled. prakt. med.* 2015; 2(2): 29-34. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-29-34

Конфликт интересов. Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. Author report no conflict of interest.



Ключевые слова:

первично операбельный рак молочной железы, иммуногистохимия, органосохраняющие операции, комплексная терапия, комбинированное лечение

Keywords:

first operable cancer breast, immunohistochemistry, reconstruction, organ-preserving operations, complex therapy

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-35-43



Для корреспонденции:

Трошенков Евгений Алексеевич,
к.м.н., ведущий хирург отделения общей онкологии
МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ»
Минздрава России
Адрес: 125284, Российская Федерация,
г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, дом 3
E-mail: 7783949@mail.ru
Статья поступила 07.06.2015,
принята к печати 11.06.2015

For correspondence:

Troshenkov Evgeniy Alexeevich,
PhD, leading surgeon of department of general
oncology of P. Hertsen MORI
Address: 2-y Botkinskiy proezd, 3
Moskva, 125284, Russia
E-mail: 7783949@mail.ru
The article was received 07.06.2015,
accepted for publication 11.06.2015

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНО ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Трошенков Е.А.¹, Костин А.А.²

¹ МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, дом 3

² ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4

Резюме

Рак молочной железы - гетерогенное заболевание, обладающее генотипической и фенотипической вариабельностью. Фенотипическое разнообразие опухолей напрямую связано с генотипическими вариациями, которые можно определить с помощью анализа экспрессии генов при комплексном иммуногистохимическом исследовании. На сегодняшний день существует великое множество методик хирургического лечения - от малоинвазивных до радикальных, вариабельных по количеству этапов, наличия и объема реконструктивных приемов. На передний план выходят органосохраняющие операции.

PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PRIMARY OPERABLE BREAST CANCER

Troshenkov E.A.¹, Kostin A.A.²

¹ P. Hertsen MORI

2-y Botkinskiy proezd, 3, 125284, Moskva, 125284, Russia

² NMIRC

Ulitsa Korolyeva, d. 4, Oblinsk, Kaluzskaya Oblast', 249036, Russia

Abstract:

Cancer breast cancer is a heterogeneous disease with genotypic and phenotypic variability. Phenotypic diversity of tumors is directly related to genotypic variations, which can be determined with analyzing gene expression in a comprehensive immunohistochemical study. Today there are many methods of surgical treatment - from minimally invasive to radical, variable according to the number of stages, the volume of reconstructive techniques. Today organ-preserving operations are preferred by surgeons all the world.

Список сокращений

БСЛУ	биопсия сторожевых лимфатических узлов
ГР	рецепторы гормонов
ДПЛУ	диссекция подмышечных лимфатических узлов
ИГХ	иммуногистохимия
ИМИ	индекс митотической активности
МРТ	магнитно-резонансная томография
НАТ	неоадьювантная терапия
ОСО	органосохраняющие операции
ОСХ	органосохраняющая хирургия
ОТ - ПЦР	обратно-транскриптная полимеразная цепная реакция
ППО	полный патологический ответ
ПР	рецепторы прогестерона
РМЖ	рак молочной железы
САК	сосково-ареолярный комплекс
УЗИ	ультразвуковое исследование
ШР	шкала рецидивирования
ЭР	рецепторы эстрогена

Введение

Первично операбельный рак молочной железы — условное понятие, выделенное специально для клинической практики хирургов-онкологов. Первично операбельный рак характеризуют в зависимости от стадии заболевания по системе TNM: к нему относят РМЖ I–IIb стадии при T1 или T2, N0 или N1 при отсутствии отдаленных метастазов (M0). Данное определение позволяет на дооперационном периоде спланировать объем хирургического и комплексного лечения с учетом современных подходов к проблеме РМЖ, однако оно основано лишь на клинико-патологической классификации без учета внутреннего деления РМЖ на подтипы и подгруппы. За рубежом существует аналогичное первично операбельному раку молочной железы понятие «раннего рака молочной железы», основанное не только на классификации TNM, но и на результатах иммуногистохимического исследования и других современных лабораторных методов исследования. Такой подход позволяет более дифференцировано подходить к выбору хирургических техник и делает прогноз лечения более предсказуемым [1–6].

Основная часть

Рак молочной железы — гетерогенное заболевание, обладающее генотипической и фенотипической вариабельностью [7, 8].

Фенотипическое разнообразие опухолей напрямую связано с генотипическими вариациями, которые можно определить с помощью анализа экспрессии генов. Каждый подтип основан на «внутреннем» списке генов, что отражается на клиническом проявлении подтипа опухоли и прогнозе заболевания [9]. Следует отметить, что в исследованиях, в которых первоначально определяли внутренние подтипы генов, основанные на измерении матричной РНК, была выявлена сегрегация по эстрогеновым рецепторам (ER) до Her2, что позволило предположить важность гормонального статуса как определяющего фактора при раке молочной железы и разделить все случаи заболевания в зависимости от ЭР на две основные группы: ЭР-позитивные (люминальные подтипы А и В) и ЭР-негативный подтипы (нормальные, Her2-обогащенные, базальные и клаудин-низкие (claudin-low) [10, 5, 11]. Люминальные ЭР-позитивные опухоли характеризуются относительно высокой экспрессией многих генов, также как и у нормальных пролиферативных эпителиальных клеток. Уровни экспрессии и пролиферации являются наиболее заметными различиями между люминальными А и В подтипами РМЖ. Люминальный подтип А связан с наивысшей экспрессией генов, характерной для ЭР кластера, и низкой экспрессией маркеров пролиферации. Люминальный подтип В характеризуется умеренно низкой экспрессией ЭР — связанных генов, переменной экспрессией HER2-ассоциированных генов, более высокой экспрессией маркеров пролиферации и умеренной экспрессией некоторых генов, общих с базальным подтипом опухолей. Предполагают, что люминальный подтип опухоли В является более разнородным, чем подтип А. В целом, все ЭР-негативные подтипы обладают высокой пролиферацией совместно с HER2-ассоциированными генами, что играет важную роль в сегрегации подтипов опухолей [12, 13, 14, 15].

В клинической практике наиболее часто выделяют 4 главных подтипа рака молочной железы, требующих лечения: эстрогеновые рецепторы есть (ЭР-позитивные) и отсутствует человеческий эпидермальный фактор роста — 2, низкая или промежуточная степень дифференцировки; ЭР-позитивные и HER2-негативные с высокой степенью дифференцировки клеток; HER2-позитивные и трипл-негативные опухоли молочной железы (ЭР, рецепторы прогестерона, HER2-отсутствуют).

Более того, недавнее сравнительное исследование четырех основных биомаркеров при ИГХ РМЖ — ЭР, PR, her2 и Ki-67 (ИГХ 4) показало, что полученная прогностическая информация может быть, по крайней мере, эквивалентна шкале рецидива заболевания при оценке генетического здоровья [16].

Последние предложенные рекомендации по выбору адъювантного системного лечения в специфических популяциях людей основывались на определении внутренних биологических подтипов с разным ответом на системную и местную терапию [17, 18].

Диагностика

Традиционные биомаркеры включают в себя клинико-патологические характеристики, которые широко используют в клинической практике как прогностические биомаркеры: размер опухоли, состояние лимфатических узлов, наличие рецепторов эстрогена и прогестерона, человеческого эпидермального фактора роста — 2; степень дифференцировки клеток опухоли; индекс пролиферации [19].

К инструментальным методам исследования, преимущественно применяемых при диагностике РМЖ относятся: маммографию, ультразвуковое исследование молочной железы и зон регионарного метастазирования, печени и органов малого таза, радионуклидное исследование костей скелета, рентгенографию органов грудной клетки, МРТ молочных желез, тонкоигольную биопсию с гистологическим исследованием полученных образцов ткани [20].

G. Cancellaro (2013) в своем исследовании у всех пациентов диагностировал инвазивный РМЖ, что было подтверждено гистологически после проведения кор-биопсии под ультразвуковым наведением. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) опухоли были классифицированы как уни- или мультифокальные. При отсутствии подозрений на поражение подмышечных лимфатических узлов, а также в случае N0 РМЖ, перед проведением неoadъювантной терапии (НАТ) проводили биопсию сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ) [6].

Однако, в подавляющем большинстве случаев члены экспертной группы 13-й Международной конференции по раку молочной железы St Gallen (2013) посчитали, что магнитно-резонансная томография не должна быть рутинным методом для диагностики впервые выявляемого рака молочной железы [1].

A. Bleyer и соавт. (2012) использовали метод динамического наблюдения за пациентами, изучали эпидемиологию РМЖ и анализировали конечные результаты с 1976 по 2008 гг. с целью изучения возможной тенденции для заболеваемости ранним раком молочной железы (протоковая карцинома in situ, локализованный очаг) и поздними стадиями рака молочной железы (поражения

регионарных структур и наличие отдаленных очагов поражения) среди женщин 40 лет и старше [21].

Внедрение маммографического скрининга в США было связано с удвоением числа случаев обнаружения ранних стадий рака молочной железы, которые выявляли ежегодно, от 112 до 234 случаев на 100 000 женщин — абсолютный прирост составил 122 случая на 100 000 женщин. Одновременно, частоты выявления пациентов с поздней стадией рака снизилась на 8%, с 102 до 94 случаев на 100 000 женщин — абсолютное снижение составило 8 случаев на 100 000 женщин. После исключения промежуточных значений для частоты заболеваемости, связанной с проведением гормон-заместительной терапии, и корректировки с учетом тенденций в заболеваемости раком молочной железы среди женщин моложе 40 лет, авторы подсчитали, что рак молочной железы был ошибочно диагностирован (т.е. опухоли выявлены по данным скрининга, однако никакой клинической симптоматики не отмечали на протяжении всего периода наблюдения) у 1,3 миллиона жительниц США за последние 30 лет.

Патологоанатомическое исследование с применением радиоактивного йода с ядром 125 проводят согласно стандартам процедуры, включая удаление ядерных зерен. В последующем их возвращают в отделение ядерной медицины для дальнейшей переработки радиоактивных материалов согласно голландским правилам по ядерной энергии [22]. Полный патологический ответ (ППО) определяется микроскопически как отсутствие остаточных опухолевых клеток в резецированном образце. Модифицированная шкала Bloom- Richardson [23] и индекс митотической активности (ИМА) не могут быть оценены в случае ППО, т.к. кор-биопсию, на которой он основан, не проводят в рутинном порядке.

В нескольких обзорных статьях были рассмотрены потенциальные возможности использования традиционных биомаркеров и их недостатки [24, 19, 25].

Другим важным источником трудностей является определение и оценка гормональных рецепторов (ГР) и позитивности her2. Последние сообщения свидетельствуют о данных трудностях, показывая, что результаты использования обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции для оценки her2 не вполне совпадают с результатами стандартных методик, таких как флуоресцентная гибридизация *in situ* или иммуногистохимия. Кроме того, наблюдается большая вариабельность в использовании пороговых значений для определения ЭР и ПР позитивности и в определении подтипа РМЖ (например, включение (или нет) статус рецепторов прогестерона в определение гормон-позитивного рака молочной железы) [26, 27, 28, 29, 30].

Новое в диагностике

Прогресс в понимании рака молочной железы на молекулярном уровне и разработка сверхсовременных средств диагностики обусловила создание нескольких мультигенных методов анализа, которые помогают в определении отдельных подтипов опухолей. К доступным мультигенным анализам, используемым в клинической практике относят: Oncotype DX и MammaPrint. Oncotype DX — это 21-генная обратная транскриптазная по-

лимеразная цепная реакция (ОТ-ПЦР) на основе анализа 16 генов, связанных с РМЖ, участвующих в пролиферации, инвазии и her2/ЭР сигнализации, а также 5 референсных генов, полученных из первоначальной выборки 250 генов-кандидатов, опубликованных в источниках литературы и геномных базах данных. Исследование проводится на заливной в парафин опухолевой ткани и результат формируется в виде шкалы рецидива (ШР) в диапазоне от 0 до 100 и делится на 3 группы риска: низкий (ШР<18), промежуточный (ШР= 18–30) и высокий (ШР>31). ШР предоставляет информацию о прогнозе РМЖ вне зависимости от традиционных кликопатологических факторов заболевания. Прогностическая полезность этого теста была подтверждена в большом когортном исследовании из 668 больных N0 раком молочной железы, получавших тамоксифен в NSABP B-14 исследовании, которое показало, что 10-летний отдаленный результат в отношении рецидива РМЖ для низкой, промежуточной и высокой ШР составил 6,8%, 14,3% и 30,5% соответственно [31]. В рекомендациях NCCN по лечению рака молочной железы тест Oncotype DX относят к категории рекомендаций 2 В для оценки вероятности рецидива и эффективности химиотерапии при ЭР-позитивном N0 раке молочной железы и величине опухолевого очага более 0,5 см [32]. Прогностическая значимость промежуточной ШР остается неясной и оценивается в перспективе в TAILORx исследовании (Исследование с назначением индивидуализированного варианта лечения; ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT00310180), в котором пациентам с ШР от 11 до 25 проводили химиотерапию совместно с эндокринной терапией и моно-эндокринную терапию. Мультицентровое проспективное исследование показало, что результаты Oncotype DX в исследованиях значительно повлияли на решение выбора метода лечения.

MammaPrint является микрочипом, совершающим мультигенный анализ, и предназначен для оценки риска у пациентов с N0 раком молочной железы независимо от ЭР-статуса. 70-генная сигнатура состоит из генов, участвующих в пролиферации, инвазии, метастазирования и ангиогенезе. В начале 2012 года, MammaPrint стала доступна для тестирования заливных парафиновых образцов ткани, что упростило его клиническое применение. MammaPrint тест был тщательно проверен в ретроспективных исследованиях и в настоящее время проходит оценку в проспективном MINDACT (Микрочипы при N0 могут помочь избежать химиотерапии; ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT00433589), в котором эффект адъювантной терапии у пациентах с N0 раком молочной железы оценивается с помощью стандартных клико-прогностических факторов на основе Adjuvant! Online и MammaPrint. Основываясь на последних результатах исследования N0 пациентов в MINDACT были внесены изменения, чтобы включить пациентов с 1 до 3 пораженными лимфатическими узлами [33]. Пациенты с низким риском по результатам обоих тестов не будут получать химиотерапию; пациенты в группе высокого риска по обоим тестам будут получать химиотерапию; пациентам расхождением оценки риска по тестам будет рандомизировано назначена или не назначена химиотерапия [19].

Лечение

Процесс снижения объема хирургического лечения РМЖ на начальных стадиях заболевания начал активно развиваться еще в 70-х годах прошлого столетия. На сегодняшний день существует великое множество методик хирургического лечения — от малоинвазивных до радикальных, варьируемых по количеству этапов, наличия и объема реконструктивных приемов. На передний план выходят органосохраняющие операции (ОСО). Показанием к их проведению в РФ считают: опухоль до 3–4 см, соотношение размера опухоли и молочной железы, позволяющее выполнить радикальное вмешательство, моноцентричный рост, отсутствие данных о наличии регионарного и отдаленного метастазирования. Следует учитывать, что при инвазивном дольковом раке по сравнению с инфильтративным протоковым раком органосохраняющее лечение сопровождается большим процентом местного рецидивирования, наиболее благоприятными гистологическими формами для проведения органосохраняющего лечения являются некоторые редкие формы рака молочной железы (медуллярный, тубулярный). Желание пациентки сохранить молочную железу — важнейший фактор при органосохраняющем лечении [20].

Проведенные исследования продемонстрировали онкологическую безопасность подкожной мастэктомии с сохранением САК при тщательном отборе пациентов к данному типу оперативного вмешательства. Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что подкожная мастэктомия с сохранением САК или без него с одномоментной реконструкцией молочной железы наиболее удовлетворяет как принципам онкологической безопасности, так и создает благоприятные условия для различных вариантов реконструкции молочной железы и облегчает ее. Однако требуется более длительный срок наблюдения за данной группой больных. Одним из наиболее грозных осложнений подкожной мастэктомии с сохранением САК является некроз соска и/или ареолы, что ведет за собой потерю установленного импланта. Процент данного вида осложнений колеблется от 2 до 20%, более часто наблюдается в группе больных при проведении лучевой терапии [34, 35, 36]. В то время как радикальная мастэктомия с/без одномоментной реконструкцией продолжает оставаться стандартом лечения, подкожная мастэктомия с сохранением САК является альтернативным вариантом хирургического лечения, улучшающая качество жизни пациентов и обеспечивающая сравнимый с радикальными мастэктомиями процент местного рецидивирования. Преимущество органосохраняющего лечения перед радикальными мастэктомиями по сохранению внешнего облика и качества жизни пациентов ни у кого не вызывает сомнения, однако риск возникновения местного рецидива от 8,8 до 15% останавливает большинство онкологов от широкого внедрения данного вида оперативного вмешательства в клиническую практику. Дальнейшая реконструкция молочной железы после возникновения местного рецидива после органосохраняющего лечения весьма затруднительна из-за проведенных ранее курсов лучевой терапии. Реконструкция молочной железы уменьшает психологическую травму, связанную с маст-

эктомией. Условно все реконструктивные операции можно разделить на три вида: с использованием собственных тканей, тканевых экспандеров и эндопротезов и их разная комбинация. Восстановление косметического дефекта после удаления органа — это самый действенный способ психотерапии, однако, осуществляется он только по осознанному желанию самой пациентки. Роль врача в данном случае состоит в предоставлении полноценной информации о методах, результатах и возможных осложнениях реконструктивной хирургии, а также в оценке возможности и сроков выполнения оперативного вмешательства с точки зрения онколога [20].

На 13-й Международной конференции по раку молочной железы St Gallen (2013) группа экспертов рассмотрела и одобрила существенно новые данные по аспектам местного и регионального лечения при раннем раке молочной железы, сделав акцент о необходимости проведения менее обширных операций с переходом на область подмышечной впадины и сокращение сроков лучевой терапии [1].

Недавние исследования по применению местной терапии при раннем РМЖ подтвердили возможность сохранения существующей тенденции к проведению менее обширных процедур. Таким образом, диссекцию тканей и анатомических структур в области подмышечной впадины можно избежать без вреда для пациенток с микрометастазами в сторожевых лимфатических узлах [37] и больных, перенесших органосохраняющие операции на молочной железе и полное облучение молочной железы при наличии не более двух макроскопически пораженных сигнальных лимфатических узлов [38].

На Панели Международной конференции по раку молочной железы St Gallen (2013) эксперты утвердили меньшее число абсолютных противопоказаний к проведению органосохраняющих операций. К одному из таких абсолютных противопоказаний были отнесены случаи краевой инвазии клетками карциномы или внутритротоковой карциномы после повторной резекции. Минимальным отступом от границы предполагаемого хирургического вмешательства три четверти группы экспертов и большинство других специалистов сочли неокрашенные ткани за пределами патологического очага (т.е. область, не пораженная опухолью) шириной минимум 1 мм. Члены группы были практически единодушны в том, что органосохраняющие операции на МЖ не следует проводить, если существует необходимость проведения в послеоперационном периоде лучевой терапии [1].

Проведение операции с сохранением САК считается целесообразным при условии отсутствия поблизости от соска очага поражения опухолевым процессом.

Эксперты проблемной комиссии 13-й Международной конференции по раку молочной железы St Gallen (2013) посчитали возможным избегать проведения подмышечной лимфодиссекции у пациенток с поражением одного или двух сторожевых лимфатических узлов после органосохраняющих операций, когда планируется полная лучевая терапия всей грудной клетки и МЖ. Группа экспертов разделилась во мнении практически поровну в вопросе применения данной рекомендации в случае проведения мастэктомии с последующей лучевой терапией, но были практически единодушны в необходимости

подмышечной диссекции, если лучевая терапия не была запланирована. Эксперты также посчитали, что подмышечную диссекцию следует проводить в случае поражения трех и более сторожевых лимфатических узлов или их вовлечение в патологический процесс было установлено до хирургического вмешательства и подтверждено по результатам биопсии.

Радикальные резекции по данным голландских онкологических руководств определяют как метод лечения рака молочной железы любой стадии и подтипа. Данную операцию проводят в пределах здоровых тканей при отсутствии опухолевых клеток на границе резекции. Вовлечение в опухолевый процесс тканей на границе патологического очага считают зону ≤ 4 мм, отступы от окрашенного края резекции. Экстенсивное поражение границ опухоли считают увеличение зоны более 4 мм [4].

Лампэктомия (эктомия опухоли с использованием онкопластических техник по показаниям) совместно с диссекцией подмышечных лимфатических узлов (ДПЛУ) в случае первично диагностированного поражения подмышечных лимфатических узлов проводят через 4–6 недель после завершения НАТ. Ручной гамма-зонд (Europrobe, EuroMedical Instrument, le Chesnay, Франция) применяют интраоперационно, устанавливая над передней поверхностью молочной железы с целью навигации и обеспечения получения образцов тканей при оптимальной резекции. После резекции зонд, и полученные рентгенологические снимки используют для нахождения введенных радиоактивных частиц I-125 у пациентов. В послеоперационном периоде применения радиоактивного йода не привело к развитию каких-либо осложнений [4].

Полная резекция опухоли в пределах интактных тканей имеет первостепенное значение в органосохраняющей хирургии (ОСХ), т.к. позволяет предотвратить развитие местных рецидивов, которые связаны с прогностически неблагоприятным исходом заболевания [39]. Это согласуется с отчетами сравнения обычных рекомендованных методов определения границы резекции и техники с применением радиоактивного изотопа йода-125 семян локализации при ранних стадиях рака молочной железы, что позволило улучшить результат с 11% до 27% [40]. Более того, по данным литературы, хирурги предпочитают метод определения локализации радиоактивных изотопов йода, т.к. он позволяет сократить время операции и улучшить интраоперационную навигацию [41].

По словам датского руководства по контролю качества хирургического лечения рака молочной железы, иррадикальную резекцию на первом этапе лечения раннего инвазивного рака молочной железы следует проводить <20% случаев ОСО [42]. В целях обеспечения успеха полной резекции, применяют несколько локальных вспомогательных техник, включая гид-проводник, радиоуправляемое оккультное определение локализации поражения (ROLL) и предоперационное УЗИ, для установления частоты поражения области границы резекции, успех которых порой достигает более 20% [43]. При органосохраняющих операциях после проведения НАТ, возможно повышение частоты поражения краевой зоны резекции, что связано с первоначально большими размерами опухоли, особен-

но в случае ограниченного ответа на проведенную НАТ или мультифокального РМЖ [4].

Поиск более точных методик локализации, разделяющие пораженные опухолью и нормальные ткани интраоперационно, до сих пор является интересным объектом для исследования. Ближняя инфракрасная флуоресценция является перспективным методом для хирургического лечения рака молочной железы в будущем [44] (Pleijhuis RG, 2011). До времени ее широкого внедрения определение локализации зоны опухоли с помощью маркеров, которые могут точно установить области, подлежащие резекции, остается оптимальным для хирургии МЖ. Методы локализации основаны на введении радиоактивных частиц Nanocolloid, содержащих жидкости, диффундирующие в ткани молочной железы, тем самым ограничивая объем прецизионной резекции, особенно при мультифокальном заболевании [45] (Espinosa-Bravo M, 2011). Последние нельзя проследить, что требует вторичной локализации с проводником. Многоцентровой ретроспективный анализ проведенных различными хирургами в течение 4 лет ОСО в течение 4-летнего периода показало преимущество УЗИ-контролируемой хирургии непальпируемых опухолей молочной железы и вовлечение в процесс краевой зоны резекции только в 4% по сравнению с 21% после применения ручного проводника и 25% после ROLL техники. Дальнейшую оценку этих методов в настоящее время проводят в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях [47].

Результаты исследования Weissenbacher и соавт. в поддержку радикальной мастэктомии при мультифокальных опухолей, как предполагали авторы, должны быть связаны с повышенным риском вовлечения в процесс краевой зоны резекции и повышением частоты развития местных рецидивов после органосохраняющих операций [47]. Они сообщили о том, что мультифокальность или мультицентричность опухоли выступали как независимый фактор риска развития местных рецидивов у 576 пациентов после ОСО, однако, авторы не обнаружили различий между ними. Это противоречит другим исследованиям, в которых не обнаружили связи между мультифокальностью РМЖ и ростом частоты развития местных рецидивов после проведения ОСО [48]. Следовательно, необходимо тщательно оценивать пациентов на предмет возможности проведения ОСО в зависимости от фокальности опухоли, которая может быть одним из факторов риска. Подтверждение наличия дополнительных патологических очагов вместе с характеристикой самой опухоли молочной железы по сравнению с объемным соотношением является важным элементом диагностики на этапе принятия решения о возможности проведения ОСО. Последующее точное определение локализации всех подтвержденных очагов, является визитной карточкой успешности ОСО. Yerushalmi и соавт. сообщили о частоте развития местных рецидивов РМЖ, которая была сопоставима для пациентов с мультифокальными и монофокальными опухолями [49].

Выделенные подтипы РМЖ характеризуются различными эпидемиологическими факторами риска, генетическим происхождением и отличаются ответом на системную и местную терапию. Клиницистам, занимающимся лечением пациентов, больных РМЖ даже

первично операбельных, следует до выбора метода лечения точно определить подтип опухоли. Однако определение подтипа опухоли с помощью традиционных биомаркеров такой гетерогенной группы опухолей и дальнейшее внутреннее деление опухоли на подгруппы с целью подбора оптимальной таргетной терапии имеет широкий диапазон. Особенно, это касается люминал В подтипа РМЖ при HER2-негативности опухоли — до сих пор нет единого мнения о необходимости включения химиотерапии в схему лечения.

Гормональная терапия является всего лишь частью лечебной схемы при люминал В подтипе РМЖ. Проведение химиотерапии также показано большинству пациенток с люминал В подтипом опухоли в сочетании с трастузумабом при HER2-позитивном РМЖ [1].

В ряде исследований, гиперэкспрессию her2 связали с резистентностью к эндокринной (гормональной) терапии [50], и схожую ситуацию наблюдали для ЭР, который обозначили как метод таргетной терапии her2 — подтипах опухолей [51, 52]. Кроме того, было показано, что тамоксифен ведет себя как агонист эстрогена в клетках рака молочной железы, в которых есть гиперэкспрессия генов her2 и AIB1 [51]. Wang и соавт. показали, что после лечения лапатинибом и трастузумабом, уровень ЭР и продуктов их переработки вырос в четырех из пяти ЭР-позитивных/her2-позитивных клеточных линиях. Кроме того, при блокировании her2 с помощью лапатиниба и трастузумаба, приобретение резистентности требует активации пути ЭР посредством вовлечения белков семейства Bcl2 [30].

Решения в отношении проведения адъювантной химиотерапии у пациентов с ЭР-позитивном, her2-негативном, N0 РМЖ традиционно опирались на клинико-патологические характеристики заболевания. Однако, молекулярная неоднородность и сложный комплексный геном опухоли требуют более совершенных подходов к данной проблеме. Было разработано несколько мультигенных аналитических процедур для прогнозирования риска рецидива РМЖ и смерти, оценки эффективности лечения в конкретной популяции людей. Онкологи все чаще сталкиваются с необходимостью включения различных сложных геномных биомаркеров РМЖ наряду с традиционными в диагностический процесс. На сегодняшний день NCCN руководство в клинической онкологической практике при раке молочной железы полезно лишь тем, что дает общее направление в выборе лечения, однако остаются неопределенными данные в отношении частных клинических ситуаций [19].

В двух больших рандомизированных исследованиях оценивали эффективность ингибиторов ароматазы, летрозол (BIG 1–98 исследование) и анастрозола (АТАС исследование), по сравнению с тамоксифеном, назначенным в качестве адъювантной терапии больных ранним раком молочной железы. В Big 1–98 исследовании, пациенты, получавшие летрозол имели лучший результат, чем те, которые проходили лечение с тамоксифеном вне зависимости от ПР-статуса [54]. Последующий анализ в АТАС исследовании показал, что количественное выражение экспрессии генов ЭР, ПР и her2-статус, не позволило выявить пациентов со значительным различием в достигнутом результате при лечении анастрозолом или тамоксифеном [25, 6].

Оказалось, что у пациентов с ЭР-положительными и ЭР-отрицательными возможно получить хороший лечебный результат от адъювантной полихимиотерапии, однако абсолютная величина эффекта лечения может варьировать в различных подгруппах: совместное групповое исследование раннего операбельного РМЖ показало, что, у женщин в возрасте до 50 лет с ЭР-позитивными опухолями 5-летний абсолютный риск рецидивирования снижался на 8%, в то время, как у пациенток с ЭР-негативным статусом 5-летний абсолютный риск рецидивирования снижался на 13%. При her2-позитивном РМЖ в каждом исследовании адъювантной терапии с трастузумабом был отмечен схожий эффект в отношении определяемого снижения относительного риска при добавлении трастузумаба в обеих подгруппах — ER-позитивной и ЭР-негативной и [55, 56, 30].

Для гормон-рецептор-позитивного рака молочной железы ранней стадии риск рецидива и потенциальный эффект химиотерапии должны быть сбалансированы с потенциальным риском неблагоприятного исхода и возможностью избыточного лечения при отсутствии хорошего результата при применении химиотерапии. Также считают, что вовлечение в процесс лимфатических узлов на стороне поражения не означает автоматического введения в схему лечения химиопрепаратов [1]. Тест Oncotype DX продемонстрировал высокую прогностическую значимость, выходящую за рамки возможностей традиционных биомаркеров при N0 и N+ гормон-рецептор-позитивном РМЖ [31, 57]. Недавний мета-анализ [58] показал, что результаты лечения для N0 — ЭР-позитивном РМЖ в странах с различными терапевтическими традициями вариabельны в пределах ±35% случаев.

Заключение

Рак молочной железы представляет собой фенотипическое и генотипическое сложное онкологическое заболевание, при котором клиническая симптоматика, результаты лечения и прогноз зависят от подтипа и подгруппы опухоли, определяемых на основании комплексных методик с привлечением инструментальных методик, традиционных маркеров, постоянно развивающейся иммуногистохимии, основных генетических факторов и инновационных методик на основании мультигенного анализа и применения нанотехнологий. Методы лечения также прошли длительный путь от сложных схем комбинированного, комплексного лечения до сокращения его объема до минимальных — на передний план вышла монотерапия таргетного характера. Однако понимание первично операбельного рака молочной железы разнится у специалистов в РФ и за рубежом, отличаются подходы к диагностике и лечению — до их пор в России практикуют радикальные операции при тех стадиях и подтипах РМЖ, при которых за границей с успехом применяют органосохраняющие операции в сочетании с одномоментной реконструкцией молочной железы при необходимости. Все это послужило основанием для проведения нашей работы.

Список литературы / References:

- Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D. Panel members† Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Annals of Oncology*. 2013; 24(9): 2206-2223.
- Park S., Koo J., Park H.S., et al. Expression of androgen receptors in primary breast cancer. *Ann Oncol*. 2010; 21: 488-492.
- Park S., Park H.S., Kim S.I. The impact of a focally positive resection margin on the local control in patients treated with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 600-608.
- Gobardhan P.D., de Wall L.L., van der Laan L., ten Tije A.J. The role of radioactive iodine-125 seed localization in breast-conserving therapy following neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 2013; 24(3): 668-673.
- Prat A., Perou C.M. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol*. 2010; 4: 5-23.
- Cancello G. Progesterone receptor loss identifies Luminal B breast cancer subgroups at higher risk of relapse. *Annals of Oncology*. 2013; 24: 661-668.
- Oh D.S., Troester M.A., Usary J., et al. Estrogen-regulated genes predict survival in hormone receptor-positive breast cancers. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 1656-1664.
- Rouzier R., Perou C.M., Symmans W.F., et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005; 11: 5678-5685.
- Sorlie T., Tibshirani R., Parker J., et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 8418-8423.
- Hennessy B.T., Gonzalez-Angulo A.M., Stemke-Hale K., et al. Characterization of a naturally occurring breast cancer subset enriched in epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell characteristics. *Cancer Res*. 2009; 69: 4116-4124.
- Prat A., Parker J.S., Karginova O., et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010; 12: R68.
- Marcom P.K., Isaacs C., Harris L., et al. The combination of letrozole and trastuzumab as first or second-line biological therapy produces durable responses in a subset of HER2 positive and ER positive advanced breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2007; 102: 43-49.
- Cui X., Schiff R., Arpino G., et al. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 7721-7735.
- Rakha E.A., El-Sayed M.E., Green A.R., et al. Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 4772-4778.
- Creighton C.J., Kent Osborne C., van de Vijver M.J., et al. Molecular profiles of progesterone receptor loss in human breast tumors. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 114: 287-299.
- Cuzick J., Dowsett M., Pineda S., et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the genomic health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 4273-4278.
- Hugh J., Hanson J., Cheang M.C., et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an Immunohistochemical definition in the BCIRG 001 Trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 1168-1176.
- Cheang M.C., Chia S.K., Voduc D., et al. Ki67 Index, HER2 Status, and prognosis of patients with luminal B breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101: 736-750.
- Gayathri Nagaraj, Ma C.X. Adjuvant Chemotherapy Decisions in Clinical Practice for Early-Stage Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer: Challenges and Considerations. *JNCCN*. 2013; 11(3): 246-251.
- Волченко А.А., Чиссов В.И., Зикийраходжаев А.Д. Выбор реконструктивно-пластических операций при комплексном лечении больных раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2014; № 1: 3-9.
- Bleyer A., Welch H.W. Effect of Three Decades of Screening Mammography on Breast-Cancer Incidence. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1998-2005.
- Besluit van 16 juli 2001, houdende vaststelling van het besluit stralingsbescherming. 12. 2. URL: <http://www.sbnl.nl> (accessed 20.04.2015).
- Elston C.W., Ellis I.O. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991; 19: 403-410.
- Cianfrocca M., Goldstein L.J. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist*. 2004; 9: 606-616.
- Dowsett M., Lopez-Knowles E., Sidhu K., et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence (ROR) score with Oncotype DX and IHC4 for predicting residual risk of RFS and distant-(D)RFS after endocrine therapy: a transATAC study. *Cancer Res*. 2011; 71(3): 4-5.
- Dabbs D.J., Klein M.E., Mohsin S.K., et al. High false-negative rate of HER2 quantitative reverse transcription polymerase chain reaction of the Oncotype DX test: an independent quality assurance study. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 4279-4285.
- Baehner F.L., Achacoso N., Maddala T., et al. Human epidermal growth factor receptor 2 assessment in a case-control study: comparison of fluorescence in situ hybridization and quantitative reverse transcription polymerase chain reaction performed by central laboratories. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 4300-4306.
- Hammond M.E., Hayes D.F., Dowsett M. et al. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(16): 2784-2795.
- Hammond M.E., Hayes D.F., Wolff A.C. Clinical Notice for American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists guideline recommendations on ER/PgR and HER2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29: e458.
- Vaz-Luis I., Winer E.P., Lin N. U. Human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer: does estrogen receptor status define two distinct subtypes? *Annals of Oncology*. 2013; 24: 283-291.
- Paik S., Tang G., Shak S., et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 3726-3734.
- Carlson R.W., Allred D.C., Anderson B.O., et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 3, 2012. URL: www.nccn.org (accessed 17.01.2013).

33. Mook S., Schmidt M.K., Rutgers E.J., et al. Calibration and discriminatory accuracy of prognosis calculation for breast cancer with the online Adjuvant! program: a hospital-based retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 1070–1076.
34. Caruso F., Ferrara M., Castiglione G., Trombetta G., De Meo L., Catanuto G., Carillio G. Nipple sparing subcutaneous mastectomy: sixty-six months follow-up. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32(9): P.937.
35. Sacchini V.S., de Alcantara Filho P., Capko D., Barry J.M., Morrow M. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk-reducing surgery: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18(11): 3117–22.
36. Komorowski A.L., Zanini V., Regolo L., Carolei A., Wysocki W.M., Costa A. Necrotic complications after nipple- and areola-sparing mastectomy. *World J Surg.* 2006; 30(8): 1410.
37. Galimberti V., Cole B.F., Zurrada S., et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 297–305.
38. Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V., et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011; 305: 569–575.
39. Voogd A.C., van Oost F.J., Rutgers E.J., et al. Long term prognosis of patients with local recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer. *Eur J cancer.* 2005; 41: 2637–2644.
40. Hughes J.H., Mason M.C., Gray R.J., et al. A Multi-site validation trial of radioactive seed localization as an alternative to wire localization. *Breast J.* 2008; 14: 153–157.
41. Lovrics P.J., Goldsmith C.H., Hodgson N., et al. A multicentered, randomized, controlled trial comparing radio guided seed localization to standard wire localization for nonpalpable invasive and in situ breast carcinomas. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18: 3407–3414.
42. Centraal BegeleidingsOrgaan (CBO). Fysieke en cognitieve effecten, voorlichting en psychosociale zorg. In: Richtlijn mammacarcinoom 2008. P. 222–224.
43. Krekel N.M., Zonderhuis B.M., Scheurs H.W.H., et al. Ultrasound-guided breast-sparing surgery to improve cosmetic outcomes and quality of life. A prospective multicentre randomized controlled clinical trial comparing ultrasound-guided surgery to traditional palpation guided surgery (COBALT trial). *BMC Surg.* 2011; 16: 11–18.
44. Pleijhuis R.G., Langhout G.C., Helfrich W., et al. Near-infrared fluorescence (NIRF) imaging in breast-conserving surgery: assessing intraoperative techniques in tissue-simulating breast phantoms. *Eur J Surg oncol.* 2011; 37: 32–39.
45. Espinosa-Bravo M., Sao Aviles A., Esqueva A., et al. Breast conservative surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: comparison of two tumor localization methods. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37: 1038–1043.
46. Krekel N.M., Zonderhuis B.M., Stockmann H.B., et al. A comparison of three methods for nonpalpable breast cancer excision. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37: 109–115.
47. Weissenbacher T.M., Zschage M., Janni W., et al. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified? *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 122: 27–34.
48. Bauman L., Barth R.J., Rosenkranz K.M.. Breast conservation in women with multifocal-multicentric breast cancer: is it feasible? *Ann Surg Oncol.* 2010; 17: 325–329.
49. Yerushalmi R., Tyldesley S., Woods R., et al. Is breast conserving therapy a safe option for patients with tumor multicentricity and multifocality. *Ann Oncol.* 2012; 23: 876–881.
50. Massarweh S., Osborne C.K., Jiang S., et al. Mechanisms of tumor regression and resistance to estrogen deprivation and fulvestrant in a model of estrogen receptor-positive, HER-2/neu-positive breast cancer. *Cancer Res.* 2006; 66: 8266–8273.
51. Guarneri V., Frassoldati A., Bottini A., et al. Final results of a phase II randomized trial of neoadjuvant anthracycline-taxane chemotherapy plus lapatinib, trastuzumab, or both in HER2-positive breast cancer (CHER-LOB trial) [abstract]. *J Clin Oncol.* 2011; 29: a507.
52. Baselga J., Bradbury I., Eidtmann H., et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2- positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2012; 379: 633–640.
53. Shou J., Massarweh S., Osborne C.K., et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 926–935.
54. Viale G., Regan M.M., Maiorano E., et al.. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3846–3852.
55. Slamon D., Eiermann W., Robert N., et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1273–1283.
56. Perez E.A., Romond E.H., Suman V.J., et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2- positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B- 31. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 3366–3373.
57. Albain K., Barlow W.E., Shak S., et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncology.* 2010; 11(1): 55–65.
58. Hornberger J., Chien R. Meta-analysis of the decision impact of the 21-gene breast cancer Recurrence Score in clinical practice. In Poster Presented at the St Gallen International Breast Cancer Conference, St Gallen, Switzerland, March. 2011; Abstract: 201.

Информация об авторах:

1. Трошенков Евгений Алексеевич, к.м.н., ведущий хирург отделения общей онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Костин Андрей Александрович, д.м.н., профессор, первый заместитель генерального директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии, онкологии и радиологии ФПК МР РУДН

Information about authors:

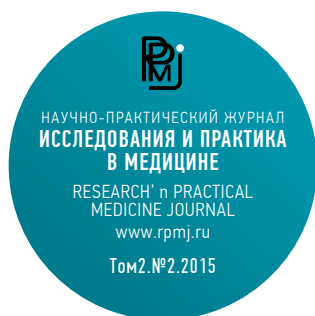
1. Troshenkov Evgeniy Alexeevich - PhD, leading surgeon of department of general oncology of P. Hertsen MORI
2. Kostin Andrey Alexandrovich - MD., professor, vice director of NMRRC

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Трошенков Е.А., Костин А.А. Проблемы диагностики и лечения первично операбельного рака молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2015; 2(2): 35-43. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-35-43

Troshenkov E.A., Kostin A.A. Problems of diagnosis and treatment of primary operable breast cancer. Issled. prakt. Med. 2015; 2(2): 35-43. DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-2-35-43

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.



Ключевые слова:

человеческие плюрипотентные стволовые клетки (чПСК), человеческие эмбриональные стволовые клетки, человеческие индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, клинические испытания с применением чПСК

Keywords:

human pluripotent stem cells, human embryonic stem cells, human induced pluripotent stem cells, clinical trials involving human pluripotent stem cells

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-44-52



Для корреспонденции:

Родин Сергей Алексеевич –
к.б.н., с.н.с. отделения изучения белков
внеклеточного матрикса Факультета
Медицинской Биохимии и Биофизики
Каролинского Института, г.Стокгольм (Швеция)
E-mail: Sergey.Rodin@ki.se
Статья поступила 15.05.2015,
принята к печати 11.06.2015

For correspondence:

Rodin Sergey Alekseevich,
PhD, senior researcher of Division of Matrix Biology
Department of Medical Biochemistry and Biophysics
Karolinska Institutet
Address: Scheelesvåg 2, Plan 4: B1, 17177 Stockholm
phone: +46 (08) 5248-7705
mobile: +46 (076) 257-25-17
E-mail: Sergey.Rodin@ki.se
The article was received 15.05.2015,
accepted for publication 11.06.2015

ПРИМЕНЕНИЕ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В МЕДИЦИНЕ

Родин С.А.

Каролинский Институт, г. Стокгольм, Швеция
127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

Резюме:

Такие свойства человеческих плюрипотентных стволовых клеток (чПСК) как способность к неограниченному размножению и образованию всех типов клеток взрослого организма делают их привлекательным источником материала для регенеративной медицины. С другой стороны, множество этических и практических проблем, связанных с чПСК, ограничивают их применение в медицине. Этот литературный обзор посвящён описанию различных видов чПСК, рисков их применения и клинических испытаний, в которых чПСК служат источником клеток для лечения дегенеративных заболеваний и травм.

HUMAN PLURIPOTENT STEM CELLS IN CONTEMPORARY MEDICINE

Rodin S.A.

Division of Matrix Biology Department of Medical Biochemistry and Biophysics Karolinska Institutet, Stockholm
Scheelesvåg 2, Plan 4:B1, 17177 Stockholm

Abstract:

Human pluripotent stem cells (hPSCs) are capable of indefinite proliferation and can be differentiated into any cell type of the human body. Therefore, they are a promising source of cells for treatment of numerous degenerative diseases and injuries. Pluripotent stem cells are also associated with a number of ethical, safety and technological issues. In this review, we describe various types of hPSCs, safety issues that concern all or some types of hPSCs and methods of clinical-grade hPSC line development. Also, we discuss current and past clinical trials involving hPSCs, their outcomes and future perspectives of hPSC-based therapy.

Introduction

Russian scientist Alexander Maximow for the first time in the world described the phenomenon and proposed the conception of stem cells in 1908. Many types of stem cells have been characterized by now. Although they originate from various tissues of the body and exhibit different properties, it has been agreed that all stem cells share the ability to divide giving rise to cells of the same type (self-renew) and the ability to differentiate to all, many or at least one type of somatic cells (terminally differentiated cells). The latter property has been used for classification of stem cells. Thus, totipotent stem cells are able to give rise to the whole organism. An example of a totipotent cell is the zygote. Interestingly, it is not entirely clear if totipotent stem cells are able to self-renew [1]. There are evidences that some of cells in mouse 4-cell embryos are totipotent, but it is not clear if all of them are. Pluripotent stem cells have a capacity to differentiate into all types of the body, but not extraembryonic tissues. Multi- and unipotent stem cells usually reside in various organs of the body. Such cells are able to give rise to several or one type of somatic cells. Hematopoietic, mesenchymal and neural stem cells are multipotent. In this review, we discuss current practice and challenges of human pluripotent stem cell (hPSC) use in medicine.

Promises of pluripotency

There are patient conditions that are characterized by extensive loss of certain cell populations or/and permanent loss of natural cellular milieu that often leads to formation of fibrotic tissues. Diabetes, Parkinson's disease, macular degeneration and spinal cord injuries represent several examples of such conditions. Usually, in these cases treatments based on drugs are only symptomatic and not efficient. An adequate treatment warrants development of regenerative medicine strategies. One approach is allotransplantation of organs or tissues from human donors. But, the supply of donor materials is insufficient and alternative sources of cells for transplantations are required. Pluripotent stem cells are capable of indefinite self-renewal and, therefore, are able to generate as many cells as needed. One more important advantage of pluripotent cells over other types of stem cells is the ability to differentiate into any type of somatic cells. Stem cell lines for treatments of patients must be developed in compliance with very stringent rules. Certification of a stem cell line and development of a master bank of stem cells for human therapies is a very expensive and time-taking process. Therefore, it is an attractive idea to certify and develop one master stem cell bank for all the diseases there is.

Properties and types of human pluripotent stem cells

A network of transcription factors such as Oct-4, Nanog and Sox2 supports state of pluripotency in cells [2]. Those factors orchestrate expression of the downstream effector genes, enhance expression of each other and suppress expression of other transcription factors that define different kinds of cells. Although many researches define several kinds of pluripotency in human cells [3] that are slightly different in their differentiation potency, in this review we use term human pluripotent stem cells (hPSCs) to designate cellular state described by Thomson and co-workers in 1998 [4].

