

ISSN: 2409-2231

ISSN: 2410-1893



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

RESEARCH' n PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 2. №4

2015

Москва / Moscow

№1*

*Первый российский аналог соматостатина

Октреотид • депо



**ВАШ НАДЕЖНЫЙ ПОМОЩНИК В ПРОФИЛАКТИКЕ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПАНКРЕАТИТА**



- при обширных хирургических операциях на брюшной полости
- при торако-абдоминальных вмешательствах

депо-форма обеспечивает терапевтическую концентрацию в течение 4-х недель

ЗАО ФАРМ-СИНТЕЗ
115419 Москва, 2-ой Рощинский проезд, 8
Тел(495) 796-94-33, факс (495) 796-94-34
E-mail: info@pharm-sintez.ru
www.pharm-sintez.ru

 **Ф А Р М
С И Н Т Е З**

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ РАДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

Сегодня журнал «Исследования и практика в медицине» празднует свой первый юбилей — год с момента выхода первого номера. Конечно, по меркам науки и издательского дела мы еще совсем «юны», однако для нас это настоящий праздник. Праздник по многим причинам. Как оказалось, для нашей команды редакторов и авторов нет практически ничего невозможного — с нуля построить редакцию, привлечь интересных российских и зарубежных авторов, выйти на достойный уровень и по качеству материала и по его подаче. Безусловно, нам есть к чему стремиться, и с каждым выпуском мы стараемся привнести что-то новое, особая моя гордость и радость — это молодые авторы, которые делятся с нами своими идеями и открытиями.

Когда мы задумывали этот проект летом 2014 года, нашей задачей было сделать современный, доступный, и в то же время, глубокий научный журнал для неравнодушных коллег, на страницах которого можно было бы свободно делиться своими мыслями. Через год, держа

в руках очередной выпуск, я с большим удовольствием могу сказать, что у нас получилось.

Я благодарен каждому, кто чувствует себя причастным к нашей кропотливой каждодневной работе — редакции журнала, авторам, корректорам, оформителям, рекламодателям. Отдельные теплые слова благодарности хотелось бы выразить членам редакционной коллегии и редакционного совета, выдающимся российским и зарубежным ученым — Глыбочко П. В., Гончарову Н. Г., Скворцовой В. И., Сельцовскому А. П., Абрамову А. Ю., господину Хи Джи, доктору Йоханну Нойхаусу и многим другим, кто одним своим присутствием делает большую честь нашему журналу.

Я очень надеюсь, что тот запал, который двигал нами весь год, не угаснет, что не перестанут появляться новые имена и не иссякнет талант и желание им делиться у уже признанных мэтров медицины. От всей души поздравляю коллег с нашим юбилеем, и желаю новых побед.

A stylized handwritten signature in black ink, appearing to read 'Каприн'.

Искренне Ваш, главный редактор
А.Д. 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.

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.
Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corr. Mem.,
Moscow, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Kostin A.
Dr. Sci. (Med.), 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.,
Dr. Sci. (Med.), Ass Prof, Moscow, Russia
Alekshev B.,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia
Galkin V.,
Dr. Sci. (Med.), Prof, Moscow, Russia
Gridnev O.,
Ph.D., Moscow, Russia
Morgunov L.,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia
Rienmueller R.,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Graz, Austria
Rozhkova N.,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia
Romanko Yu.S.,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia
Vuksanovic A.,
Dr. Sci. (Med.), Prof., N. Beograd, Serbia
Yumatov E.,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Glybochko P., Dr. Sci. (Med.), Prof.,
RAS Corr. Mem., Moscow, Russia
Goncharov N.,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia
He Jie,
MD, PhD, Beijing, China
Neuhaus J.,
Ph.D., Ass. Prof., Leipzig, Germany
Kurashvili Y.,
Dr. Sci. (Med.), Prof, Moscow, Russia
Rodin S.,
Ph.D., Ass Prof, Stockholm, Sweden
Seltsovskiy A.,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia
Skvortsova V.,
Dr. Sci. (Med.), Prof, Moscow, Russia

MANAGING EDITOR

Semchik S.

Designer: Khodosov S.

Translator: Kirpa-Ivanova E.

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 17.12.2015

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
Моргунев 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
Романко Ю.С.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Юматов Е.А.
д.м.н., проф., Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Глыбочко П.В., член-корр. РАН,
д.м.н., профессор, Москва, Россия
Гончаров Н.Г.,
д.м.н., проф., Москва, Россия
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.

Переводчик: Кирпа-Иванова Е.А.

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

Издатель: ООО «Квазар»

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ

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

Отпечатано в типографии
«П-Центр»
129515 Москва,
ул. Академика Королева, 13.
Подписано в печать 17.12.2015

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

Тираж 1000 экз, ежеквартально.
Цена свободная.

Учредители:
Каприн А.Д.
Костин А.А.
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

The usage of «Octreotide-depot» for the prevention of postoperative pancreatitis after extended surgery of malignant tumors of the stomach, esophagus and the cardia

Khomyakov V.M, Ivanov A. V.

..... 10

Our experience of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with advanced gastric cancer

Kaprin A. D., Khomyakov V. M., Sobolev D. D.,

Bolotina L. V., Ryabov A. B., Khoronenko V. E.,

Soboleva M. M., Kramskaya L. V.

..... 17

Combined treatment of locally-advanced bladder cancer

Chernyshev I. V., Samsonov Y. V., Perepechin D. V., Ulbashev A. M.

..... 28

Urology

Fallostsintigraphy in the diagnosis of vasculogenic erectile dysfunction

Kaprin A. D., Kostin A. A., Fomin D. K., Kulchenko N. G., Kruglov D. P., Mangutov F.Sh.

..... 35

Radiation medicine

Calculation studies of spatial distribution of the absorbed dose rate for various seeds

Nerozin N. A., Pyshko A. P., Shapovalov V. V.

..... 41

Pharmacy. Russian products

Study of features of microflora of patients with diseases of the oral mucosa.

Evaluation of the efficacy of products based on bacteriophages «Fagodent»

in the treatment of chronic aphthous stomatitis and lichen planus

Volkov E. A., Polovets M. L., Isadzhanyan K. E.,

Pashkova G. S., Nikitin V. V.,

Popova V. M., Zhilenkov E. L.

..... 50

Medical Practice

Primary multiple malignant tumors most common localizations cancer — cancer study clinics

Goncharenko G. V.

..... 59

Clinical psychology

Coping strategies in patients with prostate cancer

Gardanova J. R., Abdullin I. I., Chernov D. N., Chernov A. V., Kekteeva Y. I.

..... 66

Clinical Case Reports

The possibility of application of alloplastics of anterior abdominal wall in cancer patients: clinical observations

Sidorov D. V., Lozhkin M. V., Petrov L. O., Grishin N. A., Troitskiy A. A., Moskvicheva L. I.

..... 70

Accessory breast. Clinical case

Saribekyan E. K., Efanov V. V., Shirokikh I. M., Yagubova E. A.

..... 77

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оригинальные статьи

Онкология

Применение «Октреотида-депо» для профилактики послеоперационного панкреатита после расширенных операций по поводу злокачественных опухолей желудка, пищевода и кардии
Хомяков В. М., Иванов А. В.

..... 10

Опыт комбинированного лечения больных местно-распространенным и диссеминированным раком желудка с использованием методики гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии

Каприн А. Д., Хомяков В. М., Соболев Д. Д., Болотина Л. В., Рябов А. Б., Хороненко В. Э., Соболева М. М., Крамская Л. В.

..... 17

Комбинированное лечение местно-распространенного рака мочевого пузыря
Чернышев И. В., Самсонов Ю. В., Перепечин Д. В., Ульяшев А. М.

..... 28

Урология

Фаллосцинтиграфия в диагностике васкулогенной эректильной дисфункции
Каприн А. Д., Костин А. А., Фомин Д. К., Кульченко Н. Г., Круглов Д. П., Мангутов Ф. Ш.

..... 35

Радиационная медицина

Расчетные исследования пространственного распределения мощности поглощенной дозы в опухоли и окружающие ее ткани для различных микроисточников
Нерозин Н. А., Пышко А. П., Шаповалов В. В.

..... 41

Фармация. Российские разработки

Изучение особенностей микрофлоры пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта. Оценка эффективности применения средства на основе бактериофагов «Фагодент» в комплексном лечении хронического афтозного стоматита и красного плоского лишая

Волков Е. А., Половец М. Л., Исаджанян К. Е., Пашкова Г. С., Никитин В. В., Попова В. М., Жиленков Е. Л.

..... 50

Медицинская практика

Первично-множественные злокачественные опухоли наиболее распространенных локализаций — статистика онкологического кабинета поликлиники
Гончаренко Г. В.

..... 59

Клиническая психология

Копинг-стратегии у больных раком простаты

Гарданова Ж. Р., Абдуллин И. И., Чернов Д. Н., Чернов А. В., Кектеева Ю. И.

..... 66

Клинические наблюдения

Возможности применения аллопластики передней брюшной стенки у онкологических больных: клинические наблюдения

Сидоров Д. В., Ложкин М. В., Петров Л. О., Гришин Н. А., Троицкий А. А., Москвичева Л. И.

..... 70

Добавочные молочные железы. Случай из клинической практики

Сарибекян Э. К., Ефанов В. В., Широких И. М., Ягубова Э. А.

..... 77

CONTENTS

Reviews, lectures

Contrast enhanced spectral mammography (CESM) (Review) Rozhkova N. I., Burdina I. I., Zapirova S. B., Mazo M. L., Prokopenko S. P., Yakobs O. E.	82
Diagnostics of bone metabolism disorders in oncological diseases Apolikhin O. I., Alekseev B. Y., Sivkov A. V., Keshishev N. G., Trudov A. A., Rabinovich E. Z., Kachmazov A. A.	88
The use of photodynamic therapy in the domestic oncology. (Review of the literature) Kuznetsov V. V.	98
Cardiovascular complications caused by chemotherapy and targeted agents Bolotina L. V., Ovchinnikov A. G.	106
Diseases of the genitourinary system in HIV infection — a new problem of modern urology Yarovoy S. K.	115
The use of mud «Tinakskaya» in medicine (literature review) Tsurigova Z. A., Chernikina O. G., Elderova K. S., Stepanyan L. V., Sinchikhin S. P.	123
Results of clinical trials of medical treatment of renal cell carcinoma in 2014–2015 Popov A. M., Karyakin O. B., Kaprin A. D.	128
Successful registration of domestic bioanalogue of bevacizumab — new opportunities for effective treatment of patients with non-squamous cell non-small cell lung cancer Orlov S. V., Fogt S. N., Shustova M. S.	132
Methods of psychosocial rehabilitation in psychiatric institutions of the Oryol region at the modern stage of organization of psychiatric care Gardanova G. R., Nekrasov M. A., Khritinin D. F., Chernov D. N.	137

Health Organization

ОГЛАВЛЕНИЕ

Обзоры, лекции

Контрастная двуэнергетическая спектральная маммография (обзор) Рожкова Н. И., Бурдина И. И., Запирова С. Б., Мазо М. Л., Прокопенко С. П., Якобс О. Э.	82
---	----

Диагностика нарушений костного метаболизма при онкологических заболеваниях Аполихин О. И., Алексеев Б. Я., Сивков А. В., Кешишев Н. Г., Трудов А. А., Рабинович Э. З., Качмазов А. А.	88
---	----

Использование фотодинамической терапии в отечественной онкологии (обзор литературы) Кузнецов В. В.	98
---	----

Проблемы сердечно-сосудистых осложнений, индуцированных химиотерапией и таргетными препаратами Болотина Л. В., Овчинников А. Г.	106
--	-----

Заболевания органов мочеполовой системы на фоне ВИЧ-инфекции — новая проблема современной урологии Яровой С. К.	115
--	-----

Использование грязи «Тинакская» в медицине (обзор литературы) Цуригова З. А., Черникина О. Г., Эльдерова К. С., Степанян Л. В., Синчихин С. П.	123
---	-----

Результаты клинических исследований лекарственного лечения почечно-клеточного рака в 2014–2015 гг. Попов А. М., Карякин О. Б., Каприн А. Д.	128
--	-----

Успешная регистрация отечественного биоаналога бевацизумаба — новые возможности эффективной терапии больных неплоскоклеточным немелкоклеточным раком лёгкого Орлов С. В., Фогт С. Н., Шустова М. С.	132
--	-----

Организация здравоохранения

Методы психосоциальной реабилитации в психиатрических учреждениях Орловской области на современном этапе организации психиатрической помощи Гарданова Ж. Р., Некрасов М. А., Хритинин Д. Ф., Чернов Д. Н.	137
--	-----



Ключевые слова:

рак желудка, гастрэктомия, послеоперационный панкреатит, аналоги соматостатина, «Октреотида-депо»

Keywords:

gastric cancer, gastrectomy, postoperative pancreatitis, somatostatin analogs, «Octreotide-depot»

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-10-16



Для корреспонденции:

Хомяков Владимир Михайлович – к.м.н., руководитель торакоабдоминального отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3
E-mail: vladimirkhom@mail.ru
Статья поступила 10.10.2015, принята к печати 20.11.2015

For correspondence:

Khomyakov Vladimir Mikhailovich – PhD, head of thoracoabdominal department, thoracoabdominal division 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: 2nd Botkinskiy proezd 3, Moscow, 125284, Russia
E-mail: vladimirkhom@mail.ru
The article was received 10.10.2015, accepted for publication 20.11.2015

ПРИМЕНЕНИЕ «ОКТРЕОТИДА-ДЕПО» ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПАНКРЕАТИТА ПОСЛЕ РАСШИРЕННЫХ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДКА, ПИЩЕВОДА И КАРДИИ

Хомяков В.М., Иванов А.В.

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Россия)
125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Резюме

Хирургическое лечение больных раком желудка с расширенной лимфаденэктомией нередко приводит к первичному (интраоперационная травма) и вторичному (воспалительные процессы в послеоперационном периоде) повреждению паренхимы поджелудочной железы. Частота развития панкреатитов в послеоперационном периоде, по данным различных авторов, достигает 20% и более. Среди медикаментозных методов профилактики особое место занимают синтетические аналоги соматостатина. Ранее проведенные исследования показали достоверное снижение частоты осложнений, в том числе формирования панкреатических фистул после операций на поджелудочной железе при использовании аналогов соматостатина. Использование пролонгированных аналогов ССТ для профилактики послеоперационного панкреатита остается предметом исследований. В статье представлен обзор существующей литературы и собственный опыт профилактического использования «Октреотида-депо» у больных со злокачественными опухолями желудка, пищевода и кардии.

THE USAGE OF «OCTREOTIDE-DEPOT» FOR THE PREVENTION OF POSTOPERATIVE PANCREATITIS AFTER EXTENDED SURGERY OF MALIGNANT TUMORS OF THE STOMACH, ESOPHAGUS AND THE CARDIA

Khomyakov V.M., Ivanov A.V.

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
2nd Botkinskiy proezd 3, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Surgical treatment of patients with gastric cancer with extended lymph node dissection often leads to the primary (intra-operative injury) and secondary (inflammatory processes in the postoperative period) damage to the parenchyma of the pancreas. The incidence of pancreatitis in the postoperative period, according to various authors, reaches 20% or more. Synthetic analogues of somatostatin occupy the special place among the pharmacological methods of prophylaxis. Earlier studies have shown a significantly lower rate of complications, including the formation of pancreatic fistula after operations on the pancreas when using somatostatin analogues. Usage of prolonged SST analogues for the prevention of postoperative pancreatitis remains a matter of research. The article presents a review of existing literature and own experience with prophylactic use of «Octreotide depot» in patients with malignant tumors of the stomach, esophagus and the cardia.

Рак желудка занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости и 2-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний. Ежегодно в мире диагностируют около 950 тыс. новых случаев РЖ, более 700 тыс. больных умирает от этого заболевания. В РФ ежегодно диагностиру-

ют около 37 тыс. новых случаев РЖ. Мужчины заболевают в 2 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст старше 60 лет [1].

Основным методом лечения больных локализованными и местнораспространенными формами рака желудка является хирургическое вмешательство, дополняемое адьювантной или неоадьювантной терапией согласно принятым критериям (выход на серозную оболочку и/или метастазы в регионарные лимфатические узлы). Одним из вариантов адьювантного воздействия является гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия, которая позволяет улучшить результаты лечения больных раком желудка с высоким риском диссеминации или ограниченной диссеминацией по брюшине (единичные диссеминаты или свободные опухолевые клетки в смывах из брюшной полости) [2].

Проблема послеоперационного панкреатита в хирургии рака желудка

Стандартные объемы хирургического вмешательства при раке желудка включают в себя гастрэктомию, субтотальную дистальную или проксимальную резекции желудка. При распространении опухоли на пищевод операцию выполняют с использованием комбинированных торако-абдоминальных доступов. Обязательным компонентом всех операций при раке желудка является лимфодиссекция в объеме D2, включающая в себя удаление перигастральных лимфоузлов с большим и малым сальниками, а также клетчатки и лимфатических узлов по ходу ветвей чревного ствола и элементов гепатодуоденальной связи. Этап лимфодиссекции сопряжен с необходимостью разделения тканей и электрокоагуляции в парапанкреатической зоне при выполнении лимфаденэктомии вдоль верхнего края поджелудочной железы и в воротах селезенки (группы № 10 и № 11), что неизбежно приводит к первичному (во время операции) и вторичному (воспалительные процессы в послеоперационном периоде) повреждению паренхимы поджелудочной железы. Еще одним фактором развития панкреатических осложнений является непосредственное вмешательство на ткани поджелудочной железы при ее вовлечении в опухолевый процесс (непосредственное прорастание опухоли желудка, врастание метастатических лимфатических узлов, пенетрация опухолевой язвы). Выполняемые в этом случае комбинированные вмешательства (краевая резекция, дистальная резекция поджелудочной железы, гемипанкреатэктомия) сами по себе сопровождаются высокой вероятностью развития таких осложнений как панкреатическая фистула и внутрибрюшной абсцесс.

Частота развития панкреатитов в раннем и позднем послеоперационном периоде, по данным различных авторов достигает 20% и более. Основными факторами патогенеза послеоперационного панкреатита являются непосредственная травма паренхимы в ходе операции и вторичное нарушение микроциркуляции вследствие развития перифокального воспаления. Оба эти механизма приводят к развитию ишемии с некрозом ткани поджелудочной железы, сопровождающимся воспалением и отеком, приводящими, в итоге, к внутрипротоковой

гипертензии и стазу. Исходом данного процесса является внутрипротоковая активация ферментов, которая, на макроскопическом уровне, проявляется как острый деструктивный панкреатит. Развитию панкреатита способствует дуоденостаз, развивающийся на фоне послеоперационного пареза желудочно-кишечного тракта.