As mentioned above, hPSCs are able to indefinitely self-renew and to differentiate into any cellular lineage of the body. Cultured hESCs should be characterized to confirm that they are pluripotent and safe before use for development of cell lineages for therapeutic applications. There is a minimal set of tests that ensures pluripotency of cells. Thus, hPSCs should express markers of pluripotency (such as Oct-4, Nanog, Sox-2 and etc.), should not express significant amounts of markers of differentiation, should be genetically and epigenetically normal and should show an ability to generate lineages of all three germ layers in vivo and in vitro assays. Methods of hPSC characterization have been recently reviewed in details in [5].

There are several types of hPSCs that have been described to date. Among those, human embryonic stem cells (hESCs) [4] and human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) [6] are already used in ongoing clinical trials with enrolled patients. Parthenogenetic human embryonic stem cells (phESCs) [7] and human nuclear transfer embryonic stem cells (NT-ESCs) [8] are not yet used in medicine, but have properties that may make them useful for treatment of patients in the future. Although established lines of hESCs, hiPSCs, phESCs and human NT-ESCs look similar in culture and express same markers of pluripotency, they originate from different sources and exhibit different epigenetic (and sometimes even genetic) patterns. As of today, each type of hPSCs has advantages and disadvantages (Table 1) that are described in details below.

Human embryonic stem cells (hESCs) were first derived in 1998 [8]. They originate from the inner cell mass of human blastocysts or from single blastomeres of 8-cell embryo [9]. hESCs have been extensively studied to date and are regarded as the "gold standard" of hPSCs. One important advantage is that hESCs are usually epigenetically normal. On the other hand, derivation of new hESC lines often implies destruction of the parental ex utero embryo. This is an important ethical concern

Table 1
Advantages and disadvantages of different types of hPSCs with regard to therapeutic applications.

hPSC type	Advantages	Disadvantages
hESCs	No epigenetic aberrations	Ethically controversial unless derived from single blastomeres No information on predisposition to diseases
hiPSCs	No ethical concerns Easy method for generation of patient-specific lines	Epigenetic aberrations (especially immediately after reprogramming) * Increased number of genetic mutations immediately after reprogramming *
phESCs	Homozygous phESCs may be valuable for generation of cell banks Heterozygous phESCs are patient-specific	Epigenetically abnormal Limited information on predisposition to diseases (for homozygous phESCs)
Human NT-ESCs	No epigenetic aberrations Possibility to generate fully patient-specific cells without epigenetic aberration **	Immune rejection of patient-specific NT-ESCs *** Complicated procedure of derivation

* - both number of epigenetic and genetic aberrations in hiPSCs decreases with time in culture

** - if both the oocyte and the somatic cell nucleus originate from the same donor

*** - if the oocyte and the somatic cell nucleus originate from different individuals

that limits studying and using of such cells in many countries in the world. Klimanskaya et al. [9] proposed an alternative method of new line derivation using a single blastomere acquired through a procedure that is similar to that normally carried out to obtain a single cell for preimplantation genetic diagnosis (PGD). Since the PGD procedure does not interfere with developmental potential of the embryo, the method of hESC line derivation is an important breakthrough that has addressed the ethical concerns of many. One more disadvantage of hESCs is that usually there are no living human beings with the same genome. Therefore, it is not known if the genome contains genetic factors conferring predispositions to diseases.

Probably the most commonly used type of hPSCs in research laboratories is human induced pluripotent stem cells [6]. Earlier, Gurdon et al. [10] and others [11] showed that frog somatic cell nuclei could be reprogrammed (pushed back in development) to totipotent state again by transplantation into enucleated oocytes. In 2007, Prof Yamanaka's group [6] reported a set of defined factors that can reprogram human somatic (fully differentiated) cells into pluripotent stem cells, which are called hiPSCs now. Generation of hiPSCs (reprogramming) is achieved by ectopic expression or direct delivery of certain proteins and/or small molecules into somatic cells. Induced pluripotent cells are free from major ethical concerns and autologous to the somatic cell donor. Early reprogramming methods relied on lenti- and adenoviruses for the ectopic expression of the proteins. Since lenti- and adenoviruses integrate into the host genomes causing random mutagenesis, such hiPSCs were useless for therapeutic applications. Contemporary methods that are based on sendai-virus or direct delivery of mRNAs or proteins, generate much safer cells [12, 13]. In general, hiPSCs are a useful tool for disease modeling, since they can be generated from the actual patients with the diseases of interest and later be used in drug testing or scientific studies. Development of cell lineages for therapeutic applications is complicated by imperfections of even contemporary reprogramming methods. Many reports suggest that hiPSCs retain partial epigenetic memory of the initial somatic cell lineage [14–16] and even transmit those epigenetic markers to their differentiated progeny [17]. Sometimes hiPSCs, but not hESCs, give rise to only partially functional differentiated cells, e.g. cardiomyocytes [18]. Since it is too expensive and time-taking to generate hiPSCs for only one patient, it is widely accepted that, similar to hESCs, future iPSC-based therapies are going to rely on collection of hiPSC line banks for allotransplantations. Nobel Prize winning Laureate Prof Yamanaka has acknowledged that [19]. Nevertheless, the Gurdon's experiments suggest that it is possible to reprogram somatic cells into genetically and epigenetically normal pluripotent stem cells. More studies on mechanisms of reprogramming methods are warranted to achieve this goal.

One more interesting type of hPSCs is parthenogenetic human embryonic stem cells (phESCs). Parthenogenesis is a form of reproduction in which development of embryos occur without fertilization. While lower vertebrates are able to produce healthy parthenogenetic offspring,

mammalian parthenogenetic embryos are incapable of full-term development probably due to genomic imprinting. Nevertheless, parthenogenetic embryos may reach blastocyst stage of development in most mammalian species. Revazova et al. [7, 20] for the first time reported two slightly different protocols that allow human oocyte activation, development into blastocysts and derivation of phESCs from them. Depending on the activation procedure, the resulting cells can be either patient-specific and autologous [7] or homozygous [20]. The former cells support autologous transplantations because of immune compatibility. The latter cells are homozygous for major histocompatibility complex (MHC, in humans also called human leukocyte antigens, HLAs) and may be useful for allotransplantations into unrelated patients (see below). Since parthenogenetic embryos are not fertilized, some of the ethical concerns that are associated with hESCs are not applicable to phESCs. Still, procurement of unfertilized oocytes may raise certain ethical issues [21]. Also, phESCs are epigenetically abnormal because of the aberrant genomic imprinting that may complicate applications of the cells in regenerative medicine. Transplantation of HLA-homozygous cells into heterozygous hosts may induce NK-cell immune response even without HLA-mismatch (see in details below). Therefore, each approach has its pitfalls and more studies are warranted to understand the potential of phESCs for use in medicine.

Experiments with cloning of frogs showed that transplantation of single somatic cell nuclei into enucleated oocytes could give rise to healthy animals. The procedure that is called somatic cell nuclear transfer (SCNT) can be also used to generate human blastocysts and, subsequently, derive pluripotent stem cells from them (human NT-ESCs). Because of many technical difficulties, successful SCNT in human cells was reported for the first time only in 2013 [8]. Similar to parthenogenetic, SCNT embryos are not fertilized, but the procurement of unfertilized human oocytes may be controversial [21]. Although NT-ESCs are MHC-matched with the donor of the somatic nucleus, allogeneic mitochondria, which mainly originate from the oocyte, may still trigger an alloimmune response [22]. One intriguing future possibility is generation of human NT-ESCs from an oocyte and a somatic cell nucleus taken from same individual. Such cells should be fully autologous to the donor, epigenetically normal and may be useful for treatment of her family members because close relatives have higher chances for HLA compatibility. Therefore, donation of oocytes may become beneficial reducing ethical concerns.

Challenges of pluripotency

The major safety risk of clinical treatments involving hPSCs is tumorigenicity of pluripotent cells [23]. Biochemical signaling networks that are responsible for pluripotency and oncogenesis are partially overlapping. As a result of that, pluripotent and tumor cells share expression of certain genes, exhibit glycolytic metabolism, high proliferation rate and capacity, DNA repair checkpoint uncoupling, etc. Injection of hPSCs into immunodeficient mice leads to formation of benign tumors [24], a property that is used to confirm pluripotency of the cells. Since existing

differentiation protocols are not absolutely efficient and sometimes yield a mixture of differentiated and residual undifferentiated cells, a hPSC-derived cell population aimed for transplantation into patients should be treated to contain no residual pluripotent cells. This goal can be achieved by purification of desired differentiated cell populations [25], by removing of residual pluripotent cells using cell sorting [26] or by selective elimination of residual hPSCs using cytotoxic agents that are specific to pluripotent stem cells [27, 28].

High proliferation rate and DNA checkpoint uncoupling are probably responsible for accumulation of adaptive genetic changes in hPSCs during prolonged culturing in vitro. It has been shown that propensity to undergo genetic changes is attributed to the nature of hPSCs themselves rather than to a certain set of culture conditions [29, 30]. The genetic abnormalities commonly affect chromosomes 12, 17, 20 and X and, sometimes, show similarity to those found in tumors increasing the risks of tumorigenicity. Importantly, some of them are too small to be detected by karyotyping prompting development of methods with higher resolution for routine testing of hPSCs [30]. At the moment, a combination of karyotyping and whole genome genotyping array analysis with resolution about 50 Kb performed every 10 passages (2 months) are regarded as sufficient to monitor genetic integrity of hPSCs cultured in vitro. In close future, the genotyping will probably be replaced by whole genome sequencing. Freezing down a master bank of hPSCs as early after derivation (at low passages) as possible is one more approach for reducing the risk of adaptive genetic abnormalities in pluripotent stem cells.

Apart from common for all types of hPSCs risks mentioned above, hiPSCs and phPSCs may be associated with additional tumorigenic potential. It has been shown that reprogramming of somatic cells into hiPSCs leads to generation of increased number of genomic aberration that are often deletions of tumor-suppressor genes [31]. Unlike genetic mutations caused by cultural adaptations, *de novo* mutations that appear during the reprogramming process render the cells into selective disadvantage and affect only part of the cell population. Expansion of cells in vitro selects against the affected cells and, eventually, genetic state of hiPSCs starts resembling that of hESCs. Nevertheless, increased number of cancer-related mutations soon after reprogramming [32] complicates banking of hiPSCs at low passages.

Generation of homozygous phPSCs may be useful for development of hPSCs banks (see below). But, loss of heterozygosity may be associated with additional risk of tumorigenicity [33]. Many cancer-related mutations in human genomes are compensated by expression of normal second alleles. Therefore, absence of the second allele may be detrimental for homozygous phPSCs and, at a lesser extent, even for heterozygous phPSCs.

Epigenetic imperfections are one more feature of some types of hPSCs that may complicate their use in medicine. Epigenetic marks, such as DNA methylation and chemical modifications of histone proteins, do not change DNA sequence, but dramatically alter expression of associated genes. Majority of cells in the human body contain same genetic information and epigenetic pattern distinguish one cell type from the others. Parthenogenetic pluripotent

stem cells are epigenetically abnormal by definition due to aberrant genomic imprinting in parthenotes. Although number of imprinted genes in humans is comparably low (around 100), their aberrant expression prevents normal development of human parthenogenetic embryos. More studies are warranted to understand how crucial those aberrations for therapies involving hPSCs.

Reprogramming of somatic cells into iPSCs involves major reconfiguration of epigenome. Contemporary methods of reprogramming generate hiPSCs that have aberrant DNA methylation and aberrant expression levels of some genes [14, 17, 15]. It is not entirely clear whether those changes are associated with the reprogramming methods themselves or represent epigenetic memory of the parental somatic cells, but they may be transmitted to differentiated progeny of hiPSCs [17]. A direct comparison of genetically matched hESCs, human NT-ESCs and hiPSCs reported by Ma et al. [34] has revealed a significantly higher incidence of genetic aberrations in the latter cells. This or other reasons sometimes lead to incomplete differentiation of hiPSCs yielding only partially functional cells [Foldes, 2014 #7]. It is important to note that number of epigenetic errors in hiPSCs decreases with time in culture and, eventually, epigenetic state of hiPSCs starts resembling that of hESCs. Nevertheless, at the moment clinical-grade hiPSC lines may demand more rigorous testing than hESC lines [23].

One important issue that hinders clinical applications of hPSCs is ethical issues associated with some types of them. Only hiPSCs are completely free of ethical concerns. In this respect, hESCs are probably the most problematic. In vitro fertilization (IVF) clinics collect and fertilize many oocytes for almost each couple that needs infertility treatment. Only some of them are used in the actual treatment. Some of the embryos are not qualified for the infertility treatment due to aberrations in their development. Only such embryos with informed consent of both parents are used for derivation of new hESC lines. Nevertheless, destruction of fertilized embryos is ethically controversial and forbidden in many countries in the world. Klimanskaya et al. [9] reported derivation of new hESC lines without destruction of the parental embryo that is based on a method resembling PGD biopsy of 8-cell embryo. PGD biopsies are a standard IVF clinic routine for patients with certain genetic background. This method has addressed the ethical concerns of many at certain extent. Generation of human NT-ESCs and phPSCs is also associated with certain ethical issues because of procurement of unfertilized human oocytes [21]. Standard routines for such procedures include superovulation of a donor that is distressful and is associated with some side effects. One way to circumvent the problem is to make the generation of pluripotent stem cells beneficial for the donor of the oocytes. In this respect, generation of human NT-ESCs from somatic cells and oocytes of the same donor may be of particular interest (see above).

Complex legislation regarding studying, patenting and using of hPSCs in medicine is yet one more hurdle for biomedical research in the world. The regulations differ not only in different countries, but also in different regions of the same country. Thus, California is the world-leading place for hESC research and therapies involving hESCs,

but in some other states in the US there is a complete ban on hESC research and use in medicine. Moreover, the legislation sometimes unexpectedly and abruptly changes with time. Thus, the European Court of Justice banned patent protection for hESC lines in 2011 jeopardizing future of hPSC-related regenerative medicine in Europe. Indeed, current clinical studies involving hPSCs are performed in the US and in Japan only. A group of leading stem cell scientists proposed the establishment of an international authority that would develop and harmonize all technical, ethical, legal and regulatory aspects of hPSC-based therapies [35]. Such authority may greatly facilitate hPSC-based research and regenerative medicine in the world.

General risks of cell-based treatments

There are general risks of cell-based treatments that are applicable to hPSCs-based therapies. Development of cells aimed at therapeutic applications should be done in compliance with current good manufacturing practices (cGMPs), which is a set of minimal requirements to meet for production of therapeutic agents and devices. National authorities such as the US Food and Drug Administration (FDA) or the World Health Organization define the requirements in different countries. Although different in details, cGMPs follow same line in majority of the countries in the world. The aim of cGMPs is to minimize risks for the patients and if problems appear to be able to trace the source of them. All stages of a therapeutic agent development should comply with cGMP. In case of therapies involving hPSCs, many steps of the final cell product development should comply with cGMP, for instance derivation of hPSC lines, culturing of hPSCs, freezing/thawing of hPSCs, development of a master bank of pluripotent cells, thawing of cells for differentiation, differentiation procedures, testing of differentiated progeny before transplantations, etc. Therefore, all the reagents that are in contact with stem cells should be traceable and, preferably, chemically defined. Ideally, derivation, culturing and storing of hPSCs should be done in chemically defined conditions without contact with components of animal origin. The latter is an important issue, because a contact with components of animal origin may induce immunogenicity of hPSCs and their differentiated progeny [36]. To date, methods of derivation, culturing and freezing/thawing under xeno-free (devoid of components of animal origin) and chemically defined conditions have been reported for hESCs [37–42] and hiPSCs [43, 44]. The methods comply with the most stringent rules and it will be easy to receive an approval of regulatory agencies for treatments based on them. Current clinical trials involving hPSCs rely on obsolete technologies (see below) of derivation and culturing and it took a lot of efforts and time to earn the approval for them.

A key problem of regenerative medicine is immune rejection of allografts. In case of a transplantation of organs or cells from non-identical individuals, they prompt immune reaction in a recipient. Immunological rejections can be caused by incompatibility of ABO blood group, major histocompatibility complex (MHC, in humans also called HLA) and minor histocompatibility complex antigens. Generation of autologous hPSCs is an obvious solution to

this issue. Thus, hiPSCs, hpESCs and human NT-ESCs allow generation of autologous stem cell lines. If derived from a single cell PGD biopsy [9, 41], hESCs may also be autologous to the individual that is born from the parental embryo. But, generation of hPSCs for one patient is too time-taking and expensive to be used as a standard approach in the close future.

Use of immune privileged sites of the body for allotransplantations is the most common approach for prevention of immune rejections in current clinical trials involving hPSCs. The eye, testes and central nervous system are regions of the body that may protect allografts from immune rejection for significant periods of time. Another approach involves using of artificial devices that protects allografts from the immune rejection, but allows oxygen, nutrients and some (small) proteins transport via a semi-permeable non-immunogenic membrane. The devices can be implanted under skin generating an artificial “immune privileged” site. Although already used in practice, this approach is limited to a subset of patient conditions only.

There is a wide consensus among stem cell scientists that future treatments involving pluripotent cells will rely on banks of hPSC lines that HLA-match a target population [45, 19]. To achieve an essential level of immunocompatibility, HLAs of transplanted cells should match HLA-A, HLA-B, HLA-C and HLA-DR loci of a recipient individual. Since HLA-homozygous cells contain identical alleles of HLAs, they facilitate finding an HLA-match for recipient individuals and it is an attractive idea to use the cell lines for development of hPSC banks. Indeed, it has been calculated that as little as 50 HLA-homozygous hPSC lines can provide cells that HLA-match 80–90% of the Japanese population {Nakatsuji, 2008 #60}. Homozygous individuals are rare and, therefore, generation of HLA-homozygous hpESCs is of interest for generation of hPSC cell banks. Nevertheless, it is not clear if even HLA-compatible homozygous cells would not induce NK cell toxicity in heterozygous recipient individuals. NK cells are capable of detecting and reacting to levels of antigen expression and missing HLA-alleles may induce the immune response (reviewed in [33]). Although preliminary experiments in mice are encouraging [46], this issue should be thoroughly studied before development of clinical-grade HLA-homozygous hPSCs banks. As of today, banks of clinical-grade heterogeneous hESC and hiPSC lines are under development in the UK and Japan, respectively.

There are several other methods for reduction of immune rejection. Systematic immunosuppression is the most commonly used method in current medicine, but it is associated with serious side effects. Other methods have shown encouraging preclinical data, but they are not tested in clinical trials. The methods include simultaneous transplantation of the graft and hematopoietic cells derived from same hPSCs [47], disruption the co-stimulatory blockade required for T-cell activation [48] and genetic manipulation of hPSCs for reduction of HLA-expression in them.

Clinical-grade lines and banks of hPSCs

Clinical-grade hPSC lines should be established, propagated and stored in adherence to ethical standards,

regulations of international and national authorities and in compliance with cGMPs. First article reporting derivation, propagation, storage and testing of clinical-grade hESCs was published in 2007 [49]. The work was done by ES Cell International Pte Ltd., a biotechnology company from Singapore. Since xeno-free chemically defined methods had not been developed by then, the authors used human feeder cells and products derived from bovine serum for derivation and propagation of clinical-grade hESCs. Next generation of clinical-grade hESCs was derived and propagated in fully xeno-free conditions [50, 51].

Plans for development of two banks of hPSC lines have been announced to date. Thus, the UK Medical Research Council has supported derivation and banking of clinical-grade hESC lines in several research facilities around the country [52]. Several clinical-grade lines that are developed for the bank have been already described in scientific articles [51]. In Japan, generation of hiPSC lines bank has been initiated by Prof Yamanaka and supported by the Japanese Government [53]. The hiPSC lines bank should HLA-match a large proportion of the Japanese populations, although it is not clear how many clinical-grade lines have been generated by now.

The first clinical trial involving hPSCs

Geron Corporation, a biotechnology company from the US, conducted the first in the world clinical trial of a cellular product (GRNOPC1) derived from hESCs. The study was done to assess the safety of transplantation of hESC-derived GRNOPC1 into patients with spinal cord injuries. Preliminary data had indicated that injection of hESC-derived oligodendrocyte progenitor cells (OPCs) into rat spinal cord injury sites led to differentiation of the cells into terminally differentiated oligodendrocytes, enhanced remyelination and substantial improvement of locomotor ability [54]. The therapeutic effect differed significantly between injections 7 days and 10 months after injury. In the latter case, only differentiation of OPCs was detected without any improvement of locomotor ability suggesting that there was a limited therapeutic window for the treatment. The cells for the treatment were developed in contact with Matrigel that is an undefined batch-to-batch different animal-derived protein mixture. Matrigel is an extracellular matrix protein extract from Engelbreth-Holm-Swarm mouse sarcoma. The cancer-related nature of Matrigel and overall concerns about safety of hPSCs-based treatments were probably the reasons why it was very difficult for Geron to earn an approval of the trial by the US Food and Drug Administration (FDA). In the US, approval by the FDA is a necessary step for all clinical trials. Moreover, spinal cord injury is a complicated condition that affects several types of cells and is associated with formation of a scar tissue. It is not entirely clear why Geron chose that complicated disease for the first in the world clinical trial involving hPSCs.

Geron's application for the clinical trial to the FDA was very extensive containing thousands of pages. The study was finally approved in 2009, but later was halted twice by the regulator [55]. First time, it was halted because of concerns about the purity and homogeneity of GRNOPC1 and second

time after Geron's report on microscopic cysts in spinal cords of rats treated during preclinical studies. Both times, additional information provided by Geron prompted the FDA to allow the study to proceed. In 2011, Geron ceased work on its stem cell-related programs because of financial reasons [56]. Only 4 out of 8 planned patients [56] were enrolled in the study (according to other reports 5 out of 10 [55]). No report on the trial results has been published. Asterias Biotherapeutics, a biotechnology company that bought Geron's stem cells therapy, continues to monitor the patients' conditions. None of the patients has suffered serious adverse effects [55]. No improvements in patients' conditions have been observed, but phase I clinical trials are designed to test for safety only. Recently, Asterias Biotherapeutics has announced that the clinical trial is going to be restarted [55].

Ongoing hPSC-based clinical trials with enrolled patients

Another the US-based company, Advanced Cell Technology, leads two connected and very well described phase I/II clinical trials aimed at assessing the safety and the efficacy of hESCs-based treatments of patients with Stargardt's Macular Dystrophy and Dry Age-Related Macular Degeneration. The FDA approval was earned in 2010 and two scientific articles describing the results have been published since then [57, 58]. Here, similar to the Geron's study, a disease affecting an immunoprivileged site was chosen to reduce immune rejection of allografts thus reducing a number of clinical-grade hPSC lines needed for the trial.

The treatment is based on differentiation of hESCs into retinal pigment epithelium (RPE) and injection of RPE into the subretinal space of one of the patients' eye. The only hESC line MA09 used in the study was derived and propagated in contact with mouse fibroblast cells. Therefore, its differentiated progeny is qualified as a xenotransplantation product [58]. Similar to the Geron's trial, the obsolete technology of hESC development raised many concerns regarding safety, complicated the FDA approval process and increased the overall price of the therapy because of additional testing applied to xenotransplantation products. The differentiation method used in the study is unreliable at certain extent and is based on arbitrary criteria. The cells are developed in contact with gelatin that is a batch-to-batch different mixture of proteins. RPE colonies are manually isolated with a glass pipett. Nevertheless, all the procedures are performed in accordance to the cGMPs and RPE cells are assessed for safety and specific attributes at various times.

By now, 18 patients have been enrolled to the studies (9 for each disease) [58]. After surgery, 13 of 18 patients had an increase in subretinal pigmentation that is consistent with transplanted RPE. There has been reported no safety issues related to the transplanted cells after a median of 22 months after transplantation suggesting medium-to-long term safety of the treatment. There has been reported a significant improvement in the eye function in 10 patients, modest or no improvement in 7 patients and a decline in the eye function in one patient. No improvement in the untreated fellow eyes function has been observed. The

results suggest medium-to-long term graft survival and possible biological activity of hESC progeny in the patients.

Rather a prove of principal study than a clinical trial involving hPSCs (particularly hiPSCs) was launched in Japan in 2014. A 70 years old woman with wet type age-related macula degeneration received a hiPSC-based treatment that was probably similar to the Advanced Cell Technology's therapy. The authors used hiPSC line that had been derived from the patient's own skin as a source of cells for differentiation into RPE. It is not clear how many patients have been enrolled to the study to date. No data on the results have been published to date and the study has not been registered in ClinicalTrials.gov.

A different approach to protection of allografts from immune rejection is used in a clinical study involving hPSCs for treatment of patients with type I diabetes that is conducted by ViaCyte, a biotechnology company from California, the US. According to the company's web page, ViaCyte has designed a semi-permeable cell containment device for immunoprotection of allografts. If implanted subcutaneously, the device allows transport of oxygen, nutrients and small proteins but contains the graft cells inside and protects them from immune rejection. The device may be useful for treatment of several diseases, but in this trial it is used to prevent rejection of hESC-derived pancreatic endoderm in patients with type I diabetes. The details of the differentiation procedure is not clear, but according to the company's web page, it is based on a four-step differentiation protocol developed by Kroon et al [59]. By now, 40 patients have been enrolled in the study. No results have been published yet.

Conclusion remarks

In spite of numerous ethical issues, safety concerns and technological challenges, hPSCs-based therapies are already used to treat patients with various diseases. Results of the Geron's and the ongoing clinical trials involving hPSCs have suggested medium-term and even long-term safety of such treatments. None of the four patients treated with hESC-derived grafts during the Geron's study 4 years ago have developed any serious complications related to the transplanted cells. Schwartz et al. have reported similar results for 18 patients 2 years after transplantations. Surprisingly, the treatment of Stargardt's Macular Dystrophy and Dry Age-Related Macular Degeneration with hESC-derived grafts have exhibited high rate of success already during Phase I/II clinical trials. The overall results are promising, but any hPSC-related complication may jeopardize the future of pluripotent stem cells in medicine.

One important threshold for new clinical studies involving hPSCs is difficulties in approval by the regulatory agencies. It was especially complicated and costly for Geron to earn the approval for the first in the world hPSC-based clinical trial. But, it was less difficult already for the second study done by Advanced Cell Technology because they knew what to expect from the FDA. Generally, it is hard to prove safety of cells that are developed in contact with xeno-components and with batch-to-batch different chemically undefined components. Recently, several scientific groups have reported methods that enable development of hESCs and hiPSCs under xeno-free and chemically defined conditions. Such method may facilitate the approval of new clinical trials involving hPSCs.

Список литературы/References:

1. Geens M., Mateizel I., Sermon K., De Rycke M., Spits C., Cauffman G., et al. Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres of two 4-cell stage embryos. *Hum Reprod.* 2009;24 (11):2709–17.
2. Silva J., Smith A. Capturing pluripotency. *Cell.* 2008;132 (4):532–6.
3. Wu J., Okamura D., Li M., Suzuki K., Luo C., Ma L., et al. An alternative pluripotent state confers interspecies chimaeric competency. *Nature.* 2015.
4. Thomson J. A., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S. S., Waknitz M. A., Swiergiel J. J., Marshall V. S., et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science.* 1998;282 (5391):1145–7.
5. Hovatta O., Rodin S., Antonsson L., Tryggvason K. Concise review: animal substance-free human embryonic stem cells aiming at clinical applications. *Stem Cells Transl Med.* 2014;3 (11):1269–74.
6. Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M., Narita M., Ichisaka T., Tomoda K., et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* 2007 Nov 30;131 (5):861–72.
7. Revazova E. S., Turovets N. A., Kochetkova O. D., Kindarova L. B., Kuzmichev L. N., Janus J. D., et al. Patient-specific stem cell lines derived from human parthenogenetic blastocysts. *Cloning Stem Cells.* 2007;9 (3):432–49.
8. Tachibana M., Amato P., Sparman M., Gutierrez N. M., Tipner-Hedges R., Ma H., et al. Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer. *Cell.* 2013;153 (6):1228–38.
9. Klimanskaya I., Chung Y., Becker S., Lu S. J., Lanza R. Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres. *Nature.* 2006;444 (7118):481–5.
10. Gurdon J. B., Elsdale T. R., Fischberg M. Sexually mature individuals of *Xenopus laevis* from the transplantation of single somatic nuclei. *Nature.* 1958;182 (4627):64–5.
11. Wabl M. R., Brun R. B., Du Pasquier L. Lymphocytes of the toad *Xenopus laevis* have the gene set for promoting tadpole development. *Science.* 1975;190 (4221):1310–2.
12. Fusaki N., Ban H., Nishiyama A., Saeki K., Hasegawa M. Efficient induction of transgene-free human pluripotent stem cells using a vector based on Sendai virus, an RNA virus that does not integrate into the host genome. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2009;85 (8):348–62.
13. Warren L., Manos P. D., Ahfeldt T., Loh Y. H., Li H., Lau F., et al. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. *Cell Stem Cell.* 2010;7 (5):618–30.
14. Ohi Y., Qin H., Hong C., Blouin L., Polo J. M., Guo T., et al. Incomplete DNA methylation underlies a transcriptional memory of somatic cells in human iPS cells. *Nat Cell Biol.* 2011;13 (5):541–9.
15. Nazor K. L., Altun G., Lynch C., Tran H., Harness J. V., Slavin I., et al. Recurrent variations in DNA methylation in human pluripotent stem cells and their differentiated derivatives. *Cell Stem Cell.* 2012;10 (5):620–34.

16. Ruiz S., Diep D., Gore A., Panopoulos A. D., Montserrat N., Plongthongkum N., et al. Identification of a specific reprogramming-associated epigenetic signature in human induced pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109 (40):16196–201.
17. Lister R., Pelizzola M., Kida Y.S., Hawkins R. D., Nery J. R., Hon G., et al. Hotspots of aberrant epigenomic reprogramming in human induced pluripotent stem cells. *Nature*. 2011;471 (7336):68–73.
18. Foldes G., Matsa E., Kriston-Vizi J., Leja T., Amisten S., Kolker L., et al. Aberrant?-Adrenergic hypertrophic response in cardiomyocytes from human induced pluripotent cells. *Stem Cell Reports*. 2014;3 (5):905–14.
19. Takahashi K., Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells in medicine and biology. *Development*. 2013;140 (12):2457–61.
20. Revazova E. S., Turovets N. A., Kochetkova O. D., Agapova L. S., Sebastian J. L., Pryzhkova M. V., et al. HLA homozygous stem cell lines derived from human parthenogenetic blastocysts. *Cloning Stem Cells*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008;10 (1):11–24.
21. Isasi R. M., Knoppers B. M. Monetary payments for the procurement of oocytes for stem cell research: In search of ethical and political consistency. *Stem Cell Res*. 2007;1 (1):37–44.
22. Deuse T., Wang D., Stubbendorff M., Itagaki R., Grabosch A., Greaves L. C., et al. SCNT-Derived ESCs with Mismatched Mitochondria Trigger an Immune Response in Allogeneic Hosts. *Cell Stem Cell*. 2014.
23. Lee A. S., Tang C., Rao M. S., Weissman I. L., Wu J. C. Tumorigenicity as a clinical hurdle for pluripotent stem cell therapies. *Nat Med*. 2013;19 (8):998–1004.
24. Cooke M. J., Stojkovic M., Przyborski S. A. Growth of teratomas derived from human pluripotent stem cells is influenced by the graft site. *Stem Cells Dev*. 2006 Apr;15 (2):254–9.
25. Chung S., Shin B. S., Hedlund E., Pruszak J., Ferree A., Kang U. J., et al. Genetic selection of sox1GFP-expressing neural precursors removes residual tumorigenic pluripotent stem cells and attenuates tumor formation after transplantation. *J Neurochem*. 2006;97 (5):1467–80.
26. Tang C., Lee A. S., Volkmer J. P., Sahoo D., Nag D., Mosley A. R., et al. An antibody against SSEA-5 glycan on human pluripotent stem cells enables removal of teratoma-forming cells. *Nat Biotechnol*. 2011;29 (9):829–34.
27. Choo A. B., Tan H. L., Ang S. N., Fong W. J., Chin A., Lo J., et al. Selection against undifferentiated human embryonic stem cells by a cytotoxic antibody recognizing podocalyxin-like protein-1. *Stem Cells*. 2008;26 (6):1454–63.
28. Ben-David U., Gan Q. F., Golan-Lev T., Arora P., Yanuka O., Oren Y. S., et al. Selective elimination of human pluripotent stem cells by an oleate synthesis inhibitor discovered in a high-throughput screen. *Cell Stem Cell*. 2013;12 (2):167–79.
29. Narva E., Autio R., Rahkonen N., Kong L., Harrison N., Kitsberg D., et al. High-resolution DNA analysis of human embryonic stem cell lines reveals culture-induced copy number changes and loss of heterozygosity. *Nat Biotechnol*. 2010;28 (4):371–7.
30. Amps K., Andrews P. W., Anyfantis G., Armstrong L., Avery S., Baharvand H., et al. Screening ethnically diverse human embryonic stem cells identifies a chromosome 20 minimal amplicon conferring growth advantage. *Nat Biotechnol*. 2011;29 (12):1132–44.
31. Hussein S. M., Batada N. N., Vuoristo S., Ching R. W., Autio R., Narva E., et al. Copy number variation and selection during reprogramming to pluripotency. *Nature*. 2011;471 (7336):58–62.
32. Laurent L. C., Ulitsky I., Slavin I., Tran H., Schork A., Morey R., et al. Dynamic changes in the copy number of pluripotency and cell proliferation genes in human ESCs and iPSCs during reprogramming and time in culture. *Cell Stem Cell*. 2011;8 (1):106–18.
33. Daughtry B., Mitalipov S. Concise review: parthenote stem cells for regenerative medicine: genetic, epigenetic, and developmental features. *Stem Cells Transl Med*. 2014;3 (3):290–8.
34. Ma H., Morey R., O'Neil R. C., He Y., Daughtry B., Schultz M. D., et al. Abnormalities in human pluripotent cells due to reprogramming mechanisms. *Nature*. 2014;511 (7508):177–83.
35. Andrews P. W., Cavanagro J., Deans R., Feigel E., Horowitz E., Keating A., et al. Harmonizing standards for producing clinical-grade therapies from pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol*. 2014;32 (8):724–6.
36. Martin M. J., Muotri A., Gage F., Varki A. Human embryonic stem cells express an immunogenic nonhuman sialic acid. *Nat Med*. 2005;11 (2):228–32.
37. Melkounian Z., Weber J. L., Weber D. M., Fadeev A. G., Zhou Y., Dolley-Sonneville P., et al. Synthetic peptide-acrylate surfaces for long-term self-renewal and cardiomyocyte differentiation of human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol*. 2010;28 (6):606–10.
38. Rodin S., Domogatskaya A., Strom S., Hansson E. M., Chien K. R., Inzunza J., et al. Long-term self-renewal of human pluripotent stem cells on human recombinant laminin-511. *Nat Biotechnol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010;28 (6):611–5.
39. Villa-Diaz L. G., Nandivada H., Ding J., Nogueira-de-Souza N. C., Krebsbach PH, O'Shea KS, et al. Synthetic polymer coatings for long-term growth of human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol*. 2010;28 (6):581–3.
40. Miyazaki T., Futaki S., Suemori H., Taniguchi Y., Yamada M., Kawasaki M., et al. Laminin E8 fragments support efficient adhesion and expansion of dissociated human pluripotent stem cells. *Nat Commun*. 2012;3:1236.
41. Rodin S., Antonsson L., Niaudet C., Simonson O. E., Salmela E., Hansson E. M., et al. Clonal culturing of human embryonic stem cells on laminin-521/E-cadherin matrix in defined and xeno-free environment. *Nat Commun*. 2014;5:3195.
42. Rodin S., Antonsson L., Hovatta O., Tryggvason K. Monolayer culturing and cloning of human pluripotent stem cells on laminin-521-based matrices under xeno-free and chemically defined conditions. *Nat Protoc*. 2014 Oct;9 (10):2354–68.
43. Lu H. F., Chai C., Lim T. C., Leong M. F., Lim J. K., Gao S., et al. A defined xeno-free and feeder-free culture system for the derivation, expansion and direct differentiation of transgene-free patient-specific induced pluripotent stem cells. *Biomaterials*. 2014;35 (9):2816–26.
44. Nakagawa M., Taniguchi Y., Senda S., Takizawa N., Ichisaka T., Asano K., et al. A novel efficient feeder-free culture system for the derivation of human induced pluripotent stem cells. *Sci Rep*. 2014;4:3594.
45. Aylor C. J., Bolton E. M., Pocock S., Sharples L. D., Pedersen R. A., Bradley J. A. Banking on human embryonic stem cells: estimating the number of donor cell lines needed for HLA matching. *Lancet*. 2005;366 (9502):2019–25.
46. Didie M., Christalla P., Rubart M., Muppala V., Doker S., Unsold B., et al. Parthenogenetic stem cells for tissue-engineered heart repair. *J Clin Invest*. 2013;123 (3):1285–98.
47. Verda L., Kim D. A., Ikehara S., Statkute L., Bronesky D., Petrenko Y., et al. Hematopoietic mixed chimerism derived from allogeneic embryonic stem cells prevents autoimmune diabetes

- mellitus in NOD mice. *Stem Cells*. 2008;26 (2):381–6.
48. Grinnemo K. H., Genead R., Kumagai-Braesch M., Andersson A., Danielsson C., Mansson-Broberg A., et al. Costimulation blockade induces tolerance to HESC transplanted to the testis and induces regulatory T-cells to HESC transplanted into the heart. *Stem Cells*. 2008;26 (7):1850–7.
 49. Crook J. M., Peura T. T., Kravets L., Bosman A. G., Buzzard J. J., Horne R., et al. The generation of six clinical-grade human embryonic stem cell lines. *Cell Stem Cell*. 2007;1 (5):490–4.
 50. Stephenson E., Jacquet L., Miere C., Wood V., Kadeva N., Cornwall G., et al. Derivation and propagation of human embryonic stem cell lines from frozen embryos in an animal product-free environment. *Nat Protoc*. 2012;7 (7):1366–81.
 51. Tannenbaum S. E., Turetsky T. T., Singer O., Aizenman E., Kirshberg S., Ilouz N., et al. Derivation of xeno-free and GMP-grade human embryonic stem cells — platforms for future clinical applications. *PLoS One*. 2012;7 (6): e35325.
 52. Murdoch A., Braude P., Courtney A., Brison D., Hunt C., Lawford-Davies J., et al. The procurement of cells for the derivation of human embryonic stem cell lines for therapeutic use: recommendations for good practice. *Stem Cell Rev*. 2012;8 (1):91–9.
 53. Cyranoski D. Stem-cell pioneer banks on future therapies. *Nature*. 2012;488 (7410):139.
 54. Keirstead H. S., Nistor G., Bernal G., Totoiu M., Cloutier F., Sharp K., et al. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants remyelinate and restore locomotion after spinal cord injury. *J Neurosci*. 2005;25 (19):4694–705.
 55. Hayden E. C. Funding windfall rescues abandoned stem-cell trial. *Nature*. 2014;510 (7503):18.
 56. Baker M. Stem-cell pioneer bows out. *Nature*. 2011;479 (7374):459.
 57. Schwartz S. D., Hubschman J. P., Heilwell G., Franco-Cardenas V., Pan C. K., Ostrick R. M., et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet*. 2012;379 (9817):713–20.
 58. Schwartz S. D., Regillo C. D., Lam B. L., Elliott D., Rosenfeld P. J., Gregori N. Z., et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet*. 2014.
 59. Kroon E., Martinson L. A., Kadoya K., Bang A. G., Kelly O. G., Eliazer S., et al. Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. *Nat Biotechnol*. 2008;26 (4):443–52.

Информация об авторах:

1. Родин Сергей Алексеевич — к.б.н., с.н.с. отделения изучения белков внеклеточного матрикса Факультета Медицинской Биохимии и Биофизики Каролинского Института, г.Стокгольм (Швеция)

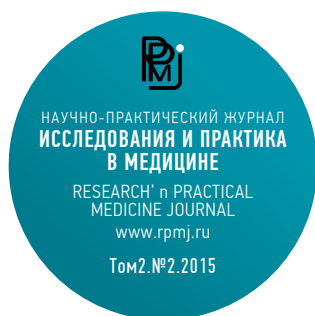
Information about authors:

1. Rodin Sergey Alekseevich, PhD, senior researcher of Division of Matrix Biology Department of Medical Biochemistry and Biophysics Karolinska Institutet

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Родин С.А. Применение плюрипотентных стволовых клеток в медицине. Исследования и практика в медицине. 2015; 2(2): 44-52. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-44-52

Rodin S.A. Human pluripotent stem cells in contemporary medicine. Issled. prakt. Med. 2015; 2(2): 44-52. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-44-52



Ключевые слова:

научное исследование,
инновационная деятельность,
интеллектуальная собственность,
патент, изобретение,
полезная модель,
клиническая онкология

Keywords:

research, innovation, intellectual
property, patent, invention, utility
model, clinical oncology

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-53-62



Для корреспонденции:

Александрова Лариса Митрофановна –
к.б.н., заведующая отделением координации
и внедрения научных исследований МНИОИ
им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ»
Минздрава России
Адрес: 125284, Российская Федерация,
Москва, 2-ой Боткинский проезд, дом 3.
Телефон: +7(495)945-14-92
E-mail: mnioi.alex@mail.ru
Статья поступила 18.05.2015,
принята к печати 11.06.2015

For correspondence:

Alexandrova Larisa Mitrofanovna –
PhD., head of department of coordination and
implementation of research, P. A.
Hertsen Moscow Oncology Research Institute –
branch of the National Medical Research
Radiological Centre of the Ministry of Health
of the Russian Federation
Address: 3, 2 Botkinskiy proezd, Moscow,
Russian Federation, 125284
Tel: +7(495)945-14-92
E-mail: mnioi.alex@mail.ru
The article was received 18.05.2015,
accepted for publication 11.06.2015

РЕАЛИЗАЦИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИННОВАЦИОННЫХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Каприн А.Д.¹, Александрова Л.М.², Старинский В.В.¹

¹ ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

² МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, дом 3

Резюме:

Представлен краткий обзор основных инновационных научных исследований, проводимых в МНИОИ им. П.А. Герцена за последнее десятилетие, и результаты их внедрения в клиническую практику. На основе 36 патентов РФ на изобретение разработаны новые медицинские технологии диагностики, лечения и реабилитации онкологических пациентов, разрешение на клиническое применение которых на территории Российской Федерации выдано Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

REALIZATION OF RESULTS OF INNOVATIONAL RESEARCH IN CLINICAL ONCOLOGICAL

Kaprin A.D.¹, Alexandrova L.M.², Starinskiy V.V.¹

¹ NMRR

Ulitsa Korolyeva, d. 4, Obninsk, Kaluzskaya Oblast', 249036, Russia

² P. Hertsen MORI

2-y Botkinskiy proezd, 3, Moskva, 125284, Russia

Abstract:

We present a brief overview of major innovative scientific research conducted at the research oncological Institute n. a. P. A. Herzen over the last decade, and the results of their the introduction into clinical practice.

On the basis of 36 patents of the for the invention in Russian Federation we developed new medical technologies for diagnosis, treatment and rehabilitation of cancer patients, permission for clinical use in the territory of the Russian Federation issued by the Federal service on surveillance in healthcare and social development.

Одним из важных направлений деятельности научно-исследовательской организации является инновационная деятельность, в результате которой рождаются новые идеи, новые и усовершенствованные продукты, новые или усовершенствованные технологии. Результаты инновационной деятельности, являющиеся интеллектуальной собственностью, выражаются в виде инновационной продукции. При этом последняя может иметь как конкретную вещественную, так и неовещественную форму, например, ноу-хау.

Юридическое понятие «интеллектуальная собственность» предусмотрено Конвенцией, учредившей в 1967 г. Всемирную организацию интеллектуальной собственности, главной задачей которой является содействие охране интеллектуальной собственности [1].

Исторически возникновение правового регулирования интеллектуальной собственности на международном уровне связано с Парижской конвенцией 1883 г. по охране промышленной собственности, регулированию использования патентов, товарных названий и прочее, в том числе и мерам по наказанию

за их незаконное использование. Право на интеллектуальную собственность определено в III Международном пакте об экономических, социальных и культурных правах [2]. 1 июля 1965 г. с целью обеспечения защиты отечественного приоритета на изобретения к Парижской конвенции присоединился и СССР. Существующее законодательство Российской Федерации отражает содержание и направленность большинства международных правовых актов в этой области.

В России законодательная охрана интеллектуальной собственности гарантирована 44 статьей Конституции Российской Федерации, а также федеральными нормативно-правовыми актами в области охраны прав на объекты интеллектуальной собственности [3]. Вопросы патентной защиты регулируются Российским патентным ведомством (Роспатентом) в соответствии с частью четвертой Гражданского кодекса РФ (раздел VII, глава 72) [4]. Патентная форма защиты обеспечивает исключительные права на изобретения, полезные модели на территории РФ, удостоверенные патентами, выданными федеральным органом исполнительной власти по интеллектуальной собственности, позволяет развивать лицензионную торговлю технической документацией, новейшими технологиями. Право на использование изобретения, товарного знака и других результатов инновационной деятельности передается путем заключения лицензионного соглашения. Лицензия представляет собой разрешение отдельным лицам (физическим или юридическим) использовать изобретение, защищенное патентом, технические знания, товарный знак и т. д. Объекты интеллектуальной собственности включаются в состав нематериальных активов предприятий и могут приносить существенный доход.

В МНИОИ им. П. А. Герцена значительная доля научно-исследовательских работ выполняется на уровне изобретений, то есть отвечает условиям патентоспособности: новизне, изобретательскому уровню, промышленная применимость.

Одним из приоритетных направлений развития клинической онкологии является разработка методик фотодинамической терапии (ФДТ) и флуоресцентной диагностики злокачественных опухолей, фотосенсибилизаторов нового поколения. В России МНИОИ им. П. А. Герцена является лидером в продвижении этого направления. В настоящее время продолжается активная деятельность как по внедрению новых разработок в практическое здравоохранение различных территорий страны, так и по усовершенствованию вариантов лечения опухолей различной локализации. Разработана и защищена серия новых технологий ФДТ, в том числе: способ лечения поверхностного рака мочевого пузыря [5], способ интраоперационной фотодинамической терапии при опухолевом поражении плевры [6], способ консервативного лечения и профилактики рецидивов вирус-ассоциированного предрака и раннего рака шейки матки [7], устройство для проведения внутритканевой лазерной гипертермии и фотодинамической терапии и способ их осуществления [8], способ интраоперационной фотодинамической терапии брюшины и устройство для его осуществления [9], способ модификации фотодинамического лечения [10], способ интраоперационной флуоресцентной диагностики метастатического пораже-

ния лимфатических узлов [11]. Развитие этого направления позволяет достоверно оценить площадь опухолевого поражения в результате выявления скрытых форм рака, провести органосохраняющее функционально-щадящее лечение больных, в том числе и функционально неоперабельных, способствует улучшению качества их жизни.

Научные сотрудники института принимают активное участие в разработке фотосенсибилизаторов нового поколения и методик их использования. Исследования проводятся преимущественно совместно с ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» (генеральный директор, член-корреспондент РАН Г. Н. Ворожцов). К числу таких разработок относится блок патентов на способы подавления роста опухолей [12–14], композиция для флуоресцентной диагностики [15], фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии [16–18]. Патент № 2339414 на изобретение «Способ подавления роста опухоли», существенными признаками которого являются внутривенное введение наночастиц фталоцианинов с последующим облучением опухоли лазерными импульсами с длиной волны в области интенсивного поглощения наночастиц, внесен в российский реестр 100 лучших изобретений 2008 года [12].

В последнее десятилетие отмечается тенденция к росту заболеваемости раком гортани преимущественно мужского населения страны. При этом у значительной части больных новообразования выявляются в запущенной стадии, когда процесс рассматривается как неоперабельный, или хирургическое вмешательство зачастую приводит к формированию выраженных анатомо-функциональных дефектов соседних органов и тканей. На этапе хирургического лечения пациентов с рецидивными местно-распространенными опухолями гортани и гортаноглотки, поражающими трахею, в институте используется способ формирования загрудинной трахеостомы при расположении резецированного края трахеи в переднем средостении [19]. Кольцо трахеостомы создается в результате парциальной резекции рукоятки грудины и формирования мостовидного кожно-фасциального лоскута на грудной стенке. Технология позволяет выполнить хирургическое лечение больным, ранее считавшимися неоперабельными, избежать возможных осложнений во время операции и в раннем послеоперационном периоде, обеспечить 3-х и 5-летнюю выживаемость, создать условия для улучшения качества жизни этой сложной категории пациентов.

С целью выполнения оперативных вмешательств на гортани перорально, бескровно, прецизионно, атравматично с минимальными реактивными явлениями в послеоперационном периоде сконструирован электрод [20]. Рабочее окончание изделия имеет особую форму, позволяющую не вводить электрод внутрь ткани, огибать мешающие воздействию анатомические структуры, не травмировать здоровые ткани. При этом глубина воздействия ограничивается, как и требуется, при вмешательствах на гортани, 5–7 мм, что уменьшает интраоперационную травму и снижает риск послеоперационных осложнений.

После ларингэктомии по поводу рака важнейшим этапом является восстановление у больного голосовой функции. В последние годы широкое распространение получило восстановление голосовой функции после

удаления гортани с помощью голосовых протезов, при этом конструкция трахеостомы имеет большое значение в осуществлении функций дыхания и голосообразования в послеоперационном периоде. Создание бесканюльной трахеостомы стабильного, адекватного размера (от 0,5 до 2 см) является актуальной задачей. В институте разработан и внедрен в клиническую практику способ восстановления голосовой функции после ларингэктомии, включающий трахеопищеводное шунтирование с эндопротезированием и формированием бесканюльной трахеостомы [21]. Новая медицинская технология позволяет создать широкую стабильную трахеостому, обеспечивающую свободное дыхание и пригодную для восстановления голосовой функции у безгортанных больных с помощью голосовых протезов, что исключает пользование трахеотомической трубкой и улучшает качество жизни.

Современный этап развития клинической онкологии характеризуется разработкой подходов к органосохраняющему и функционально щадящему лечению. В институте разработан способ первичного органосохраняющего лечения инвазивного рака шейки матки, включающий радикальную трахелэктомию абдоминальным доступом с сохранением матки и ее восходящих артериальных и венозных кровеносных сосудов [22]. Оперативное вмешательство в данном объеме позволяет сохранить детородную функцию, является адекватной альтернативой расширенной экстирпации матки у пациенток репродуктивного возраста.

Органосохраняющее лечение начального рака молочной железы включает на сегодняшний день радикальные резекции из одного или двух кожных доступов (подмышечного и параареолярного), радикальные резекции с пластикой фрагментом широчайшей мышцы спины, радикальные резекции с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом или тканевым экспандером, субтотальные радикальные резекции с перемещением фрагмента проксимального отдела прямой мышцы живота. Перечисленные выше методики подразумевают удаление в едином блоке опухоли, фрагмента собственной фасции большой грудной мышцы, подмышечной, подлопаточной и подключичной клетчатки с лимфатическими узлами, последующим замещением железистой ткани железы иным материалом (жировая ткань, мышца, силиконовый эндопротез), сводя к минимуму манипуляции на оставшейся железистой ткани.

В МНИОИ им. П. А. Герцена активно развивается новое направление в онкологии — онкопластическая хирургия. При лечении больных раком молочной железы широко применяются новые технологии хирургического пособия [23–26]. Изобретения направлены на улучшение эффекта реконструктивной и пластической хирургии молочной железы. Использование их в клинической практике позволяет улучшить эстетические результаты реконструктивно-пластической операции, в различные сроки послеоперационного периода предупредить развитие возможных осложнений, таких как пролежни кожи, пролабирование, выпадение или миграция эндопротеза.

С целью реабилитации онкологических и травматологических больных при закрытии дефектов проксимального отдела пищеварительного тракта (полости рта,

глотки и пищевода) применяется способ формирования тонкокишечно-брыжеечного аутоотрансплантата. Аутоотрансплантат формируется из аутологичных донорских тканей и содержит не только слизистую оболочку для реконструкции глотки, шейного отдела пищевода, но и достаточный объем пластического материала для восстановления мягких тканей шеи с изоляцией анатомических структур [27, 28].

При реконструктивно-пластической хирургии челюстно-лицевой области, в частности, после радикального удаления опухолей, восстановление тела и центрального отдела альвеолярного отростка нижней челюсти выполняют путем замещения дефекта с помощью составного кожно-мышечно-реберно-лопаточного аутоотрансплантата на единых питающих сосудах. Способ позволяет восстановить альвеолярный отросток необходимой высоты для последующей остеointеграции дентальных имплантов и зубного протезирования [29].

С целью ускорения регенерации костной ткани при реконструктивной хирургии на костных структурах челюстно-лицевой зоны и опорно-двигательной системы остеосинтез в области резекции костных фрагментов осуществляют посредством титановых пластин для остеосинтеза с многофункциональным биоактивным наноструктурным покрытием (ТУ 9438–003–11458417–2004). Техническим результатом разработанного способа является снижение количества послеоперационных осложнений и ускорение регенерации костной ткани в области остеосинтеза при обширных хирургических вмешательствах у пациентов, имеющих снижение регенераторных свойств костной ткани: у онкологических больных, ранее проходивших курсы полихимиотерапии и лучевой терапии; а также при выраженных воспалительных и травматических поражениях опорно-двигательной системы. Технология обеспечивает предотвращение иммунных реакций отторжения трансплантата, надежную фиксацию имплантата и стабильность костных структур в зоне остеосинтеза, позволяет избежать трудностей, связанных с культивированием стромальных клеток [30].

Важным направлением инновационной деятельности МНИОИ им. П. А. Герцена является разработка новых конструктивных материалов для замещения костных дефектов, их экспериментальное апробирование и внедрение методик лечения в клинику. Совместно с Институтом металлургии и материаловедения им. А. А. Байкова РАН были созданы и защищены патентами РФ следующие композиционные материалы: материал для закрытия костных дефектов при реконструктивно-пластических операциях, представляющий собой частицы карбонат-замещенного гидроксиапатита, выполненные в форме пористых сферических гранул [31]. Материал обладает следующими свойствами: высокая адгезия по отношению к клеткам, сочетание свойств остеокондуктивности и остеоиндуктивности, близость химического и фазового состава имплантируемого материала к составу замещаемой ткани, регулируемая скорость растворения при его замещении костной тканью, возможность трехмерного равномерного заполнения костного дефекта, повторяющего его форму. Материал также может быть насыщен аутологичными мезенхимальными стволовыми клетками

[32]. Для заполнения костных дефектов при реконструктивно-пластических операциях созданы композитный материал на основе гидроксиапатита и карбоната кальция [33], пористый синтетический коралл [34] и пористые композиционные материалы на основе хитозана [35].

К числу оригинальных перспективных композиционных материалов для замещения костного дефекта относится биоинженерная конструкция, представляющая собой фрагмент коралла, смоделированный в соответствии с формой и величиной замещаемого дефекта и содержащий на поверхности иммобилизованные аутологичные мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки [36]. Замещение костного дефекта с использованием данной конструкции успешно апробировано на экспериментальных моделях.

Наряду с разработкой новых способов хирургического лечения злокачественных опухолей большое внимание уделяется способам профилактики и прогнозирования послеоперационных осложнений. В частности, способы профилактики лимфореи после радикальной мастэктомии защищены блоком патентов на изобретение «Способ профилактики лимфореи» [37–39]. Использование разработанных профилактических технологий в клинической практике позволяет уменьшить объем и длительность лимфореи, предотвратить образование лимфоцеле в подмышечной области, ранние раневые осложнения, развитие выраженных рубцовых изменений, постмастэктомического отека верхней конечности, сократить сроки социально-трудовой реабилитации больных.

С целью эвакуации скопившейся лимфы после радикальной мастэктомии разработано устройство для повторного дренирования подмышечной области [40]. Устройство позволяет достичь нескольких лечебных результатов: минимизации травматизации тканей, возможности дренирования без местной анестезии и без дополнительного разреза, асептичности процедуры.

Для профилактики и лечения вторичных онкогинекологических или онкоурологических послеоперационных осложнений, причиной которых является образование лимфатических кист разработана технология их диагностирования с использованием ультразвуковых волн. Способ позволяет выбрать оптимальную тактику ведения больных, расширить области возможного выявления лимфоцеле [41].

У больных с опухолевым поражением легкого используется технология прогнозирования послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений, в основе которой лежит иммунологический анализ образцов крови [42]. Авторами изобретения установлено, что прогностическая эффективность известных лабораторных тестов в отношении развития послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у больных с опухолевым поражением легкого может быть существенно повышена путем проведения дифференцированного анализа показателей систем естественной резистентности в зависимости от количества и состава лейкоцитов периферической крови, а также путем определения содержания в сыворотке крови высокомолекулярного гликопротеида муцина MUC1, также известного как CA15–3, CA27.29, KL-6, и анти-MUC1 AAT.

Способ профилактики рецидивов может быть использован при хирургическом лечении злокачественных опухолей органов малого таза, а также при местно-распространенных опухолях забрюшинного пространства или при выполнении расширенных комбинированных оперативных вмешательств [43]. Методика основана на локальном облучении ложа удаленной опухоли или органа с опухолью, моделировании необходимой площади и конфигурации поля облучения, экранировании петель тонкой кишки, толстой кишки, желудка и магистральных сосудов с помощью увлажненного операционного белья. Это позволяет повысить дозу лазерного облучения до 840–1710 Дж, что, в свою очередь, способствует повышению противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии и снижению частоты возникновения местного рецидива заболевания в результате подавления возможных субклинических зачатков опухоли.

Для профилактики и коррекции критической брадикардии и других нарушений сердечного ритма и проводимости у онкологических больных с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями разработаны способ профилактики интра- и послеоперационных осложнений, включающий методы временной электрокардиостимуляции — чреспищеводной электростимуляции предсердий или внутрисердечной электрокардиостимуляции [44] и способ оценки риска развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах [45]. Технологии позволяют снизить операционно-анестезиологический риск путем оптимизации предоперационной диагностики, медикаментозной подготовки и дифференцированного интра- и послеоперационного использования немедикаментозных электрокардиостимуляционных методов профилактики, устранения опасных нарушений сердечного ритма и проводимости в случае неэффективности их медикаментозной коррекции. Разработанный алгоритм ведения этого тяжелого контингента больных позволяет снизить частоту развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений в 2 раза, в том числе инфаркта миокарда в 5 раз, а летальность от них — в 10 раз.

На решение задачи снижения риска развития послеоперационных диспепсических расстройств, у пациенток онкогинекологического профиля направлена разработка оптимальной интраоперационной лекарственной схемы, включающей использование комбинации ондансетрона, клонидина и дексаметазона с антиэметогенными компонентами анестезии. Технология позволила повысить комфортность и безопасность раннего послеоперационного периода у пациенток с высоким риском развития послеоперационных тошноты и рвоты за счет снижения их частоты до 14,6% [46].

Разработаны способы профилактики и лечения энтеропатий, развивающихся на фоне полихимиотерапии [47], и послеоперационного болевого синдрома при обширных торакоабдоминальных операциях [48].

Развившийся фантомный болевой синдром, часто отягощенный мучительными расстройствами разных видов чувствительности в несуществующей части конечности, приводит, наряду с физической инвалидизацией, к резкому снижению качества жизни и к социальной дез-

адаптации пациента из-за присоединяющихся психологических расстройств: стресс, страх, тревога, депрессия, хроническая бессонница; создает препятствия к протезированию утраченной конечности. Особенно выражены и часто проявляются симптомы фантомного болевого синдрома после ампутации по поводу злокачественных опухолей. С целью предотвращения его развития и рецидивирования разработан способ предотвращения фантомного болевого синдрома после ампутации конечностей [49]. Методика включает комплексную пред-, интра- и продленную послеоперационную лекарственную профилактику, полностью предотвращает развитие фантомного болевого синдрома, связанные с ним физические страдания и психологический стресс, облегчает приспособление инвалида к дальнейшей жизни и социально полезной деятельности.

Большое внимание в научной тематике института уделяется проблеме диагностики злокачественных новообразований. Разработаны способы дифференциальной диагностики патологических объемных образований в корне брыжейки тонкой кишки и/или в большом сальнике [50], прогнозирования опухолевых заболеваний молочной железы [51], формирования группы риска по опухолевой патологии молочной железы [52]. Оценку вероятности наличия опухолевых заболеваний молочной железы, осуществляют с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии пробы мочи путем идентификации и количественного определения содержания нуклеозидов и расчета прогнозирующей функции. Последние два изобретения созданы в результате научного сотрудничества с коллективами МНKC «Интермедбиофизхим», химического факультета МГУ, Института проблем передачи информации им. А. А. Харкевича РАН.

С целью повышения достоверности выявления опухолевых клеток, точности и воспроизводимости измерений разработан способ цитологической диагностики рака методом когерентной фазовой микроскопии [53]. При исследовании неокрашенных, неактивированных живых клеток в автоматическом режиме определяют интенсивность и спектральные характеристики флуктуаций фазовой толщины ядрышек клеток и, при нахождении изучаемых параметров в частотном диапазоне от 0,8 до 20,0 Гц, диагностируют присутствие в препарате клеток рака. Для исследования используется отечественный аппаратно-программный комплекс для морфометрии клеток крови КМКК-01 «Гранат-Гемо» производства ГОУ ВПО «МГТУ им. Н. Э. Баумана».

Актуальным является поиск дополнительных методов, которые позволили бы повысить эффективность цитологической диагностики предопухолевых нарушений и злокачественной патологии в цервикальном эпителии. В настоящее время в качестве дополнительных методов используют иммуноцитохимическое окрашивание клеток цервикального эпителия. Для идентификации клеток используют моноклональные антитела к различным биологическим маркерам, продуцируемым эпителиальными клетками, экспрессия которых зависит от дифференцировки и пролиферативной активности клеток и повышена при неопластических изменениях. Разработана методика формирования группы риска по неопластическим нарушени-

ям в эпителии шейки матки, осуществляемая путем иммунофлюоресцентного окрашивания мазка цервикального эпителия с применением моноклонального антитела ИКО 25, взаимодействующего с высокомолекулярным гликопротеидом MUC1, и последующим докрасиванием клеток хромогенным ядерным красителем [54]. Особенности иммуноцитохимического окрашивания клеток цервикального эпителия с ИКО25 служат для выявления пула недифференцированных клеток с патологическими изменениями.

Список разработок МНИОИ им. П. А. Герцена, выполненных на уровне изобретений, может быть дополнен работами, посвященными методике определения алгоритма ведения больного, например, способ прогнозирования послеоперационных осложнений у онкологических больных [55].

Для оценки эффективности консервативной противоопухолевой терапии разработан способ, включающий эхографическое исследование с использованием трехмерной реконструкции области опухолевого поражения [56]. При исследовании определяют объем опухоли, суммарный объем питающих кровеносных сосудов и коэффициент ее васкуляризации до и после лечения. Технология позволяет повысить точность дооперационной диагностики, планировать объем хирургического вмешательства, в том числе органосохраняющих и реконструктивно-пластических операций, и оценить эффективность специфической консервативной терапии. Усиление васкуляризации опухоли после лечения свидетельствует о прогрессировании опухолевого процесса. С использованием компьютерных технологий разработан способ оценки степени васкуляризации опухолевой ткани [57]. Технология морфологического исследования включает использование нового способа количественной оценки васкуляризации для определения биологических свойств злокачественных новообразований. Методика позволяет определять один из показателей метастатического потенциала эпителиальных опухолей и учитывать этот показатель для назначения таргетной терапии, что способствует оптимизации тактики лечения пациента.

Инновационная деятельность МНИОИ им. П. А. Герцена осуществляется в тесном сотрудничестве со многими учреждениями науки, в числе которых такие ведущие отраслевые центры как: ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет информационных технологий, радиотехники и электроники» (МИРЭА), Институт металлургии и материаловедения им. А. А. Байкова РАН, МГУ им. М. В. Ломоносова, Институт проблем передачи информации им. А. А. Харкевича РАН, ФГУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА», ФГБНУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко». Совместные научные исследования разнопрофильных специалистов по проблеме диагностики и лечения злокачественных новообразований позволяют создавать новейшие высокотехнологичные методики медицинской помощи больным. На основе 36 патентов разработаны новые медицинские технологии диагностики и лечения онкологической патологии, разрешение на клиническое применение которых на территории Российской Федерации выдано Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

Список литературы:

1. Всемирная организация интеллектуальной собственности. URL: <http://www.wipo.int/portal/ru/>. Дата обращения: 17.04.2015
2. Парижская конвенция по охране промышленной собственности. URL: <http://www.wipo.int/treaties/ru/ip/paris/>. Дата обращения: 17.04.2015
3. Конституция Российской Федерации. Принята референдумом 12.12.1993. Ред. от 30.12.2008. URL: <http://zakonbase.ru/content/part/12808>. Дата обращения: 17.04.2015
4. Гражданский кодекс Российской Федерации. Часть четвертая. Раздел VII. Права на результаты интеллектуальной деятельности и средства индивидуализации. Глава 72. Патентное право. Система ГАРАНТ: URL: <http://base.garant.ru/10164072/73/#ixzz3ZzhFYsNy>. Дата обращения: 17.04.2015
5. Патент РФ на изобретение № 2346657/20.02.2009. Чиссов В.И., Филоненко Е.В., Теплов А.А., Сидоров Д.В., Соколов В.В., Русаков И.Г. Способ лечения поверхностного рака мочевого пузыря. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2346657>. Дата обращения: 13.05.2015.
6. Патент РФ на изобретение № 2391907/20.06.2010. Чиссов В.И., Филоненко Е.В., Пикин О.В., Вурсол Д.А., Мирошенко Д.Е. Способ интраоперационной фотодинамической терапии при опухолевом поражении плевры. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2391907>. Дата обращения: 13.05.2015.
7. Патент РФ на изобретение № 2394616/20.07.2010. Чиссов В.И., Новикова Е.Г., Трушина О.И., Соколов В.В., Филоненко Е.В. Способ консервативного лечения и профилактики рецидивов вирус-ассоциированного предрака и раннего рака шейки матки. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2394616>. Дата обращения: 13.05.2015.
8. Патент РФ на изобретение № 2424009/20.07.2011. Курлов В.Н., Лощенов В.Б., Савельева Т.А., Соколов В.В., Филинов В.Л., Филоненко Е.В., Шевчик С.А., Шикунова И.А., Окушко А.Н. Устройство для проведения внутритканевой лазерной гипертермии и фотодинамической терапии и способ их осуществления. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2424009>. Дата обращения: 13.05.2015.
9. Патент РФ на изобретение № 2449819/10.05.2012. Чиссов В.И., Филоненко Е.В., Гришин Н.А., Вашакмадзе Л.А., Бутенко А.В., Хомяков В.М., Лукин В.В., Кириллов Н.В., Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Петров Л.О. Способ интраоперационной фотодинамической терапии брюшины. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2449819>. Дата обращения: 13.05.2015.
10. Патент РФ на изобретение № 2449821/10.05.2012. Якубовская Р.И., Воронцова М.С., Кармакова Т.А., Венедиктова Ю.Б., Лукьянец Е.А. Способ модификации фотодинамического лечения. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2449821>. Дата обращения: 13.05.2015.
11. Патент РФ на изобретение № 2464975/27.10.2012. Филоненко Е.В., Пак Д.Д., Барсамян Г.С. Способ интраоперационной флуоресцентной диагностики метастатического поражения лимфатических узлов. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2464975>. Дата обращения: 13.05.2015.
12. Патент РФ на изобретение № 2339414/27.11.2008. Коган Б.Я., Бутенин А.В., Ворожцов Г.Н., Золотавкина Ю.Б., Лукьянец Е.А., Негримовский В.М., Панкратов А.А., Пучкова В.А., Фейзулова Р.К. Чиссов В.И., Якубовская Р.И. Способ подавления роста опухолей. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2339414>. Дата обращения: 13.05.2015.
13. Патент РФ на изобретение № 2376999/27.12.2009. Бутенин А.В., Ворожцов Г.Н., Золотавкина Ю.Б., Каля О.Л., Коган Б.Я., Лужков Ю.М., Панкратов А.А., Чиссов В.И., Якубовская Р.И. Способ подавления роста опухолей. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2376999>. Дата обращения: 13.05.2015.
14. Патент РФ на изобретение № 2392935/27.06.2008. Якубовская Р.И., Немцова Е.Р., Безбородова О.А., Каля О.Л., Ворожцов Г.Н. Способ сочетанного консервативного воздействия на злокачественные опухоли. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2392935>. Дата обращения: 13.05.2015.
15. Патент РФ на изобретение № 2379026/20.01.2010. Ворожцов Г.Н., Дорожкина Г.Н., Казачкина Н.И., Кузьмин С.Г., Лукьянец С.А., Негримовский В.М., Осиков Н.В., Панкратов А.А., Сахарова Н.А., Чиссов В.И., Якубовская Р.И., Вrameнко Г.В. Композиция для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2379026>. Дата обращения: 13.05.2015.
16. Патент РФ на изобретение № 2479585/20.04.2013. Дудкин С.В., Игнатова А.А., Кобзева Е.С., Лужков Ю.М., Лукьянец Е.А., Макарова Е.А., Морозова Н.Б., Плутинская А.Д., Феофанов А.В., Сахарова Н.А., Чиссов В.И., Якубовская Р.И. Фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2479585>. Дата обращения: 13.05.2015.
17. Патент РФ на изобретение № 2476218/27.02.2013. Дудкин С.В., Ефременко А.В., Игнатова А.А., Кобзева Е.С., Лукьянец Е.А., Макарова Е.А., Морозова Н.Б., Плутинская А.Д., Феофанов А.В., Чиссов В.И., Якубовская Р.И. Фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2476218>. Дата обращения: 13.05.2015.
18. Патент РФ на изобретение № 2521327/27.06.2014. Чиссов В.И., Якубовская Р.И., Миронов А.Ф., Грин М.А., Плотникова Е.А., Морозова Н.Б., Цыганков А.А. Препарат для фотодинамической терапии и способ фотодинамической терапии рака с его использованием. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2521327>. Дата обращения: 13.05.2015.
19. Патент РФ на изобретение № 2312626/20.12.2007. Чиссов В.И., Решетов И.В., Трофимов Е.И., Фуки Е.М. Способ формирования загрудинной трахеостомы. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2312626>. Дата обращения: 13.05.2015.
20. Патент РФ на полезную модель № 154127. Гащенко А.Д., Пономарев В.В., Шевалгин А.А., Кудрин К.Г., Маторин О.В., Макаров В.Н., Решетов И.В. Электрод для пероральных вмешательств. Доступно по: URL: <http://poleznayamodel.ru/model/14/145127.html>. Дата обращения: 13.05.2015.
21. Патент РФ на изобретение № 2302824/20.07.2007. Олшанский В.О., Решетов И.В., Новожилова Е.Н., Филошин М.М. Способ формирования бесканальной трахеостомы. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2302824>. Дата обращения: 13.05.2015.
22. Патент РФ на изобретение № 2343859/20.01.2009. Новикова Е.Г., Антипов В.А., Ронина Е.А., Шевчук А.С. Способ первичного органосохраняющего лечения инвазивного рака шейки матки. Доступно по: URL: <http://bd.patent.su/2343000-2343999/pat/servl/servlet4fd6.html>. Дата обращения: 13.05.2015.
23. Патент РФ на изобретение № 2416370/20.04.2011. Пак Д.Д., Сарибекян Э.К. Способ пластики молочной железы. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2416370>. Дата обращения: 13.05.2015.
24. Патент РФ на изобретение № 2444310/10.03.2012. Пак Д.Д., Рассказова Е.А., Трошенков Е.А. Способ реконструкции молочной железы после радикальной подкожной мастэктомии. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2444310>. Дата обращения: 13.05.2015.
25. Патент РФ на изобретение № 2479267/20.04.2013. Волченко А.А., Пак Д.Д. Способ органосохраняющего лечения рака молочной железы. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2479267>. Дата обращения: 13.05.2015.

26. Патент РФ на изобретение № 2481075/10.05.2013. Волченко А. А., Пак Д. Д. Способ органосохраняющего лечения рака молочной железы. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2481075>. Дата обращения: 14.05.2015.
27. Патент РФ на изобретение № 2426503/20.08.2011. Кравцов С. А., Решетов И. В., Чиссов В. И., Ратушный М. В. Способ формирования тонкокишечно-брыжеечного ауто-трансплантата. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2426503>. Дата обращения: 14.05.2015.
28. Патент РФ на изобретение № 2427339/27.08.2011. Кравцов С. А., Решетов И. В., Чиссов В. И. Способ фарингопластики в условиях дефицита пластического материала. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2427339>. Дата обращения: 14.05.2015.
29. Патент РФ на изобретение № 2445932/27.03.2012. Чиссов В. И., Решетов И. В., Поляков А. П. Способ микрохирургической реконструкции центрального отдела нижней челюсти. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2445932>. Дата обращения: 14.05.2015.
30. Патент РФ на изобретение № 2410050/27.01.2011. Чиссов В. И., Решетов И. В., Филюшин М. М., Ратушный М. В., Сухарев С. С. Способ ускорения регенерации костной ткани при проведении остеосинтеза. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2410050>. Дата обращения: 12.05.2015.
31. Патент РФ на изобретение № 2333010/10.09.2008. Чиссов В. И., Баринов С. М., Сергеева Н. С., Решетов И. В., Свиридова И. К., Кирсанова В. А., Фадеева И. В., Комлев В. С., Ахмедова С. А., Филюшин М. М. Материал для закрытия костных дефектов при реконструктивно-пластических операциях. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2333010>. Дата обращения: 14.05.2015.
32. Патент РФ на изобретение № 2375007/10.12.2009. Решетов И. В., Чиссов В. И., Филюшин М. М. Способ замещения костных дефектов. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2375007>. Дата обращения: 14.05.2015.
33. Патент РФ на изобретение № 2429885/27.09.2011. Баринов С. М., Смирнов В. В., Гольдберг М. А., Чиссов В. И., Сергеева Н. С., Свиридова И. К., Кирсанова В. А., Ахмедова С. А. Композиционный материал на основе гидроксиапатита и карбоната кальция для заполнения костных дефектов при реконструктивно-пластических операциях. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2429885>. Дата обращения: 14.05.2015.
34. Патент РФ на изобретение № 2368354/27.09.2009. Баринов С. М., Смирнов В. В., Комлев В. С., Чиссов В. И., Сергеева Н. С., Свиридова И. К., Кирсанова В. А., Ахмедова С. А. Пористый синтетический коралл для реконструкции костных дефектов и способ его получения. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2368354>. Дата обращения: 14.05.2015.
35. Патент РФ на изобретение № 2376019/20.12.2009. Баринов С. М., Смирнов В. В., Федотов А. Ю., Комлев В. С., Фадеева И. В., Сергеева Н. С., Свиридова И. К., Кирсанова В. А., Ахмедова С. А. Пористые композиционные материалы на основе хитозана для заполнения костных дефектов. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2376019>. Дата обращения: 14.05.2015.
36. Патент РФ на полезную модель № 86455. Агзамов Д. С., Тепляков В. В., Франк Г. А., Ахмедова С. А., Кирсанова В. А., Свиридова И. К., Сергеева Н. С., Чиссов В. И. Биоинженерная конструкция. Доступно по: URL: <http://poleznayamodel.ru/model/8/86455.html>. Дата обращения: 12.05.2015.
37. Патент РФ на изобретение № 2334485/27.09.2008. Пак Д. Д., Соколов В. В., Кабисов Р. К., Ермощенкова М. А. Способ профилактики лимфореи после радикальной мастэктомии. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2334485>. Дата обращения: 12.05.2015.
38. Патент РФ на изобретение № 2427333/27.08.2011. Чиссов В. И., Пак Д. Д., Ермощенкова М. А. Способ интраоперационной профилактики лимфореи при радикальной мастэктомии. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2427333>. Дата обращения: 12.05.2015.
39. Патент РФ на изобретение № 2410034/27.01.2011. Пак Д. Д., Ермощенкова М. В. Способ интраоперационной профилактики лимфореи при радикальной мастэктомии. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2410034>. Дата обращения: 12.05.2015.
40. Патент РФ на полезную модель № 94461. Усов Ф. Н., Ермощенкова М. В., Пак Д. Д. Устройство для повторного дренирования подмышечной области. Доступно по: URL: <http://poleznayamodel.ru/model/9/94461.html>. Дата обращения: 12.05.2015.
41. Патент РФ на изобретение № 2414174/20.03.2011. Новикова Е. Г., Степанов С. О., Скрепцова Н. С. Способ профилактики и лечения послеоперационных осложнений. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2414174>. Дата обращения: 12.05.2015.
42. Патент РФ на изобретение № 2473083/20.01.2013. Якубовская Р. И., Немцова Е. Р., Кармакова Т. А., Скрипник В. В., Пикин О. В., Рудаков Р. В., Амиралиев А. М. Способ прогнозирования послеоперационных осложнений у больных с опухолем поражения легкого. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2473083>. Дата обращения: 12.05.2015.
43. Патент РФ на изобретение № 2486933/10.07.2013. Филоненко Е. В., Вашакмадзе Л. А., Черемисов В. В., Теплов А. А., Алексеев Б. Я., Смирнова С. В., Хомяков В. М. Способ профилактики рецидивов при хирургическом лечении злокачественных опухолей малого таза или неорганных опухолей забрюшинного пространства. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2486933>. Дата обращения: 12.05.2015.
44. Патент РФ на изобретение № 2326704/20.06.2008. Осипова Н. А., Хороненко В. Э. Способ профилактики интра- и послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2326704>. Дата обращения: 12.05.2015.
45. Патент РФ на изобретение № 2410017/27.01.2011. Хороненко В. Э., Осипова Н. А., Лагутин М. Б., Шеметова М. М. Способ оценки риска развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2410017>. Дата обращения: 12.05.2015.
46. Патент РФ на изобретение № 2523565/20.07.2014. Хороненко В. Э., Новикова О. В., Баскаков Д. С. Способ профилактики синдрома послеоперационной тошноты и рвоты в онкогинекологии. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2523565>. Дата обращения: 12.05.2015.
47. Патент РФ на изобретение № 2405546/10.02.2010. Тюрин Н. Г., Кобзева И. В., Ерастова Е. И., Грачева З. Д. Способ профилактики и лечения энтеропатий, развивающихся на фоне полихимиотерапии. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2405546>. Дата обращения: 12.05.2015.
48. Патент РФ на изобретение № 2382646/27.02.2010. Осипова Н. А., Петрова В. В., Ластухин А. В., Кудрявцев С. Б. Способ профилактики и лечения послеоперационного болевого синдрома при обширных торакоабдоминальных операциях. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2382646>. Дата обращения: 12.05.2015.
49. Патент РФ на изобретение № 2446795/10.04.2012. Осипова Н. А., Тепляков В. В., Собченко Л. А., Петрова В. В. Способ предотвращения фантомного болевого синдрома после ампутации конечностей. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2446795>. Дата обращения: 12.05.2015.
50. Патент РФ на изобретение № 2344762/27.01.2009. Казакевич В. И., Митина Л. А. Способ дифференциальной диагностики патологических объемных образований в корне брыжейки тонкой кишки и/или в большом сальнике. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2344762>. Дата обращения: 12.05.2015.
51. Патент РФ на изобретение № 2390025/27.12.2009. Хованская Т. П., Чиссов В. И., Юрков Е. Ф., Кузьмин С. Г., Шпак А. В.,

- Шпигун О.А., Попик М.В., Сергеева Н.С., Гитис В.Г., Пирогов С.А. Способ прогнозирования опухолевых заболеваний молочной железы. Доступно по: URL: <http://www.findpatent.ru/patent/239/2390025.html>. Дата обращения: 14.05.2015.
52. Патент РФ на изобретение № 2386968/20.04.2010. Чисов В.И., Хованская Т.П., Сергеева Н.С., Шпигун О.А., Попик М.В., Шпак А.В., Гитис В.Г., Пирогов С.А., Юрков Е.Ф., Кузьмин С.Г. Способ формирования группы риска опухолевой патологии молочной железы. Доступно по: URL: http://www1.fips.ru/fips_servl/fips_servlet?DB=RUPAT&rn=6475&DocNumber=2386968&TypeFile=html. Дата обращения: 14.05.2015.
53. Патент РФ на изобретение № 2306868/27.09.2007. Чисов В.И., Решетов И.В., Волченко Н.Н., Славнова Е.Н., Тычинский В.П., Кретушев А.В., Клемяшов И.В. Способ диагностики рака. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2306868>. Дата обращения: 14.05.2015.
54. Патент РФ на изобретение № 2437096/20.12.2011. Якубовская Р.И., Кармакова Т.А., Волченко Н.Н., Новикова Е.Г., Трушина О.И. Способ формирования группы риска неопластических нарушений в эпителии шейки матки. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2437096>. Дата обращения: 14.05.2015.
55. Патент РФ на изобретение патент № 2384297/20.03.2010. Якубовская Р.И., Немцова Е.Р., Кармакова Т.А., Пикин О.В., Вурсол Д.А., Амиралиев А.М. Способ прогнозирования послеоперационных осложнений у онкологических больных. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2384297>. Дата обращения: 14.05.2015.
56. Патент РФ на изобретение патент № 2305494/10.09.2007. Митина Л.А., Казакевич В.И., Соколов В.В., Романов Д.В., Шумейко А.Э., Филоненко Е.В., Седых С.А. Способ ультразвуковой оценки эффективности консервативной противоопухолевой терапии. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2305494>. Дата обращения: 14.05.2015.
57. Патент РФ на изобретение патент № 2366951/10.09.2009. Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А., Петров А.Н., Батеева М.В. Способ оценки васкуляризации. Доступно по: URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2366951>. Дата обращения: 14.05.2015.

References:

- World intellectual property organization.. URL: <http://www.wipo.int/portal/ru/>. Cited 17.04.2015. (In Russ)
- Paris Convention for the Protection of Industrial Property. URL: <http://www.wipo.int/treaties/ru/ip/paris/>. Cited 17.04.2015. (In Russ)
- Konstitutsiya Rossiiskoi Federatsii. Prinyata referendumom 12.12.1993. Red. ot 30.12.2008. URL: <http://zakonbase.ru/content/part/12808>. Cited 17.04.2015. (In Russ)
- Grazhdanskii kodeks Rossiiskoi Federatsii. Chast' chetvertaya. Razdel VII. Prava na rezul'taty intellektual'noi deyatel'nosti i sredstva individualizatsii. Glava 72. Patentnoe pravo. Sistema GARANT: URL: <http://base.garant.ru/10164072/73/#ixzz3ZzhFYsNy>. Cited 17.04.2015. (In Russ)
- Patent RF na izobretenie № 2346657/20.02.2009. Chissov V.I., Filonenko E.V., Teplov A.A., Sidorov D.V., Sokolov V.V., Rusa-kov I.G. Sposob lecheniya poverkhnostnogo raka mochevogo puzыrya. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2346657>. Cited 13.05.2015. (In Russ)
- Patent RF na izobretenie № 2391907/20.06.2010. Chissov V.I., Filonenko E.V., Pikin O.V., Vursol D.A., Mironenko D.E. Sposob intraoperatsionnoi fotodinamicheskoi terapii pri opukholevom porazhenii plevry. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2391907>. Cited 13.05.2015. (In Russ)
- Patent RF na izobretenie № 2394616/20.07.2010. Chissov V.I., Novikova E.G., Trushina O.I., Sokolov V.V., Filonenko E.V. Sposob konservativnogo lecheniya i profilaktiki retsidivov virus-as-sotsiirovannogo predraka i rannego raka sheiki matki. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2394616>. Cited 13.05.2015. (In Russ)
- Patent RF na izobretenie № 2424009/20.07.2011. Kurlov V.N., Loshchenov V.B., Savel'eva T.A., Sokolov V.V., Filinov V.L., Filonenko E.V., Shevchik S.A., Shikunova I.A., Okushko A.N. Us-troistvo dlya provedeniya vnutritkanevoi lazernoi gipertermii i fotodinamicheskoi terapii i sposob ikh osushchestvleniya. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2424009>. Cited 13.05.2015. (In Russ)
- Patent RF na izobretenie № 2449819/10.05.2012. Chissov V.I., Filonenko E.V., Grishin N.A., Vashakmadze L.A., Butenko A.V., Khomyakov V.M., Lukin V.V., Kirillov N.V., Sidorov D.V., Lozh-kin M.V., Petrov L.O. Sposob intraoperatsionnoi fotodinami-cheskoi terapii bryushiny. URL: <http://www.freepatent.ru/pat-ents/2449819>. Cited 13.05.2015. (In Russ)
- Patent RF na izobretenie № 2449821/10.05.2012. Yakubovska-ya R.I., Vorontsova M.S., Karmakova T.A., Venediktova Yu.B., Luk»yanets E.A. Sposob modifikatsii fotodinamicheskogo lech-eniya. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2449821>. Cited 13.05.2015. (In Russ)
- Patent RF na izobretenie № 2464975/27.10.2012. Filonenko E.V., Pak D.D., Barsamyan G.S. Sposob intraoperatsionnoi flyuorests-entnoi diagnostiki metastaticheskogo porazheniya limfaticheski-kh uzlov. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2464975>. Cited 13.05.2015. (In Russ)
- Patent RF na izobretenie № 2339414/27.11.2008. Kogan B. Ya., Butenin A.V., Vorozhtsov G.N., Zolotavkina Yu.B., Luk»ya-nets E.A., Negrimovskii V.M., Pankratov A.A., Puchkova V.A., Feizulova R.K. Chissov V.I., Yakubovskaya R.I. Sposob podav-leniya rosta opukholei. URL: <http://www.freepatent.ru/pat-ents/2339414>. Cited 13.05.2015. (In Russ)
- Patent RF na izobretenie № 2376999/27.12.2009. Butenin A.V., Vorozhtsov G.N., Zolotavkina Yu.B., Kaliya O.L., Kogan B.Ya., Luzhkov Yu.M., Pankratov A.A., Chissov V.I., Yakubovska-ya R.I. Sposob podavleniya rosta opukholei. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2376999>. Cited 13.05.2015. (In Russ)
- Patent RF na izobretenie № 2392935/27.06.2008. Yakubovska-ya R.I., Nemtsova E.R., Bezborodova O.A., Kaliya O.L., Vo-rozhtsov G.N. Sposob sochetannogo konservativnogo vozdeist-viya na zlokachestvennye opukholi. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2392935>. Cited 13.05.2015. (In Russ)
- Patent RF na izobretenie № 2379026/20.01.2010. Vo-rozhtsov G.N., Dorozhkina G.N., Kazachkina N.I., Kuz'min S.G., Luk»yanets S.A., Negrimovskii V.M., Osikov N.V., Pankra-tov A.A., Sakharova N.A., Chissov V.I., Yakubovskaya R.I., vra-menko G.V. Kompozitsiya dlya flyuorestsentnoi diagnostiki i fotodinamicheskoi terapii. URL: <http://www.freepatent.ru/pat-ents/2379026>. Cited 13.05.2015. (In Russ)
- Patent RF na izobretenie № 2479585/20.04.2013. Dudkin S.V., Ignatova A.A., Kobzeva E.S., Luzhkov Yu.M., Luk»yanets E.A., Makarova E.A., Morozova N.B., Plyutinskaya A.D., Feofan-ov A.V., Sakharova N.A., Chissov V.I., Yakubovskaya R.I. Foto-sensibilizator dlya fotodinamicheskoi terapii. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2479585>. Cited 13.05.2015. (In Russ)
- Patent RF na izobretenie № 2476218/27.02.2013. Dudkin S.V., Efremenko A.V., Ignatova A.A., Kobzeva E.S., Luk»yanets E.A., Makarova E.A., Morozova N.B., Plyutinskaya A.D., Feofan-ov A.V., Chissov V.I., Yakubovskaya R.I. Fotosensibilizatory dlya fotodinamicheskoi terapii. URL: <http://www.freepatent.ru/pat-ents/2476218>. Cited 13.05.2015. (In Russ)
- Patent RF na izobretenie № 2521327/27.06.2014. Chissov V.I.,