Тяжесть клинических проявлений послеоперационного панкреатита может варьировать от транзиторного повышения альфа-амилазы до очагового панкреонекроза, перитонита, формирования наружных и внутренних панкреатических свищей. Особенно опасным бывает развитие панкреатических фистул и абсцессов вблизи пищевода-кишечного анастомоза, что может приводить к его вторичной несостоятельности. Наконец, встречаются особо тяжелые формы послеоперационного панкреатита, протекающие в виде выраженной системной воспалительной реакции с нарушениями гемодинамики, развитием респираторного дистресс-синдрома взрослых, которые, как правило, приводят к летальному исходу.

Учитывая относительно высокую частоту развития послеоперационного панкреатита после радикальных операций по поводу рака желудка, а также потенциальную тяжесть этого осложнения и сопряженный с ним риск для здоровья и жизни пациента, его профилактика является важнейшей задачей периоперационного периода. Среди мер профилактики ведущее место занимает бережная техника выполнения операции, заключающаяся в минимальном контакте с тканью поджелудочной железы, избегание механической травмы, надсечения паренхимы, электротермического и ультразвукового (гармонические ножницы) воздействия.

Среди медикаментозных методов профилактики особое место занимают синтетические аналоги соматостатина.

Соматостатин (ССТ) является пептидом, состоящим из 14 аминокислот. Впервые он был открыт при попытке выделить релизинг-фактор для гормона роста из гипоталамуса овец. В организме человека соматостатин является крайне важным нейротрансммитером, а также выполняет функцию ауто-, пара- и эндокринного регулятора, оказывая влияние на множество физиологических функций, таких как: перистальтическая активность, всасывание питательных веществ в кишечнике, секреторная активность желез и различные функции иммунной системы. Толчком к исследованию соматостатина и его аналогов стало открытие дозозависимого эффекта в отношении экзокринной секреции поджелудочной железы [4]. Первое клиническое исследование ССТ в качестве препарата для лечения острого панкреатита (ОП) было начато в 1980 г. [5]. В нем принимали участие 14 пациентов с ОП, которым проводилась постоянная внутривенная инфузия ССТ и была впервые показана клиническая эффективность данного подхода.

С точки зрения патофизиологии основным событием первого этапа развития ОП является преждевременная активация трипсина в ацинарных клетках поджелудочной железы. Существует множество гипотез касательно пусковых факторов этого процесса: повышение внутрипротокового давления, нарушения регуляторного механизма, опосредованного ионами кальция, активация

трипсина лизосомальной каталазой катепсин-В, снижение активности внутриклеточных супрессоров трипсина и активация ядерных факторов транскрипции, таких как фактор каппа В [6–9]. После активации трипсин запускает множество каскадов, приводящих к высвобождению пищеварительных ферментов. Таким образом, основной терапевтической точкой приложения является снижение интенсивности экзокринной секреции поджелудочной железы и предотвращение аутолиза ее паренхимы. Изучение эффективности ССТ в условиях контролируемого эксперимента усложняется тем, что препараты, применяемые для моделирования ОП, стимулируют секрецию до развития воспаления и активации трипсина, что обуславливает выраженный эффект от применения соматостатина и его аналогов [10–12]. В реальных условиях развитие острого панкреатита сопровождается активацией трипсина в вакуолях ацинарных клеток катенином-В. При этом ССТ не влияет на активность трипсина и неактивных форм пищеварительных ферментов, поэтому его эффективность в большей мере будет обусловлена числом жизнеспособных секреторных клеток и степенью их активности. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что ОП средней степени выраженности сопровождается массивным апоптозом и некрозом ацинарных клеток [13]. Так в экспериментах на животных уже через 5 часов после наложения лигатуры на панкреатический проток были выявлены признаки аутолиза и дегенерации зимогенных гранул. В течение 48 часов их содержание в цитоплазме ацинарных клеток достигало минимума [14]. Более того в ряде исследований была представлена статистически значимая положительная корреляция между степенью выраженности секреторного дефицита и тяжестью острого панкреатита [4, 15]. Представленные данные позволяют предположить наличие взаимосвязи между сроками начала лечения ССТ и его потенциальной эффективностью. В случае развития классических форм ОП, сроки начала лечения во многом зависят от длительности промежутка с момента появления первых симптомов до обращения пациента в лечебно-профилактическое учреждение. Пациенты, у которых предполагается хирургическое лечение по поводу рака верхних отделов ЖКТ с расширенной лимфаденэктомией Д2, находятся в группе риска по развитию панкреатогенных осложнений. Заблаговременное применение ССТ и его аналогов у данной группы больных позволяет добиться максимального терапевтического эффекта.

Ключевым медиатором второго этапа развития ОП является ядерный фактор транскрипции каппа-В (ЯФ-кВ) [16–23]. Он стимулирует продукцию целого ряда провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей α (ФНО- α), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), ответственных за клеточный апоптоз и воспалительную реакцию в паренхиме ПЖ [24]. При этом, существует прямая связь между концентрацией ЯФ-кВ, продукцией цитокинов и выраженностью тканевых повреждений, что подтверждает ключевую роль фактора в реализации второго этапа развития ОП. Третьим этапом развития ОП является экстраорганный воспалительный процесс, в том числе системная воспалительная реакция (СВР) и респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ)

[17, 19, 23]. ССТ и его аналоги при внутривенном введении приводят к снижению уровня цитокинов, что является ключевым фактором в подавлении местной и системной воспалительных реакций [25]. Достигается данный эффект как непосредственным подавлением активности тучных клеток в слизистой ЖКТ, так и блокировкой рецепторов ЯФ-кВ [26, 27]. Помимо этого ССТ и его аналоги могут напрямую снижать уровень цитокинов, взаимодействуя со специфическими рецепторами на мембранах иммунных и эпителиальных клеток [28–30].

По мнению многих авторов, синтетические аналоги соматостатина являются эффективным способом профилактики панкреатогенных осложнений в раннем послеоперационном периоде. В исследовании С.Г. Афанасьева и соавторов было показано значимое различие в динамике биохимических маркеров острого панкреатита в ранние сроки послеоперационного периода. Более того, в исследуемой группе случаев развития ОПП зарегистрировано не было, в то время как в группе контроля их частота составила 13% [31]. В исследовании на большей выборке было получено статистически значимое снижение частоты встречаемости ОПП в сравнении с контрольной группой (10,2 и 35% соответственно). На основании результатов данного исследования авторами был сделан вывод о том, что аналоги ССТ позволяют предотвратить развитие послеоперационного панкреатита в 79,8% случаев [32]. Схожие результаты были получены в другом аналогичном исследовании — эффективность составила 89,8% [33]. По данным Ridolfini и соавт. применение ССТ и его аналогов в послеоперационном периоде приводит к статистически значимому снижению числа панкреатических свищей с 33% до 12%, по сравнению с контрольной группой [2].

В исследовании А.Ф. Черноусова и соавторов было показано статистически значимое снижение частоты встречаемости ОПП в группе, где больные получали пролонгированные препараты соматостатина, в сравнении с препаратами короткого действия и контролем (3,06%, 16,8% и 22,4% соответственно) [34].

В случае вмешательств на поджелудочной железе ССТ и его аналоги при профилактическом применении дают статистически значимое снижение числа панкреатогенных осложнений в целом и свищей в частности. Так, по данным многоцентрового рандомизированного исследования с плацебо контролем, включающего 246 наблюдений (Buchler и соавт.), была показана эффективность синтетических аналогов ССТ в отношении общего числа осложнений (32% против 55,4% в группе контроля) [35]. После стратификации пациентов на группы с различным уровнем риска были получены существенные различия: в группе высокого риска осложнения развились у 38% больных, в сравнении с 65% в контрольной, в группе малого риска аналогичные показатели составили 25 и 42%, соответственно; таким образом, статистически значимые различия были зафиксированы только в группе высокого риска. В 1995 г. было проведено исследование с аналогичным дизайном, но при участии пациентов с доброкачественной патологией ПЖ. В результате было получено статистически значимое снижение числа осложнений в исследуемой группе при сравнении с контролем (13,4 против 29,6% соответственно) [36].

Еще одно мультицентровое рандомизированное исследование было проведено в Италии (Pederzoli, и соавт.) и включало 252 пациентов с различной патологией поджелудочной железы. Полученные результаты также подтвердили эффективность аналогов соматостатина, общее число осложнений оказалось значимо ниже в исследуемой группе (15,6 против 29,2% в контрольной группе). Частота развития панкреатических свищей снизилась до 9% против 18,5% в контрольной группе [37]. Аналогичные результаты были получены в исследовании Montorsi и соавт. [38]. Общее число осложнений составило 21,6 против 36,4% в контрольной группе с частотой развития панкреатических свищей 9 и 19,6% соответственно. Поскольку комбинированные операции при раке желудка нередко сопровождаются резекцией поджелудочной железы, результаты вышеописанных исследований могут быть в полной мере экстраполированы на данную группу больных, что свидетельствует о необходимости профилактического применения аналогов соматостатина у больных раком желудка с вовлечением поджелудочной железы.

Собственные результаты

В проспективном исследовании была изучена эффективность «Октреотид-депо» в дозе 20 мг в отношении профилактики панкреатогенных осложнений у больных, подвергшихся хирургическому вмешательству на пищеводе и желудке с расширенной лимфаденэктомией D2.

«Октреотид-депо» является синтетическим аналогом соматостатина пролонгированного действия. После подкожного введения препарат сохраняет свою активность в течение 28 дней, с пиками концентрации с 7-е по 24-е сутки.

В исследование вошли 20 пациентов, которым выполнено оперативное вмешательство на желудке и пищеводе с расширенной лимфодиссекцией в объеме D2. Профилактику послеоперационного панкреатита выполняли с помощью пролонгированного аналога соматостатина — «Октреотид-депо» в дозировке 20 мг. Препарат вводили за 7 суток до предполагаемого оперативного вмешательства. Общая продолжительность наблюдения за пациентами составляла 17 суток с момента введения «Октреотида-депо» и 10 суток после оперативного вмешательства.

Средний возраст пациентов составил $56,6 \pm 4,1$ года (варьировал от 49 до 68 лет). Женщин было 7, мужчин — 13. Структура исследуемой группы по заболеванию была следующей: рак антрального отдела желудка — 4, рак тела желудка — 8 (в том числе в одном случае с врастанием в поперечную ободочную кишку и головку поджелудочной железы), рак верхней трети и кардиального отдела желудка — 3, рак грудного отдела пищевода — 5.

Всем 20 пациентам были выполнены радикальные хирургические вмешательства с расширенной лимфодиссекцией в объеме D2. У 1 пациента оперативное вмешательство носило расширенно-комбинированный характер, ему была выполнена гастрэктомия с резекцией поперечной ободочной кишки и плоскостной резекцией головки поджелудочной железы. Еще у одного гастрэктомия была дополнена сеансом внутрибрюшной

гипертермической химиотерапии. Клинически значимые сопутствующие заболевания были диагностированы практически у 2/3 больных.

Средняя длительность пребывания пациентов в стационаре составила 17 ± 7 к/д. Средняя продолжительность оперативного вмешательства составила 324 ± 31 мин. Время пребывания пациентов в стационаре после операции в среднем составило 12 ± 4 к/д.

На фоне профилактического введения «Октреотида-депо» развернутых клинических проявлений острого отечного или деструктивного панкреатита в группе наблюдения отмечено не было.

Лабораторных и клинических (в том числе по результатам инструментальных исследований) проявления острого послеоперационного панкреатита в группе не наблюдалось. У одной больной, перенесшей плоскостную резекцию поджелудочной железы, были отмечены УЗИ признаки отека и инфильтрации головки в зоне резекции, разрешившиеся самостоятельно к третьим суткам послеоперационного периода, и не сопровождавшиеся клиническими и лабораторными признаками развития панкреатита.

Летальных исходов, причиной которых стал деструктивный панкреатит, с развитием ферментативного перитонита в исследуемой группе не отмечено.

У одной больной был зарегистрирован случай некроза II и III сегментов печени на фоне тромбоза дополнительной артерии левой доли печени, в итоге приведший к развитию абсцедирующего холангита с деструкцией желчного пузыря и формированием желчного свища. После повторного дренирования под УЗИ контролем и проведения консервативной терапии состояние больной нормализовалось, после чего она была выписана с дренажем. Закрытие фистулы произошло на 44-й день послеоперационного периода. Несмотря на наличие тяжелой патологии гепатобилиарной системы, поджелудочная железа за все время наблюдения оставалась интактна, о чем свидетельствует клиническая картина, и данные лабораторных и инструментальных методов исследования.

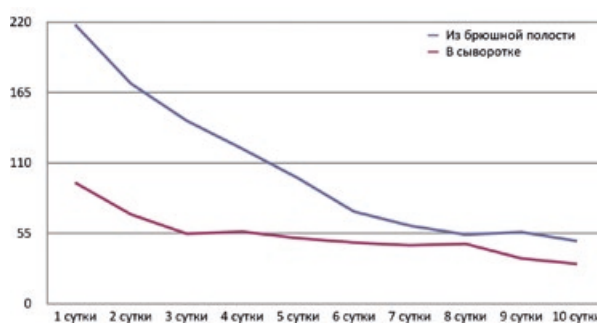


Рисунок 1. Динамика концентрации амилазы в сыроворотке и дренажном отделяемом.

Figure 1. The dynamics of the concentration of amylase in serum and drainage discharge.

Количество отделяемого по дренажам из брюшной полости в первые двое суток составило в среднем 226 ± 185 мл/сут. Время дренирования брюшной полости обычно не превышало 3 суток. Грубых моторно-эвакуаторных нарушений со стороны культи желудка зарегистрировано не было. Показатели числа лейкоцитов крови в послеоперационном периоде коррелировали с фазами раннего воспалительного процесса и, по-видимому, не зависели от введения «Октреотида-депо».

Средний показатель панкреатической амилазы в отделяемом из брюшной полости в первые сутки составили 218 ± 43 ед/л, ко вторым суткам снижался до 172 ± 54 ед/л, и в последующем достиг нормальных значений на 3–5-е сутки. Аналогичная тенденция выявлена и при исследовании сывороточной амилазы: $94,6 \pm 44,3$ ед/л — в первые сутки, $69,8 \pm 45,3$ — во вторые, и дальнейшей тенденцией к снижению до нормальных значений (рис. 1).

Случаев развития нежелательных эффектов и токсичности препарата зарегистрировано не было.

Достоинством данного метода профилактики является возможность однократного введения всей терапевтической дозы на 6–7 суток до операции по сравнению с ежедневными трехкратными инъекциями короткодействующего препарата в послеоперационном периоде.

На основании полученных результатов препарат «Октреотид-депо» был включен в протокол периоперационного ведения больных раком желудка с высоким риском

развития послеоперационного панкреатита (вовлечение поджелудочной железы по данным дооперационного обследования,отягощенный анамнез по панкреатиту). Остальным больным проводят терапию короткодействующим октреотидом, начиная со дня операции с целью профилактики послеоперационного панкреатита и других осложнений со стороны поджелудочной железы.

Заключение

Таким образом, острый послеоперационный панкреатит является одним из наиболее частых осложнений расширенных операций по поводу рака желудка, который удлиняет сроки послеоперационной реабилитации и может приводить к необходимости инвазивных манипуляций, реопераций и даже к летальному исходу. Профилактика послеоперационного панкреатита входит в число приоритетных задач периоперационного ведения больных после обширных абдоминальных операций. Одним из патогенетически обоснованных методов медикаментозной профилактики послеоперационного панкреатита является применение синтетических аналогов соматостатина, например, октреотида. Назначение пролонгированной формы октреотида — «Октреотида-депо» в дозе 20 мг однократно за 6–7 суток до операции является удобным и эффективным способом профилактики послеоперационного панкреатита у больных, которым планируются расширенные вмешательства по поводу рака желудка, кардии и пищевода.

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные образования в России в 2013 году. Москва, 2015.
- Каприн А.Д., Соболев Д.Д., Хомяков В.М., Болотина Л.В., Рябов А.Б., Хороненко В.Э., Колобаев И.В., Шеметова М.М., Крамская Л.В., Иванов А.В. Результаты комбинированного лечения больных местно-распространенным и диссеминированным раком желудка с использованием гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии. Онкология. Журнал имени П.А. Герцена. 2014; 6: 5–13.
- Brazeau P., Vale W., Burgus R., Ling N., Butcher M., Rivier J., Guillemin R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. Science. 1973; 179 (4068): 77–79.
- McKay C.J., Imrie C.W., Baxter J.N. Somatostatin and somatostatin analogues — are they indicated in the management of acute pancreatitis? Gut. 1993; 34 (11): 1622–1626.
- Limberg B., Kommerell B. Treatment of acute pancreatitis with somatostatin. N Engl J Med. 1980; 303 (5): 284.
- Whitcomb D.C. Acute pancreatitis: molecular biology update. J Gastrointest Surg. 2003; 7 (8): 940–942.
- Bhatia M., Wong F.L., Cao Y., Lau H.Y., Huang J., Puneet P., Chevali L. Pathophysiology of acute pancreatitis. Pancreatolgy. 2005; 5 (2–3): 132–144.
- Halangk W., Lerch M.M. Early events in acute pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am. 2004; 33 (4): 717–731.
- Weber C.K., Adler G. From acinar cell damage to systemic inflammatory response: current concepts in pancreatitis. Pancreatolgy. 2001; 1 (4): 356–362.
- Hofbauer B., Saluja A.K., Lerch M.M., Bhagat L., Bhatia M., Lee H.S., Frossard J.L., Adler G., Steer M.L. Intra-acinar cell activation of trypsinogen during caerulein-induced pancreatitis in rats. Am J Physiol. 1998; 275 (2 Pt 1): G352–62.
- Luthen R., Owen R.L., Sarbia M., Grendell J.H., Niederau C. Premature trypsinogen activation during cerulein pancreatitis in rats occurs inside pancreatic acinar cells. Pancreas. 1998; 17 (1): 38–43.
- Otani T., Matsukura A. Premature trypsinogen activation during cerulein pancreatitis in rats occurs inside pancreatic acinar cells. Pancreas. 2000; 20 (4): 421–423.
- Bhatia M. Apoptosis versus necrosis in acute pancreatitis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2004; 286 (2): G189–196.
- Meyerholz D.K., Samuel I. Morphologic characterization of early ligation-induced acute pancreatitis in rats. Am J Surg. 2007; 194 (5): 652–658.
- Buchler M.W., Binder M., Friess H. Role of somatostatin and its analogues in the treatment of acute and chronic pancreatitis. Gut. 1994; 35 (3 Suppl): 15–19.
- Chen X., Ji B., Han B., Ernst S.A., Simeone D., Logsdon C.D. NF-kappaB activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response. Gastroenterology. 2002; 122 (2): 448–457.
- Dugernier T., Laterre P.F., Reynaert M., Deby-Dupont G. Compartmentalization of the protease-antiprotease balance in early severe acute pancreatitis. Pancreas. 2005; 31 (2): 168–173.
- Dziurkowska-Marek A., Marek T.A., Nowak A., Kacperek-Hartleb T., Sierka E., Nowakowska-Dulawa E. The dynamics of the oxidant-antioxidant balance in the early phase of human acute biliary pancreatitis. Pancreatolgy. 2004; 4 (3–4): 215–222.
- Norman J.G. New approaches to acute pancreatitis: role of inflammatory mediators. Digestion. 1999; 60 Suppl 1: 57–60.
- Rau B., Schilling M.K., Beger H.G. Laboratory markers of severe acute pancreatitis. Dig Dis. 2004; 22 (3): 247–257.
- Schulz H.U., Niederau C., Klonowski-Stumpe H., Halangk W., Luthen R., Lippert H. Oxidative stress in acute pancreatitis. Hepatogastroenterology. 1999; 46 (29): 2736–2750.