- Yakubovskaya R.I., Mironov A.F., Grin M.A., Plotnikova E.A., Morozova N.B., Tsygankov A.A. Preparat dlya fotodinamicheskoi terapii i sposob fotodinamicheskoi terapii raka s ego ispol'zovaniem. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2521327>. Cited 13.05.2015. (In Russ)
19. Patent RF na izobretenie № 2312626/20.12.2007. Chissov V.I., Reshetov I.V., Trofimov E.I., Fuki E.M. Sposob formirovaniya zagrudinnoi trakheostomy. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2312626>. Cited 13.05.2015. (In Russ)
 20. Patent RF na poleznuyu model' № 154127. Gashchenko A.D., Ponomarev V.V., Shevalgin A.A., Kudrin K.G., Matorin O.V., Markarov V.N., Reshetov I.V. Elektrodi dlya peroral'nykh vmeshatel'stv. URL: <http://poleznayamodel.ru/model/14/145127.html>. Cited 13.05.2015. (In Russ)
 21. Patent RF na izobretenie № 2302824/20.07.2007. Ol'shanskii V.O., Reshetov I.V., Novozhilova E.N., Filyushin M.M. Sposob formirovaniya beskanyul'noi trakheostomy. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2302824>. Cited 13.05.2015. (In Russ)
 22. Patent RF na izobretenie № 2343859/20.01.2009. Novikova E.G., Antipov V.A., Ronina E.A., Shevchuk A.S. Sposob pervichnogo organosokhranyayushchego lecheniya invazivnogo raka sheiki matki. URL: <http://bd.patent.su/2343000-2343999/pat/servi/servlet4fd6.html>. Cited 13.05.2015. (In Russ)
 23. Patent RF na izobretenie № 2416370/20.04.2011. Pak D.D., Sari-bekyan E.K. Sposob plastiki molochnoi zhelezy. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2416370>. Cited 13.05.2015. (In Russ)
 24. Patent RF na izobretenie № 2444310/10.03.2012. Pak D.D., Rasskazova E.A., Troshenkov E.A. Sposob rekonstruktsii molochnoi zhelezy posle radikal'noi podkozhnoi mastektomii. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2444310>. Cited 13.05.2015. (In Russ)
 25. Patent RF na izobretenie № 2479267/20.04.2013. Volchenko A.A., Pak D.D. Sposob organosokhranyayushchego lecheniya raka molochnoi zhelezy. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2479267>. Cited 13.05.2015. (In Russ)
 26. Patent RF na izobretenie № 2481075/10.05.2013. Volchenko A.A., Pak D.D. Sposob organosokhranyayushchego lecheniya raka molochnoi zhelezy. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2481075>. Cited 14.05.2015. (In Russ)
 27. Patent RF na izobretenie № 2426503/20.08.2011. Kravtsov S.A., Reshetov I.V., Chissov V.I., Ratushnyi M.V. Sposob formirovaniya tonkokishechno-bryzhechnogo autotransplantata. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2426503>. Cited 14.05.2015. (In Russ)
 28. Patent RF na izobretenie № 2427339/27.08.2011. Kravtsov S.A., Reshetov I.V., Chissov V.I. Sposob faringoplastiki v usloviyakh defitsita plasticheskogo materiala. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2427339>. Cited 14.05.2015. (In Russ)
 29. Patent RF na izobretenie № 2445932/27.03.2012. Chissov V.I., Reshetov I.V., Polyakov A.P. Sposob mikrokhirurgicheskoi rekonstruktsii tsentral'nogo otdela nizhnei chelyusti. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2445932>. Cited 14.05.2015. (In Russ)
 30. Patent RF na izobretenie № 2410050/27.01.2011. Chissov V.I., Reshetov I.V., Filyushin M.M., Ratushnyi M.V., Sukharev S.S. Sposob uskoreniya regeneratsii kostnoi tkani pri provedenii osteosinteza. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2410050>. Cited 12.05.2015. (In Russ)
 31. Patent RF na izobretenie № 2333010/10.09.2008. Chissov V.I., Barinov S.M., Sergeeva N.S., Reshetov I.V., Sviridova I.K., Kirsanova V.A., Fadeeva I.V., Komlev V.S., Akhmedova S.A., Filyushin M.M. Material dlya zakrytiya kostnykh defektov pri rekonstruktivno-plasticheskikh operatsiyakh. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2333010>. Cited 14.05.2015. (In Russ)
 32. Patent RF na izobretenie № 2375007/10.12.2009. Reshetov I.V., Chissov V.I., Filyushin M.M. Sposob zameshcheniya kostnykh defektov. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2375007>. Cited 14.05.2015. (In Russ)
 33. Patent RF na izobretenie № 2429885/27.09.2011. Barinov S.M., Smirnov V.V., Gol'dberg M.A., Chissov V.I., Sergeeva N.S., Sviridova I.K., Kirsanova V.A., Akhmedova S.A. Kompozitsionnyi material na osnove gidroksiapatita i karbonata kal'tsiya dlya zapolneniya kostnykh defektov pri rekonstruktivno-plasticheskikh operatsiyakh. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2429885>. Cited 14.05.2015. (In Russ)
 34. Patent RF na izobretenie № 2368354/27.09.2009. Barinov S.M., Smirnov V.V., Komlev V.S., Chissov V.I., Sergeeva N.S., Sviridova I.K., Kirsanova V.A., Akhmedova S.A. Poristyi sinteticheskii korall dlya rekonstruktsii kostnykh defektov i sposob ego polucheniya. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2368354>. Cited 14.05.2015. (In Russ)
 35. Patent RF na izobretenie № 237601920.12.2009. Barinov S.M., Smirnov V.V., Fedotov A.Yu., Komlev V.S., Fadeeva I.V., Sergeeva N.S., Sviridova I.K., Kirsanova V.A., Akhmedova S.A. Poristye kompozitsionnye materialy na osnove khitozana dlya zapolneniya kostnykh defektov. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2376019>. Cited 14.05.2015. (In Russ)
 36. Patent RF na poleznuyu model' № 86455. Agzamov D.S., Teplyakov V.V., Frank G.A., Akhmedova S.A., Kirsanova V.A., Sviridova I.K., Sergeeva N.S., Chissov V.I. Bioinzhenernaya konstruktsiya. URL: <http://poleznayamodel.ru/model/8/86455.html>. Cited 12.05.2015. (In Russ)
 37. Patent RF na izobretenie № 2334485/27.09.2008. Pak D.D., Sokolov V.V., Kabisov R.K., Ermoshchenkova M.A. Sposob profilaktiki limforei posle radikal'noi mastektomii. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2334485>. Cited 12.05.2015. (In Russ)
 38. Patent RF na izobretenie № 2427333/27.08.2011. Chissov V.I., Pak D.D., Ermoshchenkova M.A. Sposob intraoperatsionnoi profilaktiki limforei pri radikal'noi mastektomii. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2427333>. Cited 12.05.2015. (In Russ)
 39. Patent RF na izobretenie № 2410034/27.01.2011. Pak D.D., Ermoshchenkova M.V. Sposob intraoperatsionnoi profilaktiki limforei pri radikal'noi mastektomii. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2410034>. Cited 12.05.2015. (In Russ)
 40. Patent RF na poleznuyu model' № 94461. Usov F.N., Ermoshchenkova M.V., Pak D.D. Ustroistvo dlya povtornogo drenirovaniya podmyshechnoi oblasti. URL: <http://poleznayamodel.ru/model/9/94461.html>. Cited 12.05.2015. (In Russ)
 41. Patent RF na izobretenie № 2414174/20.03.2011. Novikova E.G., Stepanov S.O., Skreptsova N.S. Sposob profilaktiki i lecheniya posleoperatsionnykh oslozhnenii. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2414174>. Cited 12.05.2015. (In Russ)
 42. Patent RF na izobretenie № 2473083/20.01.2013. Yakubovskaya R.I., Nemtsova E.R., Karmakova T.A., Skripnik V.V., Pikin O.V., Rudakov R.V., Amiraliev A.M. Sposob prognozirovaniya posleoperatsionnykh oslozhnenii u bol'nykh s opukholevym porazheniem legkogo. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2473083>. Cited 12.05.2015. (In Russ)
 43. Patent RF na izobretenie № 2486933/10.07.2013. Filonenko E.V., Vashakmadze L.A., Cheremisov V.V., Teplov A.A., Alekseev B.Ya., Smirnova S.V., Khomyakov V.M. Sposob profilaktiki retsidivov pri khirurgicheskom lechenii zlokachestvennykh opukholei malogo taza ili neorgannyykh opukholei zabryushinnogo prostranstva. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2486933>. Cited 12.05.2015. (In Russ)
 44. Patent RF na izobretenie № 2326704/20.06.2008. Osipova N.A., Khoronenko V.E. Sposob profilaktiki intra- i posleoperatsionnykh serdechno-sosudistyykh oslozhnenii. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2326704>. Cited 12.05.2015. (In Russ)
 45. Patent RF na izobretenie № 2410017/27.01.2011. Khoronenko V.E., Osipova N.A., Lagutin M.B., Shemetova M.M. Sposob otsenki riska razvitiya perioperatsionnykh serdechno-sosudistyykh oslozhnenii pri vneserdechnykh khirurgicheskikh vmeshatel'stvakh. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2410017>. Cited 12.05.2015. (In Russ)
 46. Patent RF na izobretenie № 2523565/20.07.2014. Sposob profilaktiki sindroma posleoperatsionnoi toshnoty i rvoty v onkologicheskoy praktike. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2523565>. Cited 12.05.2015. (In Russ)
 47. Patent RF na izobretenie № 2405546/10.02.2010. Tyurina N.G., Kobzeva I.V., Erastova E.I., Gracheva Z.D. Sposob profilaktiki i

- lecheniya enteropatii, razvivayushchikhsya na fone polikhimioterapii. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2405546>. Cited 12.05.2015. (In Russ)
48. Patent RF na izobretenie № 2382646/27.02.2010. Osipova N. A., Petrova V. V., Lastukhin A. V., Kudryavtsev S. B. Sposob profilaktiki i lecheniya posleoperatsionnogo bolevogo sindroma pri obshirnykh torakoabdominal'nykh operatsiyakh. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2382646>. Cited 12.05.2015. (In Russ)
 49. Patent RF na izobretenie № 2446795/10.04.2012. Osipova N. A., Teplyakov V. V., Sobchenko L. A., Petrova V. V. Sposob predotvrashcheniya fantomnogo bolevogo sindroma posle amputatsii konechnosti. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2446795>. Cited 12.05.2015. (In Russ)
 50. Patent RF na izobretenie № 2344762/27.01.2009. Kazakevich V. I., Mitina L. A. Sposob differentsial'noi diagnostiki patologicheskikh ob'emnykh obrazovaniy v korne bryzheiki tonkoi kishki i/ili v bol'shom sal'nike. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2344762>. Cited 12.05.2015. (In Russ)
 51. Patent RF na izobretenie № 2390025/27.12.2009. Khovanskaya T. P., Chissov V. I., Yurkov E. F., Kuz'min S. G., Shpak A. V., Shpigun O. A., Popik M. V., Sergeeva N. S., Gitis V. G., Pirogov S. A. Sposob prognozirovaniya opukholevykh zabolevaniy molochnoi zhelezy. URL: <http://www.findpatent.ru/patent/239/2390025.html>. Cited 14.05.2015. (In Russ)
 52. Patent RF na izobretenie № 2386968/20.04.2010. Chissov V. I., Khovanskaya T. P., Sergeeva N. S., Shpigun O. A., Popik M. V., Shpak A. V., Gitis V. G., Pirogov S. A., Yurkov E. F., Kuz'min S. G. Sposob formirovaniya gruppy riska opukholevoi patologii molochnoi zhelezy. URL: http://www1.fips.ru/fips_servl/fips_servlet?DB=RUPAT&rn=6475&DocNumber=2386968&TypeFile=html. Cited 14.05.2015. (In Russ)
 53. Patent RF na izobretenie № 2306868/27.09.2007. Chissov V. I., Reshetov I. V., Volchenko N. N., Slavnova E. N., Tychinskii V. P., Kretushev A. V., Klemyashov I. V. Sposob diagnostiki raka. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2306868>. Cited 14.05.2015. (In Russ)
 54. Patent RF na izobretenie № 2437096/20.12.2011. Yakubovskaya R. I., Karmakova T. A., Volchenko N. N., Novikova E. G., Trushina O. I. Sposob formirovaniya gruppy riska neoplasticheskikh narushenii v epitelii sheiki matki. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2437096>. Cited 14.05.2015. (In Russ)
 55. Patent RF na izobretenie patent № 2384297/20.03.2010. Yakubovskaya R. I., Nemtsova E. R., Karmakova T. A., Pikin O. V., Vursol D. A., Amiraliev A. M. Sposob prognozirovaniya posleoperatsionnykh oslozhnenii u onkologicheskikh bol'nykh. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2384297>. Cited 14.05.2015. (In Russ)
 56. Patent RF na izobretenie patent № 2305494/10.09.2007. Mitina L. A., Kazakevich V. I., Sokolov V. V., Romanov D. V., Shumeiko A. E., Filonenko E. V., Sedykh S. A. Sposob ul'trazvukovoi otsenki effektivnosti konservativnoi protivopukholevoi terapii. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2305494>. Cited 14.05.2015. (In Russ)
 57. Patent RF na izobretenie patent № 2366951/10.09.2009. Zavalishina L. E., Andreeva Yu. Yu., Frank G. A., Petrov A. N., Bateva M. V. Sposob otsenki vaskulyarizatsii. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2366951>. Cited 14.05.2015. (In Russ)

Информация об авторах:

1. Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, член-корреспондент РАО, Генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Александрова Лариса Митрофановна – к.б.н., заведующая отделением координации и внедрения научных исследований МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
3. Старинский Валерий Владимирович – д.м.н., профессор, заместитель Генерального директора ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Information about authors:

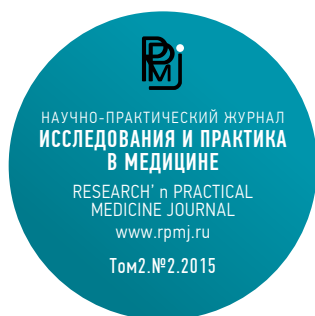
1. Kaprin Andrey Dmitrievich – PhD, MD, professor, corresponding member of RAS corresponding member of RAO, General director of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
2. Alexandrova Larisa Mitrofanovna – PhD., head of department of coordination and implementation of research, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
3. Starinskiy Valeriy Vladimirovich - MD, professor, vice director of director of P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Каприн А.Д., Александрова Л.М., Старинский В.В. Реализация в клинической онкологической практике результатов инновационных научных исследований. Исследования и практика в медицине. 2015; 2(2): 53-62. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-53-62

Kaprin A.D., Alexandrova L.M., Starinskiy V.V. Realization of results of innovational research in clinical oncological. Issled. prakt. Med. 2015; 2(2): 53-62. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-53-62

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.



Ключевые слова:

октреотид,
аналоги соматостатина,
нейроэндокринные опухоли,
карциноидный синдром

Keywords:

octreotide,
somatostatin analogues,
neuroendocrine carcinomas,
carinoid syndrome

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-63-72



Для корреспонденции:

Моргунов Леонид Юльевич,
д.м.н., профессор кафедры терапии,
клинической фармакологии и скорой медицинской
помощи ГБОУ ВПО МГМСУ имени А.И.Евдокимова
Минздрава РФ
Адрес: 127473, Российская Федерация,
Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1
Телефон: +7 (495) 471-10-44
E-mail: morgunov.ly@mail.ru
Статья поступила 19.04.2015,
принята к печати 11.06.2015

For correspondence:

Morgunov Leonid Yulevich,
PhD, MD, professor of therapy,
clinical pharmacology and medical emergencies
Moscow State University of Medicine and Dentistry
named after A.I. Evdokimov
Address: Ulitsa Delegatskaya, 20/1,
Moskva, 127473, Russia
Tel: +7 (495) 471-10-44
E-mail: morgunov.ly@mail.ru
The article was received 19.04.2015,
accepted for publication 11.06.2015

ОКТРЕОТИД В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ: ДОСТИГНУТ ЛИ УСПЕХ?

Моргунов Л.Ю.

ГБОУ ВПО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ
127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

Резюме:

Диагностика и лечение функционирующих и нефункционирующих нейроэндокринных опухолей представляет собой сложную задачу. Единственным радикальным методом лечения этих новообразований остается хирургический, но опухоли нередко диагностируются уже на стадии метастазирования, когда возможна лишь паллиативная тактика. Октреотид у пациентов с нейроэндокринными опухолями остается препаратом с доказанной эффективностью, способным подавлять клиническую симптоматику карциноидного синдрома и обладающий антипролиферативной активностью, что позволяет улучшить качество жизни и увеличить выживаемость.

OCTREOTIDE IN THE TREATMENT OF NEUROENDOCRINE CARCINOMAS: IS THE SUCCESS ACHIEVED?

Morgunov L.Ju.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov
Ulitsa Delegatskaya, 20/1, Moskva, 127473, Russia

Abstract:

Diagnosis and treatment of functioning and non-functioning neuroendocrine tumors is a challenging task. Surgery remains the only radical method of treatment of these tumors, but tumors often are diagnosed at the stage of metastasis, when only palliative treatment is possible. Octreotide in patients with neuroendocrine tumors remains a drug with proven efficacy that can suppress the clinical symptoms of carcinoid syndrome and has antiproliferative activity, which can improve the quality of life and prolong survival.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) — гетерогенная группа опухолей, возникающих в любых органах, где имеются эндокринные клетки. В последнее время достигнут успех в создании гистологических классификационных схем этих опухолей, современных методов визуализации и более глубоком понимании молекулярных механизмов, лежащих в основе опухолевой прогрессии. НЭО классифицируются по локализации (кишечник, поджелудочная железа, желудок, легкие, почки, яичники, тимус, предстательная, молочная, щитовидная железы), степени дифференцировки, функциональности, биологическим особенностям и злокачественному потенциалу, связанному с размером опухоли и особенностями инвазии в лимфатические или кровеносные сосуды. Эти новообразования могут не давать клинической симптоматики, но, в случае функциональности, развиваются эндокринные синдромы, представляющие угрозу здоровью и жизни пациентов.

НЭО являются относительно медленно растущими новообразованиями. Большинство НЭО Всемирная организация здравоохранения относит к гистологическим группам G1 и G2 (высокодифференцированные или умеренно дифференцированные), но некоторые из них могут быть достаточно агрессивными. Наиболее распространенными являются опухоли гастроэнтеропан-

креатической зоны, затем — бронхолегочные нейроэндокринные образования; менее частой локализацией являются яичники, яичко и гепатобилиарный тракт. Они могут быть гормонально неактивными, либо же автономно секретировать нейропептиды, вызывающие определенную клиническую симптоматику. Среди нейроэндокринных солитарных опухолей встречаются реже, чем метастатические. До 75% пациентов с НЭО тонкой кишки и 30–85% — поджелудочной железы диагностируются уже на стадии метастатического поражения печени. К моменту постановки первичного диагноза злокачественных НЭО метастазы определяются у 45% больных. Пятилетняя выживаемость пациентов с наличием карциноидной опухоли составляет около 50% [1].

Карциноидные опухоли, которые встречаются с частотой 2–3 случая на 100 000 человек, секретируют биологически активные амины и нейропептиды, такие, как серотонин, простагландины, нейронспецифическую енолазу, калликреин, 5-гидрокситриптофан, синаптофизин, хромогранины, инсулин, панкреатический полипептид, нейротензин, аденокортикотропный гормон (АКТГ), меланоцитстимулирующий гормон, кальцитонин, тахикинины и т. д. Клиническая картина проявляется карциноидным синдромом, который, как правило, проявляется при метастазировании первичной опухоли в печень, и тогда характерная симптоматика проявляется в 95% случаев [2]. Симптоматика этого синдрома представлена приливами, диареей, болями в животе, диспноэ, поражением клапанов сердца, телеангиэктазиями, бронхоспазмом, слезотечением, пеллагрой и т. д.

Задачей лечения больных с НЭО является как ликвидация самой опухоли, так и подавление симптомокомплекса, обусловленного карциноидным синдромом, который сам по себе может являться причиной смерти больного. Единственным радикальным методом лечения остается хирургическое вмешательство, а при невозможности его выполнения — торможение опухолевого роста и подавление гормональной экспрессии. Комплексное использование существующих современных методов терапии позволяет значительно продлить жизнь и улучшить ее качество у больных с НЭО.

Однако целесообразными остаются и паллиативные операции, так как частичная циторедукция определяет возможность дальнейшего лекарственного воздействия в виде химиотерапии (преимущественно препаратами платины). К сожалению, в большинстве случаев из-за поздней диагностики радикальное хирургическое вмешательство невозможно, что определяется как большими размерами опухоли и ее прорастанием в жизненно важные органы, так и наличием метастазов (преимущественно в печень). Радикальное удаление первичной опухоли при НЭО является наиболее эффективным методом лечения, но уже в 65–70% случаев больные со злокачественными формами НЭО на момент первичного обращения уже имеют отдаленные метастазы. Это требует включения в терапию препаратов, способствующих подавлению карциноидного синдрома, например, аналога соматостатина октреотида [3].

Аналоги соматостатина используются как эффективное средство борьбы с карциноидным синдромом в те-

чение последних 25 лет. Существует убедительное доказательство того, что октреотид является действенным противоопухолевым агентом, по меньшей мере, при хорошо дифференцированных НЭО тонкого кишечника и, возможно, поджелудочной железы [4].

Карциноиды в основном представляют собой медленно растущие нейроэндокринные опухоли с низкой пролиферативной активностью. В их отношении существует широкий ассортимент терапевтических возможностей с переменной эффективностью, в том числе локальная аблативная стратегия. После проведенного такого лечения некоторым пациентам не требуется дополнительного проведения терапии в течение многих лет, в зависимости от скорости прогрессирования или рецидива. Тем не менее, большинство пациентов нуждаются в системном лечении, хотя ни одно антипролиферативное средство в настоящее время не одобрено для лечения карциноидов. При этом октреотид и, в меньшей степени, интерферон-альфа, остаются стандартами терапии карциноидного синдрома, одновременно обладая некоторой антипролиферативной активностью. Лечение октреотидом само по себе редко приводит к ремиссии опухолевого процесса, но может увеличить время прогрессирования опухоли. Химиотерапия имеет ограниченную ценность при карциноидах с низкими индексами пролиферации. Радионуклидная терапия пептидных рецепторов также может оказаться полезной, хотя порою используется для лечения неудачу. Октреотид же остается препаратом выбора для лечения карциноидного синдрома, обладая, к тому же, антипролиферативным действием [5].

Наличие метастатического очага в печени является лучшим прогностическим маркером выживаемости независимо от первичной локализации опухоли. Если радикальная резекция или интервенционные методы лечения печеночной опухоли не представляются возможными, или метастазы не ограничиваются локализацией в печени, единственным вариантом остается системное лечение аналогами соматостатина. Ни один из существующих вариантов терапии октреотидом не направлен непосредственно на печеночные метастазы, а действует при любой локализации метастатических очагов. К сожалению, отсутствие перспективных исследований, сравнивающих различные методы лечения в однородных когортах пациентов, не позволяет определить лучшую стратегию терапии.

Стандартное консервативное лечение проводится аналогами соматостатина (октреотидом), интерфероном α и химиотерапией. Октреотид не только нивелирует симптомы, связанные с функционирующими опухолями, но также тормозит их рост. Из-за сложности исследований эффективности, а также высокого потенциала побочных эффектов, широкое применение интерферона- α в лечении метастатических нейроэндокринных опухолей ограничено. Хорошо дифференцированные нейроэндокринные опухоли не обладают высокой чувствительностью к химиотерапии из-за низкой скорости митоза, высоких уровней антиапоптотического белка Bcl-2 и повышенной экспрессии гена резистентности ко многим лекарственным средствам. Поэтому наиболее перспективным пока остается применение аналогов соматостатина [6].

Хотя основным видом химиотерапии высокодифференцированных карцином остаются препараты платины, октреотид не перестает играть ключевую роль в коррекции симптоматики, вызванной секрецией нейропептидов. Кроме того, октреотид доказательно продемонстрировал противоопухолевую активность при карциноидах кишечника, значительно увеличивая время прогрессирования НЭО. В настоящее время созданы новые аналоги соматостатина, в частности, октреотид-депо, который эффективно применяется как в качестве монотерапии, так и в сочетании с химиотерапией или радионуклидной терапией пептидных рецепторов [7].

Октреотид был первым аналогом соматостатина, который был разработан более 30 лет назад, и в течение этого периода были накоплены данные о его эффективности и безопасности. Комбинации октреотида с таргетной терапией могут значительно улучшить результаты лечения. Данные последних исследований комбинации октреотида и ингибитора пролиферативного сигнала эверолимуса показали обнадеживающие результаты. Изучаются комбинации октреотида с другими препаратами (например, интерфероном α , бевацизумабом, цетуксимабом и сунитинибом). Октреотид применяется для купирования симптомов НЭО на протяжении десятилетий, а также обладает противоопухолевым эффектом, заметно продлевая выживаемость без прогрессирования заболевания [8].

Октреотид оказывает противоопухолевое действие, замедляя рост НЭО путем воздействия на рецепторы соматостатина, которые имеются как в первичном очаге, так и метастазах [9]. В последнее время обоснованный интерес представляет пролонгированная форма сандостатина — октреотид-депо. Эффективный и безопасный в применении, вводимый 1 раз в месяц, он имеет преимущества перед обычным сандостатином за счет поддержания непрерывной концентрации препарата в организме, что увеличивает как его противоопухолевое, так и симптоматическое действие.

Механизм действия октреотида основан на ингибировании повышенной секреции пептидов и серотонина, продуцируемых эндокринной системой гипофиза и желудочно-кишечного тракта. В результате снижается моторика последнего, суживаются сосуды брюшной полости; описано противовоспалительное и иммуностимулирующее действие препарата, установлено взаимодействие с факторами роста, антипролиферативный и антиангиогенный эффекты [10].

Октреотид является средством патогенетической терапии при опухолях, активно экспрессирующих рецепторы к соматостатину. Он представляет собой синтетический октапептид, являющийся производным естественного гормона соматостатина и обладающий сходными с ним фармакологическими эффектами, но значительно большей продолжительностью действия. Препарат подавляет патологически повышенную секрецию гормона роста, а также пептидов и серотонина, продуцируемых в гастроэнтеропанкреатической эндокринной системе.

Молекулярные механизмы, приводящие к успешной борьбе с болезнью или коррекции симптомов функ-

ционирующих НЭО, особенно при малой концентрации рецепторов сандостатина, в значительной степени неизвестны. В одном из исследований опухолевые клетки CNDT2.5 обрабатывались октреотидом продолжительностью от 1 дня до 16 месяцев, затем был проведен анализ экспрессии генов с помощью микрочипов Affymetrix. Затем оценивался рост клеток CNDT2.5 в присутствии или отсутствии 1 мкМ октреотида в различные моменты времени. Кроме того, использовалась лазерная захватывающая микродиссекции опухолевых клеток при различных стадиях заболевания для определения экспрессии на уровне транскрипции и трансляции. Значимых изменений в уровнях экспрессии соматостатиновых рецепторов зарегистрировано не было. Однако было выявлено шесть новых генов, функционирование которых регулировалось октреотидом в опухолевых клетках: аннексин A1 (ANXA1), активирующий GTP-азу Rho белок 18 (ARHGAP18) эпителиальный мембранный белок 1 (EMP1), ген, кодирующий фактор роста и дифференцировки 15 (GDF15), трансформирующий фактор роста бета (TGFB2) и член надсемейства (лигандов) факторов некроза опухоли 15 (TNFSF15). Таким образом, октреотид оказался потенциально способным регулировать рост и дифференцировку опухолевых нейроэндокринных клеток [11].

В течение многих десятилетий октреотид использовался для облегчения симптомов приливов, диареи, бронхоспазма, связанными с секреторной активностью НЭО, но его противоопухолевая активность оставалась предметом дискуссий. Для ее изучения у пациентов с НЭО, получающих октреотид, был проведен систематический обзор публикаций MEDLINE и других Интернет-ресурсов. Были проанализированы результаты 17 исследований, посвященных октреотиду, которые включали изучение его противоопухолевого действия. Частичный ответ составил от 0% до 31%, а показатели стабильности заболевания (отсутствие прогрессирования) варьировали между 15% и 89%. Октреотид был единственным аналогом соматостатина, который принял участие в фазе III рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования, которое изучало его противоопухолевые эффекты. После 6 месяцев лечения стабильное течение заболевания наблюдалось у 67% пациентов, отношение рисков для времени до прогрессирования заболевания составило 0,34; 95% доверительный интервал: 0.20–0.59; $p = 0,00072$. Исследования убедительно подтвердили, что терапия октеротидом замедляет рост НЭО [12].

Пациенты с неоперабельными метастатическими нейроэндокринными опухолями испытывают проявления гормональной гиперсекреции, включающие диарею, приливы и бронхоспазм, которые существенно ухудшают качество жизни, а лечение октреотидом длительного действия облегчает эти симптомы. Хотя высокие дозы октреотида часто требуются для адекватного контроля клинической картины заболевания, их эффективность и влияние на симптоматику недостаточно описаны в литературе. Al-Efraij K. с соавт. провели ретроспективный обзор лечения неоперабельных пациентов с НЭО и метастатическим поражением, получавших дозу октреотида пролонгированного действия 30 мг и выше в период

с января 2005 года по декабрь 2011 года. Увеличение дозы октреотида было связано с эффективным нивелированием симптомов НЭО у пациентов, которые были невосприимчивы к стандартным дозам и не получали никакой противоопухолевой терапии. Снижение уровня сывороточного хромогранина А (плазматического маркера нейроэндокринных опухолей) и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (показателя обмена серотонина) составило, по меньшей мере, 31% и 23% соответственно. В данном исследовании ретроспективный анализ не показал визуального сокращения опухолей в объеме. Таким образом, было продемонстрировано, что более высокие дозы октреотида улучшали клиническую симптоматику у пациентов с НЭО, не получающих химиотерапии [13].

Применение октреотида сопровождается снижением концентрации серотонина в плазме и экскреции 5-гидроксииндолуксусной кислоты с мочой. При опухолях, характеризующихся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИПомах), это приводит у большинства больных к уменьшению тяжелой секреторной диареи, которая характерна для данного состояния, что в свою очередь приводит к улучшению качества жизни больного. Одновременно происходит уменьшение сопутствующих нарушений электролитного баланса, например, гипокалиемии, что позволяет отменить энтеральное и парентеральное введение жидкости и электролитов. Клиническое улучшение обычно сопровождается уменьшением (вплоть до нормальных значений) концентрации вазоактивного интестинального пептида в плазме [14].

НЭО желудочно-кишечного тракта встречаются достаточно редко и составляют менее 2% опухолей данной локализации. Их распространенность составляет 1–3 случая на 100 000 населения в год. Тем не менее, она возросла в 5 раз в течение последних 30 лет, что связано с развитием современных методов визуализации новообразований. При этом ежегодное процентное увеличение составляет 5,8%. Регрессионный анализ говорит о дальнейшем росте этой заболеваемости, которая в ближайшие 2–3 года может составить 8 случаев на 100 000 населения [15]. Modlin I. M. с соавт. подтвердили, что при аутопсии карциномы брюшной полости встречаются с частотой 8,4 на 100 000 человек [16]. Консервативное лечение аналогами соматостатина позволяет воздействовать на клинические симптомы карциноидного синдрома, сопровождающего нейроэндокринные опухоли, а в 30–50% случаев — стабилизировать их рост.

В России в настоящее время отсутствуют статистические данные по заболеваемости НЭО желудочно-кишечного тракта, что затрудняет анализ результатов лечения и выработку диагностической тактики [17].

Из-за ингибирующего действия на секрецию гормонов октреотид играет ключевую роль в симптоматическом лечении гормонально-секретирующих НЭО. При этом клинические наблюдения подтвердили, что октреотид способен ингибировать рост НЭО, что убедительно продемонстрировало исследование PROMID, результаты которого были опубликованы в 2009 году. Оно также показало увеличение выживаемости и отсутствие прогрессирования опухолевой активности [18].

При лечении НЭО ЖКТ и поджелудочной железы у пациентов, которым подкожное введение октреотида обеспечивает адекватный контроль проявлений заболевания, рекомендуемая начальная доза октреотида-депо составляет 20 мг каждые 4 недели. Подкожное введение следует продолжать еще в течение 2 недель после первого введения октреотида-депо. У пациентов, не получавших ранее октреотид, рекомендуется начинать лечение именно с подкожного введения октреотида в дозе 0,1 мг 3 раза в сутки в течение относительно короткого периода времени (примерно 2 недели) с целью оценки его эффективности и общей переносимости. Только после этого назначают октреотид-депо по вышеприведенной схеме. В случае, когда терапия октреотидом-депо в течение 3 месяцев обеспечивает адекватный контроль клинических проявлений и биологических маркеров заболевания, можно снизить дозу октреотида-депо до 10 мг, назначаемую каждые 4 недели. В тех случаях, когда после 3 месяцев лечения октреотидом-депо удалось достичь лишь частичного улучшения, дозу препарата можно увеличить до 30 мг каждые 4 недели. На фоне лечения октреотидом-депо в отдельные дни возможно усиление клинических проявлений, характерных для эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы. В этих случаях рекомендуется дополнительное подкожное введение октреотида в дозе, применявшейся до начала лечения октреотидом-депо. Это может происходить, главным образом, в первые 2 месяца лечения, пока не достигнуты терапевтические концентрации октреотида в плазме.

Панкреатические НЭО представлены как функционирующими опухолями, так и новообразованиями без определенной функциональной активности [19]. Нефункционирующие панкреатические НЭО секретируют панкреатический полипептид, хромогранин А, нейроспецифическую енолазу, хорионический гонадотропин, кальцитонин, нейротензин и иные пептиды. Такие панкреатические НЭО являются нефункционирующими опухолями, хотя среди НЭО немалую долю занимают и гормонально-активные новообразования [20]. НЭО гастроэнтеропанкреатической зоны являются редкими опухолями, которые имеют множество клинических особенностей. Они выделяют пептиды и нейроамин, которые вызывают различные клинические синдромы, в том числе, карциноидный. Пациентам, которые не отвечают или перестают реагировать на стандартные дозы октреотида, назначают высокие дозы этого препарата, которые приводят к снижению или нормализации выработки биологически активных аминов и нейропептидов [2].

Целью исследования Strosberg J. R. с соавт. было изучение причин увеличения дозы октреотида для улучшения симптоматики карциноидного синдрома у пациентов с НЭО, которые получали лечение возрастающими дозами препарата в трех специализированных онкологических центрах. Изучалась медицинская документация пациентов с диагнозом карциноидного синдрома или НЭО поджелудочной железы, которые получили дозу октреотида 30 мг и более каждые 4 недели в период с 2000 по 2012 год. Среди 239 пациентов с НЭО было 53% мужчин, средний возраст при первой эскалации дозы

составил 60 лет (стандартное отклонение (SD) 11 лет), среднее время от начала увеличения дозы октреотида 1,7 лет (SD 2,0 года). Основными причинами, приведшими к увеличению дозы, были проявления карциноидного синдрома или иная гормональная активность (62%), а также рентгенологически подтвержденное прогрессирование опухоли (28%). Наиболее частыми изменением дозы было увеличение ее до 40 мг каждые 4 недели (71%) и 60 мг каждые 4 недели (18%). Среди 90 пациентов, у которых до первого повышения дозы отмечались приливы, 73 (81%) либо перестали испытывать их вовсе, либо симптоматика стала невыраженной. Из 107 пациентов с диареей, 85 (79%) отметили улучшение или ее отсутствие после первой эскалации дозы. Это исследование показывало, что увеличение дозы вводимого октреотида выше стандартной (30 мг каждые 4 недели) может привести к улучшению контроля проявлений карциноидного синдрома [21].

Jann H. с соавт. оценивали антипролиферативное действие октреотида у больных злокачественными НЭО поджелудочной железы. Ретроспективно анализировались истории болезни 43 пациентов, получавших лечение октреотидом как препаратом первой линии. Целью исследования были изучение параметров заболевания в соответствии с критериями RECIST, оценка полного или частичного исчезновения опухоли, эффект от терапии за 12 месяцев и время опухолевой прогрессии. Средний возраст пациентов (16 женщин и 27 мужчин) исходно составил $54,7 \pm 11,86$ лет. До начала терапии 39 из 43 пациентов были классифицированы как имеющие IV стадию заболевания по классификации TNM. Опухоли также верифицировались на основе определения титра антител MIB-1, индекса пролиферации Ki67 как G1 (N = 8), G2 (N = 30) или неизвестные (N = 5). Радиоиндикатор OctreoScan оказался положительным у 37 пациентов, отрицательным — у 2, и был неизвестен в 4 случаях. 19 пациентов имели функционирующие, а 24 — нефункционирующие опухоли. Медиана общей выживаемости составила 98 месяцев, а медиана выживаемости без прогрессирования составила 13 месяцев. Анализ показал статистически значимый уровень медианы выживаемости без прогрессирования опухоли для Ki67 > 10% с Ki67 < 5% ($p = 0,009$) и Ki67 5–10% ($p = 0,036$). Таким образом, октреотид может рассматриваться в качестве препарата первой линии как антипролиферативный препарат у пациентов со злокачественной НЭО поджелудочной железы. Пациенты с индексом пролиферации <10% показали более значимый результат по сравнению с имеющими более высокий индекс пролиферации [22].

Интересно описание случая о подкожном непрерывном введении октреотида пациенту с НЭО поджелудочной железы с несколькими метастазами в печени и асцитом в целях облегчения его общего состояния. Уровень опухолевого маркера нейронспецифической енолазы после лечения оказался в границах нормального диапазона, и после проведенной терапии был также подтвержден кистозный некроз опухоли. Авторы работы, основываясь на собственном опыте и данных литературы, полагают допустимым такой вариант лечения при злокачественных НЭО поджелудочной железы у пациен-

тов, которым введение противоопухолевых препаратов противопоказано из-за плохого общего состояния [23].

Японские исследователи описали два случая эффективного использования октреотида у пациентов с НЭО и метастатическим поражением печени. Первый случай описан у 38-летнего мужчины, у которого была произведена операция панкреатодуоденальной резекции и гепатэктомии при НЭО поджелудочной железы с множественными метастазами в печень. Рецидивирующая опухоль была обнаружена в печени через 3 месяца после операции. Второй случай был связан с 61-летней женщиной, которая была оперирована по поводу НЭО поджелудочной железы. Множественные метастазы в печени были обнаружены 29 месяцев спустя. Оба пациента получили комбинированную терапию, включающую трансартериальную химиоэмболизацию и октреотид, которая увеличила выживаемость без прогрессирования роста опухоли в обоих случаях. Хотя описаны лишь 2 случая успешного лечения пациентов со столь тяжелой патологией, в обоих случаях мультимодальное лечение оправдало себя полностью [24].

Радикальное лечение НЭО у пожилых людей само по себе несет известные риски. Октреотид длительного действия, используемый для лечения карциноидного синдрома и диареи, может задержать опухоли рост у пациентов с НЭО. Shen C. с соавт. показали, что результаты использования октреотида у пожилых людей в реальной клинической практике и его влияния на выживаемость должным образом не документированы. Оценивая конечные результаты исследований, авторы изучили базу данных Medicare и выявили пациентов в возрасте ≥ 65 лет, у которых в период с июля 1999 года до декабря 2007 года был диагностирован карциноидный синдром. Показания к назначению октреотида определялись исходя из требований Medicare. Для оценки влияния октреотида на выживание использовали модель пропорциональных рисков Кокса. 2450 из 4848 пациентов с болезнью на поздней стадии (51%) и 81 из 807 пациентов с солитарной НЭО (10%) получали лечение октреотидом в течение 6 месяцев после постановки диагноза. Многомерный логистический регрессионный анализ показал, что пациенты с поздними стадиями заболевания, более старшего возраста (≥ 80 лет против 65–69 лет) (отношение шансов [ОШ] 0,43; 95% доверительный интервал [95% ДИ], 0,23–0,81), женщин (ОШ, 0,62; 95% ДИ 0,40–0,97) в недостаточной степени получали октреотид в качестве терапии. Многофакторная модель пропорциональных рисков показала, что октреотид обеспечил значительное преимущество 5-летней выживаемости для больных с отдаленными стадиями заболевания (отношение рисков, 0,61; $P \leq 0,001$). Результаты этого ретроспективного исследования предположили возможную выгоду при использовании октреотида у пациентов пожилого возраста, страдающих НЭО с отдаленными метастазами. Результаты данного исследования также показывают, что октреотид используется недостаточно, несмотря на рекомендации Medicare [25].

Хотя заболеваемость НЭО низка, их распространенность возрастает из-за медленного протекания болезни. С 1 июля 2008 года по 1 июля 2013 года Uhlyarik A. с со-

авт. исследовали 56 пациентов с хорошо или умеренно дифференцированными нейроэндокринными опухолями; 36 пациентов с метастатическим поражением прошли курс лечения, в то время как 17 пациентов, оперированных радикально, консервативной терапии не получали. Все пациенты с метастазами получили лечение октреотидом длительного действия, причем терапия основывалась на локализации первичного очага, степени дифференцировки, индексе пролиферации Ki67 и результатах скинтиграфии соматостатиновых рецепторов с мета-йод-бензил-гуанидином. Авторы представили подробную историю болезни пациента с НЭО кишечника, раковым синдромом и метастатическим поражением, который получал октреотид длительного действия и радионуклидную терапию пептидных рецепторов. Было достигнуто уменьшение размеров опухоли и разрешение проявлений карциноидного синдрома. Данная история болезни подтвердила предыдущие наблюдения, показывающие, что октреотид длительного действия в сочетании с радионуклидной терапией пептидных рецепторов может обеспечить длительное выживание с хорошим качеством жизни у пациентов с НЭО и метастатическим поражением, которые сопровождаются карциноидным синдромом [26].

Аналоги соматостатина представляют собой один из основных терапевтических вариантов у пациентов с функционирующими высокодифференцированными НЭО. Однако не существует никаких исследований, специально ориентированных на НЭО, которые ассоциированы с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН1).

Ramundo V. С соавт. провели ретроспективную оценку лечения 40 пациентов с МЭН1. 20 из них с признаками одного или нескольких проявлений МЭН1, связанных с дуодено-панкреатическими НЭО размерами <20 мм (возрастной диапазон 26–61 лет), получали октреотид длительного действия в качестве первой линии терапии. Продолжительность курса лечения составила 12–75 месяцев. Уменьшение опухоли наблюдалось в 10%, стабилизация заболевания — в 80% и прогрессирование заболевания — в 10% случаев. У шести пациентов с аномально повышенным уровнем хромогранина А CgA, гастрина и/или концентрации инсулина в сыворотке крови, произошло значительное клинико-гормональное улучшение (в 100% случаев), которое оставалось стабильным в течение всего времени наблюдения. Таким образом, терапия октреотидом является безопасной и эффективной у пациентов с ранними стадиями синдрома МЭН1, что говорит о том, что раннее начало лечения октреотидом у таких пациентов является патогенетически обоснованным [27].

Yoshida Y. С соавт. сообщили о 41-летней женщине, страдающей злокачественной НЭО с множественными метастазами в печень. Результаты КТ и МРТ, а также гистологических и иммуногистохимических анализов указывали на высокую гормональную активность и распространенность процесса. Была применена комбинированная терапия S-1 и гемцитабином вкуче с октреотидом длительного действия, в результате которой отмечена стабилизация роста опухоли и хорошее качество жизни в течение 7 месяцев, а период выживания

составил 15 месяцев. Хотя опухоль оказалась низкодифференцированной, терапия оказалась эффективной [28].

Аналоги соматостатина являются стандартом лечения пациентов с функционирующими НЭО гастро-энтеро-панкреатической локализации. Положительные результаты их воздействия получены в более чем 70% наблюдений у пациентов со злокачественными функционирующими НЭО. Аналогичные результаты получены у больных с гормонсекретирующими доброкачественными опухолями поджелудочной железы. Хотя использование октреотида как антипролиферативного средства было начато лишь недавно, ретроспективные исследования показали стабилизацию опухолевого роста у более чем 50% пациентов с прогрессирующим ростом опухоли. Результаты III фазы рандомизированного исследования PROMID показали, что медиана времени до прогрессирования у больных с карциноидными опухолями кишечника, у пациентов, получающих октреотид, была более чем в два раза выше по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [29]. Аналогичные данные получены в отношении лечения октреотидом длительного действия НЭО поджелудочной железы [30].

Заболеваемость колоректальными НЭО растет, и такие пациенты имеют особенно неблагоприятный прогноз. Варианты лечения ограничены, а время выживания за последнее десятилетие не увеличилось. Ниже приведены результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования RADIANT-2 по сопоставлению перорального введения 10 мг эверолимуса с плацебо, либо в сочетании с внутримышечным введением 30 мг октреотида каждые 28 дней. В исследовании приняли участие пациенты старше 18 лет с низкодифференцированными или среднедифференцированными неоперабельными местно-распространенными НЭО, либо имеющие отдаленные метастазы. Прогрессирование заболевания определялось с помощью радиологической оценки в течение последних 12 месяцев. 429 человек были рандомизированы; 357 участников вышли из исследования и один человек скончался. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 16,4 (95% ДИ 13,7–21,2) месяца в группе, получающей эверолимус плюс октреотид и 11,3 (95% ДИ 8,4–14,6) месяца в группе, получающей плацебо плюс октреотид (отношение рисков 0,77, 95% ДИ 0,59–1,00; P = 0,026). Побочные эффекты класса 1 или 2 (эверолимус плюс октреотид по сравнению с плацебо плюс эверолимус) включали стоматит (62% против 14%), сыпь (37% против 12%), усталость (31% против 23%) и диарею (27% против 16%). Таким образом, комбинация эверолимуса и октреотида по сравнению с плацебо и эверолимусом улучшила выживаемость без прогрессирования заболевания у пациентов с запущенными НЭО и раковым синдромом. Лечение эверолимусом вкуче с октреотидом показало значительные преимущества и лучшие результаты для пациентов с распространенным колоректальным НЭО по сравнению с комбинацией плацебо-эверолимус [31].

Интересны данные отечественного исследования, в которое были включены 67 больных с морфологически подтвержденным диагнозом НЭО различной локализации. Все больные имели диссеминированный опухолевый про-

цесс. У всех пациентов перед включением в исследование было зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса по данным УЗИ или КТ. Иммуногистохимическое исследование выполнено 53 больным, 14 больных имели только цитологическую верификацию диагноза.

Всего лечение получали 67 больных с 2004 по 2013 гг. Проводилась биотерапия: аналоги соматостатина в дозе 20 мг и в дозах 30–40 мг в монорежиме и в сочетании с интерфероном α в дозе 3 млн. МЕ 3 раза в неделю подкожно. Лечение проводили аналогами соматостатина пролонгированного действия в дозах от 20 до 40 мг. Октреотид-депо получали 47 пациентов, 17 из которых получали его как самостоятельный вид лечения, 30-в сочетании с химиотерапией для купирования карциноидного синдрома. Эффективность лечения оценивали по контролю роста опухоли и времени до прогрессирования. До начала лечения и каждые последующие 3 месяца проводилось контрольное обследование: КТ или УЗИ брюшной полости и периферических лимфатических узлов, КТ или рентгенография грудной клетки. Оценка ответа опухоли на лечение проводилась в соответствии с критериями RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Контроль симптоматики карциноидного синдрома оценивали по опросникам качества жизни, изменению частоты приливов и диареи. Клиническим ответом считалось снижение приливов до менее 1 раза в неделю и уменьшение частоты диареи менее 4-х раз в сутки или, если диарея отмечалась 2–4 раза в сутки — уменьшение ее частоты, а также исчезновение болей в животе.

Симптоматический эффект октреотида-депо был получен у всех пациентов, препарат позволил контролировать симптомы карциноидного синдрома у всех исследуемых. Препарат показал хорошую переносимость, а его применение не увеличивало токсичности иммуно-и химиотерапии [32].

Доклинические и клинические исследования показали синергическое действие между октреотидом и ингибитором протеинкиназы эверолимусом. Активность и безопасность эверолимуса оценивали в сочетании с октреотидом длительного действия у пациентов с НЭО гастроэнтеропанкреатического тракта и легких. Многоцентровое исследование, проведенное с использованием 2-ступенчатого метода минимакса Саймона, было посвящено терапии ранее не получавшим лечение пациентам с распространенными высокодифференцированными НЭО гастроэнтеропанкреатической зоны и легких. Пациенты получали эверолимус в дозе 10 мг в день в сочетании с октреотидом в дозе 30 мг каждые 28 дней. Первичной конечной точкой была частота объективного ответа (ЧОО). Всего в исследовании приняли участие 50 пациентов (средний возраст 60,5 лет). Первичная локализация опухолей была: в поджелудочной железе (14 пациентов), легких (11 пациентов), подвздошной кишке (9 человек), тощей и двенадцатиперстной кишке (у 2 больных) и неизвестной локализации (14 пациентов). У тринадцати пациентов (26%) имел место карциноидный синдром. ЧОО составила 18%; 2% пациентов имели полный ответ, 16% — частичный и 74% достигли стабилизации заболевания. Рассчитанный клинический эффект составил 92%. Сочетанная терапия эверолимусом

с октреотидом оказалась эффективной, хорошо переносилась, и, как показало исследование, может использоваться в качестве первой линии терапии у пациентов с НЭО [33].

Хотя НЭО наиболее часто локализуются в желудочно-кишечном тракте или легких, они могут порою верифицироваться в самых неожиданных местах. Lynggård L. A. с соавт. описали 56-летнюю женщину, страдающую от карциноидного синдрома, вызванного выделением большого количества серотонина опухолью гипофиза. Она в течение многих лет ощущала эпизоды сердцебиения, одышки и приливов. У пациентки подозревали наличие кардиальной патологии, что привело к задержке правильного диагноза, пока анализы крови не выявили повышенного содержания серотонина и хромогранина А в плазме. Сцинтиграфия рецепторов соматостатина показала единственный положительный фокус в проекции гипофиза, а МРТ выявило гетерогенный очаг с интра- и супраселлярным ростом в этой области. После предварительного лечения октреотидом, которое привело к улучшению клинической симптоматики, пациентке была выполнена транскраниальное удаление опухоли. Это привело к клиническому улучшению и нормализации параметров, полученных при сцинтиграфии рецепторов соматостатина, а также стабилизации уровней серотонина и хромогранина А. Это был первый случай выявления и успешного лечения серотонин-продуцирующей опухоли в гипофизе [34].

Синдром эктопической продукции АКТГ — редкое заболевание, которое часто ассоциируется с тяжелым гиперкортицизмом. Оптимальным решением является хирургическое иссечение опухоли. Авторы приводят клинический случай, когда 33-летний пациент был госпитализирован в 1993 году с клиническими проявлениями синдрома Кушинга. У него отмечались высокие уровни АКТГ в плазме и резко повышенное выделение свободного кортизола с мочой, которая не была подавлена высокими дозами дексаметазона. Гипофиз на МРТ выглядел нормально. КТ грудной клетки выявила 1,7 см узелок в левом легком. Тонкоигольная трансторакальная биопсия, а также иммуноцитохимические и ультраструктурные исследования показали наличие АКТГ-продуцирующей нейроэндокринной карциномы с отдаленными метастазами. Исходно пациент получал химиотерапию вместе с введением октреотида с 1998 года, продемонстрировав благоприятный клинический, биохимический и визуальный ответ. Авторы подчеркнули отличный долгосрочный ответ на медикаментозную терапию с октреотидом, давшую превосходный антипролиферативный эффект [35].

Лечение НЭО представляет собой значительную проблему из-за гетерогенных клинических проявлений и разной степени агрессивности НЭО. Недавно завершенная 3-ья фаза нескольких исследований, в которых проверяли эффекты октреотида, сунитиниба и эверолимуса продемонстрировала возможность получения существенного позитивного ответа при лечении НЭО. Тем не менее, есть много аспектов лечения нейроэндокринных опухолей, которые остаются неясными и спорными. Североамериканское Общество по изучению НЭО

в 2010 году опубликовало ряд руководящих принципов (Консенсус), в которых содержатся схемы лечения пациентов со злокачественными НЭО. В частности, использование аналогов соматостатина рекомендовано при наличии карциноидного синдрома, а доступными препаратами продолжают оставаться октреотид и ланреотид. В Консенсусе подчеркивается, что с течением времени пациенты с карциноидным синдромом могут стать резистентными к аналогам соматостатина, поэтому необходимо увеличение дозы вводимого препарата [36].

Список литературы:

- Kaltsas G. A., Besser G. M., Grossman A. B. The Diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev.* 2004; 25 (3): 458–511.
- Baldelli R, Barnabei A, Rizza L, Isidori AM, Rota F, Di Giacinto P, Paoloni A, Torino F, Corsello SM, Lenzi A, Appetecchia M. Somatostatin analogs therapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current aspects and new perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014; 5: 7.
- Chuang CC, Bhurke S, Chen SY, Brulais S, Gabriel S. Clinical characteristics, treatment patterns, and economic burden in patients treated for neuroendocrine tumors in the United States: a retrospective cohort study. *J Med Econ.* 2015; 18 (2): 126–136.
- Toth M. Drug therapy for neuroendocrine tumours. *Orv Hetil.* 2013; 154 (39): 1556–1564.
- Pavel M, Kidd M, Modlin I. Systemic therapeutic options for carcinoid. *Semin Oncol.* 2013; 40 (1): 84–99.
- Demirkan BH, Eriksson B. Systemic treatment of neuroendocrine tumors with hepatic metastases. *Turk J Gastroenterol.* 2012; 23 (5): 427–437.
- Bergsland EK. The evolving landscape of neuroendocrine tumors. *Semin Oncol.* 2013; 40 (1): 4–22.
- Wolin EM. The expanding role of somatostatin analogs in the management of neuroendocrine tumors. *Gastrointest Cancer Res.* 2012; 5 (5): 161–168.
- Young K, Iyer R, Morganstein D, Chau I, Cunningham D, Starling N. Pancreatic neuroendocrine tumors: a review. *Future Oncol.* 2015; 11 (5): 853–864.
- Jia W. D., Xu G. L., Sun H. C., et al. Effect of octreotide on angiogenesis induced by hepatocellular carcinoma in vivo//*Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2003; 2 (3): 404–409.
- Li SC, Martijn C, Cui T, Essaghir A, Luque RM, Demoulin JB, Castano JP, Oberg K, Giandomenico V. The somatostatin analogue octreotide inhibits growth of small intestine neuroendocrine tumour cells. *PLoS One.* 2012; 7 (10): e48411.
- Sideris L, Dube P, Rinke A. Antitumor effects of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors. *Oncologist.* 2012; 17 (6): 747–755.
- Al-Efraji K, Aljama MA, Kennecke HF. Association of dose escalation of octreotide long-acting release on clinical symptoms and tumor markers and response among patients with neuroendocrine tumors. *Cancer Med.* 2015. doi: 10.1002/cam4.435.
- Adam N, Lim SS, Ananda V, Chan SP. VIPoma syndrome: challenges in management. *Singapore Med J.* 2010; 51 (7): e129–132.
- Нейроэндокринные опухоли: руководство для врачей. Под ред. М. Кэплина, Л. Квопса. М., Практическая медицина, 2010. 224 с.
- Modlin I. M., Lye K. D., Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumours. *Cancer.* 2003; 97: 934–959.
- Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта. Принципы диагностики и лечения/Под ред. В. А. Горбунова, А. В. Егорова, А. В. Кочатков. — М., 2009. — 196 с.
- Igaz P. Efficacy of somatostatin analogues in the treatment of neuroendocrine tumours based on the results of recent clinical trials. *Orv Hetil.* 2014; 155 (48): 1908–1912.
- Oberg K. Pancreatic endocrine tumors. *Semin. Oncol.* 2010; 37: 594–618.
- Kaltsas G., Androulakis I. I., de Herder W. W. et al. Paraneoplastic syndromes secondary to neuroendocrine tumours. *Endocr. Relat. Cancer.* 2010; 17: 173–193.
- Strosberg JR, Benson AB, Huynh L, Duh MS, Goldman J, Sahai V, Rademaker AW, Kulke MH. Clinical benefits of above-standard dose of octreotide LAR in patients with neuroendocrine tumors for control of carcinoid syndrome symptoms: a multicenter retrospective chart review study. *Oncologist.* 2014; 19 (9): 930–936.
- Jann H, Denecke T, Koch M, Pape UF, Wiedenmann B, Pavel M. Impact of octreotide long-acting release on tumour growth control as a first-line treatment in neuroendocrine tumours of pancreatic origin. *Neuroendocrinology.* 2013; 98 (2): 137–143.
- Miura M, Shibahara H, Morita K, Matsui K, Itoh Y, Shimizu J, Takeuchi A, Narita M, Nishimura D, Katada N. Subcutaneous continuous injection of octreotide decreased the tumor marker levels and induced cystic necrosis of the tumors in a case of pancreatic neuroendocrine tumor with multiple hepatic metastases. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 2015; 112 (3): 537–546.
- Goto W, Shimizu S, Kotsuka M, Sakae M, Kanazawa A, Tsukamoto T, Yamashita Y, Nishiguchi Y. Two cases of neuroendocrine tumors of the pancreas with multiple liver metastases treated by use of degradable starch microspheres and octreotide. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2014; 41 (12): 2139–2141.
- Shen C, Shih YC, Xu Y, Yao JC. Octreotide long-acting repeatable use among elderly patients with carcinoid syndrome and survival outcomes: a population-based analysis. *Cancer.* 2014; 120 (13): 2039–2049.
- Uhlyarik A, Lahm E, Vachaja J, Papai Z. Treatment of metastatic midgut neuroendocrine tumour associated with carcinoid syndrome. *Orv Hetil.* 2014; 155 (5): 194–198.
- Ramundo V, Del Prete M, Marotta V, Marciello F, Camera L, Napolitano V, De Luca L, Circelli L, Colantuoni V, Di Sarno A, Carratu AC, de Luca di Roseto C, Colao A, Faggiano A; Multidisciplinary Group for Neuroendocrine Tumors of Naples. Impact of long-acting octreotide in patients with early-stage MEN1-related duodeno-pancreatic neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; 80 (6): 850–855.
- Yoshida Y, Sugawara N, Minami T, Iwata N, Ikeda K, Endoh T, Sasano H. A case of pancreatic neuroendocrine tumor with excessively-advanced liver metastasis treated with S-1/GEM combination chemotherapy plus the long-acting somatostatin analogue octreotide. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 2013; 110 (4): 660–668.
- Toumpanakis C, Caplin ME. Update on the role of somatostatin analogs for the treatment of patients with

- gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Oncol.* 2013; 40 (1):56–68. doi: 10.1053/j.seminoncol.2012.11.006
30. Igarashi H, Hijioka M, Lee L, Ito T. Biotherapy of pancreatic neuroendocrine tumors using somatostatin analogs. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015. doi: 10.1002/jhbp.227.
 31. Castellano D, Bajetta E, Panneerselvam A, Saletan S, Kocha W, O'Dorisio T, Anthony LB, Hobday T; RADIANT-2 Study Group. Everolimus Plus Octreotide Long-Acting Repeatable in Patients With Colorectal Neuroendocrine Tumors: A Subgroup Analysis of the Phase III RADIANT-2 Study. *Oncologist.* 2013; 18 (1): 46–53.
 32. Емельянова Г.С., Маркович А.А., Кузьминов А.Е., Орел Н.Ф., Горбунова В.А. «Применение отечественного аналога пролонгированного соматостатина Октреотид-депо™ в дозах 20–40 мг у больных НЭО. Опыт отделения химиотерапии РОНЦ» *Онкология, гематология и радиология*, 2012, N 4, стр. 3–6.
 33. Bajetta E, Catena L, Fazio N, Pusceddu S, Biondani P, Blanco G, Ricci S, Aieta M, Pucci F, Valente M, Bianco N, Mauri CM, Spada F. Everolimus in combination with octreotide long-acting repeatable in a first-line setting for patients with neuroendocrine tumors: an ITMO group study. *Cancer.* 2014; 120 (16): 2457–2463.
 34. Lynggard LA, Nielsen EH, Laurberg P. Carcinoid syndrome caused by a serotonin-secreting pituitary tumour. *Eur J Endocrinol.* 2014; 170 (2): K5–9.
 35. Rodrigues P, Castedo JL, Damasceno M, Carvalho D. Ectopic Cushing's syndrome caused by a pulmonary ACTH-secreting tumor in a patient treated with octreotide. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012; 56 (7): 461–464.
 36. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, Bertino EM, Brendtro K, Chan JA, Chen H, Jensen RT, Kim MK, Klimstra DS, Kulke MH, Liu EH, Metz DC, Phan AT, Sippel RS, Strosberg JR, Yao JC; North American Neuroendocrine Tumor Society. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2013; 42 (4): 557–577.
- References:
1. Kaltsas G.A., Besser G.M., Grossman A.B. The Diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev.* 2004; 25 (3): 458–511.
 2. Baldelli R, Barnabei A, Rizza L, Isidori AM, Rota F, Di Giacinto P, Paoloni A, Torino F, Corsello SM, Lenzi A, Appetecchia M. Somatostatin analogs therapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current aspects and new perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014; 5: 7.
 3. Chuang CC, Bhurke S, Chen SY, Brulais S, Gabriel S. Clinical characteristics, treatment patterns, and economic burden in patients treated for neuroendocrine tumors in the United States: a retrospective cohort study. *J Med Econ.* 2015; 18 (2): 126–136.
 4. Toth M. Drug therapy for neuroendocrine tumours. *Orv Hetil.* 2013; 154 (39): 1556–1564.
 5. Pavel M, Kidd M, Modlin I. Systemic therapeutic options for carcinoid. *Semin Oncol.* 2013; 40 (1): 84–99.
 6. Demirkan BH, Eriksson B. Systemic treatment of neuroendocrine tumors with hepatic metastases. *Turk J Gastroenterol.* 2012; 23 (5): 427–437.
 7. Bergsland EK. The evolving landscape of neuroendocrine tumors. *Semin Oncol.* 2013; 40 (1): 4–22.
 8. Wolin EM. The expanding role of somatostatin analogs in the management of neuroendocrine tumors. *Gastrointest Cancer Res.* 2012; 5 (5): 161–168.
 9. Young K, Iyer R, Morganstein D, Chau I, Cunningham D, Starling N. Pancreatic neuroendocrine tumors: a review. *Future Oncol.* 2015; 11 (5): 853–864.
 10. Jia W.D., Xu G.L., Sun H.C., et al. Effect of octreotide on angiogenesis induced by hepatocellular carcinoma in vivo. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2003; 2 (3): 404–409.
 11. Li SC, Martijn C, Cui T, Essaghir A, Luque RM, Demoulin JB, Castano JP, Oberg K, Giandomenico V. The somatostatin analogue octreotide inhibits growth of small intestine neuroendocrine tumour cells. *PLoS One.* 2012; 7 (10): e48411.
 12. Sideris L, Dube P, Rinke A. Antitumor effects of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors. *Oncologist.* 2012; 17 (6): 747–755.
 13. Al-Efraij K, Aljama MA, Kennecke HF. Association of dose escalation of octreotide long-acting release on clinical symptoms and tumor markers and response among patients with neuroendocrine tumors. *Cancer Med.* 2015. doi: 10.1002/cam4.435.
 14. Adam N, Lim SS, Ananda V, Chan SP. VIPoma syndrome: challenges in management. *Singapore Med J.* 2010; 51 (7): e129–132.
 15. Neuroendokrinnye opukholi: rukovodstvo dlya vrachei. Pod red. M. Keplina, L. Kvopsa. M., Prakticheskaya meditsina, 2010. 224 s.
 16. Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumours. *Cancer.* 2003; 97: 934–959.
 17. Neuroendokrinnye opukholi zheludochno-kishechnogo trakta. Printsipy diagnostiki i lecheniya. Pod red. V.A. Gorbunova, A.V. Egorova, A.V. Kochatkov. — M., 2009. — 196 s. (Russian)
 18. Igaz P. Efficacy of somatostatin analogues in the treatment of neuroendocrine tumours based on the results of recent clinical trials. *Orv Hetil.* 2014; 155 (48): 1908–1912.
 19. Oberg K. Pancreatic endocrine tumors. *Semin. Oncol.* 2010; 37: 594–618
 20. Kaltsas G., Androulakis I. I., de Herder W. W. et al. Paraneoplastic syndromes secondary to neuroendocrine tumours. *Endocr. Relat. Cancer.* 2010; 17: 173–193.
 21. Strosberg JR, Benson AB, Huynh L, Duh MS, Goldman J, Sahai V, Rademaker AW, Kulke MH. Clinical benefits of above-standard dose of octreotide LAR in patients with neuroendocrine tumors for control of carcinoid syndrome symptoms: a multicenter retrospective chart review study. *Oncologist.* 2014; 19 (9): 930–936.
 22. Jann H, Denecke T, Koch M, Pape UF, Wiedenmann B, Pavel M. Impact of octreotide long-acting release on tumour growth control as a first-line treatment in neuroendocrine tumours of pancreatic origin. *Neuroendocrinology.* 2013; 98 (2): 137–143.
 23. Miura M, Shibahara H, Morita K, Matsui K, Itoh Y, Shimizu J, Takeuchi A, Narita M, Nishimura D, Katada N. Subcutaneous continuous injection of octreotide decreased the tumor marker levels and induced cystic necrosis of the tumors in a case of pancreatic neuroendocrine tumor with multiple hepatic metastases. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 2015; 112 (3): 537–546.
 24. Goto W, Shimizu S, Kotsuka M, Sakae M, Kanazawa A, Tsukamoto T, Yamashita Y, Nishiguchi Y. Two cases of neuroendocrine tumors of the pancreas with multiple liver metastases treated by use of degradable starch microspheres and octreotide. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2014; 41 (12): 2139–2141
 25. Shen C, Shih YC, Xu Y, Yao JC. Octreotide long-acting repeatable use among elderly patients with carcinoid syndrome and survival outcomes: a population-based analysis. *Cancer.* 2014; 120 (13): 2039–2049.
 26. Uhlyarik A, Lahm E, Vachaja J, Papai Z. Treatment of metastatic midgut neuroendocrine tumour associated with carcinoid syndrome. *Orv Hetil.* 2014; 155 (5): 194–198.
 27. Ramundo V, Del Prete M, Marotta V, Marciello F, Camera L, Napolitano V, De Luca L, Circelli L, Colantuoni V, Di Sarno

- A, Carratu AC, de Luca di Roseto C, Colao A, Faggiano A; Multidisciplinary Group for Neuroendocrine Tumors of Naples. Impact of long-acting octreotide in patients with early-stage MEN1-related duodeno-pancreatic neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 80 (6): 850–855.
28. Yoshida Y, Sugawara N, Minami T, Iwata N, Ikeda K, Endoh T, Sasano H. A case of pancreatic neuroendocrine tumor with excessively-advanced liver metastasis treated with S-1/GEM combination chemotherapy plus the long-acting somatostatin analogue octreotide. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2013; 110 (4): 660–668.
 29. Toumpanakis C, Caplin ME. Update on the role of somatostatin analogs for the treatment of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Oncol*. 2013; 40 (1):56–68. doi: 10.1053/j.seminoncol.2012.11.006
 30. garashi H, Hijioka M, Lee L, Ito T. Biotherapy of pancreatic neuroendocrine tumors using somatostatin analogs. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015. doi: 10.1002/jhbp.227.
 31. Castellano D, Bajetta E, Panneerselvam A, Saletan S, Kocha W, O'Dorisio T, Anthony LB, Hobday T; RADIANT-2 Study Group. Everolimus Plus Octreotide Long-Acting Repeatable in Patients With Colorectal Neuroendocrine Tumors: A Subgroup Analysis of the Phase III RADIANT-2 Study. *Oncologist*. 2013; 18 (1): 46–53.
 32. Emel'yanova G. S., Markovich A. A., Kuz'minov A. E., Orel N. F., Gorbunova V. A. «Применение otechestvennogo analoga prolongirovannogo somatostatina Oktreotid-depo™ v dozakh 20–40 mg u bol'nykh NEO. Opyt otdeleniya khimioterapii RONTs» *Onkologiya, gematologiya i radiologiya*, 2012, N 4, str. 3–6. (Russian)
 33. Bajetta E, Catena L, Fazio N, Pusceddu S, Biondani P, Blanco G, Ricci S, Aieta M, Pucci F, Valente M, Bianco N, Mauri CM, Spada F. Everolimus in combination with octreotide long-acting repeatable in a first-line setting for patients with neuroendocrine tumors: an ITMO group study. *Cancer*. 2014; 120 (16): 2457–2463.
 34. Lynggard LA, Nielsen EH, Laurberg P. Carcinoid syndrome caused by a serotonin-secreting pituitary tumour. *Eur J Endocrinol*. 2014; 170 (2): K5–9.
 35. Rodrigues P, Castedo JL, Damasceno M, Carvalho D. Ectopic Cushing's syndrome caused by a pulmonary ACTH-secreting tumor in a patient treated with octreotide. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012; 56 (7): 461–464.
 36. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, Bertino EM, Brendtro K, Chan JA, Chen H, Jensen RT, Kim MK, Klimstra DS, Kulke MH, Liu EH, Metz DC, Phan AT, Sippel RS, Strosberg JR, Yao JC; North American Neuroendocrine Tumor Society. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2013; 42 (4): 557–577.

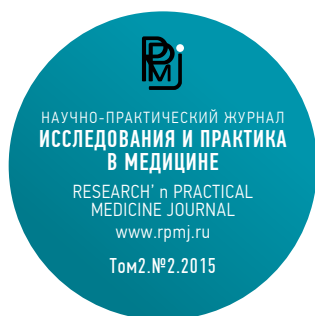
Информация об авторах:

1. Моргунов Леонид Юльевич, д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО МГМСУ имени А.И.Евдокимова Минздрава РФ
1. Morgunov Leonid Yulevich, PhD, MD, professor of therapy, clinical pharmacology and medical emergencies Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Моргунов Л.Ю. Октреотид в лечении нейроэндокринных опухолей: достигнут ли успех? Исследования и практика в медицине. 2015; 2(2): 63-72. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-63-72

Morgunov L. Ju. Octreotide in the treatment of neuroendocrine carcinomas: Is the success achieved? Issled. prakt. med. 2015; 2(2): 63-72. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-63-72



КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ВИДЕОАССИСТИРОВАННОГО УДАЛЕНИЯ САРКОМЫ НОСОГЛОТКИ ПОСЛЕ ОДНОМОМЕНТНОЙ ЛАРИНГЭКТОМИИ

Поляков А.П., Волченко Н.Н., Ратушный М.В., Севрюков Ф.Е., Маторин О.В.,
Филюшин М.М., Васильев В.Н., Ребрикова И.В., Мухомедьярова А.А.

МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, дом 3

Ключевые слова:

саркома носоглотки,
рак гортани,
видеоассистированный доступ,
ларингэктомия

Keywords:

sarcoma of the nasopharynx,
laryngeal cancer,
video-assisted access,
laryngectomy

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-73-80

Резюме:

Саркомы в области головы и шеи достаточно редки и составляют приблизительно 5–15% от всех сарком среди взрослых, что является менее чем 1% от всех новообразований головы и шеи. Ввиду анатомо-физиологических особенностей строения носоглотки, хирургическое лечение опухолей этой локализации сопряжено с рядом технических трудностей, отмечен высокий риск нерадикального удаления опухоли, в связи с этим необходим адекватный хирургический доступ. В статье описан видеоассистированный доступ для удаления опухоли носоглотки с хорошей визуализацией опухолевого процесса после одномоментной ларингэктомии с формированием фарингостомы, обеспечивающей возможность наблюдения за послеоперационной областью носоглотки и раннее выявления продолженного роста опухоли у пациента с саркомой мягких тканей носоглотки и сочетанным поражением гортани.

CLINICAL OBSERVATION OF VIDEO-ASSISTED REMOVAL OF SARCOMA OF THE NASOPHARYNX AFTER SIMULTANEOUS LARYNGECTOMY

Polyakov A.P., Volchenko N.N., Ratushnyi M.V., Sevrukov F.E., Matorin O.V.,
Filushin M.M., Vasiliev V.N., Rebrikova I.V., Mukhomedjarova A.A.

P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
2-y Botkinskiy proezd, d.3, Moskva, 125284, Russia



Для корреспонденции:

Поляков Андрей Павлович –
к.м.н, доцент, руководитель отделения опухолей
головы и шеи МНИОИ им. П.А. Герцена -
филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена»
Минздрава России
Адрес: 125284, Российская Федерация,
Москва, 2-й Боткинский проезд, д.3
E-mail: Appolyakov@mail.ru
Статья поступила 03.05.2015,
принята к печати 11.06.2015

For correspondence:

Polyakov Andrey Pavlovich –
PhD, head of head and neck department
P. Hertsen MORI
Address: 2-y Botkinskiy proezd, d.3,
Moskva, 125284, Russia
E-mail: Appolyakov@mail.ru
The article was received 03.05.2015,
accepted for publication 11.06.2015

Abstract:

Sarcomas in the head and neck are rare, and account for approximately 5–15% of all sarcomas in adults, is less than 1% of all neoplasms of the head and neck. Due to anatomical and physiological features of the structure of the nasopharynx, surgical treatment of tumors of this localization is associated with a number of technical difficulties, the high risk of non-radical removal of the tumor, it was therefore necessary for adequate surgical access. The article describes video-assisted access for removal of tumors of the nasopharynx with good visualization of the tumor process simultaneously after laryngectomy with the formation of pharyngotomy, providing the opportunity to monitor the postoperative area of the nasopharynx and early detection of continued tumor growth in patients with soft tissue sarcoma of the nasopharynx and combined lesions of the larynx.

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой группу разнородных злокачественных опухолей, которые берут свое начало в основном из зачатков мезодермы. В настоящее время их относят к наименее изученным онкологическим заболеваниям. В общей структуре злокачественных заболеваний частота сарком мягких тканей составляет менее 1%, по данным 2013 года 1,69 на 100 тыс. населения [1]. С почти равной частотой они встречаются как среди мужчин, так и среди женщин (1,85:1,60 на 100 тыс.) [1].

Существует большое гистологическое разнообразие вариантов сарком мягких тканей — свыше 50 гистотипов, чаще всего встречаются злокачественная фиброзная гистиоцитома и фибросаркома [2]. Зачастую саркомы мягких тканей характеризуются медленным ростом и ограниченным распространением деструкции тканей, но при этом имеют высокий потенциал отдаленного метастазирования [3]. У 9–63% больных выявляются гематогенные метастазы, которые наиболее часто поражают легкие и кости, особенно осевого скелета; вовлечение регионарных лимфоузлов встречается гораздо реже, менее чем в 7% случаев [4]. Также стоит отметить, что СМТ отличаются высоким риском местного рецидивирования [5]. Например, по данным Stoeckle E. с соавторами, после удаления новообразования, проведенного в качестве самостоятельного метода лечения, частота локальных рецидивов составляет от 38,8 до 81,1% [6]. При удалении саркомы мягких тканей в пределах ее псевдокапсулы рецидив опухоли встречается приблизительно у 90% больных, при широком местном иссечении отмечается 40% частота рецидивов. [7]. Радикальное удаление опухоли (в пределах анатомической структуры) сопровождается локальными рецидивами в 10–15% случаев. [8]. К основным прогностическим факторам при СМТ относят гистологический тип сарком, размер первичного очага (I–IV), а также наличие или отсутствие инвазивного роста [9]. Пятилетняя выживаемость составляет 50–70%, а большинство рецидивов проявляются в течение первых 2 лет после проведенного лечения.

К факторам риска развития сарком относят различные генетические аномалии в виде синдромов и наследственных заболеваний: синдром Ли-Фраумени, нейрофиброматоз (NF1) или болезнь Реклингхаузена, синдром множественного пигментного базальноклеточного рака кожи — синдром Горлинга, ретинобластома, туберозный склероз, или болезнь Бурневилла, синдром Гарднера, синдром Вернера. Также провоцирующим фактором является ионизирующее излучение, в тканях подвергшихся радиационному влиянию, риск

возникновения сарком увеличивается в 10–50 раз [10].

Саркомы в области головы и шеи достаточно редки и составляют приблизительно 5–15% от всех сарком среди взрослых, менее чем 1% от всех новообразований головы и шеи [11]. Область лица, шеи, волосистой части головы, носоглотки, верхнечелюстной пазухи, основание черепа и околоушная слюнная железа наиболее часто поражаются при данной локализации. Клиническое течение СМТ в области головы и шеи отличается большим разнообразием и напрямую зависит от локализации процесса; к наиболее частым симптомам относятся: головная боль, заложенность носа, дисфагия, дисфония и одышка, хотя подавляющее большинство пациентов жалоб не предъявляет [12].

Гистологически саркомы мягких тканей в области головы и шеи не отличаются от сарком других локализаций, но, из-за особенностей расположения, их хирургическое лечение сопряжено с рядом технических трудностей.

Основным методом лечения сарком мягких тканей является хирургический, однако необходим комплексный подход и участие в выработке плана лечения различных специалистов (хирургов, радиологов, химиотерапевтов), так как опухоли данной локализации часто располагаются погранично и в непосредственной близости от жизненно важных структур, что может повлиять на дальнейший план лечения. В результате, объем удаления опухоли может быть не радикальным, и таким пациентам необходимо проведение адъювантной терапии с последующим строгим динамическим наблюдением [13].

Материалы и методы

Представляем случай редкого клинического наблюдения пациента с первично-множественными синхронными опухолями: саркомой носоглотки и раком гортани.

Больной Б., 34 лет обратился в МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ с жалобами на опухоль носоглотки, отсутствие дыхания через нос, снижение массы тела на 20 кг.

Из анамнеза известно, что в 08.2014 года пациент отметил появление ринореи, затруднение носового

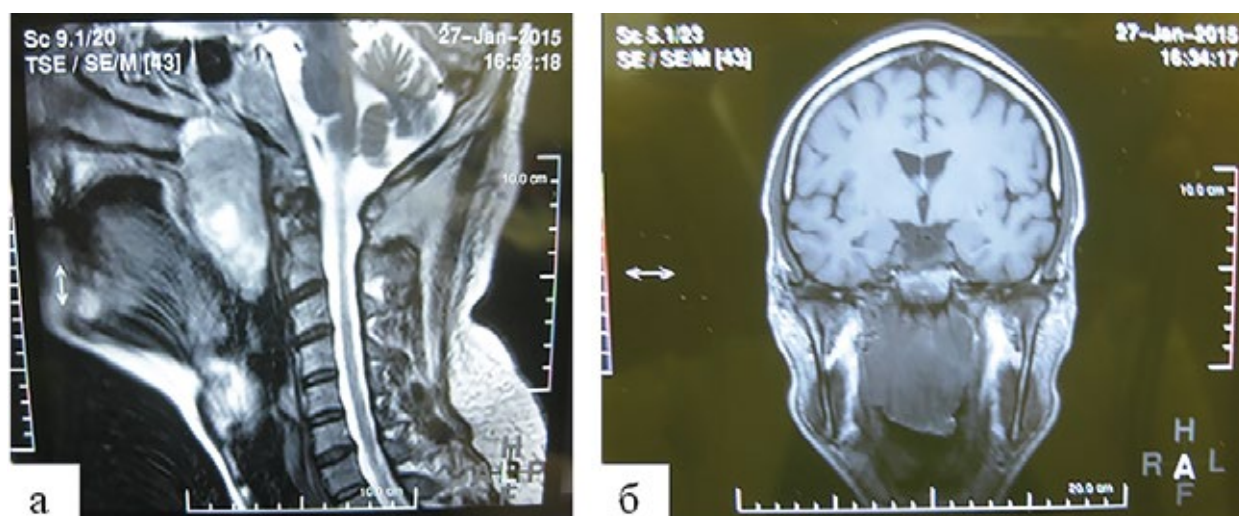


Рис. 1: МРТ лицевого отдела черепа: а) сагиттальный срез; б) фронтальный срез

дыхания. Лечился самостоятельно, без выраженного клинического эффекта, обратился в ЛОР отделение по месту жительства, где 27.08.2014 года была выполнена биопсия новообразования носоглотки, при плановом морфологическом исследовании — неврилеммома. Обратился в ФГБУ НКЦО ФМБА России, где 27.10.2014 года была выполнена операция — биопсия новообразования носоглотки. При плановом морфологическом исследовании и иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) диагностирована лейомиосаркома носоглотки. По месту жительства с 12.2014 по 01.2015 гг. проведено 2 курса полихимиотерапии по схеме: доксорубицин, ифосфамид, уромитексан. На фоне проводимого лечения выявлен продолженный рост опухоли. Пациент направлен в МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ для обследования и выработки тактики лечения 12.02.2015 г.

При обращении, по данным передней и задней риноскопии просвет носоглотки обтурирован крупнобугристой опухолью, оттесняющей мягкое небо кпереди. Дыхание через нос отсутствует. При непрямой ларингоскопии в надскладочном отделе гортани слева определяется опухолевое образование, слизистая над образованием не изменена. При пальпации на шее в верхней трети справа и слева определяются увеличенные лимфатические узлы до 1,5 см в диаметре, мягко-эластичной консистенции, подвижные, безболезненные.

По данным проведенной магнитнорезонансной томографии лицевого отдела черепа (рис. 1 а, б): в просвете носо- и ротоглотки (от свода носоглотки до уровня на 10 мм выше надгортанника) определяется образование овальной формы с четкими неровными контурами поперечными размерами до 56х32 мм протяженностью до 72 мм, накапливающее контрастный препарат, прилежащее к перегородке носа, твердому небу, оттесняя мягкое небо, компримирующее окружающие мягкотканые структуры без убедительных признаков вовлечения в процесс, за исключением правой мышцы, напрягающей небную занавеску, которая истончена. Признаков интракраниального распространения не выявлено.

В вестибулярном отделе гортани слева определяется образование округлой формы с достаточно четкими ровными контурами размерами 32х24х17 мм, деформирующее надгортанник, возможно, распространяющееся на левую черпалонадгортанную складку, которая утолщена. По данным фиброларингоскопии: у больного в проекции левой голосовой складки определяется узловое образование с ровными и четкими контурами, гипоксогоенной гетерогенной структуры, размерами 28х14 мм; носоглотка обтурирована опухолью вплоть до небной занавески. Данных за другую очаговую патологию не получено (рис. 2 а, б).

При гистологическом исследовании — злокачественное веретенноклеточное мезенхимальное новообразование с очагами некроза. Опухоль построена из полиморфных веретенообразных клеток с крупными гиперхромными ядрами, наличием митозов, в том числе патологических (от 5 до 8 в 10 репрезентативных полях зрения), участков некроза. В строме — полнокровные сосуды и кровоизлияния. При ИГХ исследовании — положительная реакция к гладкомышечному актину, отрицательная — к нейроспецифической энolahе, протеину S100. Индекс пролиферативной активности Ki 67–40%. Лейомиосаркома носоглотки. При цитологическом исследовании пунктата из опухоли гортани — цитогарма подозрительна по принадлежности к аденокистозному раку.

Учитывая распространенность опухолевого процесса, морфологическую структуру опухоли, ее локализацию и проведенное ранее лечение, как единственный возможный в данной клинической ситуации вариант, было решено выполнить хирургическую операцию в объеме: видеоассистированное удаление саркомы носоглотки, ларингэктомию с использованием в качестве доступа к носоглотке фарингостомы, сформированной после удаления гортани.

В апреле 2015 года пациенту выполнено видеоассистированное удаление опухоли носоглотки, ларингэктомию. Интраоперационно после мобилизации краев раны и пересечения щитовидного хряща (рис 3 а) при ревизии в области надскладочного отдела определя-

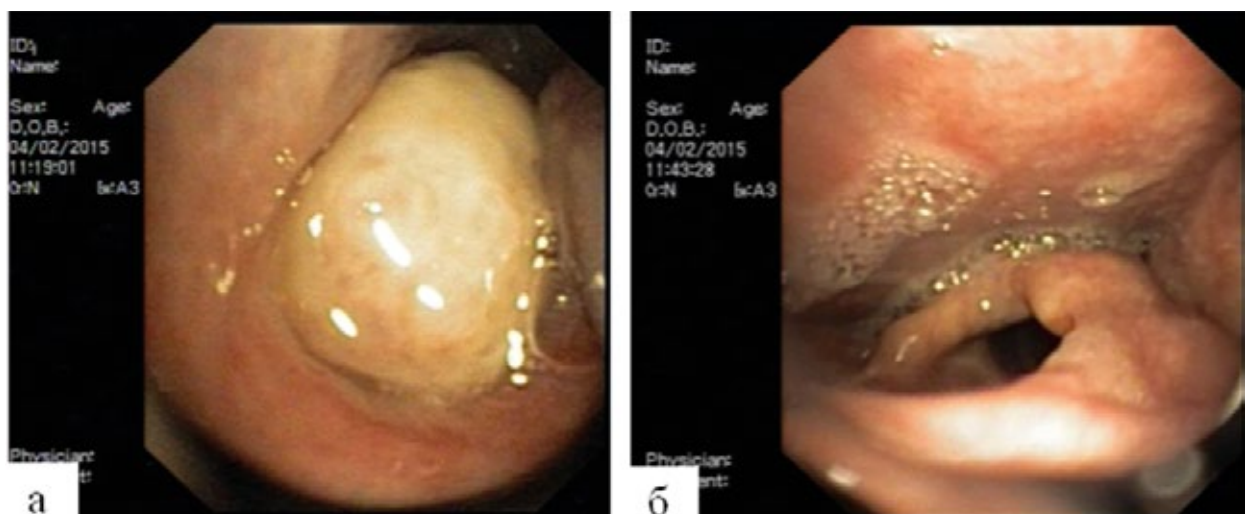


Рис. 2: а) опухоль носоглотки; б) узловое образование в проекции левой голосовой складки

ется опухолевое образование до 3,5 см в диаметре, на разрезе ткань саркомоподобного типа (рис. 3 б), взята биопсия. При срочном цитологическом исследовании биопсийного материала — аденокистозный рак. Учитывая локализацию, распространенность опухоли, данные двукратного морфологического исследования, решено выполнить ларингэктомию. Выполнена надподъязычная фаринготомия. Гортань удалена в блоке с передними мышцами шеи (рис. 4 а, б).

При ревизии в носоглотке определяется крупноузловое опухолевое образование с четкими ровными контурами плотной консистенции, полностью обтурирующее полость носоглотки (рис. 5 а).

Острым и тупым путем с использованием видеоэндоскопической техники, через сформированный при ларингэтомии доступ, трансфарингеально произведена мобилизация и удаление опухоли носоглотки (рис. 5 б, 7 а).

В процессе мобилизации выявлена фиксация опухоли в области правой боковой поверхности носоглотки на площади 3х3 см (рис. 6 а, б). При срочном цитологическом исследовании соскоба с тканей ложа опухоли носоглотки, после ее удаления — без опухолевого роста. Учитывая синхронность опухолевого поражения, отсутствие ответа опухоли на неoadъювантное лечение, необходимость динамического контроля и высокую вероятность рецидива, принято решение оформить фарингостому с дальнейшим решением вопроса о фарингопластике в отсроченном периоде (рис. 7 а, б).

Послеоперационный период протекал без осложнений.

При плановом морфологическом исследовании: опухоль носоглотки (рис. 8 а) представлена разрастаниями веретеноклеточной саркомы с высокой митотической активностью, без признаков лечебного патоморфоза. При ИГХ-исследовании с антителами к: СД 117 — отрицательное окрашивание клеток, СД 34 — от-

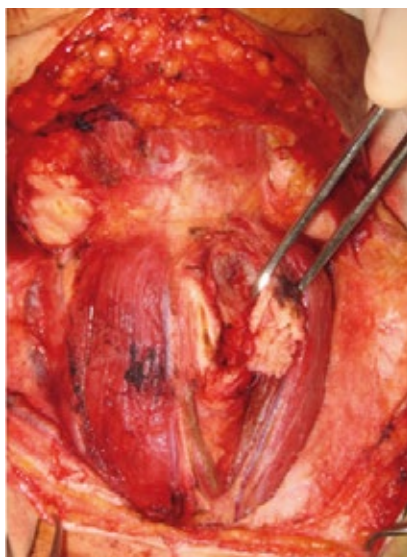


Рис. 3:
а) операционный доступ;
б) биопсия опухоли гортани



Рис. 4:
а) вид раны после удаления гортани;
б) удаленный препарат

рицательное окрашивание клеток, ГМА — отрицательное окрашивание клеток, S100 — отрицательное окрашивание клеток, CD68 — отрицательное окрашивание клеток, Desm — отрицательное окрашивание клеток, Vim — положительное окрашивание клеток, Ki67—20%. Заключение: ИГХ-картина более всего соответствует фибросаркоме. Опухоль в гортани (рис. 8 б) — аденокистозная карцинома с подрастанием к гиалиновому хрящу и многоярному цилиндрическому эпителию.

Учитывая гистологический тип саркомы носоглотки, отрицательный ответ на проведенную лекарственную терапию и объем выполненного хирургического вмешательства на консилиуме с участием хирургов, радиологов и химиотерапевтов в послеоперационном периоде было принято решение оставить больного под строгим динамическим контролем.

В результате проведенного комплексного контрольного обследования (фибрларингоскопия, МРТ, УЗИ

шей, брюшной полости, рентген легких) у пациента спустя 2 месяца после операции данных за продолженный рост и метастазы не получено (рис 9).

Обсуждение

По данным отечественной и зарубежной литературы в настоящее время регистрируются лишь редкие отдельные случаи сочетанного синхронного течения саркомы носоглотки и аденокистозной карциномы гортани. Ряд исследователей предполагает, что помимо различных генетических синдромов, провоцирующих развитие сарком, наличие новообразований мягких тканей повышает риск развития вторичного опухолевого поражения (почки, молочная железа). Многоцентровые исследования показали, что у 7–10% пациентов с СМТ развиваются вторичные опухоли в период до или после обнаружения первичного очага [14,15,16]. В исследовании на базе Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Нью-Йорк) было проанализиро-

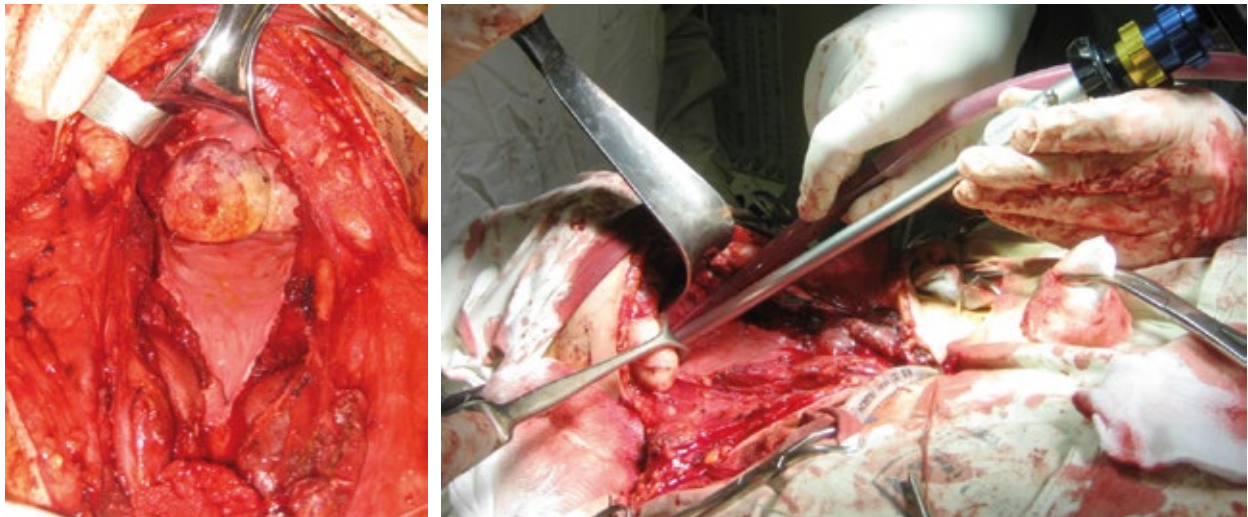


Рис. 5: а) опухоль носоглотки; б) видеоассистированное удаление опухоли носоглотки

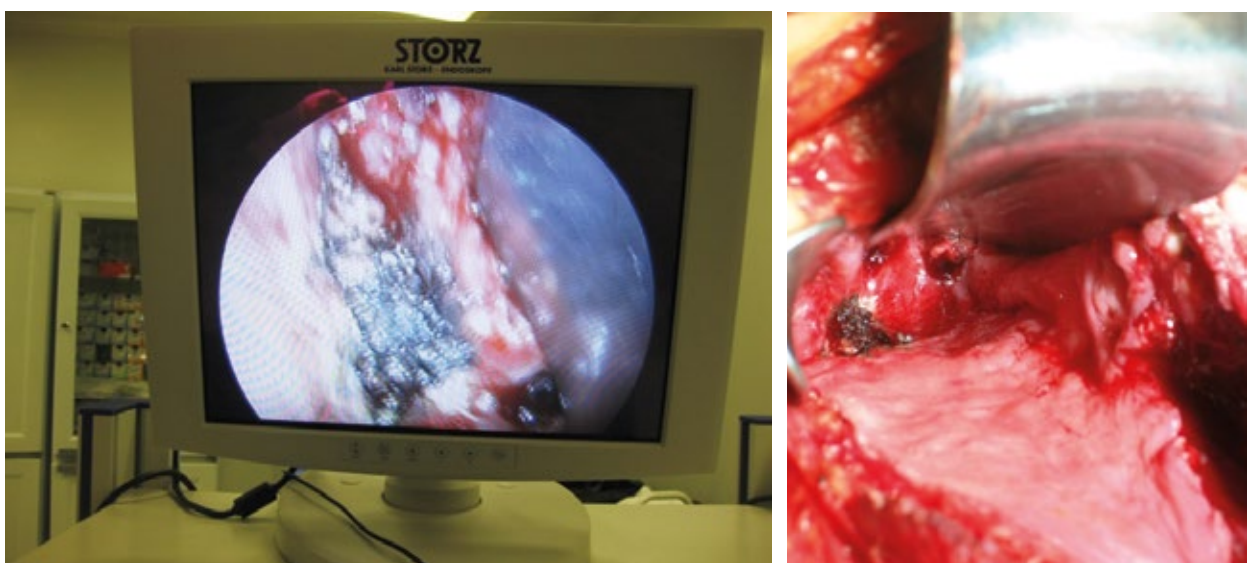


Рис. 6. а) эндифотф носоглотки после удаления опухоли; б) вид ложа удаленной опухоли

вано 5505 пациентов с клиническим диагнозом саркома мягких тканей за период с 1982 по 2003 года, только у 9 (0,2%) пациентов наблюдалось множественное поражение, у большинства из них ($n=7$) метакронное развитие [17]. Анализ литературных данных показал, что представленный нами клинический случай метакронного поражения саркомы носоглотки и аденокистозного рака гортани является крайне редким.