22. Takeda K., Mikami Y., Fukuyama S., Egawa S., Sunamura M., Ishibashi T., Sato A., Masamune A., Matsuno S. Pancreatic ischemia associated with vasospasm in the early phase of human acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2005; 30 (1): 40–49.
23. Zyromski N., Murr M. M. Evolving concepts in the pathophysiology of acute pancreatitis. *Surgery*. 2003; 133 (3): 235–237.
24. Rakonczay Z. Jr., Hegyi P., Takács T., McCarroll J., Saluja A. K. The role of NF-kappaB activation in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Gut*. 2008; 57 (2): 259–267.
25. Rau B., Baumgart K., Krüger C. M., Schilling M., Beger H. G. CC-chemokine activation in acute pancreatitis: enhanced release of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with local and systemic complications. *Intensive Care Med*. 2003; 29 (4): 622–629.
26. Tang C., Lan C., Wang C., Liu R. Amelioration of the development of multiple organ dysfunction syndrome by somatostatin via suppression of intestinal mucosal mast cells. *Shock*. 2005; 23 (5): 470–475.
27. Wu H., Liu L., Tan Q., Wang C., Guo M., Xie Y., Tang C. Somatostatin limits intestinal ischemia-reperfusion injury in macaques via suppression of TLR4-NF-kappaB cytokine pathway. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13 (5): 983–993.
28. Chowder Y., Cahalon L., Lahav M., Schor H., Tal R., Bar-Meir S., Levite M. Somatostatin through its specific receptor inhibits spontaneous and TNF-alpha- and bacteria-induced IL-8 and IL-1 beta secretion from intestinal epithelial cells. *J Immunol*. 2000; 165 (6): 2955–2961.
29. Hiruma K., Koike T., Nakamura H., Sumida T., Maeda T., Tomio-ka H., Yoshida S., Fujita T. Somatostatin receptors on human lymphocytes and leukaemia cells. *Immunology*. 1990; 71 (4): 480–485.
30. Renold F. K., Dazin P., Goetzl E. J., Payan D. G. Interleukin-3 modulation of mouse bone marrow derived mast cell receptors for somatostatin. *J Neurosci Res*. 1987; 18 (1): 195–202.
31. Афанасьев С. Г., Авдеев С. В., Августинович А. В., Пак А. В. Возможности медикаментозной профилактики послеоперационного панкреатита при хирургическом лечении рака желудка. *Сибирский онкологический журнал*. 2011; 5 (47): 24–28.
32. Ничитайло М. Е., Булик Л. М., Булик И. И. Метод профилактики острого послеоперационного панкреатита в абдоминальной хирургии. *Клиническая хирургия*. 2012; 9: 22–24.
33. Хацко В. В., Шаталов А. Д., Войтюк В. Н. Профилактика острого панкреатита при операциях на органах верхнего этажа брюшной полости. *Клиническая хирургия*. 2008; 8: 21–27.
34. Черноусов А. Ф., Егоров А. В., Черноусов Ф. А., Левкин В. В., Вычужанин Д. В., Харлов Н. С., Степанов С. Н. «Октреотид-депо» в профилактике панкреатита после радикальных операций при раке желудка с расширенной лимфаденэктомией. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2012; (8): 39–43.
35. Buchler M., Friess H., Klempa I., Hermanek P., Sulkowski U., Becker H., Schafmayer A., Baca I., Lorenz D., Meister R. Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection. *Am J Surg*. 1992; 163 (1): 125–130; discussion 130–1.
36. Friess H., Beger H. G., Sulkowski U., Becker H., Hofbauer B., Denner H. J., Büchler M. W. Randomized controlled multicentre study of the prevention of complications by octreotide in patients undergoing surgery for chronic pancreatitis. *Br J Surg*. 1995; 82 (9): 1270–1273.
37. Pederzoli P., Bassi C., Falconi M., Camboni M. G. Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery. Italian Study Group. *Br J Surg*. 1994; 81 (2): 265–269.
38. Montorsi M., Zago M., Mosca F., Capussotti L., Zotti E., Ribotta G., Fegiz G., Fissi S., Roviato G., Peracchia A. Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Surgery*. 1995; 117 (1): 26–31.

References

1. Kaprin A. D., Starinskii V. V., Petrova G. V. Zlokachestvennye obrazovaniya v Rossii v 2013 godu. Moskva, 2015. (Russian).
2. Kaprin A. D., Sobolev D. D., Khomiakov V. M., Bolotina L. V., Riabov A. B., Khoronenko V. É., Kolobaev I. V., Shemetova M. M., Kramskaya L. V., Ivanov A. V. Results of combined treatment using hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced and disseminated gastric cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P. A. Gerzena*. 2014; 6: 5–13. (Russian).
3. Brazeau P., Vale W., Burgus R., Ling N., Butcher M., Rivier J., Guillemin R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*. 1973; 179 (4068): 77–79.
4. McKay C. J., Imrie C. W., Baxter J. N. Somatostatin and somatostatin analogues — are they indicated in the management of acute pancreatitis? *Gut*. 1993; 34 (11): 1622–1626.
5. Limberg B., Kommerell B. Treatment of acute pancreatitis with somatostatin. *N Engl J Med*. 1980; 303 (5): 284.
6. Whitcomb D. C. Acute pancreatitis: molecular biology update. *J Gastrointest Surg*. 2003; 7 (8): 940–942.
7. Bhatia M., Wong F. L., Cao Y., Lau H. Y., Huang J., Puneet P., Chevali L. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2005; 5 (2–3): 132–144.
8. Halangk W., Lerch M. M. Early events in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004; 33 (4): 717–731.
9. Weber C. K., Adler G. From acinar cell damage to systemic inflammatory response: current concepts in pancreatitis. *Pancreatol*. 2001; 1 (4): 356–362.
10. Hofbauer B., Saluja A. K., Lerch M. M., Bhagat L., Bhatia M., Lee H. S., Frossard J. L., Adler G., Steer M. L. Intra-acinar cell activation of trypsinogen during caerulein-induced pancreatitis in rats. *Am J Physiol*. 1998; 275 (2 Pt 1): G352–62.
11. Luthen R., Owen R. L., Sarbia M., Grendell J. H., Niederau C. Premature trypsinogen activation during cerulein pancreatitis in rats occurs inside pancreatic acinar cells. *Pancreas*. 1998; 17 (1): 38–43.
12. Otani T., Matsukura A. Premature trypsinogen activation during cerulein pancreatitis in rats occurs inside pancreatic acinar cells. *Pancreas*. 2000; 20 (4): 421–423.
13. Bhatia M. Apoptosis versus necrosis in acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004; 286 (2): G189–196.
14. Meyerholz D. K., Samuel I. Morphologic characterization of early ligation-induced acute pancreatitis in rats. *Am J Surg*. 2007; 194 (5): 652–658.
15. Buchler M. W., Binder M., Friess H. Role of somatostatin and its analogues in the treatment of acute and chronic pancreatitis. *Gut*. 1994; 35 (3 Suppl): 15–19.
16. Chen X., Ji B., Han B., Ernst S. A., Simeone D., Logsdon C. D. NF-kappaB activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response. *Gastroenterology*. 2002; 122 (2): 448–457.
17. Dugernier T., Laterre P. F., Reynaert M., Deby-Dupont G. Compartmentalization of the protease-antiprotease balance in early severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2005; 31 (2): 168–173.
18. Dziurkowska-Marek A., Marek T. A., Nowak A., Kacperek-Hartleb T., Sierka E., Nowakowska-Dulawa E. The dynamics of the oxidant-antioxidant balance in the early phase of human acute biliary pancreatitis. *Pancreatol*. 2004; 4 (3–4): 215–222.
19. Norman J. G. New approaches to acute pancreatitis: role of inflammatory mediators. *Digestion*. 1999; 60 Suppl 1: 57–60.
20. Rau B., Schilling M. K., Beger H. G. Laboratory markers of severe acute pancreatitis. *Dig Dis*. 2004; 22 (3): 247–257.
21. Schulz H. U., Niederau C., Klonowski-Stumpe H., Halangk W.,

- Luthen R., Lippert H. Oxidative stress in acute pancreatitis. *Hepato-gastroenterology*. 1999; 46 (29): 2736–2750.
22. Takeda K., Mikami Y., Fukuyama S., Egawa S., Sunamura M., Ishibashi T., Sato A., Masamune A., Matsuno S. Pancreatic ischemia associated with vasospasm in the early phase of human acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2005; 30 (1): 40–49.
 23. Zyromski N., Murr M. M. Evolving concepts in the pathophysiology of acute pancreatitis. *Surgery*. 2003; 133 (3): 235–237.
 24. Rakonczay Z. Jr., Hegyi P., Takács T., McCarroll J., Saluja A. K. The role of NF-kappaB activation in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Gut*. 2008; 57 (2): 259–267.
 25. Rau B., Baumgart K., Krüger C. M., Schilling M., Beger H. G. CC-chemokine activation in acute pancreatitis: enhanced release of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with local and systemic complications. *Intensive Care Med*. 2003; 29 (4): 622–629.
 26. Tang C., Lan C., Wang C., Liu R. Amelioration of the development of multiple organ dysfunction syndrome by somatostatin via suppression of intestinal mucosal mast cells. *Shock*. 2005; 23 (5): 470–475.
 27. Wu H., Liu L., Tan Q., Wang C., Guo M., Xie Y., Tang C. Somatostatin limits intestinal ischemia-reperfusion injury in macaques via suppression of TLR4-NF-kappaB cytokine pathway. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13 (5): 983–993.
 28. Chowder Y., Cahalon L., Lahav M., Schor H., Tal R., Bar-Meir S., Levite M. Somatostatin through its specific receptor inhibits spontaneous and TNF-alpha- and bacteria-induced IL-8 and IL-1 beta secretion from intestinal epithelial cells. *J Immunol*. 2000; 165 (6): 2955–2961.
 29. Hiruma K., Koike T., Nakamura H., Sumida T., Maeda T., Tomioka H., Yoshida S., Fujita T. Somatostatin receptors on human lymphocytes and leukaemia cells. *Immunology*. 1990; 71 (4): 480–485.
 30. Renold F. K., Dazin P., Goetzl E. J., Payan D. G. Interleukin-3 modulation of mouse bone marrow derived mast cell receptors for somatostatin. *J Neurosci Res*. 1987; 18 (1): 195–202.
 31. Afanasyev S. G., Avdeev S. V., Avgustinovich A. V., Pak A. V. Prevention of acute postoperative pancreatitis in surgical treatment of gastric cancer. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2011; 5 (47): 24–28. (Russian).
 32. Nichitailo M. E., Bulik L. M., Bulik I. I. Metod profilaktiki ostrogo posleoperatsionnogo pankreatita v abdominal'noi khirurgii. *Klinicheskaya khirurgiya*. 2012; 9: 22–24. (Russian).
 33. Khatsko V. V., Shatalov A. D., Voityuk V. N. Profilaktika ostrogo pankreatita pri operatsiyakh na organakh verkhnego etazha bryushnoi polosti. *Klinicheskaya khirurgiya*. 2008; 8: 21–27. (Russian).
 34. Chernousov A. F., Egorov A. V., Chernousov F. A., Levkin V. V., Vychuzhanin D. V., Kharlov N. S., Stepanov S. N. The use of Octreotide-depo for the pancreatitis' prophylaxis after radical surgery of gastric cancer with lymphadenectomy. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N. I. Pirogova*. 2012; (8): 39–43. (Russian).
 35. Buchler M., Friess H., Klempa I., Hermanek P., Sulkowski U., Becker H., Schafmayer A., Baca I., Lorenz D., Meister R. Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection. *Am J Surg*. 1992; 163 (1): 125–130; discussion 130–1.
 36. Friess H., Beger H. G., Sulkowski U., Becker H., Hofbauer B., Denner H. J., Büchler M. W. Randomized controlled multicentre study of the prevention of complications by octreotide in patients undergoing surgery for chronic pancreatitis. *Br J Surg*. 1995; 82 (9): 1270–1273.
 37. Pederzoli P., Bassi C., Falconi M., Camboni M. G. Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery. Italian Study Group. *Br J Surg*. 1994; 81 (2): 265–269.
 38. Montorsi M., Zago M., Mosca F., Capussotti L., Zotti E., Ribotta G., Fegiz G., Fissi S., Roviato G., Peracchia A. Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Surgery*. 1995; 117 (1): 26–31.

Информация об авторах:

1. Хомяков Владимир Михайлович — к.м.н., руководитель торакоабдоминального отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Иванов Андрей Владимирович — аспирант торакоабдоминального отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Information about authors:

1. Khomyakov Vladimir Mikhailovich — PhD, head of thoracoabdominal department, thoracoabdominal division 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. Ivanov Andrey Vadimirovich — postgraduate of thoracoabdominal department, thoracoabdominal division 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:

Хомяков В.М., Иванов А.В. Применение «Октреотида-депо» для профилактики послеоперационного панкреатита после расширенных операций по поводу злокачественных опухолей желудка, пищевода и кардии. *Исследования и практика в медицине*. 2015; 2 (4): 10-16. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-10-16

Khomyakov V.M., Ivanov A. V. The usage of «Octreotide-depot» for the prevention of postoperative pancreatitis after extended surgery of malignant tumors of the stomach, esophagus and the cardia. *Issled. prakt. Med*. 2015; 2 (4): 10-16. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-10-16

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



ОПЫТ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ И ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДИКИ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ВНУТРИБРЮШНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Каприн А.Д.¹, Хомяков В.М.², Соболев Д.Д.², Болотина Л.В.², Рябов А.Б.², Хороненко В.Э.², Соболева М.М.², Крамская Л.В.²

Ключевые слова:

рак желудка, диссеминация, гипертермическая интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия, адъювантная химиотерапия

Keywords:

gastric cancer, dissemination, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, adjuvant chemotherapy

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-17-27



Для корреспонденции:

Соболев Дмитрий Дмитриевич – к.м.н., младший научный сотрудник торакоабдоминального хирургического отделения МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3
E-mail: sobolev22@gmail.com
Статья поступила 15.07.2015, принята к печати 20.11.2015

For correspondence:

Sobolev Dmitry Dmitriyevich – PhD, junior researcher thoraco-abdominal department, 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: 2nd Botkinskiy proezd 3, Moscow, 125284, Russia
E-mail: sobolev22@gmail.com
The article was received 15.07.2015, accepted for publication 20.11.2015

¹ ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Россия)

249036, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Королёва, 4

² МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, РФ)

125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Резюме

Цель. Улучшение результатов лечения больных местно-распространенным и диссеминированным раком желудка.

Материалы и методы. С 2010–2014 гг. выполнено 30 хирургических вмешательств с применением методики гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии (ГИВХ). Среди больных 17 мужчин, 13 женщин. Средний возраст составил 50 лет. Местно-распространенный РЖ (T4a–T4b) наблюдался в 22 случаях, из них у 4 больных при срочном иммуноцитохимическом исследовании смывов с брюшины обнаружены «свободные» раковые клетки (Cyt+). Группу больных с диссеминированным РЖ составили 8 больных. Ограниченный канцероматоз (P1) был в 4 наблюдениях, канцероматоз (P2–P3) — 4. Адъювантная системная химиотерапия в основной группе не проводилась. В контрольной группе № 1 (n = 51) проводилось только хирургическое лечение, без дополнительной противоопухолевой терапии. В контрольной группе № 2 (n = 66), проводилось комбинированное лечение (операция + химиотерапия).

Результаты. Медиана наблюдения составила 25 месяцев. Общая 1-летняя выживаемость в трех группах составила 55%, 39% и 52% соответственно. Медиана продолжительности жизни в основной группе 21,4 месяца в сравнении 8 и 12 месяцами, соответственно. Наибольшую эффективность ГИВХ показала у больных местно-распространенным раком желудка. В основной группе медиана общей продолжительности жизни составила 29 месяцев. Выживаемость 1-, 2-, 3-летняя оказалась равна 68%, 61%, и 42%. В первой контрольной группе 1-летняя выживаемость 45%. Ни один из больных не пережил 2 лет. Во второй контрольной группе одногодичная выживаемость составила 60%, 2 лет не пережил ни один больной. Результаты лечения диссеминированного рака желудка оказались скромнее. В основной группе медиана продолжительности жизни составила 10 месяцев, по сравнению с 6 и 7 месяцами двух контрольных групп. Статистически значимых различий нет.

Выводы. 1. Наличие ограниченной диссеминации, свободных раковых клеток в брюшной полости, а также массивное поражение серозной оболочки желудка могут рассматриваться как показания к проведению ГИВХ при раке желудка. 2. При раке желудка с канцероматозом P2–P3 эффективность ГИВХ сомнительна даже при условии полной циторедукции.

OUR EXPERIENCE OF HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY FOR PATIENTS WITH ADVANCED GASTRIC CANCER

Kaprin A.D.¹, Khomyakov V.M.², Sobolev D.D.², Bolotina L.V.², Ryabov A.B.², Khoronenko V.E.², Soboleva M.M.², Kramskaya L.V.²

¹ NMRR (Obninsk, Russia)

ul. Korolyeva 4, Kaluzskaya Oblast', Obninsk, 249036, Russia

² P. Hertsen MORI (Moscow, Russia)

2nd Botkinskiy proezd 3, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Purpose. Improvement of the results of treatment of patients with locally advanced and metastatic gastric cancer. **Material and methods.** From the 2010–2014 we performed 30 surgeries using techniques HICT. Among patients there were 17 men and 13 women. The median of age was 50 years. Locally advanced gastric cancer (T4a-T4b) was observed in 22 cases, including 4 patients in the emergency immunocytochemical study with peritoneal lavage detected cancer-free (Cyt +) cells in the abdominal cavity. The group of patients with metastatic gastric cancer accounted for 8 patients. Narrow carcinomatosis (P1) was 4 cases, carcinomatosis (P2-P3) — 4. Adjuvant systemic chemotherapy in the study group was not carried out. In the control group № 1 (n = 51) performed surgery alone, without additional anticancer therapy. In the control group № 2 (n = 66), a combined treatment (surgery + chemotherapy).

Results. Follow-up median was 25 months. Overall 1-year survival rate for all three groups was 55%, 39% and 52%, respectively. Median survival in the intervention group versus

21.4 months in the 8 and 12 months, respectively. The most effective HICT is shown for patients with locally advanced gastric cancer. In the study group, median overall survival was 29 months. The survival rate of 1-, 2-, 3-year-old was equal to 68%, 61% and 42%. In the first control group, 1-year survival of 45%. None of the patients did not survive 2 years. In the second control group, one-year survival rate was 60%, 2-year survival is not. Results of treatment of metastatic gastric cancer proved to be more modest. In the main group the median survival was 10 months, compared with 6 and 7 months of the two control groups. There were no statistically significant differences.

Conclusions. 1. Availability of limited dissemination, free cancer cells in the abdominal cavity, as well as a massive defeat of serous membrane of the stomach can be seen as indications for HICT in gastric cancer.

2. In gastric cancer with carcinomatosis P2-P3 effectiveness of HICT is questionable, even with the full cytoreduction.

Рак желудка (РЖ), несмотря на неуклонное снижение заболеваемости в последние десятилетия, остается одной из самых частых причин смерти от злокачественных новообразований в мире. В структуре заболеваемости возрастает доля больных молодого (до 45 лет) возраста, с раком желудка диффузного типа по Lauren, с проксимальной локализацией процесса, с инфильтративными и диффузно-инфильтративными формами роста опухоли [1–3].

В России рак желудка занимает четвертое место в структуре онкологической заболеваемости (8,8% у мужчин и 5,7% у женщин). В 2013 г. абсолютное число заболевших раком желудка составило 21 179 человек [4].

Хирургическое лечение, по-прежнему, остается единственным методом, который дает шансы на стойкое выздоровление больного раком желудка. Операция является основным компонентом лечения при резектабельном раке желудка I–III стадий [5].

К сожалению, результаты самостоятельного хирургического лечения больных раком желудка при наличии местно-распространенного процесса и резектабельных отдаленных метастазов остаются малоудовлетворительными. Пятилетний рубеж переживают менее 30% пациентов, что свидетельствует о необходимости комбинации различных методов лечения [6]. На сегодняшний день в мире предложено несколько подходов к комбинированному лечению рака желудка. В Японии стандартом лечения является адъювантная химиотерапия пероральным фторпиримидином S1, в Западной Европе широко применяется периоперационная химиотерапия (ECF), а в США традиционно используют послеоперационную химиолучевую терапию. Однако ни один из этих вариантов лечения не предотвращает рецидива заболевания у значительной доли больных, в том числе, с развитием наиболее грозного и, как правило, фатального варианта прогрессирования — перитонеальной диссеминации. [7–9].

Проблема перитонеального канцероматоза при раке желудка

Согласно общепринятым положениям, основными путями метастазирования рака желудка являются лимфогенный, гематогенный и имплантационный. Перитонеальная диссеминация, как частный случай имплантационного метастазирования, является самым распространенным из них [10, 11].

Основными критериями определения риска развития перитонеального канцероматоза являются: 1) глубина инвазии стенки полого органа, 2) площадь поражения серозного покрова, 3) степень дифференцировки опухоли. Установлено достоверное увеличение частоты развития карциноматоза брюшины при распространении опухоли на серозную оболочку по сравнению с прорастанием до субсерозного слоя [12]. При исследовании интраоперационных смывов с брюшины было показано, что при поражении субсерозного слоя стенки желудка частота обнаружения свободных опухолевых клеток в брюшной полости не превышает 10%. При прорастании серозной оболочки их обнаруживают у 43% больных, а с увеличением площади поражения серозной оболочки этот показатель возрастает до 64%. [13,14]. Как показали исследования, именно свободные опухолевые клетки, обладающие высокой пролиферативной активностью, служат одним из источников развития перитонеальной диссеминации [15].

В 1998 г. известный американский хирург Р.Н. Sugarbaker сформулировал теорию «захвата опухолевых клеток», согласно которой механизм развития перитонеальной диссеминации заключается в проникновении свободных опухолевых клеток в брюшную полость при поражении серозного покрова органа, а также в процессе хирургических вмешательств при пересечении кровеносных и лимфатических сосудов и мобилизации опухоли, с последующим захватом опухолевых клеток в состав фибриновых сгустков, их имплантацией и ростом под воздействием ростовых факторов, выделяемых в процессе репарации [16].

Развитие канцероматоза при раке желудка, по сути, является терминальной стадией заболевания, так как практически не поддается системному лечению. Медиана выживаемости данной группы больных составляет 3,5 мес [17]. Разработка метода комбинированного лечения, включающего циторедуктивную операцию в сочетании с внутрибрюшной гипертермической химиотерапией, позволило изменить представление об «инкурабельности» больных с перитонеальным канцероматозом.

Гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия при раке желудка

Метод комбинированного лечения, включающий циторедуктивную операцию в сочетании с ГИВХ, базируется на следующих принципах: во-первых, системная химиотерапия, как правило, не эффективна при перитонеальной диссеминации аденокарцином желудочно-кишечного тракта. Единственным эффективным режимом, в этом случае, является внутриполостное введение химиопрепаратов, что позволяет повысить интенсивность дозы без развития системной токсичности вследствие «париетально-плазменного барьера» [18]. Показано, что внутрибрюшная химиотерапия позволяет создать концентрацию химиопрепарата в брюшной полости в 20–1400 раз превышающую этот показатель в плазме крови при внутривенном его введении [19]. Во-вторых, известно, что химиотерапевтические агенты при внутриполостном введении способны проникать лишь на 2 мм вглубь опухолевой ткани. Поэтому для реализации максимального эффекта решающее значение имеет выполнение хирургической циторедукции, в ходе которой производят удаление пораженной брюшины, рассекают спайки и контролируют распределение гипертермического раствора [20]. Гипертермия, помимо самостоятельного противоопухолевого эффекта, выступает в качестве модификатора действия цитостатиков, повышая проницаемость мембран и цитотоксичность препаратов [21].

Первая попытка использования внутрибрюшной терапии для лечения специфического асцита была описана еще в XVIII веке. [22]. В 1963 г. в работах Ardene было показано, что воздействие на опухолевую клетку температуры 42 °C в течении часа приводит к необратимой де-

струкции клеточной структуры [23]. В 1980 г. в США была выполнена первая операция с применением ГИВХ мужчине 35 лет, страдавшему псевдомиксомой. Процедура проводилась в течение полутора часов, при температуре раствора 42 °C. Послеоперационный период протекал без осложнений, за исключением развившегося ателектаза легкого [24]. На основании многочисленных рандомизированных исследований в 2006 г. National Cancer Institute (США) признал гипертермическую внутрибрюшинную химиотерапию стандартом медицинской помощи при раке яичников [25], а также при злокачественной мезотелиоме и псевдомиксобе брюшины [26].

При раке желудка эффективность ГИВХ у больных с уже развившейся диссеминацией, в целом, существенно ниже, что обусловлено особенностями течения данного заболевания (частое лимфогенное и гематогенное метастазирование), а также низкой чувствительностью к цитостатикам. Тем не менее, по данным Р. Н. Sugarbaker, даже у этого тяжелого контингента выполнение циторедуктивных операций в сочетании с ГИВХ позволяет добиться пятилетней выживаемости у 20% больных. Однако наибольшую эффективность ГИВХ продемонстрировала у больных раком желудка с инвазией серозной оболочки, у которых данный метод применялся с целью профилактики развития перитонеальной диссеминации после радикального хирургического лечения.

При лечении больных раком желудка с применением внутрибрюшной химиотерапии в различных исследованиях применялись разные классы химиопрепаратов и их сочетания. На сегодняшний день при раке желудка предпочтение отдают препаратам платины (цисплатин, оксалиплатин) и митомицину С, которые отличаются высокой эффективностью при внутрибрюшном введении, хорошим фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем, синергизмом с гипертермией, безопасностью для пациента и персонала при соблюдении защитных мер [27].

На сегодняшний день гипертермическая химиотерапия проводится во многих медицинских центрах по всему миру, однако, единого протокола лечения не существует. У разных авторов длительность перфузии колеблется от 30 до 120 минут, применяются различные препараты и дозы, процедуру выполняют как открытым,

Таблица 1. Распределение больных по стадиям TNM (7ed.)
Table 1. The distribution of patients in stages TNM (7ed.)

Стадия TNM		Количество больных X% (m/n случаев)			Всего	p > 0,05
		Основная	Контрольная группа №1 (ОП)	Контрольная группа №2 (ОП + ХТ)		
IIB		17 % (5)	33% (17)	–	16% (22)	0,45
III	IIIA	20% (6)	14% (7)	6% (4)	11% (17)	0,55
	IIIB	13 % (4)	15% (9)	11% (7)	14% (20)	0,65
	IIIC	20 % (6)	24% (11)	60% (40)	38% (57)	0,57
IV		30 % (9)	14% (7)	23% (15)	21% (31)	0,7
Всего		100% (30)	100% (51)	100% (66)	100% (147)	

так и закрытым способом, а также лапароскопически. Полагают, что закрытая методика (с ушитой брюшной полостью) является более безопасной для медицинского персонала, однако, открытый способ дает возможность лучше контролировать температурный режим и распределение раствора в брюшной полости [28, 29].

Материалы и методы

С ноября 2010 г. в торакоабдоминальном отделении МНИОИ им. П. А. Герцена совместно с отделением химиотерапии проводится проспективное открытое исследование: «Гипертермическая интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия (ГИВХ) при местно-рас-

пространном и диссеминированном раке желудка» с двумя группами исторического контроля.

В работе проанализированы результаты лечения 147 пациентов с диагнозом рак желудка II–IV стадии, находившихся на лечении в торакоабдоминальном отделении в период с 2005 по 2014 гг. Все больные были разделены на три группы. Основную группу, составили 30 пациентов, которым выполнено радикальное или циторедуктивное хирургическое вмешательство с применением гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии по поводу местно-распространенного и диссеминированного рака желудка. Местно-распространенный рак желудка (T3-T4) без визу-

Таблица 2. Распределение больных по распространенности процесса
Table 2. Distribution of patients on the prevalence of process

Группа больных	Местно-распространенный рак желудка	Диссеминированный рак желудка
Основная (ГИВХ)	22 (73,4%)	8 (26,6%)
Контрольная группа №1 (ОП)	44 (86,3%)	7 (13,7%)
Контрольная группа №2 (Оп + ХТ)	51 (77,3%)	15 (22,7%)
$p > 0,05$	0,6	0,7

Таблица 3. Частота поражения различных отделов желудка (по японской классификации JGCA 3 ed.)
Table 3. The frequency of lesions of various parts of the stomach (in Japanese classification JGCA 3 ed.)

Локализация	Число больных X% (m/n случаев)			Всего	$P > 0,05$
	Основная	Контрольная группа №1 (ОП)	Контрольная группа №2 (ОП+ХТ)		
L	7% (2)	33% (17)	19% (13)	21% (32)	0,4
ML	3% (1)	12% (6)	5% (3)	7% (10)	0,5
M	30% (9)	33% (17)	36% (24)	35% (50)	0,3
UM	10% (3)	4% (2)	15% (10)	10% (15)	0,4
U	–	4% (2)	2% (1)	2% (3)	0,6
UML	50% (15)	14% (7)	23% (15)	25% (37)	0,3
Всего	100% (30)	100% (51)	100% (66)	100% (147)	

U – в/3 желудка; M – ср/3 желудка; L – н/3 желудка.

Таблица 4. Структура операций
Table 4. Structure of operations

Объем операции	Количество операций X% (m/n случаев)			Всего	$P > 0,05$
	Основная	Контрольная группа №1 (ОП)	Контрольная группа №2 (ОП+ХТ)		
ЧГЭ	28 (93%)	32 (63%)	47 (71%)	107 (73%)	0,42
ДСРЖ	2 (7%)	18 (35%)	18 (27%)	38 (26%)	0,45
ПСРЖ	–	1 (2%)	1 (2%)	2 (1%)	0,32

альных признаков канцероматоза брюшины наблюдался в 22 случаях, из них у 4 больных при срочном иммуноцитохимическом исследовании (ИЦХ) смывов с брюшины обнаружены свободные опухолевые клетки в брюшной полости (Cyt+). Группа больных с диссеминированным раком желудка ($n = 8$) включала две подгруппы в зависимости от распространенности диссеминации. Ограниченный канцероматоз брюшины (P1) отмечен в 4 наблюдениях, распространенный канцероматоз (P2–P3), диагностирован также в 4 наблюдениях. Метастатическое поражение яичников наблюдалось у 2 больных. Согласно выработанному протоколу, в послеоперационном периоде адъювантная системная химиотерапия не проводилась с целью исключить влияние дополнительных факторов на отдаленные результаты лечения.

Пациентам первой контрольной группы ($n = 51$) проведено хирургическое лечение без дополнительных физических или лекарственных способов воздействия на брюшину, а также без адъювантной системной химиотерапии. Местно-распространенный рак желудка (T4 a-T4b) диагностирован в 44 наблюдениях. Диссеминированный рак желудка (ограниченный канцероматоз P1) наблюдался у 7 больных. Всем больным этой группы выполнены условно-радикальные или циторедуктивные (при диссеминации) операции с удалением всех видимых очагов опухоли. В подгруппе местно-распространенного процесса дополнительное противоопухолевое лечение не проводили, больные оставались под тщательным динамическим наблюдением. Пациентам с канцероматозом дополнительное лечение не было назначено ввиду осложненного послеоперационного периода или иных противопоказаний (сопутствующая патология и т. п.).

Во вторую контрольную группу включено 66 пациентов, которым проведено комбинированное лечение в объеме радикального или циторедуктивного хирургического вмешательства с последующей системной химиотерапией. Больные без визуальных признаков канцероматоза составили подгруппу местно-распространенного рака желудка ($n = 51$). В 15 случаях интраоперационно диагностирован диссеминированный рак желудка, по поводу которого выполнены циторедуктивные операции с последующим лекарственным лечением. Всем больным проведена адъювантная химиотерапия по одной из стандартных схем.

Особенностью распределения больных по стадиям TNM (таблица 1) было отсутствие больных со II стадией во второй контрольной группе, поскольку показанием к послеоперационной химиотерапии считали рак желудка III–IV стадий. Следует отметить преобладание в этой группе больных IIIC стадией (TNM 7) рака желудка, у которых отмечалось множественное поражение регионарных лимфатических узлов, что и явилось показанием к адъювантной химиотерапии.

Таким образом, у значительного числа больных во всех трех группах преобладал местно-распространенный процесс (таблица 2).

Согласно 7-й классификации TNM больных с наличием свободных опухолевых клеток в брюшной полости относят к IV стадии рака желудка. Однако на этапе планирования исследования и вначале набора клини-

ческого материала стадирование опухолевого процесса осуществляли в соответствии с классификацией TNM 6-го пересмотра, поэтому больные с Cyt+ были распределены в группу местно-распространенного рака желудка.

Распределение больных по полу и возрасту было равномерным: средний возраст пациентов в группах составил 50, 57 и 55 лет, соответственно. Во всех трех группах преобладали опухоли тела желудка (средняя треть), а также субтотальное или тотальное поражение органа. Частота поражения различных отделов желудка в группах представлена в таблице 3.

Наиболее частыми гистологическими типами опухоли были низкодифференцированная аденокарцинома, перстневидноклеточный рак, а также их сочетание. Всем больным в предоперационном периоде проводили стандартное обследование, включающее эзофагогастродуоденоскопию, рентгенографию желудка и легких, ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза и шейно-надключичных зон, по результатам которого оценивали локализацию опухоли желудка, состояние регионарных узлов и наличие отдаленных метастазов. При необходимости выполняли КТ/МРТ брюшной полости. Во всех случаях диагноз рака желудка был подтвержден морфологически. Для оценки функциональной операбельности выполняли функциональное исследование сердечно-сосудистой системы, исследование функции внешнего дыхания (спирометрия), радиоизотопное исследование функции почек, ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей и другие тесты.

У больных раком желудка с высоким риском диссеминации (выход на серозную оболочку, тотальное или субтотальное поражение, диффузный тип рака, массивное поражение регионарных лимфатических узлов, асцит) или подозрении на нерезектабельный процесс операцию начинали с диагностической лапароскопии, у 5 больных данный метод исследования был дополнен флуоресцентной диагностикой. При обнаружении выпота, подозрении на диссеминацию и другие отдаленные метастазы выполняли лапароскопическую биопсию (включая забор асцитической жидкости) со срочным морфологическим исследованием.

Интраоперационно всем больным проводили тщательную ревизию брюшной полости, при которой оценивали наличие свободной жидкости, состояние висцеральной и париетальной брюшины, печени, парааортальных лимфатических узлов, яичников. При подозрении на метастазы в печени выполняли интраоперационное УЗИ с пункцией для морфологической верификации.

Оценивали первичную опухоль: протяженность, глубину инвазии, регионарные лимфатические узлы. При подозрении на серозную инвазию получали смывы с брюшины с направлением материала на срочное и плановое цитологическое и иммуноцитохимическое исследование.

Всем больным выполняли оперативные вмешательства с расширенной лимфаденэктомией D2. Объем операции на желудке (гастрэктомия, субтотальная резекция) определялся локализацией опухоли в желудке, формой роста и гистологическим вариантом (таблица 4).

Спленэктомию выполняли только по показаниям (поражение лимфатических узлов ворот селезенки, непосредственное распространение опухоли на селезенку, ее сосуды или дистальные отделы поджелудочной железы, диссеминация по капсуле). У больных с ограниченной диссеминацией производили последовательное методичное удаление отдельных диссеминатов или их скоплений так, чтобы диаметр оставшихся опухолевых узлов не превышал 1–2 мм в максимальном измерении (полнота циторедукции СС-0–1).



Рисунок 1. Аппарат SunCHIP GamidaTech, (Франция)
Figure 1. The apparatus SunCHIP GamidaTech, (France)

Описание методики ГИВХ

Процедуру ГИВХ проводили с использованием интраперитонеальной гипертермической химиотерапевтической системы SunCHIP (GamidaTech, Франция) (рис. 1).