Ввиду анатомо-физиологических особенностей строения носоглотки, хирургическое лечение опухолей этой локализации сопряжено с рядом технических трудностей, отмечен высокий риск нерадикального удаления опухоли, в связи с этим необходим адекватный доступ. В настоящее время разработано порядка 20 видов хирургических доступов к носоглотке, часть из них представляет исключительно историческую ценность (например, срединное Т-образное сечение носа, отворачивание наружного носа в сторону; резекция верхней челюсти, временная резекция верхней челюсти, вскрытие снаружи лобной пазухи и решетчатого лабиринта, вскрытие гайморовой пазухи, срединный раз-

рез мягкого нёба, временная резекция твердого нёба вместе с альвеолярным отростком, удаление опухоли через естественные отверстия).

В настоящее время в клинической практике наиболее часто выполняются операции с применением доступов через естественные пути, операции с применением щадящего доступа через верхнечелюстную пазуху и полость носа (операция по Денкеру), операции с применением расширенного доступа через верхнечелюстную пазуху и полость носа (операция по Муру), а также операции с применением доступа через твердое нёбо по Оуэнсу. Несмотря на такое разнообразие доступов, применяемых при патологических образованиях в полости носоглотки, существует ряд недостатков, ограничивающих их применение в тех или иных случаях. Рассечение мягкого и твердого нёба для осуществления доступа к носоглотке может сопровождаться значительным кровотечением, расхождением краев мягкого нёба в послеоперационном периоде и нарушением физиологической функции мягкого нёба. Доступы с рассечением тканей лица, костных структур центральной

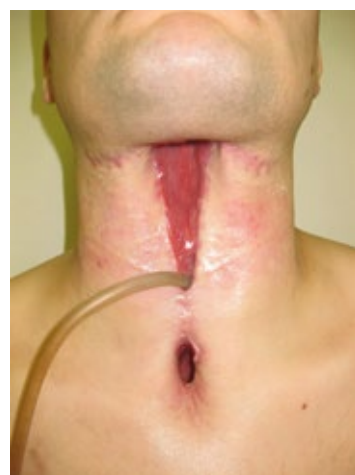


Рис. 7: а) вид препарата (опухоль носоглотки); б) окончательный вид раны

Рис. 9 Вид пациента спустя 2 месяца после операции

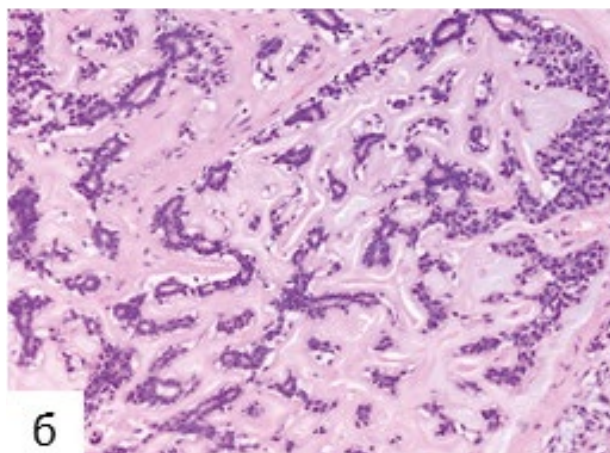
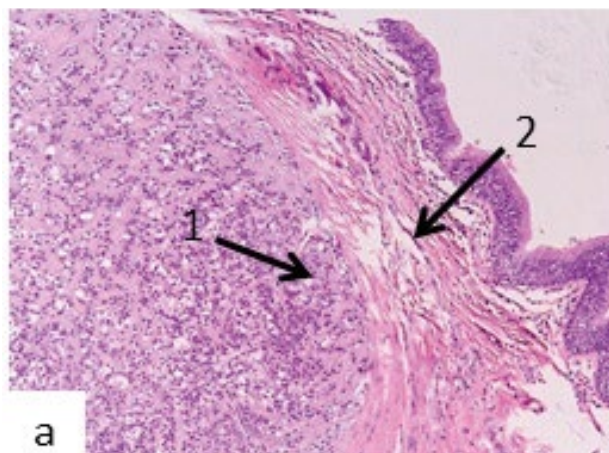


Рис. 8: а) веретеноклеточная саркома близко подрастает к хрящу, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ (1 – скопление веретенообразных клеток; 2 – хрящевые клетки.); б) аденокистозная карцинома, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

зоны лица являются достаточно травматичными, с высокой вероятностью послеоперационных осложнений и косметических дефектов лица. При использовании доступов через естественные отверстия и подходом по Денкеру не создается достаточного доступа к куполу и боковым стенкам носоглотки.

Заключение

Результаты приведенного клинического наблюдения позволяют сделать вывод, что у пациента с редким

гистологическим типом саркомы мягких тканей и синхронным раком гортани, выполненная ларингэктомия позволила осуществить адекватный простой доступ для удаления опухоли носоглотки без повреждения мягких тканей и костных структур центральной зоны лица с хорошей визуализацией опухолевого процесса. Сформированная при такой операции фарингостома обеспечивает возможность наблюдения за послеоперационной областью носоглотки и раннего выявления продолженного роста опухоли.

Список литературы:

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Москва; 2015.
2. Bree de R., P. van der Valk, D.J. Kuik, et al. Prognostic factors in adult soft tissue sarcomas of the head and neck: a single-centre experience *Oral Oncol*, 2006; (42): 703–709.
3. Greene F.L., Page D.L., Fleming F.D., et al (eds). American Joint Committee on cancer: cancer staging manual (6th ed.) Springer, New York. 2002; p. 221–226.
4. Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone 2002; IARC Press Lyon, p. 100–101.
5. Barrera F.J.L., G.C.M. López, G.E. Gómez, G.A. Meneses. Sarcomas decabeza y cuello en adultos (Méx). 1997; (43): 184–188.
6. Stoeckle E., Coindre J.M., Kantor G., et al. Quality of surgery in soft tissue sarcoma: a single centre experience with the French Sarcoma Group (FSG) surgical system. *Cancer Ther*. 2005; (3): 31–39.
7. Hoshi M., Ieguchi M., Takami M., et al. Clinical problems after initial unplanned resection of sarcoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2008; 38(10): 701–709.
8. LeVay J., O'Sullivan B., Catton C., et al. Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993; (27): 1091–1099.
9. Scott S.M., Reiman H.M., Pritchard D.J., Ilstrup D.M. Soft tissue fibrosarcoma. A clinicopathologic study of 132 cases. *Cancer*. 1989; (64): 925–931.
10. Berrington de Gonzalez A., Kutsenko A., Rajaraman P. Sarcoma risk after radiation exposure. *Clin Sarcoma Res*. 2012; 2(1): 18.
11. Patel S.G., Shaha A.R., Shah J.P. Soft tissue sarcomas of the head and neck: an update. *Am J Otolaryngol*. 2001; (22): 2–18.
12. Colville R.J., Charlton F., Kelly C.G., et al. Multidisciplinary management of head and neck sarcomas. *Head Neck*. 2005; (27): 814–824.
13. Le Q.T., Fu K.K., Kroll S., et al. Prognostic factors in adult soft tissue sarcomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; (37): 975–984.
14. Tateishi U., Hasegawa T., Yamamoto S., et al. Incidence of multiple primary malignancies in a cohort of adult patients with soft tissue sarcoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2005; (35): 444–452.
15. Merimsky O., Kollender Y., Issakov J., et al. Multiple primary malignancies in association with soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2001; (91): 1363–1371.
16. Thijssens K.M., van Ginkel R.J., Suurmeijer A.J., et al. Radiation-induced sarcoma: a challenge for the surgeon. *Ann Surg Oncol*. 2005; (12): 237–245.
17. Grobmyer S.R., Luther N., Antonescu C.R., et al. Multiple primary soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2004; 101(11): 2633–2635.

References:

1. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennyye novooobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moskva; 2015.
2. Bree de R., P. van der Valk, D.J. Kuik, et al. Prognostic factors in adult soft tissue sarcomas of the head and neck: a single-centre experience *Oral Oncol*, 2006; (42): 703–709.
3. Greene F.L., Page D.L., Fleming F.D., et al (eds). American Joint Committee on cancer: cancer staging manual (6th ed.) Springer, New York. 2002; p. 221–226.
4. Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone 2002; IARC Press Lyon, p. 100–101.
5. Barrera F.J.L., G.C.M. López, G.E. Gómez, G.A. Meneses. Sarcomas decabeza y cuello en adultos (Méx). 1997; (43): 184–188.
6. Stoeckle E., Coindre J.M., Kantor G., et al. Quality of surgery in soft tissue sarcoma: a single centre experience with the French Sarcoma Group (FSG) surgical system. *Cancer Ther*. 2005; (3): 31–39.
7. Hoshi M., Ieguchi M., Takami M., et al. Clinical problems after initial unplanned resection of sarcoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2008; 38(10): 701–709.
8. LeVay J., O'Sullivan B., Catton C., et al. Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993; (27): 1091–1099.
9. Scott S.M., Reiman H.M., Pritchard D.J., Ilstrup D.M. Soft tissue fibrosarcoma. A clinicopathologic study of 132 cases. *Cancer*. 1989; (64): 925–931.
10. Berrington de Gonzalez A., Kutsenko A., Rajaraman P. Sarcoma risk after radiation exposure. *Clin Sarcoma Res*. 2012; 2(1): 18.
11. Patel S.G., Shaha A.R., Shah J.P. Soft tissue sarcomas of the head and neck: an update. *Am J Otolaryngol*. 2001; (22): 2–18.
12. Colville R.J., Charlton F., Kelly C.G., et al. Multidisciplinary management of head and neck sarcomas. *Head Neck*. 2005; (27): 814–824.
13. Le Q.T., Fu K.K., Kroll S., et al. Prognostic factors in adult soft tissue sarcomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; (37): 975–984.
14. Tateishi U., Hasegawa T., Yamamoto S., et al. Incidence of multiple primary malignancies in a cohort of adult patients with soft tissue sarcoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2005; (35): 444–452.
15. Merimsky O., Kollender Y., Issakov J., et al. Multiple primary malignancies in association with soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2001; (91): 1363–1371.
16. Thijssens K.M., van Ginkel R.J., Suurmeijer A.J., et al. Radiation-induced sarcoma: a challenge for the surgeon. *Ann Surg Oncol*. 2005; (12): 237–245.
17. Grobmyer S.R., Luther N., Antonescu C.R., et al. Multiple primary soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2004; 101(11): 2633–2635.

Информация об авторах:

1. Поляков Андрей Павлович – к.м.н, доцент, руководитель отделения опухолей головы и шеи МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России
2. Волченко Надежда Николаевна – д.м.н., профессор, руководитель патологоанатомического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России
3. Ратушный Михаил Владимирович – к.м.н., с.н.с. отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России
4. Севрюков Феликс Евгеньевич – к.м.н., заведующий отд. микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России
5. Маторин Олег Владимирович – к.м.н., с.н.с. отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России
6. Филюшин Михаил Михайлович – к.м.н., врач – онколог отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России
7. Васильев Валентин Николаевич – к.м.н., научный сотрудник отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России
8. Ребрикова Ирина Валерьевна – младший научный сотрудник отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России
9. Мухомедьярова Альбина Анатольевна – врач-ординатор отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России

Information about authors:

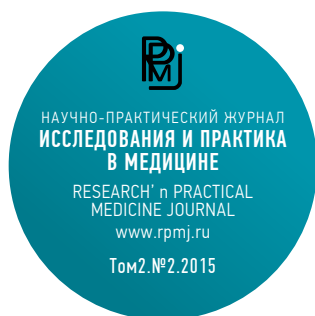
1. Polyakov Andrey Pavlovich - PhD, head of head and neck department P. Hertsen MORI
2. Volchenko Nadezhda Nikolaevna - MD, head of pathology department P. Hertsen MORI
3. Ratushniy Mikhail Vladimirovich - PhD, senior researcher of head of head and neck department P. Hertsen MORI
4. Matorin Oleg Vladimirovich. - PhD, senior researcher of head of head and neck department P. Hertsen MORI
5. Sevrakov Felix Evgenyevich – PhD, chief of head and neck department P. Hertsen MORI
6. Filushin Mikhail Mikhailovich – PhD, P. Hertsen MORI
7. Vasiliev Valentin Nikolaevich- PhD, P. Hertsen MORI
8. Rebrikova Irina Valerievna – PhD, P. Hertsen MORI
9. Mukhomedjarova Albina Anatolyevna – resident of head of head and neck department P. Hertsen MORI

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Каприн А.Д., Поляков А.П., Волченко Н.Н., Ратушный М.В., Севрюков Ф.Е., Маторин О.В., Филюшин М.М., Васильев В.Н., Ребрикова И.В., Мухомедьярова А.А. Клиническое наблюдение видеоассистированного удаления саркомы носоглотки после одномоментной ларингэктомии. Исследования и практика в медицине. 2015; 2 (2): 73–80. DOI: 10.17709/2409–2231–2015–2–2–73–80

Kaprin A.D., Polyakov A.P., Volchenko N.N., Ratushniy M.V., Sevrakov F.E., Matorin O.V., Filushin M.M., Vasiliev V.N., Rebrikova I.V., Mukhomedjarova A.A. Clinical observation of video-assisted removal of sarcoma of the nasopharynx after simultaneous laryngectomy. Issled. prakt. med. 2015; 2(2): 73-80. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-73-80

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.



Ключевые слова:

врач, пациент, психология врача, коммуникации, здравоохранение, медицинская организация, профессиональное образование, профессионализация.

Keywords:

health care, medical staff, personnel, HR policies, HR processes, staffing, education, management

DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-2-81-84



Для корреспонденции:

Самсонов Юрий Владимирович –
к. м. н., ведущий научный сотрудник РЦИТЭО,
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ»
Минздрава России
Адрес: 125284, Российская Федерация,
Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3.
E-mail: samsonovu@list.ru
Статья поступила 04.05.2015,
принята к печати 11.06.2015

For correspondence:

Samsonov Yuri Vladimirovich –
PhD, leading researcher of RCITEO, P. Hertsen MORI
Address: 2-y Botkinskiy proezd, d.3,
Moskva, 125284, Russia
E-mail: samsonovu@list.ru
The article was received 04.05.2015,
accepted for publication 11.06.2015

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛИЧНОСТИ ВРАЧА В ПРОЦЕССЕ ЕГО ПРОФЕССИОНАЛИЗАЦИИ

Каприн А.Д.¹, Костин А.А.¹, Пономаренко Б.Т.², Гриднев О.В.³, Самсонов Ю.В.⁴

¹ ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4

² РАНХ и ГС при Президенте Российской Федерации

119606, Российская Федерация, Москва, Проспект Вернадского, 84

³ ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 50»

Департамента здравоохранения города Москвы

127206, Российская Федерация, Москва, ул. Вучетича, д. 21

⁴ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, дом 3

127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

Резюме:

В статье рассматриваются вопросы формирования психологических качеств лечащего врача в процессе его профессионализации. Проанализирована роль врача в российском обществе. Охарактеризована психология лечащего врача и специфика его деятельности. Выделены проблемные вопросы формирования психологии врача.

Ключевые слова: врач, пациент, психология врача, коммуникации, здравоохранение, медицинская организация, профессиональное образование, профессионализация.

PSYCHOLOGICAL ASPECTS OF THE PERSONALITY OF THE DOCTOR IN THE PROCESS OF PROFESSIONALIZATION

Kaprin A.D.¹, Kostin A.A.¹, Ponomarenko B.T.², Gridnev O.V.³, Samsonov Y.V.⁴

¹ National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

4, Ulitsa Korolyeva, Oblinsk, Kaluzskaya Oblast', 249036, Russia

² Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration

84, Prospect Vernadskogo, Moscow, 119606, Russia

³ Moscow SBMH «City clinical hospital No. 50» of the health Department of Moscow

21, Ulitsa Vucheticha, Moscow, 127206, Russia

⁴ P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological

Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

2-y Botkinskiy proezd, d.3, Moskva, 125284, Russia

Abstract:

The personnel potential of the Russian health care system has been analyzed. The main issues and trends in the development of our personnel, the dynamics of human processes in health care organizations have been revealed. The correlation of modernization processes with quantitative and qualitative indicators of their personnel has been determined. The role of the personnel policy of the industry in the development of HR processes in the health system has been characterized.

Профессия врача — одна из самых древних и наиболее почитаемых на земле профессий. В ней выражается свойственная человеку потребность оказывать помощь нуждающемуся. С развитием общества менялось и положение врача, возрастал его общественный престиж и авторитет, столь необходимый для осуществления профессиональной деятельности, изменялись требования к врачу и к здравоохранению в целом. Однако, вне зависимости от социально-общественных формаций, обязательным условием успешного врачевания было и остается соблюдение общепринятых морально-этических принципов во взаимоотношениях врача и больного.

И потому важно учитывать, кто избирает профессию врача и как он выполняет моральные обязанности по профессии, какими социо-психическими каче-

ствами обладает. По образному выражению А.П. Чехова, «профессия врача сродни подвигу. Она требует самоотверженности, чистоты духа и чистоты помыслов». Роль врача в современном российском обществе трудно переоценить. Ведь врач — это человек, который использует свои знания и умения, руководствуясь высокими помыслами и гражданскими устремлениями для диагностики и лечения заболеваний, сохранения и укрепления здоровья пациентов. В связи с тем, что объектом деятельности врача является человек, требования к моральным, гражданским, интеллектуальным качествам специалиста всегда были выше, нежели к другим категориям работников.

Как показывает лечебный, научный и управленческий опыт, в психологическом плане для практикующего врача важны три приоритета: предотвращение (профилактика), диагностика (распознавание) и лечение (терапия) заболеваний. Труд врача весьма сложен. Известно, что успех и почтение обусловлены непрерывным совершенствованием его медицинских познаний, врачебным профессионализмом, налаживанием эффективных коммуникаций с пациентами. Сюда же относятся: непрерывное познание взаимосвязанных фундаментальных и специальных клинических дисциплин, освоение современных методов диагностики болезней, освоение лучшего медицинского опыта, непосредственное общение с пациентами, проникновение врача в суть их нужд и переживаний. Успешное лечение, даже при использовании достижений медицинской науки, в значительной степени обусловлены освоением искусства профессионального врачевания.

В концептуальном плане роль врача определена в законодательстве Российской Федерации устанавливающим, что «лечащий врач — это специалист, на которого возложены функции по организации и непосредственному оказанию пациенту медицинской помощи в период наблюдения за ним и его лечения», а «пациент — физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния» [1]. Осознание врачом себя как специалиста в медицинской организации является психологическим условием профессионализации его личности.

При получении высокого звания врача выпускник медицинского вуза принимает на себя ряд клятвенных моральных обязательств, предопределяющих психологию его развития как личности и гражданина. Приоритет интересов пациента при оказании медицинской помощи — это, своего рода, главный жизненный императив и психологическая ориентация деятельности врача. Как следует из Клятвы врача [2], которая дается в торжественной обстановке при получении вузовского диплома, честное исполнение врачебного долга, посвящение своих знаний и умений предупреждению и лечению заболеваний, сохранению и укреплению здоровья человека, готовность всегда оказать медицинскую помощь и хранить врачебную тайну, внимательно и заботливо относиться к пациенту, соблюдать этические и моральные нормы, а также проявлять уважительное и гуманное отношение к пациентам считаются его непреложным жизненным кредом.

Как известно, врача характеризуют, прежде всего, профессиональный уровень, квалификация, развитый профессионализм. Однако неотъемлемым атрибутом личности наряду с квалификацией является психология врача. Ведь при наличии вариантов выбора врача пациент отдает предпочтение более вежливому и корректному специалисту, нежели грубому и равнодушному. Помимо высокой квалификации, психологически осмысленное отношение к пациентам — залог признания авторитета и успеха медицинской профессии.

В системе здравоохранения Российской Федерации трудятся 614,1 тыс. врачей, обладающих в большинстве своем глубокими знаниями, профессиональным опытом, развитым человеколюбием, чувственным отношением к пациентам. Медицинский персонал относится к дорогостоящим ресурсам, требующим больших затрат на подготовку квалифицированных специалистов. В отличие от большинства ресурсов, ценность которых со временем снижается, ценность кадровых ресурсов с накоплением профессионализма и опыта лишь увеличивается.

На протяжении нескольких десятилетий общей стратегической линией кадровой политики в здравоохранении являлось неуклонное наращивание численности медицинских кадров, а качественный уровень специалистов имел устойчивую тенденцию к снижению. Сейчас, при общем количестве врачей 614,1 тыс. человек на 10 тыс. населения приходится 44 врача. Это превышает показатель развитых стран, в т.ч. США, Германии, Франции. Уровень обеспеченности врачебными кадрами в целом по России за последние годы возростал, а по субъектам Федерации отмечалась диспропорция этого роста более чем вдвое. Асимметрия показателей обеспеченности кадрами в субъектах Федерации, разнонаправленность имеющихся тенденций не дают возможности обеспечить равную доступность и качество медицинской помощи всех категорий населения.

Психологический анализ врачебной деятельности сопряжен с выделением системы отношений субъектного, объектного, субъектно-объектного типа и социальных отношений, опосредующих процесс взаимодействия врача и пациента [3]. Лечащий врач — основной элемент этой системы. Это он призван обеспечить целевую направленность и эффективность ее функционирования. Роль лечащего врача состоит, прежде всего, в том, что он организует своевременное и квалифицированное обследование и лечение пациента, предоставляя информацию о состоянии его здоровья, приглашает консультантов и организует консилиум. К тому же, рекомендации консультантов могут быть приняты преимущественно по согласованию с лечащим врачом. Именно лечащий врач несет ответственность за недобросовестное выполнение своих профессиональных обязанностей в соответствии с российским законодательством.

Роль врача в российском обществе обусловлена также его коммуникациями с пациентом в стремлении достичь результата диагностики и лечения. Это определяется обстоятельным и правдивым информированием пациента о выборе технологий профилактики и лечения, вероятных исходах лечения; единой методикой оценки врача по результатам профилактической и лечебной

деятельности. Пациент должен почувствовать, что врача, к которому он пришел за помощью, интересуют не только вопросы диагностики, но и обратившийся к нему человек. А если вести речь о враче, то в процессе общения с пациентом он должен ощутить его переживания и эмоциональное состояние, показать свое сопереживание и стремление к соучастию в решении проблемы. И не столько исходя из словесных сообщений, сколько из характера его невербального поведения.

Профессиональное самосознание побуждает врача к построению своего поведения соответственно задачам медицинской организации и его функциям, сознательному подчинению поступков этическим и профессиональным требованиям, надлежащему владению собой, личными чувствами, устремлениями, эмоциями и переживаниями. Именно от профессионального самосознания зависят формирование социо-психических состояний, оценка своих знаний и умений, осуществление задач профессионального самосовершенствования. Потребность в самооценке побуждает врача к осознанию себя как личности, активизирует процесс саморегуляции, самопознания и самосовершенствования.

Структура профессионального самосознания врача и его стремление к повышению качества медицинской деятельности требуют непрерывного профессионального развития, совершенствования управления этим многоплановым процессом. Исходя из Клятвы, данной выпускником медицинского вуза, врач должен «постоянно совершенствовать свое профессиональное мастерство, беречь и развивать благородные традиции медицины». Приоритет развития личности врача в процессе его профессионализации предопределяет успех и эффективность врачебной деятельности. Совершенствование психологии врачебного труда как системного явления требует непрерывной социализации и профессионализации. По своей глубинной сути профессионализация — это основа развития личности врача, важная форма его личностной активности. Сам же процесс непрерывного профессионального развития врача должен быть всецело подчинен обеспечению соблюдения основных принципов охраны здоровья, установленных российским законодательством. Испытанной формой социализации врача выступают его профессиональная подготовка и последующее последипломное (непрерывное) обучение, формирование требуемых компетентностей и компетенций. К наиболее профессионально значимым психологическим качествам врача относятся: широкий диапазон знаний, коммуникативная компетентность, эмоциональная стабильность, способность к эмпатии, уверенность в своих действиях.

Известно, что деятельность врача проходит в условиях повышенных социо-психологических требований. В большинстве своем она связана с высоким умственным и психоэмоциональным напряжением. Специфика эмоционального реагирования на различные ситуации врачебной деятельности, как и факторы влияния на профессионально-личностное развитие врача, индивидуально-психологические особенности, присущие врачам различных специализаций — это вопросы, требующие специального изучения и реагирования. Поэтому, про-

блемы психологии медицинского труда и личности врача относятся к весьма актуальным в теоретической и прикладной социальной психологии в целом и ее отрасли, относящейся к социологии и психологии медицины.

В контексте рассмотрения психологических особенностей социального и профессионального развития врача на первый план обычно выносятся вопросы об ответственности за качество медицинской помощи населению. Высокий уровень качества профессионального исполнения врачом своих функций и задач определяется многими факторами. К наиболее существенным относятся: стандарты деятельности по медицинским специальностям, контроль за их выполнением со стороны профессиональных медицинских объединений, развитая система непрерывного последиplomного образования, освоенная в медицинской организации корпоративная этика, страхование профессиональной ответственности.

Динамичным оснащением и освоением медицинскими организациями передовых технологий, широким внедрением современной техники и эффективных принципов управления обусловлена необходимость более полного учета личностных факторов врача, его психологических характеристик. Это достигается как в процессе профессиональной подготовки, так и на протяжении всего профессионального пути субъекта врачебной деятельности. Профессиональное становление врача как субъекта медицинского труда — это сложный процесс. Он включает в себя формирование совокупности профессиональных знаний, умений и навыков — с одной стороны, и профессионально значимых социо-психологических качеств — с другой.

Первая из названных составляющих реализуется в процессе последиplomного непрерывного медицинского образования. Другая — путем выбора методологии психологического сопровождения личности врача на всех этапах его личностного самоопределения и профессионального развития, что остается слабо разработанным в теории и медицинской практике. Такого рода задача могла бы быть решена через разработку и реализацию программы психологического сопровождения процесса непрерывного профессионального медицинского образования на вузовском и послевузовском этапах, профессионального развития личности практикующего врача в условиях конкретной медицинской организации.

Сейчас в основу подготовки квалифицированных специалистов для медицинских организаций положены профессиональные стандарты. Целевое предназначение 27 принятых Минздравом России стандартов (набор компетенций специалиста) подчинено формированию на территории страны единых подходов к определению готовности специалиста к занятию соответствующей должности, обеспечению раскрытия содержания требований к квалификациям медицинских и фармацевтических работников [4].

Замечено, что одна из примечательных психологических особенностей деятельности врача заключается в уровне развития используемых коммуникативных и организаторских ресурсов. Например, в условиях проявления конфликтных ситуаций, которые порой возни-

кают в медицинской организации, для деятельности врачей-терапевтов присущ выбор стратегий сотрудничества. В то же время, врачи анестезиолого-реаниматологического и хирургического направлений отдают предпочтение преимущественно авторитарным стратегиям разрешения межличностных конфликтов. Это можно рассматривать как субъектные качества, формирование которых детерминировано спецификой профессиональной деятельности в определенных видах врачебного труда.

В том, что в системе здравоохранения проявились позитивные тенденции качественного роста, огромная заслуга врачей медицинских организаций. В нынешнем году в медицинских организациях столичного здравоохранения осваиваются инновационные подходы, реализуется комплексная программа профилактической помощи населению, профессионального развития врачей [5].

Теоретико-методологическая и организационно-практическая востребованность системного соци-

психологического исследования медицинского труда очевидна. Без опоры на системные представления о психологической специфике труда врача и профессиогенеза его личности не могут быть решены задачи повышения профессионализма врача и качества медицинских услуг населению, сочетания профессионально-личностной успешности и удовлетворенности врача своей профессиональной деятельностью. Необходимость повышения социальной значимости медицинского труда — с одной стороны, и отсутствие научно обоснованной системы психологического обеспечения развития врача — с другой, составляют глубинную суть актуальной проблемной ситуации. Этим обусловлена социальная потребность в определении психологической специфики профессиональной деятельности врача. На этой основе может быть сформирована и реализована концепция психологического сопровождения развития и востребования качеств личности врача как профессионала.

Список литературы:

1. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. №323-ФЗ. Пункт 15 ст.2.
2. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. №323-ФЗ. Пункт 15 ст.71.
3. Деркач А.А. Субъект: формы, механизмы и пути развития. —Казань: ЦИТ, 2011.
4. Модернизация здравоохранения: новая ситуация и новые задачи. —М.:Дело, 2012
5. Романов А.И., Кеворков В.В. Маркетинг и конкурентоспособность медицинской организации. Монография. — М.: Кнорус, 2013.

Информация об авторах:

1. Каприн Андрей Дмитриевич — д. м. н., профессор, чл.-корр РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии с курсом онкоурологии РУДН.
2. Костин Андрей Александрович — д. м. н., профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии, онкологии и радиологии ФПК МР РУДН.
3. Пономаренко Борис Тимофеевич - д. м. н., профессор, кафедра государственной службы и кадровой политики РАНХ и ГС при Президенте Российской Федерации
4. Гриднев Олег Владимирович — к. м. н., главный врач ГКБ №50
5. Самсонов Юрий Владимирович — к. м. н., ведущий научный сотрудник РЦИТЭО, МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

References:

1. Federal'nyi zakon «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii ot 21.11.2011 g. №323-FZ. Punkt 15 st.2. (Russian)
2. Federal'nyi zakon «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii ot 21.11.2011 g. №323-FZ. Punkt 15 st.71. (Russian)
3. Derkach A.A. Sub»ekt: formy, mekhanizmy i puti razvitiya. — Kazan': TsIT, 2011. (Russian)
4. Modernizatsiya zdoravookhraneniya: novaya situatsiya i novye zadachi. —M.:Delo, 2012. (Russian)
5. Romanov A.I., Kevorkov V.V. Marketing i konkurentosposobnost' meditsinskoi organizatsii. Monografiya. — M.: Knorus, 2013. (Russian)

Information about authors:

1. Kaprin Andrey Dmitrievich — PhD, MD, professor, corresponding member of RAS, director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, head of the Department of urology with the course of oncurology, People's Friendship University of Russia.
2. Kostin Andrey Alexandrovich — PhD, MD, professor, vice director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, head of the Department of urology, oncology and radiology FAT MW, People's Friendship University of Russia.
3. Ponomarenko Boris Timofeevich — doctor of historical Sciences, Professor of the Department of state service and personnel policy, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration
4. Gridnev Oleg Vladimirovich — PhD, chief doctor of City clinical hospital No. 50
5. Samsonov Yuri Vladimirovich — PhD, leading researcher of RCITEO, P. Hertsen MORI

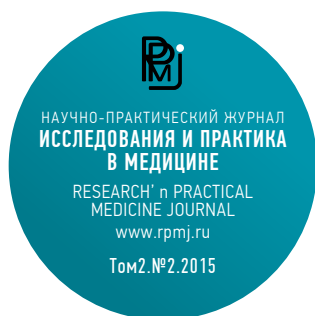
Оформление ссылки для цитирования статьи:

Каприн А.Д., Костин А.А., Пономаренко Б.Т., Гриднев О.В., Самсонов Ю.В. Психологические аспекты личности врача в процессе его профессионализации. Исследования и практика в медицине. 2015; 2(2): 81-84. DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-2-81-84

Kaprin A.D., Kostin A.A., Ponomarenko B.T., Gridnev O.V., Samsonov Y.V. Psychological aspects of the personality of the doctor in the process of professionalization. Issled. prakt. med. 2015; 2(2): 81-84. DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-2-81-84

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

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



ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ВИДИМОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ДЕФЕКТА

Зикиряходжаев А.Д.¹, Ермощенко М.В.¹, Сирота Н.А.², Фетисов Б.А.³

¹ МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, дом 3

² ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»

127473, Российская Федерация, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

³ ФГБУЗ «Центр лечебной физкультуры и спортивной медицины федерального медико-биологического агентства»
121059, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Дорогомиловская, д.5

Ключевые слова:

рак молочной железы, копинг-поведение, копинг-стратегии, внешне видимый послеоперационный дефект, радикальная мастэктомия, реконструкция молочной железы.

Keywords:

diabetes mellitus, nonalcoholic fatty liver disease, cancer, obesity

DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-2-85-91



Для корреспонденции:

Ермощенко Мария Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; Адрес: 125284, Российская Федерация, Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3
E-mail: maryerm@mail.ru
Статья поступила 05.05.2015, принята к печати 11.06.2015

For correspondence:

Morgunov Leonid Yulevich, MD, professor of therapy, clinical pharmacology and medical emergencies Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov 20/1, Delegatskaya, 127473, Russian Federation, Moscow
Tel: +7 (495) 471-10-44,
e-mail: morgunov.ly@mail.ru
ORCID 0000-0002-6608-2825

Резюме:

Цель исследования. Изучение копинг-поведения больных раком молочной железы I, II стадии в послеоперационном периоде «с внешне видимым послеоперационным дефектом».

Материалы и методы. Изучали психологические особенности 35 больных раком молочной железы I, II стадии, которым была выполнена радикальная мастэктомия, — женщины были охарактеризованы в послеоперационном периоде как «с внешне видимым послеоперационным дефектом» («с.в.в.п.д.»), 35 больных раком молочной железы I, II стадии, которым были выполнены органосохраняющие и реконструктивно-пластические операции, — женщины были охарактеризованы в послеоперационном периоде как «без внешне видимого послеоперационного дефекта» («без в.в.п.д.»).

Результаты и выводы. Результаты исследования женщин обеих групп указывают, что пациентки умеренно используют копинг-стратегии для совладания с заболеванием, предпочитая стратегии «разрешение проблем» и «поиск социальной поддержки». Больные раком молочной железы «с внешне видимым послеоперационным дефектом» и больные раком молочной железы «без внешне видимого послеоперационного дефекта» часто используют положительный религиозный копинг в совладании с заболеванием. К оперированию отрицательным религиозным копингом склонна группа женщин «с внешне видимым послеоперационным дефектом». Обе группы женщин ориентированы на восприятие социальной поддержки. В большей степени социальную поддержку они воспринимают со стороны семьи и значимых для них людей. Женщины, имеющие рак молочной железы и «внешне видимый послеоперационный дефект», по сравнению с женщинами «без внешне видимого послеоперационного дефекта» не удовлетворены своими возможностями, имеют ощущение слабости, сомневаются в способности вызывать уважение, симпатию, понимание и одобрение со стороны окружающих. Они стремятся к изменению, сомневаются в ценности собственной личности, готовы поставить себе в вину свои промахи, неудачи, обладают низкой самооценкой. Группа больных раком молочной железы «с внешне видимым послеоперационным дефектом» имеет экстернальный локус контроля. Своему заболеванию женщины больные раком молочной железы «с внешне видимым послеоперационным дефектом» в основном придают фаталистический смысл. Показатели тревоги и депрессии значимо выше в группе женщин больных раком молочной железы «с внешне видимым послеоперационным дефектом» и расположены в области «клинически выраженная тревога и клинически выраженная депрессия».

PSYCHOLOGICAL ASPECTS OF PATIENTS WITH BREAST CANCER DEPENDING ON THE PRESENCE OF VISIBLE POSTOPERATIVE DEFECT

Zikiryakhodzhaev A.D.¹, Ermoschenkova M.V.¹, Sirota N.A.², Fetisov B.A.³

¹ P. Hertsen MORI

2-y Botkinskiy proezd, 3, Moscow, 125284, Russia

² FSBEU HPE «A.I. Evdokimov Moscow State medical stomatological University»

Delegatskaya, 20/1, Moscow, 127473, Russia

³ FBUS «Center of physical therapy and sports medicine, Federal medical-biological Agency» (FSBUP CFM FMBA)

Bolshaya Dorogomilovskaya, 5, Moscow, 121059, Russia

Abstract:

Objective. The study of coping behavior of patients with breast cancer (I, II stages) in the postoperative period with «externally visible postoperative defect».

Materials and methods. We studied the psychological characteristics of 35 patients with breast cancer (I, II stage), who underwent radical mastectomy, women were characterized in the postoperative period as «externally visible postoperative defect» («e. v. p. d.»), 35 patients with breast cancer (I, II stage) who underwent ablative and reconstructive plastic surgery, women were characterized in the postoperative period as «without an externally visible postoperative defect» («without an e. v. p. d.»).

The results and conclusions. The results of the study of women in both groups indicate that the patients are moderately using coping strategies for coping with the disease, preferring the strategy of «problem resolution» and «search of social support». Patients with breast cancer «with externally visible postoperative defect» in comparing with patients with breast cancer «without an externally visible postoperative defect» often use positive religious coping in coping with the disease. The group

of women with «externally visible postoperative defect» usually operate with negative religious coping. Both groups of women focused on the perception of social support. In a greater degree of social support they perceive from family and significant for them. Women with breast cancer and «externally visible postoperative defect» compared with women «without an externally visible postoperative defect» are not satisfied with your opportunities, have a feeling of weakness, doubt ability to evoke respect, sympathy, understanding and approval from others. They seek to change, doubt their self-worth, willing to put themselves in the guilt of their mistakes, failures, have low self-esteem. The group of patients with breast cancer «with externally visible postoperative defect» has an external locus of control. Patients with breast cancer «with externally visible postoperative defect» basically give a fatalistic sense to their disease. Indicators of anxiety and depression was significantly higher in the group of female patients with breast cancer «with externally visible postoperative defect» and located in the «clinically significant anxiety and depression.»

Введение

Особенность онкологического заболевания у женщин состоит в том, что рак молочной железы затрагивает орган, связанный с репродуктивной системой и эстетической привлекательностью. Данное заболевание наносит повреждение физического и психологического характера: женщина одновременно теряет свое физическое здоровье и привлекательность. В одном из исследований Bloch S., Kissane D. (1995) указывают, что пятая часть женщин больных раком молочной железы испытывают сексуальную дисфункцию [1]. В послеоперационном периоде больные становятся легко ранимы, плаксивы, раздражительны, боятся думать о будущем [2]. После выписки из стационара возникают проблемы приспособления к новой жизненной ситуации, формированию адекватного отношения к собственной личности и здоровью [3]. Однако системных психологических исследований больных раком молочной железы проведено недостаточно, в то время как чрезвычайно актуальным является разработка и внедрение психологических реабилитационных программ для больных раком молочной железы с целью улучшения качества жизни, ускорения социальной реабилитации женщин. Наиболее перспективным как с теоретической, так и практической точки зрения является исследование копинг-поведения больных раком молочной железы. «Копинг — это когнитивные и поведенческие усилия по управлению специфическими внутренними

и внешними требованиями (и конфликтами между ними), которые оцениваются как напрягающие или превышающие ресурсы личности» [4]. Использование различных копинг — стратегий на основе личностных и средовых копинг — ресурсов определяет копинг — поведение. «На основе личностно-средовых ресурсов формируются те или иные модели преодоления стресса, индивидуального развития и жизненного стиля», — Сирота Н. А. [5].

Цель исследования

Целью исследования явилось изучение копинг-поведения больных раком молочной железы I, II стадии в послеоперационном периоде «с внешне видимым послеоперационным дефектом».

Задачи исследования:

1. Изучить стратегии совладающего поведения у больных раком молочной железы «с внешне видимым послеоперационным дефектом».
2. Изучить особенности религиозного копинга у больных раком молочной железы «с внешне видимым послеоперационным дефектом».
3. Изучить особенности восприятия социальной поддержки, самоотношения, локуса контроля, у больных раком молочной железы «с внешне видимым послеоперационным дефектом».

4. Изучить особенности смысла болезни женщин, имеющих рак молочной железы, «с внешне видимым послеоперационным дефектом».
5. Исследовать тревогу и депрессию у больных раком молочной железы «с внешне видимым послеоперационным дефектом».
6. Провести сравнительный анализ результатов исследования копинг-поведения у больных раком молочной железы «с внешне видимым послеоперационным дефектом» («с в. в. п. д.») и «без внешне видимого послеоперационного дефекта» («без в. в. п. д.») в послеоперационном периоде.

Исходя из цели и задач исследования, был сформирован специальный методический комплекс:

1. Индикатор стратегий преодоления эмоционального стресса. Амирхан Д. (в адаптации Ялтонского В. М., Сирота Н. А.).
2. Шкала «Религиозный копинг» RCOPE Kenneth Pargament (апробация Сирота Н. А., Фетисов Б. А.).
3. Опросник «Многомерная шкала восприятия социальной поддержки» (MPSS) Зимет Д., (в адаптации Ялтонского В. М., Сирота Н. А.).
4. «Тест — опросник самоотношения» Столин В. В., Пантелеев С. Р.
5. Опросник «Уровень субъективного контроля» Е. Ф. Бажин, Е. А. Голынкина, Л. М. Эткинд.
6. Методика «Экспресс диагностики преобладающего смысла болезни у онкологических больных» Büssing Arndt (в адаптации Сирота Н. А., Московченко Д. В., Фетисов Б. А.).
7. Госпитальная шкала тревоги и депрессии Zigmond A. S. и Snaith R. P.

Социо-демографические данные исследуемых групп

В рамках исследования изучались психологические особенности следующих групп больных раком молочной железы (табл. 1):

Группа А: 35 больных раком молочной железы I, II стадии, которым была выполнена операция радикальная мастэктомия.

Пациентки данной группы характеризованы как женщины «с внешне видимым послеоперационным дефектом» («с в. в. п. д.») в послеоперационном периоде.

Группа В: 35 больных раком молочной железы I, II стадии, которым были выполнены операции:

- радикальная подкожная/кожесохранная мастэктомия с одномоментной реконструкцией тканевым экспандером или силиконовым эндопротезом;
- радикальная резекция;
- радикальная резекция с одномоментной реконструкцией фрагментом широчайшей мышцы спины.

Пациентки данной группы отмечены в исследовании как «без внешне видимого послеоперационного дефекта» («без в. в. п. д.») в послеоперационном периоде.

Результаты исследования

По результатам методики «Индикатор стратегий преодоления эмоционального стресса» необходимо отметить, что между группами больных раком молочной железы А и В значимых различий не имеется. Обе группы используют схожие копинг-стратегии. Данные по методике приведены в таблице 2:

В нашем исследовании установлено, что больные раком молочной железы «с в. в. п. д.» активно используют религиозный копинг. Также они чаще, в сравнении с женщинами больными раком молочной железы «без в. в. п. д.», склонны в своем поведении к отрицательному

Таблица 1

Социально – демографические по больным раком молочной железы «с внешне видимым послеоперационным дефектом» (Группа А) и больным раком молочной железы «без внешне видимого послеоперационного дефекта» (Группа В)

Параметр	Группа А (с в.в.п.д.)	Группа В (без в.в.п.д.)
Количество исследуемых	35	35
Возраст, лет (Me±SD)	51,71 ± 7,68	48,6 ± 8,75

Таблица 2

Копинг – стратегии по методике ИСПЭС Амирхан Д. в адаптации Сирота Н.А., Ялтонский В.М. для больных раком молочной железы «с внешне видимым послеоперационным дефектом» (Группа А) и больных раком молочной железы «без внешне видимого послеоперационного дефекта» (Группа В)

Копинг-стратегии	Группа А (Me±SD)	Группа В (Me±SD)	Значимость различий по критерию U Манна–Уитни
Разрешение проблем	29,8 ± 3,13	29,91 ± 3,28	-
Поиск социальной поддержки	24,77 ± 5,18	24,88 ± 5,51	-
Избегание	19,97 ± 2,97	19,14 ± 3,55	-

Примечание: Me – среднее значение; SD – стандартное отклонение.

Таблица 3

Показатели копинг-стратегии по шкале «Религиозный копинг» RCOPE Kenneth Pargament (анробация Сирота Н.А., Фетисов Б.А.) больных раком молочной железы «с внешне видимым послеоперационным дефектом» (Группа А) и больных раком молочной железы «без внешне видимого послеоперационного дефекта» (Группа В)

Религиозный копинг (RCOPE)	Группа А (Me±SD)	Группа В (Me±SD)	Значимость различий по критерию У Манна–Уитни
Положительный религиозный копинг	13,25 ± 6,12	12 ± 6,27	-
Отрицательный религиозный копинг	6,37 ± 5,26	3,6 ± 3,92	p<0,001

Примечание: Me – среднее значение; SD – стандартное отклонение.

Таблица 4

Результаты по методике MPSS Зимет Д. больных раком молочной железы «с внешне видимым послеоперационным дефектом» (Группа А) и больных раком молочной железы «без внешне видимого послеоперационного дефекта» (Группа В)

Социальная поддержка	Группа А (Me±SD)	Группа В (Me±SD)	Значимость различий по критерию У Манна–Уитни
Семья	3,62 ± 0,73	3,28 ± 0,98	-
Друзья	2,31 ± 1,64	2,25 ± 1,7	-
Значимые другие	3,08 ± 1,22	2,68 ± 1,51	-
Специальные службы	2,91 ± 1,31	2,88 ± 1,4	-
Общий балл социальной поддержки	11,91 ± 3,68	11,05 ± 4,41	-

Примечание: Me – среднее значение; SD – стандартное отклонение.

Таблица 5

Результаты по методике MPSS Зимет Д. больных раком молочной железы «с внешне видимым послеоперационным дефектом» (Группа А) и больных раком молочной железы «без внешне видимого послеоперационного дефекта» (Группа В)

Шкалы	Группа А (Me±SD)	Группа В (Me±SD)	Значимость различий по критерию У Манна–Уитни
Шкала S – Интегральное чувство за и против собственного Я	76,85 ± 19,09	86,72 ± 11,78	p<0,01
Шкала I – Самоуважение	61 ± 26,04	75,03 ± 24,38	p<0,05
Шкала II – Аутосимпатия	65,69 ± 21,92	79,72 ± 17,15	p<0,01
Шкала III – Ожидаемое отношение от других	56,44 ± 27,48	66,38 ± 24,12	-
Шкала IV – самоинтерес	67,38 ± 27,58	80,07 ± 21,42	p<0,05
Шкала 1 - самоуверенность	54,25 ± 25,12	66,14 ± 27,62	p<0,05
Шкала 2 – отношение других	60,76 ± 23,98	61,66 ± 23,57	-
Шкала 3 – самопринятие	74,1 ± 25,62	78,72 ± 22,04	-
Шкала 4 – саморукводство, самопоследовательность	62,73 ± 20,33	67,35 ± 18,31	-
Шкала 5 - самообвинение	51,38 ± 31,38	33,85 ± 25,62	p<0,01
Шкала 6 - самоинтерес	71,42 ± 24,88	76,8 ± 21,29	-
Шкала 7 - самопонимание	60,45 ± 24,97	71,91 ± 21,71	p<0,05

Примечание: Me – среднее значение; SD – стандартное отклонение.