Принцип работы данного аппарата заключается в наличии одноразовых магистралей с двойным контуром, которые присоединяют к аппарату. В наружном контуре циркулирует раствор-теплоноситель (дистиллированная вода), доведенный до регулируемой температуры, а во внутреннем — физиологический раствор с добавлением цитостатиков. Температура воды наружного контура через теплообменник передается раствору цитостатиков во внутреннем контуре, позволяя регулировать температурный режим в брюшной полости, который контролируется посредством четырех температурных датчиков, установленных в брюшной полости.

ГИВХ проводили после завершения хирургического этапа по методике Coliseum (открытая техника). Край лапаротомной раны вывешивают лигатурами на кольцевом ранорасширителе с целью формирования свободного пространства в брюшной полости (рис. 2).

Для подключения к аппарату SunCHIP используют одноразовый набор расходных материалов, включающий 2 комплекта пластиковых магистралей. После подсоединения температурных датчиков согласно цветовой маркировке трубок, последние укладывают в брюшную полость по следующей схеме (рис. 3):

- Синяя (вводящая) — правое поддиафрагмальное пространство (над печенью);
- Желтая (вводящая) — свободная (перемещается в процессе процедуры с целью выравнивания температуры в различных отделах брюшной полости);
- Белая (выводящая) — малый таз;
- Зеленая (выводящая) — левое поддиафрагмальное пространство.

Систему трубок и брюшную полость заполняют 0,9% раствором хлорида натрия в приблизительном коли-

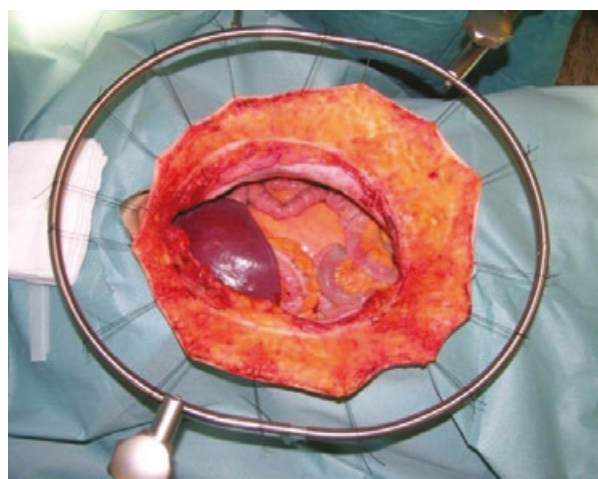


Рисунок 2. Край раны вывешены лигатурами на кольцевом ранорасширителе Томпсона
Figure 2. The edges of the wound ligatures posted on the ring Thompson retractor

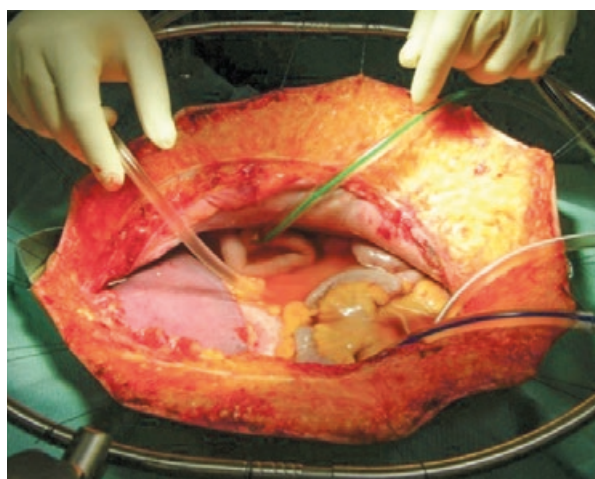


Рисунок 3.
Установка одноразовых магистралей в брюшную полость
Figure 3. Installing disposable highways into the abdominal cavity

честве 2 л/м² (за вычетом 800 мл, требующихся на разведение цитостатиков) и включают перистальтические насосы, которые начинают циркуляцию раствора между теплообменниками и брюшной полостью. После достижения рабочей температуры (температура на входе в брюшную полость — 44–45°C, температура на выходе — 42–43°C) в систему последовательно добавляют растворы цитостатиков (цисплатин в дозе 75 мг/м² и митомицин С в дозе 20 мг/м²), разведенных в 400 мл 0,9% раствора NaCl (всего 800 мл).

Длительность процедуры составляет 60 мин. В ходе перфузии хирург вручную контролирует равномерность распределения раствора и температурный режим в различных отделах брюшной полости на основании показаний 4 температурных датчиков. Температуру тела контролируют посредством кожного и пищевого датчиков, не допуская ее подъема выше 39,5 °C. По окончании процедуры прекращают циркуляцию раствора. Отсоединяют ирригационные трубки и датчики. Раствор из брюшной полости эвакуируют отсосом и утилизируют.

Операцию завершают формированием межкишечного анастомоза (при реконструкции по Ру после ГЭ и ДСРЖ), укрыванием механического шва культи двенадцатиперстной кишки, ушиванием всех десерозированных участков полых органов, дренированием брюшной полости.

Послеоперационное ведение осуществляли по принятой в отделении методике в соответствии с объемом операции и сроками послеоперационного периода.

Сравнительная оценка результатов лечения больных местно-распространенным и диссеминарованным раком желудка

Для оценки эффективности применения ГИВХ проведен детальный анализ непосредственных и отдаленных результатов.

За период исследования метод ГИВХ показал хорошую переносимость при условии соблюдения правил безопасности при проведении процедуры, а также протоколов ведения пред- и послеоперационного периодов.

Течение неосложненного послеоперационного периода у больных, перенесших хирургическое лечение с ГИВХ, существенно не отличалось от больных, перенесших только хирургическое вмешательство. Полученные результаты позволяют сделать вывод о хорошей переносимости методики ГИВХ.

Сравнительная оценка общей структуры и частоты послеоперационных осложнений и летальности

Нами проведен анализ послеоперационных осложнений в основной группе и двух контрольных группах. Поскольку адъювантная химиотерапия не оказывала влияния на течение раннего послеоперационного периода, при оценке непосредственных результатов обе контрольные группы были объединены. Проведение ГИВХ не оказало достоверного влияния на общую частоту послеоперационных осложнений по сравнению с контрольной группой ($p > 0,04$) (таблица 5). Летальных исходов в основной группе не зафиксировано (в контрольные группы умерших больных не включали).

К токсическим осложнениям, связанным с выполнением ГИВХ, следует отнести острую почечную недостаточность (ОПН), развившуюся у 2 ($p = 0,05$) больных в раннем послеоперационном периоде. В обоих случаях ОПН удалось разрешить на фоне проведения консервативной терапии без применения дополнительных методов фильтрации крови (гемодиализ). Еще у 3 больных отмечалось умеренное транзиторное повышение мочевины и креатинина без развития симптомов острой почечной недостаточности. Осложнение такого рода можно отнести к токсическим проявлениям ГИВХ, связанным с индивиду-

Таблица 5. Структура осложнений послеоперационного периода
Table 5. The structure of postoperative complications

Осложнение	Количество осложнений Х% (м/п случаев)			P > 0,05
	Основная	Контрольная группа (ОП и ОП + ХТ)	Всего	
Несостоятельность анастомоза	3,3% (1)	2,5% (3)	3% (4)	0,6
Перфорация тонкой кишки	3,3% (1)	—	0,6% (1)	0,46
Пневмония	20% (6)	14,5% (17)	16% (23)	0,6
Внутрибрюшное кровотечение	3,3% (1)	2,5% (3)	3% (4)	0,6
Панкреанекроз	—	5,1% (6)	4% (6)	0,4
Тромбоз легочной артерии (ТЭЛА)	—	0,8% (1)	0,6% (1)	0,4
Респираторный дистресс синдром взрослых (РДСВ)	3,3% (1)	—	0,6% (1)	0,4
Кишечная непроходимость	3,3% (1)	3,4% (4)	3,4% (5)	0,5
Острая почечная недостаточность	6,6% (2)	—	—	0,05
Всего осложненных больных	26% (8)	30% (35)	29% (43)	0,4
Всего больных	100% (30)	100% (117)	100% (147)	

альной реакцией больных на введение препаратов платины или гипертермическим режимом самой процедуры.

Сравнительный анализ отдаленных результатов

С целью определения эффективности методики ГИВХ проведен анализ выживаемости основной группы больных и двух контрольных групп. Завершенным наблюдением считался летальный исход в результате прогрессирования рака желудка. Расчет общей годичной и 3-летней выживаемости проводился по методу Kaplan-Meier. Под нашим наблюдением находились больные, оперированные с 2010 по 2014 гг., что позволило провести анализ годичной и 3-летней выживаемости. От-

даленные результаты прослежены у всех 147 больных включенных в исследование (100%). Сроки наблюдения составляют от 6 до 46 месяцев, с медианой 22,6 месяцев.

Общая годовичная выживаемость, рассчитанная по методу Kaplan-Meier для больных всех трех групп, составила 55% в основной группе, 39% и 52% в двух контрольных группах соответственно. Медиана общей продолжительности жизни в основной группе была равна 21,4 месяца в сравнении 8 и 12 месяцами в контрольных группах (рис. 4) $p = 0,04$, log rank.

Учитывая существенные различия в прогнозе течения заболевания, при анализе выживаемости все больные в группах были разделены на две подгруппы: местно-распространенный рак желудка и рак желудка с перитонеальной диссеминацией.

Выживаемость больных местно-распространенным раком желудка

В основной группе медиана общей продолжительности жизни больных местно-распространенным раком желудка составила 29 месяцев. Годичная выживаемость оказалась равна 68%, 2-летний рубеж пережили 61% больных, 3-летняя выживаемость составила 42%. В первой контрольной группе медиана продолжительности жизни составила 8 месяцев. Одногодичная выживаемость равна 45%. Ни один из больных не пережил 2 лет. Во второй контрольной группе медиана продолжительности жизни составила 12 месяцев. Годичная выживаемость оказалась 60%. Двух лет также не пережил ни один больной. Кривые выживаемости представлены на рисунке 5. Были получены статистически достоверные различия в показателях выживаемости между основной группой и обеими контрольными группами ($p = 0,04$ и $0,01$ соответственно, log rank).

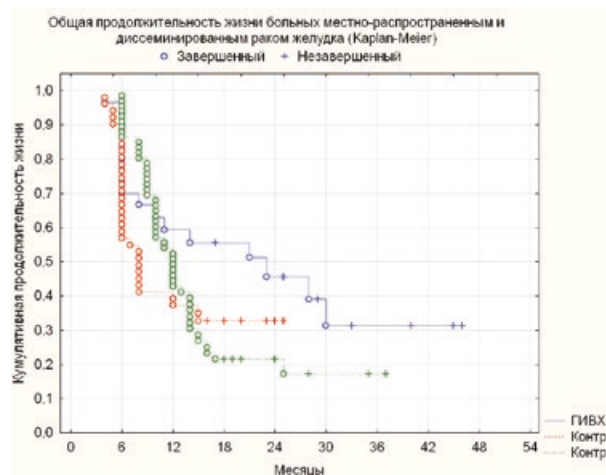


Рисунок 4. Общая продолжительность жизни больных местно-распространенным и диссеминированным раком желудка (Kaplan et P. Meier)

Figure 4. Overall survival of patients with locally advanced and metastatic gastric cancer (Kaplan et P. Meier)

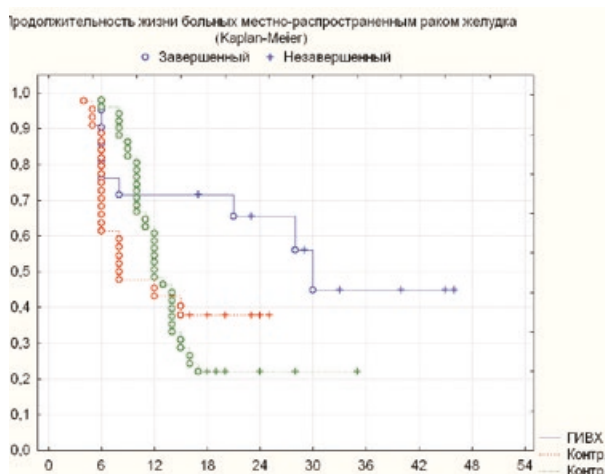


Рисунок 5. Продолжительность жизни больных местно-распространенным раком желудка (Kaplan et P. Meier)

Figure 5. Life expectancy of patients with locally advanced gastric cancer (Kaplan et P. Meier)

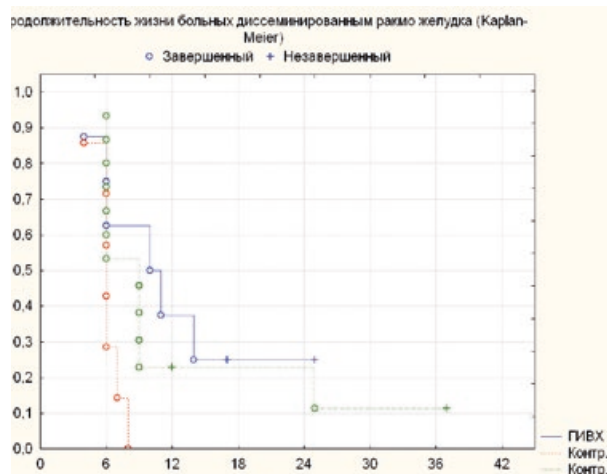


Рисунок 6. Продолжительность жизни больных диссеминированным раком желудка (Kaplan et P. Meier)

Figure 6. Life expectancy of patients with disseminated gastric cancer (Kaplan et P. Meier)

Продолжительность жизни больных диссеминованным раком желудка

Больные с канцероматозом P2–P3 погибли от прогрессирования заболевания в сроки от 4 до 12 месяцев после выполнения вмешательства с ГИВХ. При ограниченном канцероматозе P1 результаты несколько лучше, все больные пережили годичный рубеж (максимальный срок наблюдения — 40 месяцев). Медиана продолжительности жизни составила 10 месяцев. Медиана продолжительности жизни в двух контрольных группах составила 6 и 7 месяцев соответственно. Статистически значимых различий между больными групп диссеминованного рака желудка не получено ($p > 0,04$, log rank). Кривые продолжительности жизни больных диссеминованным раком желудка представлены на рисунке 6.

Заключение

Таким образом, проведенный нами анализ показал хорошую переносимость ГИВХ при условии соблюдения методики выполнения процедуры, адекватной предоперационной подготовки больных и соблюдении алгоритма послеоперационного ведения.

Список литературы

- Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2010; 60 (5): 277–300.
- Ferlay J., Shin H. R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D. M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008. *Int J Cancer.* 2010; 115(12): 893–917.
- López-Basave H. N., Morales-Vásquez F., Ruiz-Molina J. M., Namendys-Silva S. A., Vela-Sarmiento I., Ruan J. M., Rosciano A. E., Calderillo-Ruiz G., Díaz-Romero C., Herrera-Gómez A., Mene-ses-García A. A. Gastric cancer in young people under 30 years of age: worse prognosis, or delay in diagnosis? *Cancer Manag Res.* 2013; 4(5): 1–6.
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В., 2015. (ред). Состояние онкологической помощи населению России в 2013. М., 2013.
- Kaibara N., Sumi K., Yonekawa M., Ohta M., Makino M., Kimura O., Nishidoi H., Koga S. Does extensive dissection of lymph nodes improve the results of surgical treatment of gastric cancer? *Am. J. Surg.* 1990; 159 (2): 18–21.
- Онкология: национальное руководство. Под ред. Чиссова В. И., Давыдова М. И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
- Oh D. Y., Bang Y. J. Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2013; 14 (3): 311–320.
- Taketa T., Sudo K., Wadhawa R., Blum M. M., Ajani J. A. Adjuvant therapy in gastric cancer: what is the optimal approach? *Curr Oncol Rep.* 2013; 15 (2): 146–151.
- Gordon M. A., Gundacker H. M., Benedetti J., Macdonald J. S., Baranda J. C., Levin W. J., Blanke C. D., Elatre W., Weng P., Zhou J. Y., Lenz H. J., Press M. F. Assessment of HER2 gene amplification in adenocarcinomas of the stomach or gastroesophageal junction in the INT-0116/SWOG9008 clinical trial. *Ann Oncol.* 2013; 24 (7): 1754–1761.
- Chu D. Z., Lang N. P., Thompson C., Osteen P. K., Westbrook K. C. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer.* 1989; 63 (2): 364–367.
- Eltabbakh G. H., Werness B. A., Piver S., Blumenson L. E. Prognostic factors in extraovarian primary peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1998; 71 (2): 230–239.
- Puhlmann M., Fink U., Siewert J. R. Value of tumor debulking in gastrointestinal tumors. *Chirurg.* 1999; 70 (12): 1408–1414.
- Makino M., Kaibara N., Kimura O., Nishidoi H., Koga S. Correlation between subserosal venous invasion by gastric cancer and the occurrence of liver metastasis. *Am J Clin Oncol.* 1989; 12 (5): 407–410.
- Bozzetti F., Bonfanti G., Audisio R. A., Doci R., Dossena G., Genari L., Andreola S. Prognosis of patients after palliative surgical procedures for carcinoma of the stomach. *Surg Gynecol Obstet.* 1987; 164 (2): 151–154.
- Santoro E., Garofalo A., Carlini M., Rinaldi G., Santoro E. Early and late results of 100 consecutive total gastrectomies for cancer. *Hepatogastroenterology.* 1994; 41 (5): 489–496.
- Sugarbaker P. H. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery. Michigan: Ludann Company, 1998.
- Sadeghi B., Arvieux C., Glehen O., Beaujard A. C., Rivoire M., Baulieux J., Fontaumard E., Brachet A., Caillot J. L., Faure J. L., Porcheron J., Peix J. L., François Y., Vignal J., Gilly F. N. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer.* 2000; 88 (2): 358–363.
- Jacquet P., Vidal-Jove J., Zhu B. W., Sugarbaker P. H. Peritoneal carcinomatosis from intraabdominal malignancy: natural history and new prospects for management. *Acta Belg Chir.* 1994; 94 (4): 191–197.
- Jacquet P., Stuart O. A., Chang D., Sugarbaker P. H. Effects of intra-abdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration. *Anticancer Drugs.* 1996; 7 (5): 596–603.
- Sugarbaker P. H. Review of a personal experience in the management of carcinomatosis and sarcomatosis. *Jpn J Clin Oncol.* 2001; 31 (12): 573–583.
- Beaujard A. C., Glehen O., Caillot J. L., François Y., Bienvenu J., Pan-teix G., Garbit F., Grandclément E., Vignal J., Gilly F. N. Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer.* 2000; 88 (11): 2512–2519.
- Ceelen W. P., Flessner M. F. Intraperitoneal therapy for peritoneal tumors: biophysics and clinical evidence. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010; 7 (2): 108–115.