религиозному копингу. Использование отрицательно-религиозного копинга подразумевает, что они чаще испытывают духовные напряжения и духовные сомнения, чувствуют неуверенность, участвуют в конфликтах, борются с окружающими и высшими силами, стараясь негативно переоценить Божью силу [6]. Уровень восприятия социальной поддержки высокий у обеих групп испытуемых. В большей степени больные раком молочной железы воспринимают поддержку со стороны семьи и значимых для них людей. В таблице 4 приведены соотношения показателей между группами.

Особое внимание следует обратить на результаты методики «Тест-опросник самоотношения». Значения группы женщин больных раком молочной железы «с в.в.п.д.» по всем шкалам ниже значений группы женщин больных раком молочной железы «без в.в.п.д.», за исключением шкалы «самообвинение». Эта разница может быть следствием особенностей выполненных операций, в результате которых у женщин больных раком молочной «с в.в.п.д.» отсутствует молочная железа и наблюдается косметический дефект. Результаты методики отражены в таблице 5.

Психологические особенности больных раком молочной железы «с в.в.п.д.», по сравнению с группой больных раком молочной железы «без в.в.п.д.», заключаются в том, что они не удовлетворены своими возможностями, ощущают слабость, сомневаются в способности вызывать уважение, симпатию, понимание и одобрение со стороны окружающих, зависимы от внешних обстоятельств, у них снижена саморегуляция, желают измениться, сомневаются в ценности собственной личности, стремятся соответствовать идеальному представлению о себе, готовы поставить себе в вину свои промахи и неудачи, собственные недостатки, обладают низкой самооценкой, недооценивают свое духовное «Я», имеют сниженный интерес к своему внутреннему миру [7].

Показатели группы больных раком молочной железы «с в.в.п.д.» по всем шкалам методики «Уровень субъективного контроля» не превышают в среднем значения 5,5, что указывает на их экстернальную ориентированность. Больные раком молочной железы «с в.в.п.д.» реже, чем группа женщин «без в.в.п.д.», отмечают связь между своими действиями и значимыми для них событиями, не считая себя способными контролировать их развитие и полагая, что большинство значимых событий является результатом случая или действия других людей [8]. Данные по методике представлены в таблице 6.

Определение смысла болезни осуществляли с применением методики «Экспресс диагностика преобладающего смысла болезни у онкологических больных» Büssing A., в адаптации Сирота Н.А., Московченко Д.В., Фетисов Б.А. При этом больные раком молочной железы «с в.в.п.д.», по сравнению с больными раком молочной железы «без в.в.п.д.», статистически чаще негативно интерпретируют свое заболевание, полагая, что болезнь является заслуженной карой свыше, возмездием или справедливой карой. Такое отношение предполагает псевдоактивную позицию в борьбе против ракового заболевания: декламируя врачам и медицинскому персоналу планы достижения выздоровления, на самом деле проявляют пассивность в решении задач, направленных на лечение. Результаты по методике приведены в таблице 7.

Показатели тревоги в группе больных раком молочной железы «с в.в.п.д.» значимо выше, чем в группе больных раком молочной железы «без в.в.п.д.» и расположены в области «субклинически выраженная тревога». Средние значения по шкале «депрессия» так же расположены в области «субклинически выраженная депрессия». По результатам методики больные раком молочной железы «с внешне выраженным послеоперационным дефектом» испытывают сильную тревогу и имеют вероятность развития депрессии. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 6

Данные опросника УСК Роттера Дж., в адаптации Бажина Е.Ф., Голынкиной С.А., Эткинда А.М. женщин больных раком молочной железы «с внешне видимым послеоперационным дефектом» (Группа А) и женщин больных раком молочной железы «без внешне видимого послеоперационного дефекта» (Группа В)

Шкалы	Группа А (Me±SD)	Группа В (Me±SD)	Значимость различий по критерию U Манна-Уитни
Шкала общей интернальности	3,65 ± 1,21	4,37 ± 1,18	p<0,05
Шкала интернальности в области достижений	5,22 ± 1,64	5,68 ± 2,36	-
Шкала интернальности в области неудач	3,68± 1,56	4,31 ± 1,96	-
Шкала интернальности в семейных отношений	4,48 ± 1,56	4,74 ± 1,48	
Шкала интернальности в области производственных отношений	4,08 ± 1,44	3,71 ± 1,85	
Шкала интернальности в области межличностных отношений	5,34 ± 2,15	6,85 ± 1,92	p<0,001
Шкала интернальности в отношении здоровья и болезни	4,57 ± 2,07	4,51 ± 2,04	

Примечание: Me – среднее значение; SD – стандартное отклонение.

Выводы

1. Результаты исследования женщин обеих групп указывают, что они умеренно используют копинг-стратегии для совладания с заболеванием, предпочитая стратегии «разрешение проблем» и «поиск социальной поддержки».
2. Больные раком молочной железы «с внешне видимым послеоперационным дефектом» и больные раком молочной железы «без внешне видимого послеоперационного дефекта» часто используют положительный религиозный копинг в совладании с заболеванием. К оперированию отрицательным религиозным копингом склонна группа женщин «с внешне видимым послеоперационным дефектом».
3. Обе группы женщин ориентированы на восприятие социальной поддержки. В большей степени социальную поддержку они воспринимают со стороны семьи и значимых для них людей.
4. Женщины, имеющие рак молочной железы и «внешне видимый послеоперационный дефект», по сравнению с женщинами «без внешне видимого послеоперационного дефекта» не удовлетворены своими возможностями, имеют ощущение слабости, сомневаются в способности вызывать уважение, симпатию, понимание и одобрение со стороны окружающих. Они стремятся к изменению, сомневаются в ценности собственной личности, готовы поставить себе в вину свои промахи, неудачи, обладают низкой самооценкой.
5. Группа больных раком молочной железы «с внешне видимым послеоперационным дефектом» имеет экстернальный локус контроля.
6. Своему заболеванию женщины больные раком молочной железы «с внешне видимым послеоперационным дефектом» в основном придают фаталистический смысл.
7. Показатели тревоги и депрессии значимо выше в группе женщин больных раком молочной железы «с внешне видимым послеоперационным дефектом» и расположены в области «клинически выраженная тревога и клинически выраженная депрессия».

Таблица 7

Данные методики «Экспресс диагностика преобладающего смысла болезни у онкологических больных» Büssing A. в адаптации Сирота Н.А., Московченко Д.В., Фетисов Б.А. женщин больных раком молочной железы «с внешне видимым послеоперационным дефектом» (Группа А) и женщин больных раком молочной железы

Шкалы	Группа А (Me±SD)	Группа В (Me±SD)	Значимость различий по критерию U Манна–Уитни
Чувство вины	3,6 ± 2,69	3,2 ± 1,92	-
Фаталистические интерпретации	5,77 ± 2,83	4,34 ± 2,23	p<0,01
Интерпретации болезни, как стратегии	3,57 ± 2,13	2,8 ± 1,53	-
Положительные интерпретация болезни	4,88 ± 3,16	3,91 ± 3,19	-

Примечание: Me – среднее значение; SD – стандартное отклонение.

Таблица 8

Данные методики «Экспресс диагностика преобладающего смысла болезни у онкологических больных» Büssing A. в адаптации Сирота Н.А., Московченко Д.В., Фетисов Б.А. женщин больных раком молочной железы «с внешне видимым послеоперационным дефектом» (Группа А) и женщин больных раком молочной железы «без внешне видимого послеоперационного дефекта» (Группа В)

Шкалы	Группа А (Me±SD)	Группа В (Me±SD)	Значимость различий по критерию U Манна–Уитни
Шкала тревоги	10,22 ± 3,8	6,17 ± 3,55	p<0,01
Шкала депрессии	8,05 ± 3,07	5 ± 3,38	-

Примечание: Me – среднее значение; SD – стандартное отклонение.

Список литературы:

1. Bloch, S., Kissane, D.W. Psychosocial care and breast cancer. The Lancet. 1995; 346:1114-1115.
2. Герасименко В.Н., Папырин В.Д., Артющенко Ю.В., Купченко Л.Г. Психические нарушения у женщин больных раком молочной железы и методы психотерапевтической коррекции // Хирургия им. Пирогова Н.И. 1980; 4: 23-25.
3. Андрианов О.В. Реабилитация, постмастэктомический синдром психологическая помощь больным раком молочной железы. Российская научно – практическая конференция «Применение высоких технологий в диагностике и лечение рака молочной железы». 2006.
4. Lasarus R.S. Emotion and adaptation. N.Y., Oxford: Oxford University Press, 1991.
5. Сирота Н.А. Копинг - поведение в подростковом возрасте. Дисс. ... д-ра. мед. наук. СПб: ПНИ им. В.М. Бехтерева, 1994.
6. Pargament K.I. The Brief RCOPE: Current Psychometric Status of a Short Measure of Religious Coping. Religions. 2011; 2: 58.
7. Бодаев А.А., Столин В. В. // Общая психодиагностика. Москва. Изд-во: МГУ. 1987. С. 264-267.
8. Бажин Е.Ф., Голынкина Е.А., Эткинд А.М. Метод исследования уровня субъективного контроля // Психологический журнал. 1984; 5(3): 152 – 162.

References:

1. Bloch, S., Kissane, D.W. Psychosocial care and breast cancer. The Lancet. 1995; 346:1114-1115.
2. Gerasimenko V.N., Papyrin V.D., Artyushchenko Yu.V., Kupchenko L.G. Psikhicheskie narusheniya u zhenshchin bol'nykh rakom molochnoi zhelezy i metody psikhoterapevticheskoi korrektsii. Khirurgiia. Zhurnal imeni N.I. Pirogova. 1980; 4: 23-25.
3. Andrianov O.V. Reabilitatsiya, postmastektomicheskii sindrom psikhologicheskaya pomoshch' bol'nykh rakom molochnoi zhelezy. Rossiiskaya nauchno – prakticheskaya konferentsiya «Primenenie vysokikh tekhnologii v diagnostike i lechenie raka molochnoi zhelezy». 2006.
4. Lasarus R.S. Emotion and adaptation. N.Y., Oxford: Oxford University Press, 1991.
5. Sirota N.A. Koping - povedenie v podrostkovom vozraste. Diss. ... d-ra. med. nauk. SPb: PNI im. V.M. Bekhtereva, 1994.
6. Pargament K.I. The Brief RCOPE: Current Psychometric Status of a Short Measure of Religious Coping. Religions. 2011; 2: 58.
7. Bodalev A.A., Stolin V.V. Obshchaya psikhodiagnostika. Moskva. Izd-vo: MGU. 1987.
8. Bazhin E.F., Golyunkina E.A., Etkind A.M. Metod issledovaniya urovnya sub'ektivnogo kontrolya // Psikhologicheskii zhurnal. 1984; 5(3): 152 – 162.

Информация об авторах:

1. Зикиряходжаев Азиз Дильшодович, д.м.н., руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Ермошеникова Мария Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
3. Сирота Наталья Александровна, член-корреспондент РАЕН, профессор, д.м.н., декан факультета клинической психологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.Е. Евдокимова
4. Фетисов Бронислав Александрович, медицинский психолог ФГБУЗ ЦСМ ФМБА России

Information about authors:

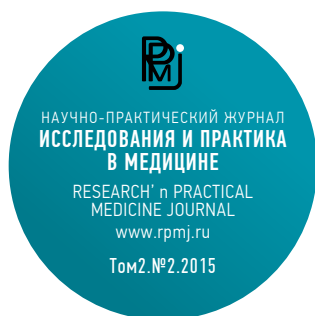
1. Zikiryakhodzhaev Aziz Dil'shodovich, PhD, MD, head of department of oncology and reconstructive-plastic breast and skin surgery of P. Hertsen MORI
2. Ermoschenkova Maria Vladimirovna, PhD, researcher of department of oncology and reconstructive-plastic breast and skin surgery of P. Hertsen MORI
3. Sirota Natalia Alexandrovna, corresponding member of RANS, professor, MD., dean of clinical psychology faculty, A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University
4. Fetisov Bronislav Alexandrovich, medical psychologist, FSBUP CFM FMBA

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Зикиряходжаев А.Д., Ермошеникова М.В., Сирота Н.А., Фетисов Б.А. Психологические аспекты больных раком молочной железы в зависимости от наличия видимого послеоперационного дефекта. Исследования и практика в медицине. 2015; 2(2): 85-91. DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-2-85-91

Zikiryakhodzhaev A.D., Ermoschenkova M.V., Sirota N.A., Fetisov B.A. Psychological aspects of patients with breast cancer depending on the presence of visible postoperative defect. Issled. prakt. med. 2015; 2(2): 85-91. DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-2-85-91

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.



Ключевые слова:

здравоохранение, медицинский персонал, кадры, кадровая политика, кадровые процессы, кадровое обеспечение, образование, управление

Keywords:

health care, medical staff, personnel, HR policies, HR processes, staffing, education, management

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-92-96



Для корреспонденции:

Костин Андрей Александрович – д.м.н., профессор, первый заместитель генерального директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии, онкологии и радиологии ФПК МР РУДН
Адрес: 125284, Российская Федерация, Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3.
E-mail: andocrey@mail.ru
Статья поступила 13.05.2015, принята к печати 11.06.2015

For correspondence:

Kostin Andrey Alexandrovich – PhD, MD, professor, vice director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, head of the Department of urology, oncology and radiology FAT MW, People's Friendship University of Russia
Address: 3, 2oj Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia
E-mail: andocrey@mail.ru
The article was received 13.05.2015, accepted for publication 11.06.2015

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КАДРОВЫХ ПРОЦЕССОВ КАК УСЛОВИЕ МОДЕРНИЗАЦИИ КАДРОВОЙ ПОЛИТИКИ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Каприн А.Д.¹, Костин А.А.¹, Пономаренко Б.Т.², Гриднев О.В.³, Самсонов Ю.В.⁴

¹ ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4

² РАНХ и ГС при Президенте Российской Федерации

119606, Российская Федерация, Москва, Проспект Вернадского, 84

³ ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 50» Департамента здравоохранения города Москвы

127206, Российская Федерация, Москва, ул. Вучетича, д.21

⁴ МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, дом 3

Резюме:

Проанализирован кадровый потенциал системы российского здравоохранения. Раскрыта основная проблематика и тенденции развития кадрового состава, динамика кадровых процессов в медицинских организациях. Определена взаимосвязь модернизационных процессов с количественными и качественными показателями их кадрового состава. Охарактеризована роль кадровой политики отрасли в развитии кадровых процессов в системе здравоохранения.

IMPROVEMENT OF HR PROCESSES AS A CONDITION OF MODERNIZATION OF PERSONNEL POLICY IN THE HEALTH SYSTEM

Kaprin A.D.¹, Kostin A.A.¹, Ponomarenko B.T.², Gridnev O.V.³, Samsonov Y.V.⁴

¹ National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

4, Ulitsa Korolyeva, Oblinsk, Kaluzskaya Oblast', 249036, Russia

² Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration

84, Prospekt Vernadskogo, Moscow, 119606, Russia

³ Moscow SBMH «City clinical hospital No. 50» of the health Department of Moscow

21, Ulitsa Vucheticha, Moscow, 127206, Russia

⁴ P. Hertsen MORI

2-y Botkinskiy proezd, d.3, Moskva, 125284, Russia

Abstract:

The personnel potential of the Russian health care system has been analyzed. The main issues and trends in the development of our personnel, the dynamics of human processes in health care organizations have been revealed. The correlation of modernization processes with quantitative and qualitative indicators of their personnel has been determined. The role of the personnel policy of the industry in the development of HR processes in the health system has been characterized.

В национальной системе российского здравоохранения за последние полтора десятилетия осуществлены масштабные организационно-правовые и содержательные преобразования [1]. Создана законодательная база реформ, направленная на децентрализацию государственной системы медицинского обслуживания и управления здравоохранением; введена система обязательного медицинского страхования, проводится структурная перестройка отрасли, расширяется частный сектор здравоохранения [2]. Однако, до сих пор в системе здравоохранения дает о себе знать целый ряд проблемных вопросов, что обусловлено снижением качества медицинской помощи населению; увеличением числа заболеваний социально опасного характера; ростом показателей смертности и снижением рождаемости, отрицательным естественным приростом населения; недостаточным финансированием отрасли и декларативным характером социальной деятельности.

Решение актуальных проблем кадровой политики возможно при совершенствовании кадровых процессов в медицинских организациях, да и в целом в системе здравоохранения. Кадровые процессы и отношения как объект государственной кадровой политики представляют собой совокупность изменений в кадровой сфере, включая изменения не только в кадровой политике, но и в системе управления персоналом медицинских организаций различного профиля [3].

Современная концепция модернизации системы здравоохранения предполагает системное направление усилий и ресурсов на совершенствование кадровых процессов и отношений, на финансово-экономическое и нормативно-правовое обеспечение реструктуризации здравоохранения. Это необходимо для повышения доступности и реализации гарантий обеспечения населения бесплатной медицинской помощью на основе приоритетного развития первичной медико-санитарной помощи, профилактики, укрепления службы охраны материнства, отцовства и детства. Важными направлениями регулирования кадровых процессов являются совершенствование подготовки и переподготовки специалистов в соответствии с потребностями отрасли, развитие медицинской науки. Все это служит интересам достижения единой стратегической цели — улучшения состояния здоровья населения страны.

Охрана здоровья является делом государственной важности. Поэтому целесообразно выделить основные задачи государства в области охраны здоровья граждан. К ним следует отнести: улучшение качества и повышение доступности медицинской помощи; реализацию федеральных и территориальных целевых программ, направленных на обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения; создание экономических и социальных условий, способствующих снижению распространенности негативных факторов риска и уменьшению их влияния на человека. В целях решения перечисленных задач государство разрабатывает и финансирует ряд федеральных программ, приоритетными направлениями которых являются охрана и укрепление здоровья граждан страны.

Основным правовым актом, определяющим стратегическое направление развития здравоохранения как системообразующей отрасли социальной сферы является Стратегия социально-экономического развития страны вплоть до 2020 года [4]. В рамках курса на обеспечение населения России качественной и доступной медицинской помощью в данном документе декларируется задача «создания четкой и всеобъемлющей системы управления профессиональным развитием медицинского персонала и, прежде всего, врачей медицинских организаций, находящихся на переднем крае борьбы за здоровье граждан Российской Федерации». В русле «Стратегии-2020» основными задачами в сфере кадрового обеспечения здравоохранения являются:

- совершенствование планирования и использования кадровых ресурсов здравоохранения;
- модернизация профессиональной подготовки и дополнительного образования врачей и медперсонала в целом;

- формирование системы управления человеческими ресурсами здравоохранения.

На федеральном и региональном уровнях государственной власти принят ряд норм, относящихся к регулированию кадровых процессов и отношений, а также документов, касающихся этики врачебной деятельности, совершенствования медицинского образования. Особенности профессиональной подготовки медицинских работников и фармацевтических работников раскрыты в соответствующей статье 77 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» (ФЗ № 323-ФЗ от 21.11.2011 г.). Вопросы и направления профессионального развития кадров здравоохранения отражены в Указе Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 г. № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения», Государственной программе Российской Федерации «Развитие здравоохранения» [5]; а также в Комплексе мер по обеспечению системы здравоохранения Российской Федерации медицинскими кадрами до 2018 г. [6]. Этот документ предусматривает: реализацию региональных программ, направленных на повышение квалификации медицинских кадров, поэтапное устранение их дефицита. Для этого требуется совершенствование методики определения потребности в специалистах этой социальной сферы, разработка профессиональных стандартов; развитие системы целевой подготовки специалистов; развитие непрерывного медицинского образования; повышение уровня квалификации профессорско-преподавательского состава вузов; переход к аккредитации специалистов; повышение престижа и привлекательности медицинской профессии; ежегодное проведение конкурсов врачей и специалистов со средним медицинским образованием.

Однако на современном этапе формирования национальной системы здравоохранения рельефно выступает комплекс проблем, связанных с кадровым обеспечением и низкой социально-экономической эффективностью деятельности медицинских организаций, научно-исследовательских институтов и центров этой социальной сферы. Результаты исследования проблем кадровой политики в системе здравоохранения свидетельствуют о неотложной необходимости концептуализации государственной кадровой политики в сфере медицинского обслуживания населения страны, обоснования ее стратегических направлений, углубленного анализа условий и факторов, влияющих на кадровые процессы и отношения как объекты кадровой политики, выработки надежных механизмов ее реализации.

Рассматривая развитие кадровых процессов и отношений в системе здравоохранения в условиях его модернизации следует отметить, что недостаточно изыскать финансовые средства на дополнительное оснащение и капитальный ремонт медицинских организаций. Необходимо обеспечить их квалифицированными врачами и средним медицинским персоналом и научить выполнять свою работу.

Несмотря на то, что врачей в Российской Федерации больше на душу населения, чем, в среднем, в развитых государствах мира, качество медицинской помощи и показатели здоровья населения в нашей стране значительно хуже, что свидетельствует, прежде всего, о низкой эффек-

тивности отечественной системы здравоохранения и недостаточной квалификации медперсонала, слабой мотивации врачей к профессиональному совершенствованию [7].

До сих пор в России наблюдается излишняя концентрация кадров в стационарных учреждениях (более 100 тысяч врачей) и их дефицит в первичном звене (около 49 тысяч врачей). А ведь приоритетом в кадровой политике отечественного здравоохранения является укрепление и развитие кадрового состава его первичного звена. В 2010 году численность участковых терапевтов составила 37833 человек или 6,0% от состава врачей всех специальностей. По отношению к 2009 году произошло уменьшение численности почти на 1000 физических лиц при прежней обеспеченности кадрами (2,7 на 10 тыс. населения). Превышает российский показатель обеспеченность участковыми терапевтами в Центральном, Сибирском, Дальневосточном, Южном ФО (3,0–2,8), соответствует — в Приволжском, не достигает — в Северо-Западном, Северо-Кавказском, Уральском (2,6–2,1).

Численность участковых врачей с 2009 года убывает, в той или иной степени, по всем российским округам и многим ее субъектам. Ниже общероссийского уровня сложилось обеспечение участковыми специалистами в Вологодской (1,8), Курганской, Свердловской (1,5), Воронежской области (1,3), Ставропольском крае (1,9), Республике Ингушетия (1,4), Чувашской (1,2), а также — в Курганской (1,5) и Пензенской области (1,0), где в 2010 году, по отношению к 2009 году, количество участковых врачей уменьшилось на 45,0%. По уровню укомплектованности должностей участковых терапевтов наиболее низкие показатели выявлены в Псковской (81,5%), Курганской (80,6%), Ростовской (80,0%) области, Чеченской Республике (72,9%).

Анализ статистических данных по Северо-Восточному административному округу города Москвы за период с 2009 по 2013 годы подтверждает необходимость особого внимания к вопросам кадрового обеспечения амбулаторного звена в столице. Так, показано, что укомплектованность штатов амбулаторно-поликлинических учреждений округа врачебным персоналом снизилась с 86,4% до 79,9% к 2012 году и несколько возросла к 2013 г. — до 82%, так и не достигнув уровня 2009 года. Укомплектованность же врачами-терапевтами участковыми снизилась с 95,5% до 85,2% с 2009 до 2013 года.

Главная задача работы с кадрами медицинских организаций в условиях модернизации — обеспечить первичное медико-санитарное звено кадрами. Для этого предусмотрены следующие меры:

- внутриотраслевое миграционное перераспределение кадров.
- отмена Интернатуры. За счёт увеличения практической составляющей на последних полутора годах обучения выпускники вузов сразу получают право работать в отрасли по основным базовым специальностям: участковый терапевт, участковый педиатр, поликлинический стоматолог и др., так, как это практиковалось в советской системе здравоохранения.
- развитие трёхсторонних соглашений (студент, ВУЗ, муниципалитет, ЛПУ).

Заметна проблема дисбаланса между разными ме-

дицинскими специальностями. В вузах страны оказались завышенными количественные показатели подготовки гематологов, урологов, гинекологов и, в то же время, ощущим дефицит педиатров, пульмонологов, фактически отсутствуют общие хирурги. Для устранения врачебного дисбаланса проводится внутриотраслевое миграционное перераспределение.

Соотношение врачей и среднего медицинского персонала составляет 1:2,1. Такое соотношение между численностью врачей и среднего медицинского персонала значительно ниже, чем в большинстве развитых стран мира, что ограничивает возможности развития служб долечивания, патронажа, реабилитации. В норме усреднённое соотношение не должно быть ниже один к трём, а для некоторых — уровня патронажа и реабилитации — один к семи, один к восьми. Необходимо увеличить количество среднего медицинского персонала, несмотря на то, что ежегодно выпускается очень большое количество медсестёр, но из них 80% вообще не приходят в отрасль или работают не более чем полгода. Чтобы задержать молодых специалистов в отрасли необходимо повысить статус профессии (планируется к внедрению государственная программа «Сестра милосердия»), продумывать систему социальных и финансовых стимулов [8].

Высшую квалификационную категорию имеют сейчас 34,4% врачей, первую — 21,5%, вторую — 7,3% средних медицинских работников. Число аттестованных выше среди акушеров (66,6%), получили квалификационную категорию 63,5% медсестер по различным специальностям, 59,7% фельдшеров. Среди медицинских сестер наиболее активен в повышении квалификационного уровня сестринский персонал по специальности операционное дело (73,5%), обучившиеся физиотерапии, анестезиологии и реаниматологии (70,8–70,2%).

Одним из направлений работы с кадрами в условиях модернизации здравоохранения является перспективное кадровое планирование, что возможно лишь при условии наличия достоверной информации. Поэтому создаётся кадровый профиль отрасли. Условием успешного управления кадровыми ресурсами в каждом субъекте Российской Федерации является формирование регистра медицинских работников с перманентной актуализацией и верификацией базовых информационных данных, осуществляемой менеджерами медицинских организаций и территориальными органами управления здравоохранением. Ведение регистра позволяет определить кадровый профиль каждого субъекта Российской Федерации, прогнозировать состав и структуру потребности территории в кадровых ресурсах, симметрию и пропорциональность их размещения, изучать эффективность использования кадров в целях планирования подготовки и систематического обучения врачебного и сестринского персонала.

В условиях модернизации здравоохранения получает новое развитие ординатура. Длительность её будет различной в зависимости от специальности: терапевтические специальности, как правило, — два года; хирургические — от 3 до 5 лет, в зависимости от сложности мануальных навыков хирурга. В планах Минздрава России отказ от сложившейся периодичности повышения ква-

лификации врачей один раз в пять лет. На современном этапе развития медицины повышение квалификации раз в пять лет — это профессиональная деградация (особенно если учесть, что более 15% вообще не проходят обучения). Будет внедряться система ежегодного накопления кредитов (баллов) за участие в конференциях/съездах, обучение и тестирование с использованием дистанционных технологий, публикации статей в журналах.

Основные принципы непрерывного профессионального образования врачей включают теперь модульную структуру обучающих программ, индивидуализацию профессионального образования, мотивацию врача в обучении, внедрение кредитной системы оценки непрерывного профессионального развития специалиста, участие профессиональных ассоциаций, внедрение дистанционных технологий. При этом ожидаемые преимущества дистанционных технологий обучения в системе ДПО заключаются в возможности обучения без отрыва от работы, экономии времени и финансовых затрат, использовании индивидуальных технологий, оперативном контакте с зарубежными и российскими специалистами, архивировании полученных знаний, переходе к аккредитации специалистов.

Одной из острых проблем российского здравоохранения является совершенствование подготовки управленческих кадров для всех структур этой социальной сферы. Квалифицированные медицинские кадры и классные врачи, стремящиеся к управленческой деятельности, должны, прежде всего, дополнить свои профессиональные умения и навыки познаниями теории и практики управления, кадровой политики, научиться современным принципам управления качеством и стандартизации, получить многопрофильные профессиональные знания (юридические, экономические, психологические, социологические и др.) и, особенно, навыки управления персоналом.

Непременным условием построения эффективной системы управления кадрами и кадровыми процессами в модернизируемой системе российского здравоохранения является процессный подход к их изучению, мониторинг показателей обеспечения системы трудовыми ресурсами.

В условиях выполнения программы модернизации здравоохранения, напрямую связанной с участием медицинских кадров, актуальное значение приобретает углубленный анализ региональной и субъектной обеспеченности кадровым персоналом, его способности к выполнению поставленных задач.

Проведенные расчеты показателей обеспеченности взрослого населения медицинским персоналом амбулаторной сети Северо-Восточного административного округа за период 2009–2013 годов свидетельствуют об устойчивой тенденции к снижению. Так, уровень обеспеченности взрослого населения врачами по числу занятых врачебных должностей снизился с 27,3 на 10 тыс. населения в 2009 году до 22,0 на 10 тыс. населения в 2013 году, а по числу физических лиц — с 19,4 до 17,2 на 10 тыс. соответственно. Обеспеченность населения средними медицинскими работниками по числу занятых должностей снизилась с 37,2 в 2009 г. до 29,4 в 2013 г.

Кадровая динамика в сфере здравоохранения обусловлена рядом причин, которые вызывают неудовлетворен-

ность, с одной стороны медицинского персонала медицинских организаций своей работой, а с другой, руководителей структур здравоохранения востребованностью кадров и эффективностью их профессиональной деятельности..

Цель кадровой политики в решении названных проблем известна — подготовить нужных работников нужной квалификации, определить их в нужное место и в нужное время, дать нужное задание, при этом сохранив гибкость в реагировании на кризисные ситуации, решая существующие проблемы и предвосхищая будущие события. Шаблонный подход в этом случае работать не будет, поскольку эффективные стратегии в области кадровых ресурсов должны соответствовать уникальным историческим условиям и ситуации каждой страны. В этом ракурсе совершенствование управления кадровыми процессами, как объекта государственной кадровой политики в системе российского здравоохранения, является условием его модернизации и повышения эффективности медицинского обслуживания.

Заключение

В ходе выполнения исследования определено, что основные концептуальные задачи по реализации кадровой политики в здравоохранении состоят в:

- обеспечении развития комплексной системы планирования кадровых ресурсов с учетом структуры потребности отрасли, их рационального размещения и эффективного использования.
- повышении профессионального уровня работников здравоохранения на основе дальнейшего развития системы непрерывного образования, совершенствования системы государственных образовательных стандартов подготовки специалистов.
- подъеме уровня жизни работников здравоохранения, приведении системы оплаты труда в соответствие со сложностью, количеством и качеством оказания медицинской помощи.
- обеспечении правовой и социальной защиты работника отрасли, развитие государственного и социального страхования, повышение эффективности мероприятий по охране труда.
- реформировании работы кадровых служб здравоохранения в соответствии с принципами и требованиями современной теории научного управления человеческими ресурсами.

Анализ количественных и качественных показателей кадрового состава отрасли здравоохранения позволил выявить комплекс проблем, требующих неотложного решения посредством управленческого вмешательства. Основные из них: неэффективное управление отраслью, непринятие новаторских методов управления, неготовность руководителей к использованию современных методов и форм управления социальными процессами; дефицит профессионально подготовленных управленческих кадров здравоохранения; несоответствие профессионального образования медицинских работников квалификационным требованиям; несовершенство нормативной базы реализации программы модернизации российского здравоохранения.

Список литературы:

1. Вялков А. И., Полесский В. А., Мартынчик С. А. Ключевые стратегии ВОЗ по совершенствованию национальных систем здравоохранения // Главврач. 2008; 5:10–25.
2. Гришин В. В. Реформа национальной системы здравоохранения // Здравоохранение. 2008; 4: 139–144.
3. Каприн А. Д. Профессиональное развитие врачей как стратегическое направление кадровой политики // Теория и практика управления. 2012;10 (15): 16–20.
4. Стратегия социально-экономического развития Российской Федерации до 2020 года. – М., 2005.
5. Постановление Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2014 г. № 294-п.
6. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2013 г. № 614-р.
7. Трифонова Н. Ю., Балашов П. Ю., Петросов С. Н., Башмаков О. А. Кадровые процессы в системе здравоохранения Российской Федерации. – М.: Полиграфист, 2013.
8. Чумаков А. С. Модель непрерывного улучшения качества медицинских услуг в условиях обязательного медицинского страхования с позиций их потребителей (концептуальные и методические подходы): Автореферат дисс... д-ра мед. наук. Иваново. 2009.

Информация об авторах:

1. Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, чл.-корр РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии с курсом онкоурологии РУДН
2. Костин Андрей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель генерального директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии, онкологии и радиологии ФПК МР РУДН
3. Пономаренко Борис Тимофеевич – доктор исторических наук, профессор, кафедра государственной службы и кадровой политики РАНХ и ГС при Президенте Российской Федерации
4. Гриднев Олег Владимирович – кандидат медицинских наук, главный врач ГKB №50
5. Самсонов Юрий Владимирович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник РЦИТЭО, МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Каприн А.Д., Костин А.А., Пономаренко Б.Т., Гриднев О.В., Самсонов Ю.В. Совершенствование кадровых процессов как условие модернизации кадровой политики в системе здравоохранения. Исследования и практика в медицине. 2015; 2(2): 92-96. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-92-96

Kaprin A.D., Kostin A.A., Ponomarenko B.T., Gridnev O.V., Samsonov Y.V. Improvement of HR processes as a condition of modernization of personnel policy in the health system. Issled. prakt. Med. 2015; 2(2): 92-96. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-92-96

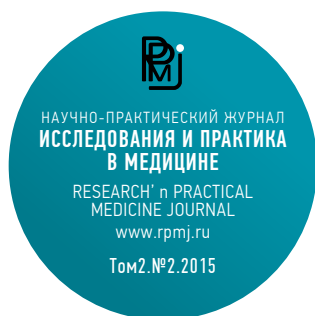
Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

References:

1. Vyalkov A.I., Poleskii V.A., Martynchik S.A. Klyuchevye strategii VOZ po sovershenstvovaniyu natsional'nykh sistem zdravookhraneniya // GlavVrach. 2008; 5:10-25. (Russian)
2. Grishin V.V. Reforma natsional'noi sistemy zdravookhraneniya // Zdravookhranenie. 2008; 4: 139-144. (Russian)
3. Kaprin A.D. Professional'noe razvitie vrachei kak strategicheskoe napravlenie kadrovoi politiki // Teoriya i praktika upravleniya. 2012;10(15): 16-20. (Russian)
4. Strategiya sotsial'no-ekonomicheskogo razvitiya Rossiiskoi Federatsii do 2020 goda. – M., 2005. (Russian)
5. Postanovlenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 15 aprelya 2014 g. № 294-p. (Russian)
6. Rasporyazhenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 15 aprelya 2013 g. № 614-r. (Russian)
7. Trifonova N.Yu., Balashov P.Yu., Petrosov S.N., Bashmakov O.A. Kadrovyte protsessy v sisteme zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. – M.: Poligrafist, 2013. (Russian)
8. Chumakov A.S. Model' nepreryvnogo uluchsheniya kachestva meditsinskikh uslug v usloviyakh obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya s pozitsii ikh potrebitelei (kontseptual'nye i metodicheskie podkhody): Avtoreferat diss...d-ra med. nauk. Ivanovo. 2009. (Russian)

Information about authors:

1. Kaprin Andrey Dmitrievich – PhD, MD, professor, corresponding member of RAS, director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, head of the Department of urology with the course of oncurology, People's Friendship University of Russia
2. Kostin Andrey Alexandrovich – PhD, MD, professor, vice director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, head of the Department of urology, oncology and radiology FAT MW, People's Friendship University of Russia
3. Ponomarenko Boris Timofeevich – doctor of historical Sciences, Professor of the Department of state service and personnel policy, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration
4. Gridnev Oleg Vladimirovich – PhD, chief doctor of City clinical hospital No. 50
5. Samsonov Yuiy Vladimirovich – PhD, leading researcher of RCITEO, P. Hertsen MORI



Ключевые слова:

онкологическая служба города, модернизация, реформирование здравоохранения

Keywords:

city cancer service, modernization, health care reform

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-97-101



Для корреспонденции:

Александр Павлович Гнатюк,
к.м.н., руководитель контрольно-ревизионного
отдела ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 249036, Российская Федерация,
Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4
E-mail: apgnatiuk@hotmail.com
Статья поступила 16.04.2015,
принята к печати 11.06.2015

For correspondence:

Gnatyuk Alexandr Pavlovich –
PhD, head of audit department, NMRR
Address: Ulitsa Korolyeva, d. 4,
Oblinsk, Kaluzskaya Oblast', 249036, Russia
E-mail: apgnatiuk@hotmail.com
The article was received 16.04.2015,
accepted for publication 11.06.2015

МОДЕРНИЗАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ ГОРОДА МОСКВЫ, ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ РЕШЕНИЯ

Гнатюк А.П.

ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4

Резюме:

Занимая второе место в структуре смертности населения, злокачественные новообразования являются одной из важнейших проблем здравоохранения, как в Российской Федерации, так и в городе Москве. Актуальность оказания медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями определяется их социальной значимостью, а также сложностью выявления и лечения, продолжающимся ростом заболеваемости.

На решение этих проблем направлена работа Департамента здравоохранения и онкологической службы города.

MODERNIZATION OF CANCER SERVICES IN MOSCOW, THE MAIN CHALLENGES AND POSSIBLE SOLUTIONS

Gnatyuk A.P.

NMRR
Ulitsa Korolyeva, d. 4, Oblinsk, Kaluzskaya Oblast', 249036, Russia

Abstract:

Malignant neoplasms are taking second place in the structure of mortality and continue to be a major public health problem, both in the Russian Federation and in Moscow. The relevance of medical care to patients with malignant neoplasms is determined by their social significance, as well as the complexity of detection and treatment, the continuing increase in the incidence.

The aim of the Department of health and Oncology service of the city is to solve this problem.

Устойчивый рост заболеваемости злокачественными новообразованиями, имеющий тенденцию к нарастанию является общемировым явлением на протяжении последних десятилетий. В Российской Федерации смертность от злокачественных новообразований на протяжении многих лет занимает второе место после сердечнососудистых заболеваний. В России в 2013 г. впервые выявлено более 535 887 онкобольных, 288 636 больных умерло [1]. За последние 3 года заболеваемость злокачественными новообразованиями в городе Москве выросла до 334,7 случая на 100 тыс. населения, что составило 4,1%, для сравнения, по Российской Федерации рост заболеваемости составил 3,6% [2]. Основную группу впервые заболевших составляют больные в возрасте старше 50 лет (89%), из них в возрасте 50–69 лет — 44,2%, в возрасте старше 70 лет — 44,8% [2].

Показатель смертности от онкологических заболеваний в городе Москве был стабилен в течение последних пяти лет, составив в 2013 году 201,59 на 100 тыс. населения, в РФ 201,13 на 100 тыс. населения [1].

Более 40% впервые регистрируемых в России онкологических больных являются в III–IV стадиях заболевания, что обуславливает высокие показатели одногодичной летальности (26,1% РФ) в Москве (20,6%) [2]. Позднее выявление злокачественных новообразований приводит к значительной инвалидизации среди данной группы больных (22% от общего числа инвалидов). Ежегодно

в России более 185 тыс. больных впервые признаются инвалидами от онкологических заболеваний [3]. Ранняя инвалидизация населения, приводит к существенной финансовой нагрузке на бюджет города путем выплат пособий и реабилитации данной группы населения. Выявление случаев с распространенным злокачественным процессом в поздних стадиях также приводит к существенным затратам здравоохранения города на химиотерапевтическое лечение этой категории больных.

Постановлением Правительства РФ от 15 апреля 2014 года № 294 была утверждена Государственная программа «Развитие здравоохранения», где особое место уделяется обеспечению приоритета профилактики в сфере охраны здоровья и развития первичной медико-санитарной помощи, повышению эффективности оказания специализированной, высокотехнологичной медицинской помощи, в том числе при злокачественных новообразованиях.

Правительством Российской Федерации вместе с Минздравом России определены индикаторы программы «онкология» и их прогнозные значения [4]:

- снизить показатель смертности от злокачественных новообразований с 201,1 на 100 тыс. населения в 2012 г. до 192,6 в 2018 г.;
- увеличить показатель выявления злокачественных новообразований в I–II стадиях с 50,5 до 55,1%;
- снизить годовичную летальность с 26,9 до 22,4%;
- увеличить удельный вес больных, состоящих на учете 5 лет и более с 51,6 до 53,6%.

Задача московского здравоохранения не просто добиться индикативных показателей, сформулированных Правительством Российской Федерации, но быть на уровне лучше их, положительным примером для других регионов страны.

Необходимо отметить ряд проблем в диагностике и лечении онкологических больных в Российской Федерации и в городе Москве, в частности.

Несмотря на то, что имеет место снижение в течение пяти лет (2009–2013 гг) показателя запущенности с 22,9 до 19,7, улучшение показателей активной выявляемости с 15,9 до 21,5 и годовичной летальности с 26,9 до 20,6, что лучше чем прогнозный показатель по РФ 22,4%, тем не менее работа в данном направлении должна быть продолжена [2].

Среди причин запущенности злокачественных новообразований в России можно отметить [3]:

1. несвоевременное обращение к врачу — более 50% больных обращаются через 6 мес. и более после появления первых симптомов, 22% — спустя 1 год;
2. большой интервал от первого обращения до выявления заболевания — в течение 2 нед. диагноз ставится 5,2% больных, от 6 мес. до 1 года — 28,3%, более 1 года — 32,5% [4].

Статья 12 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.11 N 323-ФЗ (далее — Федеральный закон N 323-ФЗ) устанавливает приоритет профилактики в сфере охраны здоровья, в т.ч. путем предупреждения и раннего выявления социально значимых заболеваний.

Одним из не многих эффективных путей улучшение

ситуации с запущенностью злокачественных заболеваний является улучшение работы, направленной на раннее выявление и профилактику онкологических заболеваний и регламентированной в приказах Минздрава России от 03.12.2012 N 1006 н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» и от 06.12.2012 N 1011 н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра», на более активную работу средств массовой информации по пропаганде здорового образа жизни, профилактике онкологических заболеваний, а также Приказа Департамента здравоохранения г. Москвы от 1 марта 2013 г. N 184 «Об организации деятельности отделений (кабинетов) медицинской профилактики государственных учреждений здравоохранения города Москвы, оказывающих первичную медико-санитарную помощь населению».

Уточняющая диагностика, окончательная постановка диагноза и лечение лиц со злокачественными новообразованиями должны являться делом онкологической службы города с учетом многофакторности, многоэтапности лечения с проведением постоянного мониторинга за маршрутизацией больных.

В соответствии с порядком оказания медицинской помощи при онкологических заболеваниях, утвержденным приказом Минздравсоцразвития России от 15.11.2012 N 915 н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология» (далее — приказ N 915 н), а также Приказа Департамента здравоохранения г. Москвы от 27 января 2012 г. N 65 «О дальнейшем совершенствовании оказания онкологической помощи жителям города Москвы», специализированная медицинская помощь может оказываться также в лечебно-профилактических учреждениях всех форм собственности, имеющих лицензию на этот вид деятельности, и у сертифицированных специалистов. В связи с этим возрастает роль и ответственность Департамента здравоохранения города Москвы, Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по городу Москве в качестве контроля за эффективностью и адекватностью диагностики и лечения, преемственности комбинированного и комплексного подходов в оказании специализированной медицинской помощи онкологическим больным [3].

В соответствии со статьей 90 Федерального закона от 21 ноября 2011 года N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Департаментом здравоохранения города Москвы был разработан Приказ от 16 августа 2013 г. N 820 о совершенствовании организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. Таким образом, все случаи врачебных ошибок подлежат разбору, в том числе и на онкологических комиссиях при Департаменте здравоохранения города Москвы. Кроме того, должны строго соблюдаться заявленные лицензионные требования лечебных учреждений вне зависимости от формы собственности.

Обеспеченность онкологических больных высокотехнологичными видами медицинской помощи в городе Москве не превышает 70–75%. Для реализации этой задачи по расширению объемов высокотехнологичной

медицинской помощи Департаментом здравоохранения города Москвы проводятся централизованные закупки дорогостоящих расходных материалов [5]. Однако устранение дефицита обеспеченности высокотехнологичными видами помощи возможно лишь при условии дальнейшего развития соответствующих специализированных подразделений путем создания многопрофильных стационаров и увеличения финансирования закупок материалов и оборудования [5].

Остается актуальной задача модернизации радиологической службы города, в результате которой необходимо произвести замену старого радиотерапевтического оборудования на современные линейные ускорители, аппараты брахитерапии, компьютерные комплексы дозиметрического планирования лучевой терапии, что позволит значительно улучшить результаты лечения злокачественных опухолей, вывести оказание высокотехнологичной специализированной онкологической помощи на новый современный уровень [5].

Необходимо обеспечить взаимодействие Департамента здравоохранения города Москвы с федеральными, ведомственными и негосударственными медицинскими организациями, оказывающими высокотехнологичную помощь в области онкологии в плане информационного обмена между учреждениями, преемственности в лечении онкологических больных.

Несмотря на то, что в Приказе Департамента здравоохранения города Москвы от 27 января 2012 г. N 65 «О дальнейшем совершенствовании оказания онкологической помощи жителям города Москвы», приказе Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 03.12.2009 г. N 944 н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи онкологическим больным» прописан регламент обращения граждан за специализированной онкологической помощью, имеет место несогласованность и разрыв в маршрутизации онкологических больных при оказании высокотехнологичной медицинской помощи в федеральных и ведомственных медицинских центрах, территориально расположенных в городе Москве. Большое количество москвичей, обращаются в федеральные и ведомственные медицинские учреждения самостоятельно, минуя (или частично обращаясь) московскую сеть здравоохранения, без соответствующего направления и обследования, что приводит к дублированию многих диагностических процедур. Несвоевременный обмен информацией между лечебными учреждениями разного подчинения приводит к удлинению периода до постановки окончательного диагноза и начала специализированного лечения, что также негативно сказывается на результатах лечения и выживаемости онкологических больных.