23. Lippmann H. G., Graichen D., Sarembe B., Schmidt D., Löffler I., Schilling W., Preissler J. Clinical examination of the conception '86 of «Cancer Multistep-Therapie» (CMT) by M. v. Ardene. Arch Geschwulstforsch. 1976; 46 (7): 568–609.
24. Spratt J. S., Adcock R. A., Muskovich M., Sherrill W., McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. Cancer Res. 1980; 40 (2): 256–60.
25. Athanasoulis C. A., Baum S., Rösch J., Waltman A. C., Ring E. J., Smith J. C. Jr, Sugarbaker E., Wood W. Mesenteric arterial infusions of vasopressin for hemorrhage from colonic diverticulosis. Am J Surg. 1975; 129 (2): 212–6.
26. Storm F. K. Clinical hyperthermia and chemotherapy. Radiol Clin North Am. 1989; 27 (3): 621–7.
27. Jacquet P., Stephens A. D., Averbach A. M., Chang D., Ettinghausen S. E., Dalton R. R., Steves M. A., Sugarbaker P. H. Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. Cancer. 1996; 77 (12): 2622–2629.
28. Kunisaki C., Shimada H., Nomura M., Matsuda G., Otsuka Y., Akiyama H. Therapeutic strategy for signet ring cell carcinoma of the stomach. Br J Surg. 2004; 91 (10):1319–1324.
29. Kochi M., Fujii M., Kanamori N., Kaiga T., Takahashi T., Kobayashi M., Takayama T. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and CDDP in advanced gastric cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2006; 132 (12): 781–785.
30. Costa W. L., Jr, Coimbra F. J., Ribeiro H. S., Diniz A. L., de Godoy A. L., Begnami M., Silva M. J., Fanelli M. F., Mello C. A. Safety and preliminary results of perioperative chemotherapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for high-risk gastric cancer patients. World J Surg Oncol. 2012; 19 (10): 195.

References

1. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics. CA Cancer J. Clin. 2010; 60 (5): 277–300.
2. Ferlay J., Shin H. R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D. M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008. Int J Cancer. 2010; 15;127 (12): 893–917.
3. López-Basave H. N., Morales-Vásquez F., Ruiz-Molina J. M., Namendys-Silva S. A., Vela-Sarmiento I., Ruan J. M., Rosciano A. E., Calderillo-Ruiz G., Díaz-Romero C., Herrera-Gómez A., Meneses-García A. A. Gastric cancer in young people under 30 years of age: worse prognosis, or delay in diagnosis? Cancer Manag Res. 2013; 4;5: 1–6.
4. Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V., 2015. (ed). Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2013. Moscow, 2013. (Russian).
5. Kaibara N., Sumi K., Yonekawa M., Ohta M., Makino M., Kimura O., Nishidoi H., Koga S. Does extensive dissection of lymph nodes improve the results of surgical treatment of gastric cancer? Am. J. Surg. 1990; 159 (2):18–21.
6. Onkologiya: natsional'noe rukovodstvo. Chissov V. I., Davydov M. I. (ed). Moscow: "GEOTAR-Media" Publ., 2008. (Russian).
7. Oh D. Y., Bang Y. J. Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer. Curr Treat Options Oncol. 2013; 14 (3): 311–320.
8. Taketa T., Sudo K., Wadhawa R., Blum M. M., Ajani J. A. Adjuvant therapy in gastric cancer: what is the optimal approach? Curr Oncol Rep. 2013; 15 (2): 146–151.
9. Gordon M. A., Gundacker H. M., Benedetti J., Macdonald J. S., Baranda J. C., Levin W. J., Blanke C. D., Elatre W., Weng P., Zhou J. Y., Lenz H. J., Press M. F. Assessment of HER2 gene amplification in adenocarcinomas of the stomach or gastroesophageal junction in the INT-0116/SWOG9008 clinical trial. Ann Oncol. 2013; 24 (7): 1754–1761.
10. Chu D. Z., Lang N. P., Thompson C., Osteen P. K., Westbrook K. C. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. Cancer. 1989; 63 (2): 364–367.
11. Eltabbakh G. H., Werness B. A., Piver S., Blumenson L. E. Prognostic factors in extraovarian primary peritoneal carcinoma. Gynecol Oncol. 1998; 71 (2): 230–239.
12. Puhlmann M., Fink U., Siewert J. R. Value of tumor debulking in gastrointestinal tumors. Chirurg. 1999; 70 (12): 1408–1414.
13. Makino M., Kaibara N., Kimura O., Nishidoi H., Koga S. Correlation between subserosal venous invasion by gastric cancer and the occurrence of liver metastasis. Am J Clin Oncol. 1989; 12 (5): 407–410.
14. Bozzetti F., Bonfanti G., Audisio R. A., Doci R., Dossena G., Genari L., Andreola S. Prognosis of patients after palliative surgical procedures for carcinoma of the stomach. Surg Gynecol Obstet. 1987; 164 (2): 151–154.
15. Santoro E., Garofalo A., Carlini M., Rinaldi G., Santoro E. Early and late results of 100 consecutive total gastrectomies for cancer. Hepatogastroenterology. 1994; 41 (5): 489–496.
16. Sugarbaker P. H. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery. Michigan: Ludann Company, 1998.
17. Sadeghi B., Arvieux C., Glehen O., Beaujard A. C., Rivoire M., Baulieux J., Fontaumard E., Brachet A., Caillot J. L., Faure J. L., Porcheron J., Peix J. L., François Y., Vignal J., Gilly F. N. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. Cancer. 2000; 88 (2): 358–363.
18. Jacquet P., Vidal-Jove J., Zhu B. W., Sugarbaker P. Peritoneal carcinomatosis from intraabdominal malignancy: natural history and new prospects for management. Acta Belg Chir. 1994; 94 (4): 191–197.
19. Jacquet P., Stuart O. A., Chang D., Sugarbaker P. H. Effects of intra-abdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration. Anticancer Drugs. 1996; 7 (5): 596–603.
20. Sugarbaker P. H. Review of a personal experience in the management of carcinomatosis and sarcomatosis Jpn J Clin Oncol. 2001; 31 (12): 573–583.
21. Beaujard A. C., Glehen O., Caillot J. L., Francois Y., Bienvenu J., Panteix G., Garbit F., Grandclément E., Vignal J., Gilly F. N. Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. Cancer. 2000; 88 (11): 2512–2519.
22. Ceelen W. P., Flessner M. F. Intraperitoneal therapy for peritoneal tumors: biophysics and clinical evidence. Nat Rev Clin Oncol. 2010; 7 (2): 108–115.
23. Lippmann H. G., Graichen D., Sarembe B., Schmidt D., Löffler I., Schilling W., Preissler J. Clinical examination of the conception '86 of «Cancer Multistep-Therapie» (CMT) by M. v. Ardene. Arch Geschwulstforsch. 1976; 46 (7): 568–609.
24. Spratt J. S., Adcock R. A., Muskovich M., Sherrill W., McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. Cancer Res. 1980; 40 (2): 256–60.
25. Athanasoulis C. A., Baum S., Rösch J., Waltman A. C., Ring E. J., Smith J. C. Jr, Sugarbaker E., Wood W. Mesenteric arterial infusions of vasopressin for hemorrhage from colonic diverticulosis. Am J Surg. 1975; 129 (2): 212–6.
26. Storm F. K. Clinical hyperthermia and chemotherapy. Radiol Clin North Am. 1989; 27 (3): 621–7.
27. Jacquet P., Stephens A. D., Averbach A. M., Chang D., Ettinghausen S. E., Dalton R. R., Steves M. A., Sugarbaker P. H. Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. Cancer. 1996; 77 (12): 2622–2629.

- matoxis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer*. 1996; 77 (12): 2622–2629.
28. Kunisaki C., Shimada H., Nomura M., Matsuda G., Otsuka Y., Akiyama H. Therapeutic strategy for signet ring cell carcinoma of the stomach. *Br J Surg*. 2004; 91 (10):1319–1324.
 29. Kochi M., Fujii M., Kanamori N., Kaiga T., Takahashi T., Kobayashi M., Takayama T. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and CDDP in advanced gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006; 132 (12): 781–785.
 30. Costa W. L., Jr, Coimbra F. J., Ribeiro H. S., Diniz A. L., de Godoy A. L., Begnami M., Silva M. J., Fanelli M. F., Mello C. A. Safety and preliminary results of perioperative chemotherapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for high-risk gastric cancer patients. *World J Surg Oncol*. 2012; 19 (10): 195.

Информация об авторах:

1. Каприн Андрей Дмитриевич — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН, генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Хомяков Владимир Михайлович — к. м. н., руководитель торакоабдоминального хирургического отделения МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
3. Соболев Дмитрий Дмитриевич — к. м. н., младший научный сотрудник торакоабдоминального хирургического отделения МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
4. Болотина Лариса Владимировна — д. м. н., руководитель отделения химиотерапии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
5. Рябов Андрей Борисович — д. м. н., руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
6. Хороненко Виктория Эдуардовна — д. м. н., руководитель отдела анестезиологии и реанимации МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
7. Соболева Мария Михайловна — к. м. н., старший научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
8. Крамская Людмила Викторовна — младший научный сотрудник отделения химиотерапии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

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
2. Khomyakov Vladimir Mikhailovich — PhD, head of thoracoabdominal department, 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. Sobolev Dmitriy Dmitrievich — PhD, junior researcher thoracoabdominal department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
4. Bolotina Larisa Vladimirovna — PhD, MD, head of chemotherapeutical department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
5. Ryabov Andrey Borisovich — PhD, MD, head of thoracoabdominal division, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
6. Khoronenko Victoria Eduardovna — PhD, MD, head of Division of Anesthesiology and Intensive Care, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
7. Soboleva Maria Mikhailovna — PhD, senior researcher of Division of Anesthesiology and Intensive Care, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
8. Kramskaya Lyudmila Viktorovna — junior researcher of chemotherapeutical department, 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., Хомяков В.М., Соболев Д.Д., Болотина Л.В., Рябов А.Б., Хороненко В.Э., Соболева М.М., Крамская Л.В. Опыт комбинированного лечения больных местно-распространенным и диссеминированным раком желудка с использованием методики гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии. *Исследования и практика в медицине*. 2015; 2(4):17-27 DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-17-27

Kaprin A.D., Khomyakov V.M., Sobolev D.D., Bolotina L.V., Ryabov A.B., Khoronenko V.E., Soboleva M.M., Kramskaya L.V. Our experience of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with advanced gastric cancer. *Issled. prakt. Med.* 2015; 2(4):17-27. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-17-27

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



Ключевые слова:

местно-распространенный рак мочевого пузыря, полихимиотерапия, комбинированное лечение, цисплатин, гемцитабин, радикальная цистэктомия

Keywords:

locally advanced bladder cancer, chemotherapy, combined therapy, cisplatin, gemcitabine, radical cystectomy.

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-28-34



Для корреспонденции:

Самсонов Юрий Владимирович – к.м.н., ведущий научный сотрудник РЦИТЭО ФГБУ «МНИОИ им П.А. Герцена» – филиала «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3
E-mail: samsonovu@list.ru
Статья поступила 25.10.2015, принята к печати 20.11.2015

For correspondence:

Samsonov Yuriy Vladimirovich – PhD, leading researcher 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
Address: 2nd Botkinskiy proezd 3, Moscow, 125284, Russia
E-mail: samsonovu@list.ru
The article was received 25.10.2015, accepted for publication 20.11.2015

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Чернышев И.В.¹, Самсонов Ю.В.², Перепечин Д.В.³, Ульбашев А.М.⁴

¹ ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

119285, Россия, Москва, Москва, Мичуринский пр-т, 6

² РЦИТЭО ФГБУ «МНИОИ им П.А. Герцена» – филиала «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Россия) 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

³ ФГБУ «НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина» – филиала «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Россия)

105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4

⁴ ГБУЗ «ОД» Минздрава КБР (Нальчик, Россия)

360000, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Лермонтова, 23

Резюме

Рак мочевого пузыря (РМП) является важной клинической и научной проблемой. В 2013 г. в России абсолютное число больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака мочевого пузыря составило 12 992 человек. Отмечается увеличение частоты выявления рака мочевого пузыря I–II стадии в структуре заболеваемости: в 2003 г. – 50,8%, в 2013 г. – 69,6%, в то время как количество вновь выявленных больных в III и IV клинических стадиях остается на уровне 30%. Доля лиц, закончивших лечение из числа вновь выявленных больных РМП 2013 г., составила: только хирургическим методом – 65,4%, комбинированным – 33,5%.

Цель. Улучшение результатов лечения больных местно-распространенным РМП.

Материалы и методы. Основным методом лечения мышечно-инвазивного РМП является радикальная цистэктомия. В ходе комбинированного лечения РМП химиотерапия является компонентом, осуществляющим системное воздействие на опухоль, пути регионарного и отдаленного метастазирования. В исследование включено 132 больных местно-распространенным РМП, находившиеся на лечении 2005–2013 гг., разделенные на четыре группы: НАХТ + ЦЭ – 27 человек (20,5%), ЦЭ + АХТ – 21 (15,9%), НАХТ + ЦЭ + АХТ – 21 (15,9%), только ЦЭ – 63 (47,7%). Важным компонентом лечения явилось использование препаратов платины (цисплатин или карбоплатин) в схемах M–VAC и GP. Объективный ответ возможен у 44,7%, а стабилизация процесса у 40,4% больных.

Результаты. Клинический эффект оценен у всех пациентов. В группе НАХТ 21% больных прожили более 4 лет, но не пережили 5-летний рубеж. В группе ЦЭ+АХТ удалось достичь только показателя 3-летней выживаемости, который составил 43%. В группе ЦЭ – никто из больных не дожил до 3 лет, при этом 2-летняя выживаемость составила 30%. В группе АХТ+НАХТ+ЦЭ 3 пациента (15%) живы на данный момент, прошли 5-летний порог выживаемости, нет признаков прогрессирования опухолевого процесса.

Заключение. Комбинированное лечение в режиме НАХТ + ЦЭ + АХТ позволяет увеличить время до прогрессирования опухоли и улучшить общую выживаемость; обратной стороной является увеличение частоты послеоперационных осложнений.

COMBINED TREATMENT OF LOCALLY-ADVANCED BLADDER CANCER

Chernyshev I.V.¹, Samsonov Y.V.², Perepechin D.V.³, Ulbashev A.M.⁴

¹ FSBO «Unitid polyclinics and hospital» of Administration of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) Michurinskiy prospect 6, Moscow, 119285, Russia

² P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia) 2nd Botkinskiy proezd 3, Moscow, 125284, Russia

³ N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia) 3rd Parkovaya ulitsa 51/4, Moscow, 105425, Russia

⁴ SBE0 «OD» Of Ministry of Health of Kabardino-Balkar Republic (Nalchik, Russia) ul. Lermontova 23, Kabardino-Balkar Republic, Nalchik, 360000, Russia

Abstract

Bladder cancer (BC) is an important clinical and scientific challenge. In 2013, in Russia, the absolute number of patients with first-ever diagnosis of bladder cancer was 12 992 people. There is an increasing proportion of detection of bladder cancer stage I–II disease patterns: 2003–50.8% in 2013–69.6%, while the number of newly diagnosed patients in III and IV clinical stages remains at 30%. The proportion of individuals who completed the treatment of the number of newly diagnosed patients with bladder cancer in 2013, was as follows: only surgical method — 65.4%, 33.5% combined.

Purpose. Improvement of the results of treatment of patients with locally advanced bladder cancer.

Materials and methods. The main treatment for muscle-invasive bladder cancer is radical cystectomy. In the combined treatment of bladder cancer chemotherapy is the component that systemic exposure to the tumor, the way of regional and distant metastases. The study included 132 patients with locally advanced bladder cancer who were treated for 2005–2013, divided into four groups: NACT + CE — 27 peo-

ple (20.5%), CE + ACT — 21 (15.9%), NACT + CE + ACT — 21 (15.9%) only CE — 63 (47.7%). An important component of treatment has been the use of platinum (cisplatin or carboplatin) in Schemes M–VAC and GP. An objective response is possible in 44.7%, and the stabilization process in 40.4% of patients.

Results. The clinical effect is evaluated in all patients. In the group of NACT 21% of patients survived for more than 4 years, but did not survive the 5-year mark. In the group of CE + ACT the indicator achieved only 3-year survival rate, which amounted to 43%. In the group of CE — none of the patients did not live up to 3 years, with 2-year survival rate was 30%. In the group of ACT + NCT + CE 3 patients (15%) were alive at the time, passed the threshold of the 5-year survival rate, there is no progression of cancer.

Conclusion. Combined treatment mode NACT + CE + ACT can achieve significantly longer time to tumor progression and better overall survival; the reverse side is to increase the frequency of postoperative complications.

Рак мочевого пузыря (РМП) является важной клинической и научной проблемой. В 2013 г. в России абсолютное число больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака мочевого пузыря составило 12 992 человек. Начальные стадии РМП не всегда клинически выражены, эффективных скрининговых программ не предложено, что обуславливает позднюю обращаемость и выявляемость заболевания на поздних стадиях. Важным положительным моментом является увеличение доли I–II стадии в структуре заболеваемости: в 2003 г. — 50,8%, в 2013 г. — 69,6%, что позволяет проводить данным больным органосохраняющее лечение, в том числе с применением комбинированных методов с использованием внутривезикулярных инстилляций химиопрепаратов [1, 2]. Тем не менее, в последние десятилетия доля вновь выявленных больных с установленной III и IV клиническими стадиями онкологического процесса остается высокой и достигает 30% [3].

Согласно международной классификации онкологических заболеваний по TNM, (2012 г.), к местно-распространенному раку мочевого пузыря относят инвазивный рак в стадиях T3–4a N0–3 M0 [4]. Доля лиц, закончивших лечение из числа вновь выявленных больных РМП 2013 г., составляет: только хирургическим методом — 65,4%, комбинированным — 33,5% [5]. Приведенные данные свидетельствуют о высоком проценте применения только одного метода лечения и, как правило, хирургического. Основным методом лечения мышечно-инвазивного РМП является радикальная цистэктомия, при местно-распространенном РМП это является важным компонентом [5–12]. В ходе комбинированного лечения РМП химиотерапия является компонентом, осуществляющим системное воздействие на опухоль, пути регионарного и отдаленного метастазирования. [10, 11, 13–15].

Локальное лечение местно-распространенного рака (цистэктомия, лучевая терапия) условно может

контролировать течение заболевания примерно у 50% больных. Развитие местного рецидива, метастазов являются дальнейшим неблагоприятным сценарием опухолевого процесса. Первыми попытками системного воздействия было использование различных химиопрепаратов в режиме монотерапии. Данные исследований, опубликованные в литературе, свидетельствуют о том, что регрессия опухоли составляла порядка 20%. Использование полихимиотерапии позволило улучшить данный показатель до 70%. Важным компонентом является использование препаратов платины (цисплатин или карбоплатин). Наибольшую эффективность показали схемы M–VAC и GP у больных инвазивным раком мочевого пузыря [5, 6, 8, 16–18]. Важной вехой в лечении РМП опубликованный в 2005 г. явился мета-анализ, базирующийся на изучении 11 международных исследований, включавших результаты лечения 3005 пациентов с применением препаратов платины в неoadъювантном режиме. Результаты продемонстрировали увеличение общей 5-летней выживаемости в 5% случаев и безрецидивной выживаемости в 9% [6, 7, 16, 19, 20, 21]. Перспективным представляется использование технологии комбинации неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) местно-распространенного РМП с использованием нового режима введения гемцитабина и производных платины. Больные, показавшие чувствительность к проведению неoadъювантной химиотерапии, получили еще 3 курса химиотерапии по прежней схеме в адъювантном режиме (АХТ). Объективный ответ был у 21 (44,7%) больных, у 19 (40,4%) получена стабилизация процесса [12]. Лечение местно-распространенного РМП остается нерешенной задачей вследствие недостаточной эффективности [8, 19, 20]. В свете этого достаточно большой опыт комбинированного лечения местно-распространенного РМП может представлять научный интерес.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных местно-распространенным РМП.

Материалы и методы

В исследование вошло 132 больных местно-распространенным РМП, находившиеся на лечении 2005–2013 гг., которые были ретроспективно разделены на четыре группы в зависимости от режима или наличия химиотерапевтического компонента лечения:

1. Больные, получавшие неoadъювантную химиотерапию (НАХТ + ЦЭ) — 27 человек (20,5%).
2. Больные, получавшие адъювантную химиотерапию (ЦЭ + АХТ) — 21 (15,9%).
3. Больные, получавшие как неoadъювантную, так и адъювантную химиотерапию (НАХТ + ЦЭ + АХТ) — 21 (15,9%).
4. Больные, которым проводилась только радикальная цистэктомия (ЦЭ) — 63 (47,7%) пациента. В данную группу вошли пациенты, которые не получили химиотерапию до внедрения ПХТ в начале 2000-х годов.

Распределение по полу следующее: мужчин — 124 (93,9%), женщин — 8 (6,1%). Средний возраст составил $59,9 \pm 8,59$ года. Во всех случаях диагноз был морфологически верифицирован, опухоль представлена переходно-клеточным раком: высокодифференцированный рак (G1) в 14 (10%) случаях; умереннодифференцированный

рак (G2) в 67 (51%) случаях, низкодифференцированный рак (G3) в 51 (39%) случаях. Больным выполняли радикальную цистэктомию с расширенной лимфодиссекцией по общепринятой методике, при гистологическом подтверждении наличия опухолевого процесса в уретре у мужчин производилась уретрэктомия. Деривации мочи была следующая: 91 пациенту выполнено наложение илеокондута (операция Брикера), 32 пациентам — ортотопическая пластика мочевого пузыря по Штудеру и 9 пациентам произведено формирование гетеротопического мочевого резервуара.

НАХТ в предоперационном периоде получали 48 больных, вследствие выявленной инфильтрации паравезикальной клетчатки, увеличения региональных лимфатических узлов при компьютерной томографии. Всего проведено 116 курсов НАХТ; 20 больных получили 3 курса, 28 больных — 2 курса. В послеоперационном периоде по результатам планового гистологического исследования 42 пациентам назначено 80 курсов АХТ; 1 курс получили 11 больных, 2 курса — 22 больных, 3 курса — 7 больных, 4 курса получил 1 человек.

Преимущественно используемой схемой системной ПХТ является сочетание гемцитабина с цисплатином (GP) — 58 (84%) больных, схема M–VAC использовалась у 10 (15%), CMV — у 1 (1,5%) больной. Оценка результатов лечения проводилась согласно «Новым предложениям Всемирной Организации Здравоохранения

Таблица 1. Эффективность неoadъювантной химиотерапии больных местно-распространенным раком мочевого пузыря
Table № 1. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer

Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Без эффекта
3 (6,3%)	30 (62,5%)	10 (20,8%)	5 (10,4%)

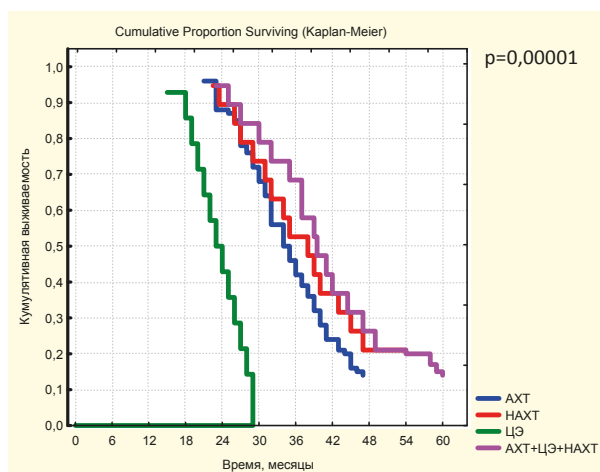


Рисунок 1. Общая 3-летняя выживаемость пациентов различных групп после полученного лечения

Figure 1. Overall 3 - year survival rate for patients of different groups after receiving treatment

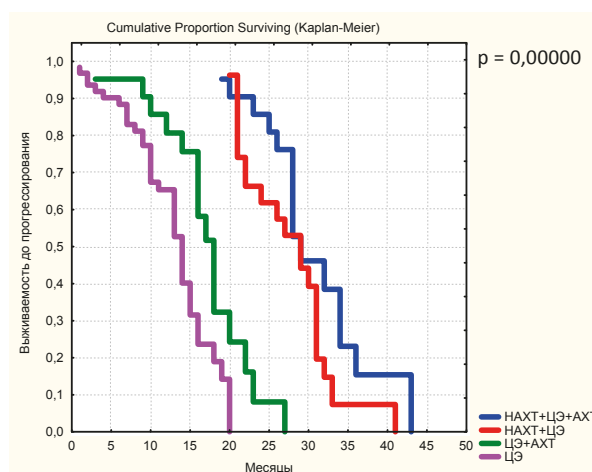


Рисунок 2. Выживаемость до прогрессирования пациентов различных групп после полученного лечения

Figure 2. The survival rate of progression to different groups of patients after receiving treatment

(ВОЗ) по стандартизации оценки результатов лечения онкологических больных». Общее состояние больного оценивали по шкале Карновского и ECOG-ВОЗ (Eastern Cooperative Oncology Group). Критериями токсичности выбраны гематологические показатели, которые оценивались по шкале NCIC-CTC. Однородность групп проверена непараметрическим методом сравнения независимых групп — метод Краскела-Уоллиса. При изучении выживаемости больных использовался интервальный метод построения таблиц дожития по Kaplan & Meier. Все расчеты производились с применением программ Statistica 6,0 и 7,0 (StatSoft, USA).

Результаты исследования

Клинический эффект оценен у всех включенных в исследование пациентов и эффективность неоадьювантной химиотерапии представлена в таблице 1.

При оценке выживаемости в группе НАХТ 21% больных прожили более 4 лет, но не пережили 5-летний рубеж. В группе, ЦЭ + АХТ удалось достичь только показателя 3-летней выживаемости, который составил 43%. В группе ЦЭ — никто из больных не дожил до 3 лет, при этом 2-летняя выживаемость составила 30%. В группе АХТ + НАХТ + ЦЭ 3 пациента (15%) живы на данный момент, прошли 5-летний порог выживаемости, нет признаков прогрессирования опухолевого процесса.

Общая выживаемость по группам, представленная

на рисунке 1, доказывает более высокую выживаемость в группе пациентов НАХТ + ЦЭ + АХТ.

Для наглядного отображения зависимости времени до прогрессирования от полученного больными режима химиотерапии построен график до наступления изучаемого исхода (прогрессия) и представлен на рисунке 2. По данным последнего наблюдается длительный безрецидивный период в группах НАХТ и НАХТ + ЦЭ + АХТ.

Медиана выживаемости и среднее время до прогрессирования, представленные в таблице 2, убедительно доказывают превалирование режима НАХТ + ЦЭ + АХТ над остальными.

Таким образом, эффективность НАХТ + ЦЭ + АХТ больше на 5% чем при НАХТ + ЦЭ, на 12,5% чем при ЦЭ + АХТ и на 42,5% чем при ЦЭ. Ранние послеоперационные осложнения (несостоятельность межкишечного анастомоза, острый пиелонефрит, острая почечная недостаточность, парез кишечника, длительная лимфорея) в группах ЦЭ и ЦЭ+АХТ составили 12 (19%), НАХТ + ЦЭ — 7 (26%), НАХТ + ЦЭ + АХТ — 7 (33%). Поздние послеоперационные осложнения (несостоятельность анастомоза, вентральная послеоперационная грыжа) выявлены у 4 (6,3%) пациентов — все в группе ЦЭ. В ближайшем послеоперационном периоде (30 суток) летальный исход наблюдался в 2 случаях (острая сердечно-легочная недостаточность), в группах НАХТ+ЦЭ и ЦЭ. Таким образом, послеоперационная летальность в этих группах соста-

Таблица 2. Выживаемость после системной химиотерапии в различных режимах
Table 2. Survival number after systemic chemotherapy in various modes

Группы	НАХТ + ЦЭ	ЦЭ + АХТ	НАХТ + ЦЭ + АХТ	ЦЭ
Медиана выживаемости, месяцы	38 (±5,7)	35 (±6,4)	40 (±5,3)	23 (±8,5)
Среднее время до прогрессия, месяцы	26,2 (5,2–30,1)	15,8 (5,5–18,1)	28,7 (5,1–31,8)	11 (1–20)

Таблица 3. Клиническая эффективность системной химиотерапии в различных режимах
Table 3. Clinical efficacy of systemic chemotherapy in various modes

Режим химиотерапии	Количество больных	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Без эффекта
НАХТ	27	2/7%	17/63%	5/19%	3/11%
АХТ	21	4/19%	6/29%	8/38%	3/14%
НАХТ + АХТ	21	2/10%	15/70%	2/10%	2/10%

Таблица 4. Токсичность используемых режимов химиотерапии (по шкале NCIC-CTC)
Table 4. The toxicity of chemotherapy in different regimens (on a scale of NCIC-CTC)

Показатели токсичности	ЦЭ + АХТ, n (%)	НАХТ + ЦЭ, n (%)	АХТ + ЦЭ + НАХТ, n (%), усреднено
Анемия	3 (14%)	4 (15%)	3 (14%)
Лейкопения	2 (10%)	3 (11%)	2 (10%)
Гипертермия	2 (10%)	1 (4%)	5 (24%)
тромбопения	1 (5%)	—	1 (5%)
тошнота	6 (29%)	6 (22%)	6 (29%)

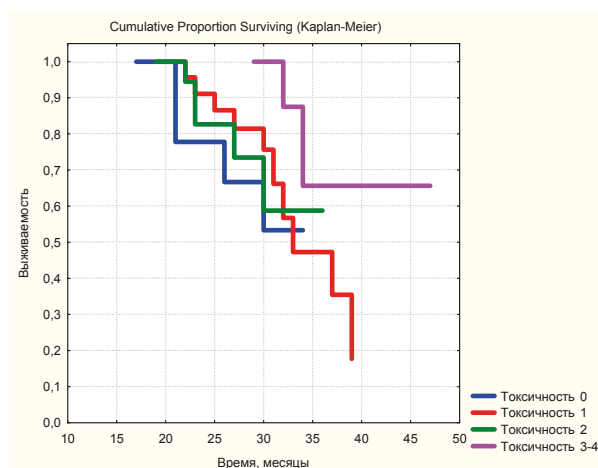


Рисунок 3. Общая выживаемость пациентов различных групп в зависимости от токсичности химиотерапии.

Figure 3. The overall survival of patients in different groups depending on the toxicity of chemotherapy

вила 3,7% и 1,6% соответственно. В остальных исследуемых группах случаев послеоперационной летальности не отмечено. При сравнении групп по клиническому эффекту системной химиотерапии получены результаты представленные в таблице 3.

При сравнении токсичности используемых режимов химиотерапии нами получены сопоставимые результаты представленные в таблице 4.

Гематологические показатели токсичности (по шкале NCIC–CTC) в среднем в группе НАХТ + ЦЭ + АХТ = $2,3 \pm 0,9$, НАХТ + ЦЭ = $2,1 \pm 0,8$, ЦЭ + АХТ = $0,9 \pm 0,9$ ($\chi^2 = 36,439$, $p = 0,000$). При сравнении различий между группами по токсичности проводимой системной химиотерапии выявлен статистически значимый результат — $\chi^2 = 43,45$; $P = 0,000$. Для выяснения клинической значимости данного признака проведен анализ влияния токсичности на выживаемость пациентов. Таким образом, построен график представленный на рисунке 3.

Качество жизни пациентов после полученного лечения в среднем в группе НАХТ + ЦЭ составило 1,5 (1–15,2–10,3–2), в группе НАХТ + ЦЭ + АХТ составило 1,6 (1–11,2–8,3–2), в группе ЦЭ + АХТ составило 1,4 (1–13,2–7,3–1).

Список литературы

1. Алексеев Б. Я., Каприн А. Д., Воробьев Н. В., Головащенко М. П., Нюшко К. М., Калпинский А. С. Фотодинамическая терапия у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Вопросы урологии и андрологии. 2013; 2 (4): 28–35.
2. Алексеев Б. Я., Головащенко М. П., Теплов А. А., Филоненко Е. В., Нюшко К. М., Калпинский А. С., Андреева Ю. Ю., Панкратов А. А., Пирогов А. В. Новый вариант комбинированного адьювантного лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Уральский медицинский журнал. 2012; 3: 29–35.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского,

В то время как в контрольной группе ЦЭ данный показатель составил 2,1 (1–38,2–10,3–12, 4–3) ($\chi^2 = 23,359$, $p = 0,000$) (в скобках указано количество пациентов получивших соответствующий бал по ECOG).

Заключение

Комбинированное лечение позволяет достоверно повысить выживаемость при местно-распространенном раке мочевого пузыря. По нашим данным, комбинированное лечение в режиме НАХТ + ЦЭ + АХТ позволяет достичь достоверно большее время до прогрессирования опухоли и лучшую общую выживаемость; обратной стороной является увеличение частоты послеоперационных осложнений. Время до прогрессирования в группе пациентов, которым проводилась НАХТ+ЦЭ составила 26,2 месяца, в группе — НАХТ + ЦЭ + АХТ — 28,7 месяца. Отмечается увеличение в 2,4 раза продолжительность времени жизни пациентов с местно-распространенным РМП без признаков прогрессирования отмечено при использовании системной ПХТ в неоадьювантном режиме. Использовании системной полихимиотерапии в неоадьювантном и адьювантном режиме позволило улучшить данный показатель в 2,6 раза, когда как в группе ЦЭ+АХТ всего в 1,4 раза, что составило 15,8 месяца. Такое положение вещей объясняется тем, что назначение системной ПХТ после операции проводилось при прогрессировании, либо при послеоперационном определении более высокой стадии распространенности опухолевого процесса, что оказало влияние на среднее время до прогрессирования. Не отмечалось разницы между качеством жизни пациентов после системной химиотерапии в различных режимах, так как и не было разницы в переносимости химиотерапии. Важно отметить, что токсичность различных режимов системной ПХТ значительно влияет на летальность и клиническую эффективность химиотерапии. Чем выше токсичность, тем больше продолжительность жизни больного и клиническая эффективность ПХТ — крайне сомнительное утверждение. Таким образом, комбинированное лечение местно-распространенного рака мочевого пузыря достоверно улучшить результаты лечения местно-распространенного рака мочевого пузыря: показатели общей и безрецидивной выживаемости, удлинение и повышение качества жизни пациентов.

Г. В. Петровой. Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2014.

4. Syed M., Weiss G. R. Management of locally advanced bladder cancer: early vs deferred chemotherapy. World Journal of Urology. 2002; 20 (3): 175–182.
5. Sobin L. H., Gospodariwicz M., Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell. 2009. pp. 262–265 URL: <http://www.uicc.org/tnm/> (дата обращения: 16.11.2010).
6. Stein J. P., Skinner D. G. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. World Journal of Urology. 2006; 24 (3): 296–304.
7. Vale C. L. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collab-