Приказом Минздрава России N 915 н определено внедрение системы медицинской и социальной реабилитации больных со злокачественными новообразованиями, включающей программы, основанные на современных технологиях хирургического, лучевого и лекарственного методов лечения. Кроме того, Федеральным законом N 323-ФЗ паллиативная помощь определена одним из видов медицинской помощи. При этом установлено, что около 2% онкологических больных от всех состоящих на диспансерном учете нуждаются в такой помощи, что также

соответствует рекомендациям Европейской ассоциации паллиативной помощи: на 1 млн. населения необходимо от 80 до 100 паллиативных коек [5]. Приказом Минздрава России утвержден Порядок оказания паллиативной помощи. Приказом Департамента здравоохранения г. Москвы от 28 января 2014 г. N 53 «Об организации медицинской реабилитации взрослого населения в городе Москве» также отражена реабилитация онкологических больных после проведенного им комплексного лечения.

В целом с учетом численности населения города Москвы потребность в паллиативных койках удовлетворена примерно на одну треть (32%). Так в Западном и Восточном административных округах города Москвы хосписы отсутствуют [5].

Решение проблемы недостаточной обеспеченности населения паллиативной медицинской помощью требует строительства новых хосписов и перепрофилирования коек в уже существующих государственных учреждениях здравоохранения города Москвы, в том числе для пациентов с неонкологической патологией. Перспективным направлением является также развитие новых эффективных форм обслуживания, включая обслуживание на дому силами выездных служб при существующих хосписах [5]. В целях развития системы паллиативной медицинской помощи возможно открытие отделений паллиативной помощи на базе вспомогательных стационаров, в том числе для пациентов неонкологического профиля.

Дополнительно, в рамках реализации мероприятий программы «Столичное здравоохранение» предусмотрено капитальное строительство медицинских учреждений стационарного типа (включая хоспис) [5].

С целью оптимизации и улучшения оказания качества диагностических услуг и лечения онкологических больных необходимо провести реструктуризацию службы города для повышения преемственности амбулаторного и стационарного этапов.

В качестве примера положительных реформ, направленных на улучшение диагностической службы города и ранней диагностики злокачественных новообразований в Москве можно привести реорганизацию амбулаторно-поликлинических учреждений путем объединения 220 взрослых и 150 детских городских поликлиник. В результате были созданы 46 амбулаторно-поликлинических объединений для оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению и 40 — для детского населения, из расчета одно объединение на 150–250 тыс. населения. В городе сформирована трехуровневая система оказания первичной медико-санитарной помощи населению. На первом уровне поликлиниками осуществляется организация и проведение мероприятий по профилактике, раннему выявлению заболеваний, в том числе злокачественных новообразований, формированию здорового образа жизни. На втором уровне амбулаторными центрами осуществляется уточняющая диагностика злокачественных заболеваний, требующих применения специальных методов исследования. Третий уровень — это консультативно-диагностические центры стационаров, высокотехнологичная медицинская помощь. При организации амбулаторных центров учитывались сформировавшиеся пути следования пациентов, возможность их

перемещения наземным транспортом на обслуживаемой территории, а также определены контингенты пациентов лечебных учреждений 1, 2 и 3 уровней [6].

После проведенной в городе Москве модернизации диагностические возможности поликлиник позволяют организовать оказание медицинской помощи пациентам с различной патологией амбулаторно. Для них теперь диагностика, в том числе первичное выявление онкологических заболеваний, возможна уже на первом уровне [6].

На втором уровне — в консультативно-диагностическом центре проводятся специализированные исследования, компьютерная и магнитно-резонансные томографии, специализированные эндоскопические исследования, выполняемые с целью диагностики и морфологической верификации злокачественных новообразований.

Создание отделений по специальностям в амбулаторно-поликлинических учреждениях (онкологическое, кардиологическое, неврологическое, пульмонологическое, эндокринологическое и т. д.) позволяет специалистам работать в тесном контакте, использовать диагностические возможности всех подразделений центра, стандартизировать диагностические и лечебные подходы. Данная концентрация ресурсов дает возможность использовать медицинское оборудование с максимальной нагрузкой, независимо от того, в каком филиале центра оно находится. Появляется возможность оказать онкологическим больным качественную консультативную помощь с привлечением узких специалистов для своевременной установки диагноза и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Департаментом здравоохранения города Москвы была разработана программа «Столичное здравоохранение», в которой большое внимание уделяется развитию онкологической службы города.

В рамках программы «Столичное здравоохранение» с целью совершенствования системы оказания онкологической помощи предполагается [5]:

- организация в каждом административном округе города Москвы онкологических диспансеров;
- кабинетов реабилитации женщин, перенесших радикальные операции по поводу рака молочной железы;
- открытие в онкологических диспансерах дневных стационаров для проведения химиотерапии и кабинетов реабилитации онкологических больных;
- проведение противоопухолевой лекарственной терапии для лечения больных злокачественными новообразованиями в амбулаторных условиях в соответствии со стандартами.

Правительством города Москвы планируется реструктуризация онкологического коечного фонда в соответствии с его использованием и структурой заболеваемости, развитие сети учреждений и подразделений паллиативного лечения больных злокачественными новообразованиями; переоснащение радиологических отделений современной радиологической и топометрической аппаратурой, организация Московского научно-практического центра по онкологии и строительства Московского центра протонной лучевой терапии, а также реконструкция корпусов онкологического клинического диспансера № 1 [5].

Реструктуризации городского здравоохранения дол-

жна предполагать создание хорошо оснащенных многопрофильных стационаров. Положительным примером реорганизации является создание многопрофильного стационара на базе городской клинической больницы № 57.

Основой реформирования многопрофильного стационара стало присоединение к ГКБ № 57 двух новых лечебных учреждений — Онкодиспансера № 3 и Городской урологической клинической больницы № 47. В результате были сформированы два самостоятельных подразделения по урологии и онкологии с широким комплексом медицинских услуг от ранней диагностики злокачественных заболеваний до высокотехнологичного лечения и реабилитации. Организация онкологического консультативно-диагностического отделения на базе больницы позволила полноценно обследовать больных на догоспитальном этапе, что привело к сокращению сроков пребывания пациентов в стационаре [7].

Создание мощного онкологического стационара в составе городской клинической онкологической больницы № 57 во многом помогло решению уменьшения ожидания очереди на госпитализацию больных со злокачественными новообразованиями, увеличилось число узкоспециализированных операций.

Клиника была оснащена самым современным оборудованием для проведения лучевой терапии, что позволяет проводить лечение максимально эффективно и с минимумом побочных реакций, безоперационно лечить многие виды опухолей, что особенно важно для пожилых пациентов [7].

Таким образом, на примере Городской клинической больницы № 57 стало возможным оказать больным со злокачественными новообразованиями полный комплекс диагностических услуг, определить и провести наиболее рациональное лечение с использованием современных высокотехнологичных методов, с последующим наблюдением пациентов в филиале больницы — онкодиспансере и все это на базе одного лечебного учреждения.

В заключение необходимо отметить, что реализация программ модернизации онкологической службы должны носить комплексный характер, направленные на раннее выявление, своевременное оказание современной специализированной медицинской помощи с последующей реабилитацией и диспансерным наблюдением онкологических больных. Реструктуризация онкологического коечного фонда должна проводиться строго в соответствии с его использованием и структурой заболеваемости, развитие сети онкологических учреждений и подразделений паллиативного лечения больных злокачественными новообразованиями должны учитывать потребности населения в данных видах помощи. Внедрение и использование современного оборудования, применение новейших технологий и методов лечения, наряду с грамотной маршрутизацией больного от диагностики и лечения до реабилитации, многоуровневое планирование сети онкологических учреждений позволяют достичь показателей, определенных Правительством Российской Федерации в качестве критериев качества и доступности оказания специализированной медицинской помощи онкологическим больным.

Список литературы:

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им П. А. Герцена» Минздрава России; 2015. 250 с.
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им П. А. Герцена» Минздрава России; 2013. 230 с.
3. Каприн А. Д., Старинский В. В., Алексеева Г. С., Балашов П. Ю., Внедрение порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология». Совершенствование структурной и кадровой политики онкологической службы. Вестник Росздравнадзора. 2013; № 5: 9–13.
4. Постановлением Правительства РФ от 15 апреля 2014 года № 294 была утверждена Государственная программа «Развитие здравоохранения», где особое место уделяется профилактике, диагностике и лечению злокачественных новообразований.
5. Государственная программа города Москвы на среднесрочный период (2012–2016 гг.) «Развитие здравоохранения города Москвы (Столичное здравоохранение)», утвержденная Постановлением Правительства Москвы № 461-ПП от 4 октября 2011 г.
6. Сидорова В., ШЕВЧЕНКО Р. Ключевое звено. Московская медицина. 2014; 1: 11–17
7. Назарова И., Колбасова Т. Не надо бояться перемен. Московская медицина. 2014; 1: 17–19

Информация об авторе:

1. Александр Павлович Гнатюк, к.м.н., руководитель контрольно-ревизионного отдела ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Ссылка для цитирования статьи:

Гнатюк А.П. Модернизация онкологической службы города Москвы, основные задачи и возможные пути решения. Исследования и практика в медицине. 2015; 2(2): 97-101. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-97-101

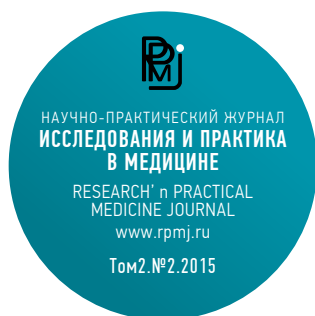
Gnatyuk A.P. Modernization of cancer services in Moscow, the main challenges and possible solutions. Issled. prakt. Med. 2015; 2(2): 97-101. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-97-101

References:

1. Kaprin A. D., Starinskii V. V., Petrova G. V., red. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: FGBU «MNIIOI im P. A. Gertsena» Minzdrava Rossii; 2015. 250 s. (Russian)
2. Kaprin A. D., Starinskii V. V., Petrova G. V., red. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2012 godu. M.: FGBU «MNIIOI im P. A. Gertsena» Minzdrava Rossii; 2013. 230 s. (Russian)
3. Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Alexeyeva G. S., Balashov P.Yu. Introducing procedure for medical care in the area of oncology. Improvement of organizational and staff policy at oncology service. Vestnik Roszdravnadzora. 2013; № 5: 9–13. (Russian)
4. Postanovleniem Pravitel'stva RF ot 15 aprelya 2014 goda № 294 byla utverzhdena Gosudarstvennaya programma «Razvitie zdravookhraneniya», gde osoboe mesto udelyaetsya profilaktike, diagnostike i lecheniyu zlokachestvennykh novoobrazovaniy. (Russian)
5. Gosudarstvennaya programma goroda Moskvy na srednesrochnyi period (2012–2016gg.) «Razvitie zdravookhraneniya goroda Moskvy (Stolichnoe zdravookhranenie)», utverzhdenaya Postanovleniem Pravitel'stva Moskvy № 461-PP ot 4 oktyabrya 2011g. (Russian)
6. Sidorova V., ShEVChENKO R. Klyuchevoe zveno. Moskovskaya meditsina. 2014; 1: 11–17. (Russian)
7. Nazarova I., Kolbasova T. Ne nado boyat'sya peremen. Moskovskaya meditsina. 2014; 1: 17–19. (Russian)

Information about author:

1. Alexandr Pavlovich Gnatyuk – PhD, head of audit department, NMRRС



РЕЗОЛЮЦИЯ ПО ИТОГАМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «КЛИНИЧЕСКИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА УВЕЛИЧЕНИЯ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ», состоявшейся 29 ноября 2014 г. под эгидой Департамента здравоохранения г. Москвы

Байрамов Э.Т.¹, Белоногов А.В.², Брусничкина В.В.³, Булах А.Г.⁴, Бяхов М.Ю.⁵, Гуров С.Н.⁶, Еремеев Г.Г.⁷, Жуков Н.В.⁸, Жукова Л.Г.⁹, Когония Л.М.¹⁰, Копосов П.В.¹¹, Овчинникова Л.К.¹², Радлевич В.В.², Самышина Е.А.¹³, Серяков А.П.¹², Тер-Ованесов М.Д.¹⁴, Шумская И.Э.¹⁵

¹ ГБУЗ (ГП №150) филиал №4 Городской поликлиники №11 ДЗ г. Москвы;

² ГБУ Онкологический диспансер №2 г. Москва ДЗ;

³ ГБУ Онкологический диспансер №5 г. Москва ДЗ;

⁴ ГБУ Городская поликлиника №201 ДЗ г. Москвы, Филиал №1;

⁵ ГБУЗ «ММЦ» ДЗМ г. Москвы;

⁶ ГБУЗ Онкологический клинический диспансер №1 г. Москва ДЗ;

⁷ ГБУ Городская поликлиника №8 ДЗ г. Москва;

⁸ ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;

⁹ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН;

¹⁰ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского;

¹¹ ЗАО «Европейский Медицинский Центр»;

¹² ГУЗ МООД г. Балашиха;

¹³ ГБУ Онкологический диспансер №4 г. Москва ДЗ;

¹⁴ ГБУ Городская клиническая больница №40 ДЗ г. Москва;

¹⁵ ГБУЗ филиал №3 (ГП № 68) Городской поликлиники №117 ДЗ г. Москва

Задачи:

Обсуждение современных возможностей лечения метастатического рака молочной железы (мРМЖ), определение оптимальной терапевтической тактики для подгрупп пациенток с неблагоприятным прогнозом заболевания.

RESOLUTION ON THE RESULTS OF SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE "CLINICAL EVIDENCE OF INCREASING OVERALL SURVIVAL IN THE TREATMENT OF METASTATIC BREAST CANCER", HELD ON 29 NOVEMBER 2014 UNDER THE AUSPICES OF THE DEPARTMENT OF HEALTH OF MOSCOW

Bairamov E.T.¹, Belonogov A.V.², Brusnichkina V.V.³, Bulakh A.V.⁴, Byahov M.Y.⁵, Gurov S.N.⁶, Eremeev G.G.⁷, Zhukov N.V.⁸, Zhukova L.G.⁹, Kogonia L.M.¹⁰, Koposov P.V.¹¹, Ovchinnikova L.K.¹², Radlevich V.V.², Samyshina E.A.¹³, Seryakov A.P.¹², Ter-Ovanesov M.D.¹⁴, Shumskaya I.E.¹⁵

¹ SBME (CP No. 150) branch №4 of the City polyclinic №11, Moscow healthcare Department;

² SBM Oncological clinic №2 Moscow healthcare Department;

³ SBM Oncological clinic №5 Moscow healthcare Department;

⁴ SBM City Polyclinics №201 Moscow Healthcare Department, branch №1;

⁵ SBME «MCMC» Moscow Healthcare Department;

⁶ SBME Oncological clinic №1 Moscow Healthcare Department;

⁷ SBM City Polyclinics №8 Moscow Healthcare Department;

⁸ SBME «Dmitriy Rogachev FRCC CHOI» Moscow Healthcare Department;

⁹ Federal State Scientific Institution «NN Blokhin Russian Cancer Research Center»;

¹⁰ SBME M.F. Vladimirskiu Moscow regional research clinical Institute;

¹¹ CC «European Medical Center»;

¹² SMH MROC, Balashika;

¹³ SBM Oncological clinic №4 Moscow healthcare Department;

¹⁴ SBM State City clinic №40 Moscow healthcare Department;

¹⁵ SBME branch №3 (CP № 68) of City Polyclinics №117 Moscow healthcare Department

Objectives:

Discussion of modern treatment options for metastatic breast cancer (MBC), the determining of the optimal treatment for subgroups of patients with poor prognosis.

В России ежегодно регистрируется более 57 000 новых случаев РМЖ, общее число больных в 2013 г. составило 562 053 [1]. Благодаря научным достижениям, в том числе, использованию инновационных противоопухолевых препаратов, мРМЖ перешел в разряд заболеваний, характеризующихся «хроническим» течением, при котором стало возможным сдерживать прогрессирование болезни на протяжении длительного времени; при этом пациентки сохраняют социальную активность и работоспособность.

Несмотря на достигнутые успехи, серьезной проблемой остается лечение РМЖ с отрицательным HER2 статусом, в том числе — опухолей с «тройным отрицательным» фенотипом, при которых отсутствуют специфические мишени для таргетной и гормональной терапии, чем объясняется крайне агрессивное течение и быстрое прогрессирование заболевания.

По данным «Эпидемиологической программы скрининга HER2-статуса у больных раком молочной железы» в Российской Федерации, в Москве в 2012 г. при анализе 4 210 случаев HER2+ статус выявлен в 696 (16,5%) случаях, в Московской области эти показатели составили 1 871 и 398 (21,2%) соответственно [2]. Таким образом, выбор оптимальной тактики лечения остается жизненно важным вопросом для подавляющего большинства больных РМЖ.

Оценка эффективности препарата эрибулин (Халавен®)

Системная противоопухолевая терапия остается основным методом лечения мРМЖ. При этом единственным надежным критерием, определяющим влияние лечения на увеличение продолжительности жизни, является показатель общей выживаемости (ОВ), который позволяет оценить, сколько больных и как долго остаются живы, благодаря противоопухолевому лечению (в то время как показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) отражает лишь время до нового скачка роста опухоли после исчерпания эффективности той или иной линии лечения, при этом увеличение ВБП на фоне той или иной терапии далеко не всегда приводит к увеличению продолжительности жизни больного).

Значимое увеличение ОВ на фоне терапии эрибулином было продемонстрировано в рамках двух крупных рандомизированных клинических исследований III фазы, 301 и 305 (EMBRACE), сравнивающих эффективность монотерапии эрибулином у больных мРМЖ, ранее получавших антрациклины и таксаны, с терапией капецитабином или терапией по выбору лечащего врача, соответственно [3,4]. При проведении объединенного анализа данных этих двух исследований преимущества эрибулина по показателю ОВ были получены как в общей популяции пациенток, так и в подгруппе пациенток с HER2-отрицательным мРМЖ. При этом максимальное различие в показателях медианы ОВ (почти 5 месяцев) было получено для пациенток с «тройным отрицательным» фенотипом мРМЖ (медиана ОВ в группе эрибулина и в контрольной группе составила 12,9 и 8,2 месяца, соответственно) [5]. Эрибулин вводится в дозе 1,4 мг/м² в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла, внутривенно в течение 2–5 мин, и не оказывает раздражающего или некротизирующего действия в месте инъекции [6].

Удобство и безопасность введения являются преимуществами терапии эрибулином, позволяющими:

- провести процедуру в ограниченные сроки, делает ее комфортной как для пациентки, так и для медицинского персонала;
- использовать препарат в амбулаторном режиме и рационально распределять ресурсы лечебного учреждения.

Лечение эрибулином хорошо переносится, токсичность предсказуема и управляема, механизм двухступенчатого снижения дозы препарата позволяет подобрать оптимальный дозовый режим в различных клинических ситуациях (см. инструкцию по применению препарата) [6].

Эрибулин зарегистрирован в России для лечения пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания; предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адъювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты [6].

В 2014 г. эрибулин включен в ведущие зарубежные и отечественные клинические рекомендации: Ассоциации Онкологов России, Российского Общества клинической онкологии (RUSSCO), Российского общества онкомаммологов (POOM), Американского общества клинической онкологии (ASCO) [7–11].

Принимая во внимание результаты международных клинических исследований, а также накопленный российский опыт применения эрибулина, профиль пациентки, которая может получить наибольшую клиническую пользу от терапии препаратом эрибулин (Халавен®), включает следующие характеристики:

- местнорецидивирующий или метастатический РМЖ с HER2-отрицательным статусом/РМЖ с «тройным отрицательным» фенотипом;
- предшествующая терапия антрациклинами и таксанами (в качестве адъювантной терапии или терапии 1-й линии);
- социально реабилитированная пациентка

Заключение:

Наличие препарата Халавен® в арсенале столичных онкологов-химиотерапевтов значительно расширит возможности лечения больных мРМЖ с неблагоприятным прогнозом, таких как РМЖ с отрицательным HER2 статусом, в том числе РМЖ с «тройным отрицательным» фенотипом. Преимуществами использования препарата являются клинически доказанная эффективность (увеличение продолжительности жизни), удобный способ введения и контролируемый профиль безопасности, позволяющие достичь оптимальных результатов лечения.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания Эйсай не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Список литературы:

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году./Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2014.
2. Франк Г.А., Поддубная И.В., Ягудина Р.И., Борисов Д.А. Результаты «Эпидемиологической программы скрининга HER2-статуса у больных раком молочной железы» в Российской Федерации. Современная онкология. 2013; 03.
3. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D. et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet. 2011; 377: 914–23.
4. Kaufman P.A., Awada A., Twelves C. et al. Phase III, open-label, randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. Journal of Clinical Oncology. 2015; 20.
5. Twelves C., Cortes J., Vandat L. et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. Breast Cancer Res Treat. 2014; 148:553–561.
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен (РУ ЛП-001782 от 24.07.2012 (с изменениями от 25.11.14 г.)).
7. Химиотерапия и таргетная терапия у женщин с распространенным раком молочной железы без экспрессии или с неизвестным статусом рецепторов эпидермального фактора роста человека 2-го типа: практические клинические рекомендации American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2014; 32 (9): 3307–31 (репринт).
8. Cardoso F., Costa A., Norton L. et al. ESO-ESMO Advanced Breast Cancer: ESO-ESMO Consensus Guideline. Ann Oncol. 2014. doi: 10.1093/annonc/mdu385
9. Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению больных раком молочной железы. Ассоциация онкологов России. ИГ РОНЦ, 2014.
10. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Манихас А.Г. и др. Клинические рекомендации РООМ по лечению метастатического рака молочной железы/Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов», 2013.
11. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Общества онкологов-химиотерапевтов. Под ред. Моисеенко В.М. — 2014; 3.

References:

1. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2013 godu./Pod red. Kaprina A.D., Starinskogo V.V., Petrovoi G. V. M.: FGBU «MNIOL im. P. A. Gertsena» Minzdrava Rossii, 2014.
2. Frank G.A., Poddubnaya I.V., Yagudina R.I., Borisov D.A. Rezul'taty «Epidemiologicheskoi programmy skrininga HER2-statusa u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy» v Rossiiskoi Federatsii. Sovremennaya onkologiya. 2013; 03.
3. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D. et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet. 2011; 377: 914–23.
4. Kaufman P.A., Awada A., Twelves C. et al. Phase III, open-label, randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. Journal of Clinical Oncology. 2015; 20.
5. Twelves C., Cortes J., Vandat L. et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. Breast Cancer Res Treat. 2014; 148:553–561.
6. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Khalaven (RU LP-001782 ot 24.07.2012 (s izmeneniyami ot 25.11.14g.)).
7. Khimioterapiya i targetnaya terapiya u zhenshchin s rasprostranennym rakom molochnoi zhelezy bez ekspressii ili s neizvestnym statusom retseptorov epidermal'nogo faktora rosta cheloveka 2-go tipa: prakticheskie klinicheskie rekomendatsii American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2014; 32 (9): 3307–31 (reprint).
8. Cardoso F., Costa A., Norton L. et al. ESO-ESMO Advanced Breast Cancer: ESO-ESMO Consensus Guideline. Ann Oncol. 2014. doi: 10.1093/annonc/mdu385
9. Klinicheskie rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu bol'nykh rakom molochnoi zhelezy. Assotsiatsiya onkologov Rossii. IG RONTs, 2014.
10. Semiglazov V. F., Paltuev R. M., Manikhas A. G. i dr. Klinicheskie rekomendatsii ROOM po lecheniyu metastaticheskogo raka molochnoi zhelezy/Obshcherossiiskaya obshchestvennaya organizatsiya «Rossiiskoe obshchestvo onkomammologov», 2013.
11. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniyu zlokachestvennykh opukholei Obshchestva onkologov-khimioterapevtov. Pod red. Moiseenko V. M. — 2014; 3.



ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ (ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ)

Подробно с правилами для авторов и примерами оформления библиографии можно ознакомиться на сайте журнала «Исследования и практика в медицине» www.rpmj.ru

Статьи, оформленные не в соответствии с данными правилами, не принимаются и не рецензируются.

Статьи направлять по адресу:
125284, Москва,
2-й Боткинский проезд, д.3
Редакция журнала
«Исследования и практика
в медицине»



www.rpmj.ru

Опубликованию в журнале подлежат только статьи, ранее не публиковавшиеся в других изданиях. Не допускается направление в редакцию работ, которые отправлены в другие издания.

Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ к изданию научной литературы.

1. Статьи принимаются редакцией к рассмотрению только с направительным письмом от учреждения, в котором работают авторы, в адрес главного редактора журнала.

2. Статьи следует высылать по электронной почте в формате MS Word с приложением сканированных копий направительного письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (*.pdf). Печатный экземпляр рукописи, подписанной автором (ами), и оригинал направительного письма высылаются по почте в адрес редакции.

3. Оформление первой страницы:

- название статьи;
- инициалы и фамилия автора (авторов);
- наименование учреждения (учреждений), в котором (которых) была выполнена работа с указанием ведомственной принадлежности (Минздрав России, РАН и т. п.); полный адрес учреждения (индекс);
- рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов;
- сведения «Для корреспонденции». Указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывается первым.

4. Название статьи должно быть кратким и информативным.

В заглавии статьи не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, биологически активных добавок к пище, продуктов, средств по уходу, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т. п.

5. На отдельной странице размещается резюме (аннотация) статьи на русском языке объемом до 1500 знаков с пробелами и ключевые слова (не более 8) в порядке значимости. Резюме является независимым от статьи источником информации. Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Резюме является кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должно отражать основное содержание статьи, следовать логике изложения материала и описания результатов в статье с приведением конкретных данных.

- Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: Цель, Материалы и методы, Результаты и Заключение. Все разделы должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.
- Для остальных статей (обзор, клинические наблюдения и др.) — резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

6. Требования к оформлению текста статьи.

Формат листа — А4, шрифтом Times New Roman, кеглем 12, межстрочный интервал — 1,5. Формат документа при отправке в редакцию — *.doc или *.docx.

- Объем статей: не более 15 страниц — для оригинальной, 20 — для обзора литературы, 12 — для лекций, 8 — для клинического наблюдения.

- При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название — МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

7. Литература. Библиографические ссылки в тексте статьи обозначаются цифрами в квадратных скобках. Пристатейный список составляется по порядку упоминания в тексте. В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15. К статье прилагаются 2 списка литературы (References) в виде отдельного файла.

Основной список литературы (Литература).

Все источники оформляются в соответствии с форматом Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

В списке литературы указывается:

- при цитировании статьи в журнале — фамилии и инициалы авторов (если авторов четыре, то указывают всех. Если более четырёх, то указывают первых трёх

авторов и ставят «и др.» в русских статьях или «et al.» — в английских), полное название статьи, сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год, том, номер, страницы (первая и последняя);

- при цитировании книжного издания (книги, монографии, материалов конференций и др.) — фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания.

Второй список литературы (References) является полным аналогом списка литературы с источниками на русском языке, в котором библиография на русском языке должна быть представлена на английском языке, если у источника есть англоязычное название и в транслитерации (BCI), если англоязычного названия нет.

8. К статье прилагается минимальное количество иллюстративного материала в виде таблиц и рисунков (фотографий, рисунков, рентгенограмм, графиков и т. д.). Местоположение иллюстрации указывается автором в тексте статьи путем установки ссылки на таблицу или рисунок. Нумерация иллюстративного материала ведется в порядке упоминания (Пример: рисунок 1, рисунок 2 и т. д., таблица 1, таблица 2 и т. д.).

9. Редакция оставляет за собой право отбора материалов для опубликования, редактирования, сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

10. Присланные рукописи обратно не возвращаются.

11. Плата с аспирантов и соискателей за публикацию статей не взимается.

Извещение	Форма №ПД-4 ООО «КВАЗАР» наименование получателя платежа 7720500514 ИНН получателя платежа в ООО КБ «МИЛБАНК» г. Москва 40702810000000001059 номер счета получателя платежа БИК 044579304 наименование банка получателя платежа 30101810900000000304 Номер кор./сч. банка получателя платежа 30101810900000000304 Исследования и практика в медицине с №3/2015 по № 4/2015 (подписка на журнал) наименование платежа Ф.И.О. плательщика Адрес плательщика Сумма платежа <u>2000</u> руб. <u>00</u> коп. Итого _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ 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

Жавлор

винфлунин

**“Самый высокий уровень доказательности
на настоящий момент”^{1,2}**

▶ Уротелиальный переходно-клеточный рак,
резистентный к режимам на основе платины

ЗАРЕГИСТРИРОВАННОЕ ПОКАЗАНИЕ³

Моноterapia пациентов с распространенным или метастатическим уротелиальным переходно-клеточным раком, резистентным к режимам на основе платины.

1 - Клинические рекомендации ESMO. 2 - Клинические рекомендации EAU. 3 - Инструкция по медицинскому применению препарата Жавлор.

Жавлор концентрат для приготовления раствора для инфузий 25 мг/мл, номер регистрационного удостоверения ЛП-001721 от 02.07.2012. За полной информацией о препарате обращайтесь к инструкции по медицинскому применению.

Обоснованный выбор в пользу увеличения общей выживаемости

ХАЛАВЕН®

БОРЕТСЯ ЗА ЖИЗНЬ



➤ **ХАЛАВЕН®** значительно и достоверно увеличивает медиану общей выживаемости пациентов с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы, ранее получавших антрациклины и таксаны*

*по данным объединенного анализа, в сравнении с препаратами группы сравнения (в том числе: винорельбином, гемцитабином, капецитабином, таксанами, антрациклинами): медиана общей выживаемости в подгруппе Халавена - 15,2 месяца, в подгруппе сравнения - 12,3 месяца, $p = 0,002$

Ссылки: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (РУ ЛП-001782 от 24.07.2012, с изменениями от 25.11.14г.) 2. Twelves C, et al. Breast Cancer Research and Treatment 2014; 148: 553-561

Краткая информация о препарате: Халавен® относится к ингибиторам динамики микротрубочек нетаксанового ряда, принадлежащим к галихондриновой группе противоопухолевых средств. **Показание:** Халавен® (эрибулин) показан пациентам с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии, по поводу распространенного заболевания. Предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адъювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты. **Противопоказания:** гиперчувствительность к эрибулину или какому-либо из вспомогательных веществ. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза - 1,4 мг/м², вводится внутривенно в течение 2-5 мин в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла. **Побочное действие** (частое и очень частое): очень часто: нейтропения, лейкопения, анемия, снижение аппетита, периферическая нейропатия, головная боль, диспноэ, кашель, тошнота, запор, диарея, рвота, алопеция, артралгия, миалгия, боль в спине, боль в конечностях, утомляемость и астения, лихорадка, снижение массы тела; часто ($> 1/100$, $< 1/10$): инфекция мочевыводящих путей, пневмония, кандидоз полости рта, герпес слизистой оболочки полости рта, инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит, ринит, лимфопения, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, гипокалиемия, гипомагниемия, обезвоживание, гипергликемия, гипофосфатемия, бессонница, депрессия, дисгевзия, головокружение, гипестезия, летаргия, нейротоксичность, повышение слезоотделения, конъюнктивит, вертиго, тахикардия, «приливы», орофарингеальная боль, носовое кровотечение, ринорея, боль в животе, стоматит, сухость ротовой полости, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, вздутие живота, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, гипербилирубинемия, сыпь, зуд, поражение ногтей, ночная потливость, сухость кожи, эритема, гипергидроз, боль в костях, мышечный спазм, мышечно-скелетная боль, боль в груди, мышечная слабость, диурия, воспаление слизистых оболочек, периферический отек, боль, озноб, боль в груди, гриппоподобный синдром.

Перед назначением препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания Эйсай не рекомендует применять препарат способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



ООО «Эйсай»
121099, РФ, г. Москва, Новинский бульвар, д. 8,
Бизнес-центр Лотте Плаза
Тел. +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027
e-mail: info_russia@eisai.net, www.eisai.ru



Халавен®
эрибулин
БОРЕТСЯ ЗА ЖИЗНЬ



Компания «М.П.А. медицинские партнеры» - ведущий поставщик медицинского оборудования и изделий медицинского назначения в России. Широкий ассортимент продукции - от расходных материалов до высокотехнологичной медицинской техники ведущих мировых производителей: Coloplast, Aesculap, Johnson & Johnson, Karl Storz, Covidien, Storz Medical, GE и многое другое.

ETHICON

PART OF THE Johnson & Johnson FAMILY OF COMPANIES

Джен Илевен (генератор электрохирургической, ультразвуковой), продукция для эндоскопической хирургии, продукция для открытых оперативных вмешательств, шовный материал.



COVIDIEN

positive results for life

Электрохирургические аппараты с принадлежностями, аппарат ультразвуковой Sonicision, инструменты для эндоскопических вмешательств, инструменты с кассетами для открытой хирургии, шовный материал, изделия медицинские для анестезиологии и вентиляции легких, аппараты для радиочастотной абляции.

Promedon

People + Innovation

Регулируемые слинговые системы для мужчин Argus и Argus T при недержании мочи;

Пенильные и тестикулярные протезы из твёрдого силикона;

Продукция для лечения пролапса тазовых органов и недержания мочи у женщин;

Гель Vantris для лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей.

INTUITIVE

SURGICAL®

Роботизированная хирургическая система da Vinci Si.

ERBE

Электрохирургические аппараты и инструменты к ним, водоструйные диссекторы, аспираторы.

AESCULAP®



Инструменты для открытой и эндоскопической хирургии, моторные системы.

STORZ

KARL STORZ — ENDOSKOP

Оборудование и инструменты для эндоскопических операций.



Одноразовые изделия для малоинвазивной хирургии.

KLS martin

GROUP

Операционные и смотровые лампы, электрохирургические аппараты и инструменты к ним, инструменты для общей хирургии, контейнеры для стерилизации и хранения стерильных изделий.



Беспроводные и портативные системы для проведения уродинамических исследований, урофлоуметры.

www.mpamed.ru info@mpamed.ru

8 (495) 921-30-88



ОТДЕЛЕНИЕ модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии



Отделение модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии ФГБУ "МНИОИ им. П.А. Герцена" Министерства здравоохранения РФ основано 10 января 1990 года. К настоящему моменту отделением написаны десятки публикаций, учтенных в международной системе цитирования PubMed; десятки статей в журналах ВАК, получены 33 патента. На базе отделения защищены 8 докторских, 13 кандидатских диссертаций. Были сделаны 122 доклада на научных форумах.

Отделение модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии проводит исследования, направленные на изучение специфической эффективности и безопасности фармакологических средств, предназначенных как для лечения злокачественных новообразований, так и для поддерживающей терапии больных злокачественными новообразованиями.

Богатейший опыт отделения в разработке новых подходов диагностики, лечения и улучшения качества жизни больных злокачественными новообразованиями позволяет нам проводить широкий спектр исследований.

1. Противоопухолевые средства.

Исследуется широкий спектр противоопухолевых средств синтетического, биотехнологического и природного происхождения, предназначенных для различных способов введения: внутривенного, перорального, интратуморального, внутиполостного, аппликационного в:

- ✓ химиотерапии;
- ✓ таргетной терапии;
- ✓ генной терапии;
- ✓ фотодинамической терапии.

В Программу исследования входит:

- ✓ разработка адекватных моделей *in vitro* (опухолевые клетки человека и животных);
- ✓ разработка адекватных моделей *in vivo* (аллогенные модели - мыши, крысы, кролики с перевивными опухолями);
- ✓ ксеногенные модели - иммунодефицитные животные с перевивными опухолями человека - мыши nude);
- ✓ скрининг субстанций и отбор наиболее эффективных из них;
- ✓ углубленное медико-биологическое изучение перспективной субстанции;
- ✓ разработка лекарственной формы препарата на основе перспективной субстанции;
- ✓ доклиническое изучение фармакодинамики препарата (противоопухолевая эффективность относительно первичного и метастатических очагов, диапазон терапевтических доз, широта терапевтического индекса, спектр противоопухолевого действия);
- ✓ разработка схем применения препарата *in vivo* (аллогенные модели - мыши, крысы, кролики с перевивными опухолями) при его сочетании с традиционными методами противоопухолевого лечения (хирургический, химиотерапия, лучевая терапия, гипертермия и др.);
- ✓ изучение фармакокинетики препарата;
- ✓ доклиническое исследование безопасности препарата:

- ① «острая» токсичность (мыши, крысы, кролики)
- ② «субхроническая» токсичность (крысы, кролики)
- ③ «хроническая» токсичность (крысы, кролики)
- ④ аллергизирующее действие (мыши, морские свинки)
- ⑤ местнораздражающее действие
- ⑥ совместимость с кровью
- ⑦ изучение пирогенных свойств - контроль качества фармакологических веществ и препаратов по пирогенности (кролики).

В отделении проводятся доклинические исследования воспроизведенных препаратов.

2. Детоксицирующие средства.

Для поддерживающей терапии исследуются средства с детоксицирующими свойствами синтетического, биотехнологического и природного происхождения, предназначенные для внутривенного и перорального введения. В Программу исследования входит:

- ✓ отбор адекватной модели для оценки эффективности *ex vivo* и *in vitro*;
- ✓ разработка адекватных моделей *in vivo*: (аллогенные модели - мыши и крысы с токсикозами различного происхождения);
- ✓ скрининг субстанций и отбор наиболее эффективных из них;
- ✓ углубленное медико-биологическое изучение перспективной субстанции;
- ✓ разработка лекарственной формы препарата на основе перспективной субстанции;
- ✓ доклиническое изучение фармакодинамики препарата;
- ✓ изучение фармакокинетики препарата;
- ✓ доклиническое исследование безопасности препарата:

- ① «острая» токсичность (мыши, крысы, кролики)
- ② «субхроническая» токсичность (крысы, кролики)
- ③ «хроническая» токсичность (крысы, кролики)
- ④ канцерогенное действие (мыши, крысы)
- ⑤ аллергизирующее действие (мыши, морские свинки)
- ⑥ местнораздражающее действие
- ⑦ совместимость с кровью
- ⑧ изучение пирогенных свойств - контроль качества фармакологических веществ и препаратов по пирогенности (кролики).

3. Воспроизведенные противоопухолевые и детоксицирующие лекарственные средства.

В отделении проводятся доклинические исследования воспроизведенных препаратов с противоопухолевыми и детоксицирующими свойствами.

Используемые в исследованиях экспериментальные животные:

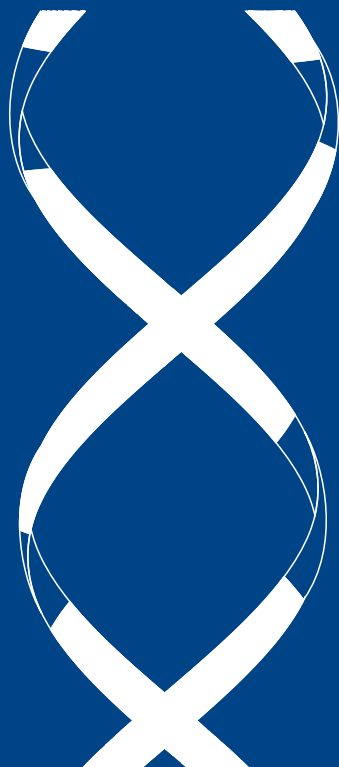
- ✓ Мыши: иммунокомпетентные C57Bl/6j; DBA; CBA; Balb/c; BDF1; F1; SHK; иммунодефицитные nude (nu/nu)
- ✓ Крысы: неинбредные.
- ✓ Морские свинки альбиносы.
- ✓ Кролики породы «Шиншилла».

Виварий: Виварий был открыт в 1962 г. на территории Института им. П.А. Герцена. Последняя реконструкция была произведена в 2011 г. Сегодня это - полностью оснащенный виварий общей площадью 800 м².

Опухолевые модели: клеточные линии и штаммы опухолей человека, мыши, крысы и кролика различного гистогенеза.

Модели токсикозов: индуцированные токсикозы у мышей и крыс лекарственными средствами и облучением.

Все исследования проводятся в соответствии с процедурами надлежащей лабораторной практики профессионалами, обладающими обширным опытом в экспериментальных исследованиях, среди которых 4 доктора биологических наук, 5 кандидатов биологических наук. Руководит отделением Раиса Ивановна Якубовская, доктор биологических наук, профессор, дважды Лауреат премии Правительства РФ, автор более 350 публикаций, автор более 40 патентов.





РУП "БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ"

ФОТОЛОН®

**СОВРЕМЕННЫЙ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР
ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ,
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

ООО "Медфармхим"

119285, г. Москва,
ул. Мосфильмовская, д.4
8-499-726-26-98
fotolon2007@yandex.ru



Антиэметический режим, включающий ЭМЕНД® и ЭМЕНД® В/В предотвратит тошноту и рвоту, вызванную противоопухолевыми препаратами*

ЭМЕНД® и ЭМЕНД® В/В, как первая линия антиэметической терапии рекомендуется международными¹⁻³ и Российскими^{4,5} профессиональными сообществами по онкологии.

ЭМЕНД® В/В, введенный однократно или трехдневный прием капсул препарата ЭМЕНД® одинаково эффективно предотвращают развитие тошноты и рвоты в течение 5 полных дней.⁶⁻⁹

*Эменд® и Эменд® В/В применяются в комбинации с антагонистами 5-НТЗ-рецепторов и кортикостероидами для предупреждения тошноты и рвоты, вызванной высокоэметогенной и умеренноэметогенной химиотерапией.^{10,11}

Ключевая информация по безопасности лекарственного препарата ЭМЕНД® в/в в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛП-002076

Торговое название: ЭМЕНД® в/в
МНН: фосапрепитант.

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий (150 мг).

Противопоказания: гиперчувствительность к фосапрепитанту, апрепитанту, полисорбату-80 или любому другому из компонентов препарата; препарат не следует применять одновременно с пимозидом, терфенадином, астемизолом и цизапридом; тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); беременность; детский возраст.

С осторожностью: ввиду того, что фосапрепитант быстро метаболизируется в апрепитант (является слабым или умеренным ингибитором изофермента CYP3A4), его следует с осторожностью применять у пациентов, одновременно получающих варфарин и лекарственные препараты, метаболизм которых происходит главным образом через CYP3A4.

Побочное действие: ввиду того, что фосапрепитант метаболизируется до апрепитанта, при назначении препарата возможны те же нежелательные явления, что и для апрепитанта. Наиболее часто: при высокоэметогенной химиотерапии — икота (4,6%), слабость/утомляемость (2,9%), повышение АЛТ (2,8%), запор (2,2%), головная боль (2,2%) и анорексия (2,0%); при умеренноэметогенной химиотерапии — повышенная утомляемость (2,5%). Дополнительные, клинически значимые, связанные с применением фосапрепитанта в дозе 150 мг, побочные явления: общие расстройства и нарушения в месте введения. Нечасто: эритема, зуд, боль, тромбозы в месте введения. Со стороны иммунной системы реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции. Были получены сообщения об аллергических реакциях немедленного типа, таких как покраснение, эритема и диспноэ, которые возникали во время инфузии фосапрепитанта, в таких случаях не рекомендовано вводить фосапрепитант повторно.

Ключевая информация по безопасности лекарственного препарата ЭМЕНД® в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛС-000587-050412

Торговое название: ЭМЕНД®

МНН: апрепитант (aprepitant). **Лекарственная форма:** капсулы 80 мг и 125 мг. **Противопоказания:** тяжелая печеночная недостаточность (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью); одновременное применение с пимозидом, терфенадином, астемизолом и цизапридом; повышенная чувствительность к апрепитанту или другим компонентам препарата.

С осторожностью: препарат Эменд® следует применять с осторожностью у пациентов, одновременно получающих варфарин и лекарственные препараты, метаболизм которых происходит главным образом через CYP3A4. Одновременное назначение препарата Эменд® с варфарином может привести к клинически значимому снижению международного нормализованного отношения (МНО). Эффективность гормональных контрацептивов может снизиться в период приема и в течение 28 дней после окончания приема препарата Эменд®. Во время лечения препаратом Эменд® и в течение 1 месяца после приема последней дозы препарата Эменд® следует использовать альтернативные и резервные методы контрацепции.

Побочное действие. Наиболее часто: при высокоэметогенной химиотерапии — икота (4,6%), слабость/утомляемость (2,9%), повышение АЛТ (2,8%), запор (2,2%), головная боль (2,2%) и анорексия (2,0%); при умеренноэметогенной химиотерапии — повышенная утомляемость (2,5%).

1. Basch E et al. J Clin Oncol. 2011;29(31): 4189–4198. 2. NCCN: Antiemesis – V.1.2014 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf от 15.11.2014. 3. Roila F et al. An Oncol 2010; 21 (Suppl. 5): 232–43. 4. Поддубная И. В. и соавт. Современная онкология. Дополнения и обновления 2014: 97–101. 5. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под редакцией: В. М. Моисеенко.-М.: Общество онкологов-химиотерапевтов, 2013.– 384 с. Глава с.302–318. 6. Warr DG et al. Eur J Cancer. 2005;41:1278–1285. 7. Warr DG et al. J Clin Oncol 2005;23:2822–30. 8. Rapoport BL et al. Support Care Cancer 2010;18:423–31. 9. Grunberg SM et al. J Clin Oncol 2011; 29:1495–1501. 10. Инструкция препарата Эменд®. 11. Инструкция препарата Эменд® В/В.



ООО «МСД Фармасьютикалс»
119049, Москва, ул. Павловская, 7, БЦ «Павловский».
Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94
www.msd.ru
ONCO-1126073-0008 03 2015

ЭМЕНД®
(апрепитант, MSD)

ЭМЕНД® В/В
(фосапрепитант, MSD)

Профилактика с самого начала