- oration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *European Urology*. 2005; 48 (2): 202–206.
8. Vale C.L. Advanced bladder cancer meta-analysis collaboration: neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003; 361 (9373): 1927–1934.
 9. Карякин О. Б. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению рака мочевого пузыря. *Онкоурология*. 2007; 3: 32–35.
 10. Карякин О. Б., Попов А. М. Неoadъювантная химиотерапия рака мочевого пузыря: за и против. *Онкоурология*. 2006; 2: 31–34.
 11. Лопаткин Н. А. Оперативное лечение опухолей мочевого пузыря. Материалы пленума Всероссийского общества урологов 14–16 июня. Кемерово, 1995.
 12. Чернышев И. В. Оптимизация подходов диагностики и лечения рака мочевого пузыря: Дисс. ... док. мед. наук: 14.00.14./ФГУ «НИИ Урологии» МЗ РФ. Москва, 2004.
 13. Гарин А. М., Базин И. С. Справочное руководство по лекарственной терапии солидных опухолей. Москва: ЧеРо, 2007.
 14. Матвеев Б. П. Клиническая онкоурология. Москва: АБВ-пресс, 2011.
 15. Русаков И. Г., Болотина Л. В., Теплов А. А. Вариант комбинированного лечения инвазивного рака мочевого пузыря с использованием неoadъювантной химиотерапии. Москва: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Росздрава». 2006.
 16. Millikan R., Dinney C., Swanson D., Ro J. Y., Smith T. L., Williams D., Logothetis C. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M–VAC vs cystectomy with both preoperative and postoperative M–VAC. *J Clin Oncol*. 2001; 19 (20): 4005–4013.
 17. Sherif A., Holmberg L., Rintala E. et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2004; 45 (3): 297–303.
 18. Von der Maase, Hansen S., Roberts J. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in advanced bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase 3 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 17 (17): 3068–3077.
 19. Bartelink H. International collaboration of realists' on behalf of the medical research council advanced bladder cancer working party: neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. *Lancet*. 1999; 6 (354): 533–540.
 20. Borden L. S., Clark P. E., Hall M. C. Bladder Cancer. *Curr Opin Oncol*. 2003; 15 (3): 227–233.
 21. Kuczyk M. A., Anastasiadis A. G., Zimmermann R. et al. Chemotherapy in locally advanced and metastatic bladder cancer. *European Urology*. 2004; 3: 79–88.
 1. Alekseev B. Ya., Kaprin A. D., Vorob'ev N. V., Golovashchenko M. P., Nyushko K. M., Kalpinskiy A. S. Photodynamic therapy in patients with non-muscle-invasive cancer of the urinary bladder. *Urology and Andrology*. 2013; 2 (4): 28–35. (Russian).
 2. Alekseev B. Ya., Golovashchenko M. P., Teplov A. A., Filonenko E. V., Nyushko K. M., Kalpinskiy A. S., Andreeva Y. Y., Ponkratov A. A., Pirogov A. V. New combined method of adjuvant treatment in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2012; 3: 29–35. (Russian).
 3. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2013 godu. A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova (Ed). Moscow: FGBU «MNIОI im. P. A. Gertsena» Minzdrava Rossii, 2014. (Russian).
 4. Syed M., Weiss G. R. Management of locally advanced bladder cancer: early vs deferred chemotherapy. *World Journal of Urology*. 2002; 20 (3): 175–182.
 5. Sobin L. H., Gospodariwicz M., Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell. 2009. pp. 262–265 Available at: <http://www.uicc.org/tnm/> (accessed: 16.11.2010).
 6. Stein J. P., Skinner D. G. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World Journal of Urology*. 2006; 24 (3): 296–304.
 7. Vale C. L. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *European Urology*. 2005; 48 (2): 202–206.
 8. Vale C. L. Advanced bladder cancer meta-analysis collaboration: neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003; 361 (9373): 1927–1934.
 9. Karyakin O. B. Recommendations on muscular non-invasive bladder carcinoma. *Onkourologiya*. 2007; 3: 32–35.
 10. Karyakin O. B., Popov A. M. Neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer: the pros and cons. *Onkourologiya*. 2006; 2: 31–34. (Russian).
 11. Lopatkin N. A. Operativnoe lechenie opukholei mochevogo puzrya. Materialy plenuma Vserossiiskogo obshchestva urologov 14–16 Jun. Кемерово, 1995. (Russian).
 12. Chernyshev I. V. Optimizatsiya podkhodov diagnostiki i lecheniya raka mochevogo puzrya: Diss. ... dok. med. nauk: 14.00.14./FGU «NII Urologii» MZ RF. Moscow, 2004. (Russian).
 13. Garin A. M., Bazin I. S. Spravochnoe rukovodstvo po lekarstvennoi terapii solidnykh opukholei. Moscow: "CheRo" Publ., 2007. (Russian).
 14. Matveev B. P. Klinicheskaya onkourologiya. Moscow: "ABVpress" Publ., 2011. (Russian).
 15. Rusakov I. G., Bolotina L. V., Teplov A. A. Variant kombinirovannogo lecheniya invazivnogo raka mochevogo puzrya s ispol'zovaniem neoad'yuvantnoi khimioterapii. Moscow: FGU «MNIОI im. P. A. Gertsena Roszdrava». 2006. (Russian).
 16. Millikan R., Dinney C., Swanson D., Ro J. Y., Smith T. L., Williams D., Logothetis C. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M–VAC vs cystectomy with both preoperative and postoperative M–VAC. *J Clin Oncol*. 2001; 19 (20): 4005–4013.
 17. Sherif A., Holmberg L., Rintala E. et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2004; 45 (3): 297–303.
 18. Von der Maase, Hansen S., Roberts J. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in advanced bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase 3 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 17 (17): 3068–3077.
 19. Bartelink H. International collaboration of realists' on behalf of the medical research council advanced bladder cancer working party: neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. *Lancet*. 1999; 6 (354): 533–540.
 20. Borden L. S., Clark P. E., Hall M. C. Bladder Cancer. *Curr Opin Oncol*. 2003; 15 (3): 227–233.
 21. Kuczyk M. A., Anastasiadis A. G., Zimmermann R. et al. Chemotherapy in locally advanced and metastatic bladder cancer. *European Urology*. 2004; 3: 79–88.

Информация об авторах:

1. Чернышев Игорь Владиславович — д. м.н., профессор, заведующий отделением урологии ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации
2. Самсонов Юрий Владимирович — к. м.н., ведущий научный сотрудник РЦИТЭО ФГБУ «МНИОИ им П. А. Герцена» — филиала «НМИРЦ» Минздрава России
3. Перепечин Дмитрий Владимирович — к. м.н., старший научный сотрудник отдела онкоурологии ФГБУ «НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина» — филиала «НМИРЦ» Минздрава России
4. Ульбашев Азамат Мухитдинович — к. м.н., врач онкоуролог ГБУЗ «ОД» Минздрава КБР

Information about authors:

1. Chernyshev Igor Vladislavovich — MD, PhD, head of urological department of FSBO «Unitid policlinics and hospital» of Administration of the President of the Russian Federation
2. Samsonov Yuriy Vladimirovich — PhD, leading researcher 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
3. Perepechin Dmitriy Vladimirovich — PhD, senior researcher of division of oncurology, N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
4. Ulbashev Azamat Mukhitdinovich — PhD, oncurologist of SBEO «OD» Of Ministry of Health of Kabardino-Balkar Republic

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Чернышев И. В., Самсонов Ю. В., Перепечин Д. В., Ульбашев А. М. Комбинированное лечение местно-распространенного рака мочевого пузыря. Исследования и практика в медицине. 2015; 2 (4): 28-34. DOI: 10.17709/2409–2231–2015–2-4-28-34

Chernyshev I. V., Samsonov Y. V., Perepechin D. V., Ulbashev A. M. Combined treatment of locally-advanced bladder cancer. Issled. prakt. Med. 2015; 2 (4): 28-34. DOI: 10.17709/2409–2231–2015–2-4-28-34

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



Ключевые слова:

эректильная дисфункция,
фаллосцинтиграфия,
ультразвуковая доплерография
полового члена

Keywords:

erectile dysfunction,
falloscintigraphy,
doppler ultrasound of the penis

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-35-40



Для корреспонденции:

Мангутов Фарид Шамильевич –
врач-уролог, клинический ординатор
кафедры урологии, онкологии, радиологии
ФПК Медицинского института РУДН
Адрес: 117198, Россия,
Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
E-mail: faridv7@gmail.com
Статья поступила 13.02.2015,
принята к печати 20.11.2015

For correspondence:

Mangutov Farid Shamilievich –
urologist, resident of department of urology,
oncology and radiology of FPS, medical faculty
of People's Friendship University of Russia
Address: ul. Miklukho-Maklaya 6,
Moscow, 117198, Russia
E-mail: faridv7@gmail.com
The article was received 13.02.2015,
accepted for publication 20.11.2015

ФАЛЛОСЦИНТИГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ВАСКУЛОГЕННОЙ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Каприн А.Д.^{1,2}, Костин А.А.², Фомин Д.К.³, Кульченко Н.Г.², Круглов Д.П.²,
Мангутов Ф.Ш.²

¹ ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Россия)

249036, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Королёва, 4

² ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия)

117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

³ ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (Москва, Россия)

117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, 86

Резюме

Эректильная дисфункция (ЭД) требует комплексной, расширенной диагностики, так как судить о состоянии микроциркуляторного русла кавернозных тел при УЗИ возможно только косвенно.

Цель. Улучшить результаты диагностики эректильной дисфункции с использованием фаллосцинтиграфии.

Материалы и методы. Обследовано 56 мужчин. Всем пациентам выполняли ультразвуковое исследование полового члена в покое и на фоне стимулированной эрекции фармакологическими препаратами (простогландин Е, 20 мг). Для выявления микроциркуляторных нарушений в тканях полового члена проводили фаллосцинтиграфию.

Результаты. Обследовано 56 мужчин. Анализ опросника МИЭФ продемонстрировал, что в группе было 4 (7,1%) больных с тяжелой степенью ЭД, 29 (51,7%) — с умеренной ЭД, 23 (41,2%) — с легкой степенью ЭД. По данным УЗИ полового члена мы зарегистрировали признаки ЭД у 38 (67,9%): артериальной — 24 (63,1%) человек, веноокклюзивной ЭД — 11 (28,9%) больных, смешанной ЭД — 3 (8%). У 18 (32,1%) пациентов по данным УЗИ мы не выявили структурной патологии ткани полового члена, поэтому провели дополнительное обследование — фаллосцинтиграфию. Результаты фаллосцинтиграфии показали, что у двух мужчин (11,2%) патологии нет, поэтому нарушение эректильной функции у них мы расценили как психогенные.

У 16 (88,8%) человек при фаллосцинтиграфии выявлено нарушение микроциркуляции кавернозных тел. Результаты нашего исследования показывают, что фаллосцинтиграфия имеет высокую чувствительность (91%) и специфичность (94%) по сравнению с УЗИ (78 и 60% соответственно) в диагностике нарушений микроциркуляции кавернозных тел полового члена.

Выводы. Фаллосцинтиграфию возможно использовать для диагностики васкулогенной эректильной дисфункции, при неэффективности УЗИ, с целью выявления микроциркуляторных нарушений кавернозных тел.

FALLOSCINTIGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF VASCULOGENIC ERECTILE DYSFUNCTION

Kaprin A.D.^{1,2}, Kostin A.A.², Fomin D.K.³, Kulchenko N.G.²,
Kruglov D.P.², Mangutov F.Sh.²

¹ National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia)
ul. Korolyeva 4, Kaluzhskaya Oblast', Obninsk, 249036, Russia

² SBEQ HPE «People's Friendship University of Russia» (Moscow, Russia)
ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia

³ FGBU «Russia's Research Center of Radiology» (Moscow, Russia)
ul. Profsoyuznaya 86, Moscow, 117997, Russia

Abstract

Erectile dysfunction (ED) requires a comprehensive, advanced diagnostics, as the judge the state of the microvasculature of the corpora cavernosa by ultrasound may indirectly.

Purpose. To improve the diagnostic results of erectile dysfunction using falloscintigraphy.

Materials and methods. We examined 56 men. All patients fulfilled the ultrasound study of penis itself and stimulated erections with pharmacological agents (prostaglandin E, 20 mg). We spent falloscintigraphy to identify the microcirculatory disturbances in the tissues of the penis.

Results. Analysis of the questionnaire of erectile function demonstrated that in the group there were 4 (7.1%) patients with severe ED, 29 (51.7%) — with moderate ED, 23 (41.2%) — with mild erectile dysfunction. According to the ultrasound of the penis we registered signs of ED in 38 (67.9%): arterial — 24 (63.1%) patients, venous ED — 11 (28.9%) patients, mixed ED — 3 (8%). In 18 (32.1%) patients by ultrasound, we detected no structural pathology tissue of the penis, so we conducted additional tests — falloscin-

tigraphy. Falloscintigraphy results showed that the two men (11.2%), we have not identified any pathology. Therefore we have regarded their erectile dysfunction as psychogenic. In 16 (88.8%) patients were detected during falloscintigraphy impaired microcirculation of the corpora cavernosa. The results of our study show that falloscintigraphy has a high sensitivity (91%) and specificity (94%) compared to the US (78% and 60%, respectively) in the diagnosis of disorders of the microcirculation of the corpora cavernosa of the penis.

Conclusions. Falloscintigraphy may be used for the diagnosis of vasculogenic erectile dysfunction, if the ultrasound is not effective to detect microcirculatory disturbances of the corpora cavernosa.

Эректильная дисфункция (ЭД) — многофакторное заболевание, негативно влияющее на мужскую самооценку, качество сексуального удовлетворения, межличностные отношения и качество жизни [1, 2]. По разным оценкам, примерно 90–150 млн. мужчин во всем мире и 30 млн. в США, и порядка 20 млн. — жители Европы страдают нарушением эректильной функции различной степени тяжести [2–4]

Большинство авторов считают, что «золотым» стандартом диагностики ЭД является ультразвуковая доплерография полового члена [5, 6]. Данный метод безопасный, малоинвазивный, достаточно широко распространен, однако требует высокой квалификации врача и выполнение исследования на аппарате экспертного класса [7, 8]. При ультразвуковой диагностике (УЗИ) полового члена, как правило учитываются структура белочной оболочки и кавернозных тел, толщина оболочки сосуда и скоростные характеристики магистрального кровотока [3, 5, 9, 10]. Судить о состоянии микроциркуляторного русла кавернозных тел при УЗИ возможно только косвенно.

Цель исследования

Улучшить результаты диагностики эректильной дисфункции с использованием фаллосцинтиграфии.

Материалы и методы

Обследовано 56 мужчин в возрасте от 48 до 62 лет (средний возраст составил 55 ± 6 лет). Все пациенты

предъявляли жалобы на нарушение качества эрекции. Все больные заполняли опросники МИЭФ (международный индекс эректильной функции) и AMS — Aging Male Screening (опросник возрастных симптомов).

УЗИ полового члена мы проводили на аппарате Logiq 9 Expert GE с применением линейного датчика 7 МГц с использованием серового В-режима, цветового и доплеровского сканирования. Вначале проводилось УЗИ полового члена в покое, затем на фоне фармакологически индуцированной эрекции (интракавернозное введение алпростадил 20 мкг).

Критерии включения в исследование пациентов: ЭД по шкале МИЭФ ниже 22 баллов (от 5 до 21, в среднем $14,6 \pm 6,3$).

В исследование не включали больных с гормональными, инфекционными, генетическими, онкологическими заболеваниями, приводящие к нарушению эрекции.

С целью решения задачи дополнительного поиска причин нарушения эректильной функции и визуализации микроциркуляторного русла кавернозных тел мы проводили фаллосцинтиграфию.

Фаллосцинтиграфия проводилась с помощью однофотонного эмиссионного томографа (Siemens Simbia E). Перфузионная сцинтиграфия полового члена включает динамическую запись прохождения болюса индикатора и получение серии статических изображений. Поле видения гамма-камеры должно включать в себя область от пупка до проксимальной трети бедер. За 20–30 минут

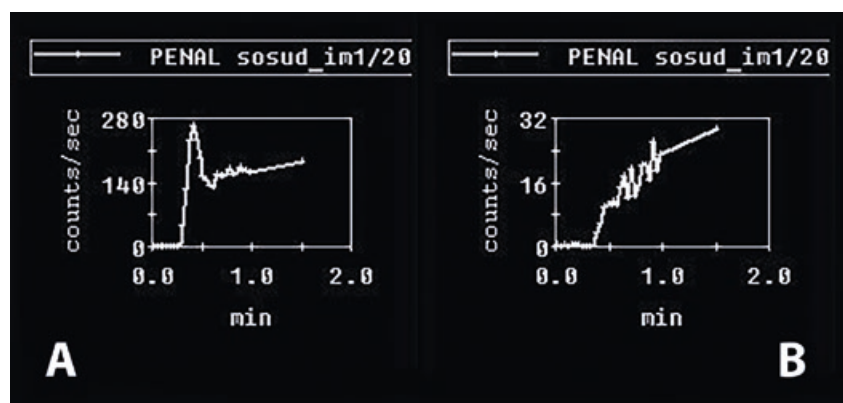


Рисунок 1. Фаллосцинтиграфия. Нормальные показатели: А. прослеживается четкий артериальный сегмент; Б. время артерио-органного транзита своевременное; увеличение активности РФП в половом члене в 4 раза в течение 20 минут

Figure 1. Falloscintigraphy. Normal values: A. there is a clear arterial segment; B. the time of arteriovenous transit is timely; the increase in the activity of radiopharmaceuticals in the penis 4 times within 20 minutes.

до начала исследования внутривенно вводили 1 мл неактивного раствора — набор для приготовления радиофармпрепарата (РФП) для метки эритроцитов *in vivo*. Начало записи производится одновременно с болюсной внутривенной инъекции ^{99m}Tc пертехнетата, получают серию изображений 60 кадров со скоростью 1 кадр в секунду и 20 кадров в 1 минуту с разрешением 64×64 . Далее мы проводили фаллосцинтиграфию на фоне фармакологической стимуляции эрекции (интракавернозное введение алпростатида 20 мкг) на 30-й минуте от инъекции метки, с повторным получением изображений в течение 20–60 минут. Эффективная доза составляла 0,6–0,9 мЗв.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием электронных таблиц “Excel” и программы “Statistica 6.0”. Оценку достоверности различий между количественными показателями выполняли с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Все обследованные пациенты предъявляли жалобы на снижение качества и уменьшение количества спонтанных эрекций, медленное увеличение напряжения (тумесценции) полового члена во время полового акта.

Результаты анализа опросника МИЭФ продемонстрировали, что в исследуемой группе было 4 (7,1%) больных с тяжелой степенью ЭД, 29 (51,7%) — с умеренной ЭД, 23 (41,2%) — с легкой степенью ЭД.

При анализе данных, которые были получены в опроснике AMS отмечено, слабо выраженные симптомы отмечали у себя 31 (55,3%) мужчин, симптомы средней степени выраженности — 17 (30,3%), а тяжелой — 8 (14,4%).

По данным УЗИ полового члена мы зарегистрировали признаки ЭД у 38 (67,9%). Из них ЭД артериальная недостаточность сосудов полового члена выявлена у 24 (63,1%) человек, веноокклюзивная ЭД у 11 (28,9%) больных, смешанная ЭД у 3 (8%). Проведенные расчеты чувствительности, специфичности, эффективности доплерографии сосудов полового члена демонстрируют, что данный вид исследования имеет удовлетворительную чувствительность (78%), но низкую специфичность (60%) и эффективность (63%) в диагностике микроциркуляторных нарушений кавернозных тел.

У 18 (32,1%) пациентов по данным УЗИ мы не выявили структурной патологии ткани полового члена. Однако,

поскольку эти мужчины предъявляли жалобы на вялую эрекцию и увеличение времени для достижения эрекции, мы провели им дополнительное обследование фаллосцинтиграфию.

Результаты показали, что у двух мужчин (11,2%) патологии нет: на кривой наружной подвздошной артерии прослеживается четкий артериальный сегмент; время артерио-органного транзита составляет 4 секунды (своевременное); артериальный и венозный сегменты определяются четко; на интегральной кривой определяется выраженный восходящий сегмент, с сохраненными фазовыми колебаниями без четко выраженных нисходящих сегментов; на кривой, полученных в течение 20–60 минут после стимуляции — увеличение активности выведения радиофармпрепарата в 2 раза в течение 24 минут (рис. 1). Так как органической патологии у этих пациентов мы не выявили, то нарушение эректильной функции мы расценили как психогенные.

У 16 (88,8%) человек при фаллосцинтиграфии было выявлено нарушение микроциркуляции кавернозных тел: наружные и внутренние подвздошные артерии визуализируются четко и своевременно; время артерио-органного транзита составляет 4 секунды; в покое на первой минуте исследования при прохождении болюса метки восходящий сегмент определяется нечетко, пик сдвинут к окончанию первой минуты, четко определяется фаза венозного возврата; интегральная кривая полая без типичных фазовых колебаний; на 4-й и 12-й минуте после фармакологической пробы на интегральной кривой определяется увеличение активности метки: в 2,6 раза в течение 8 минут (рис. 2).

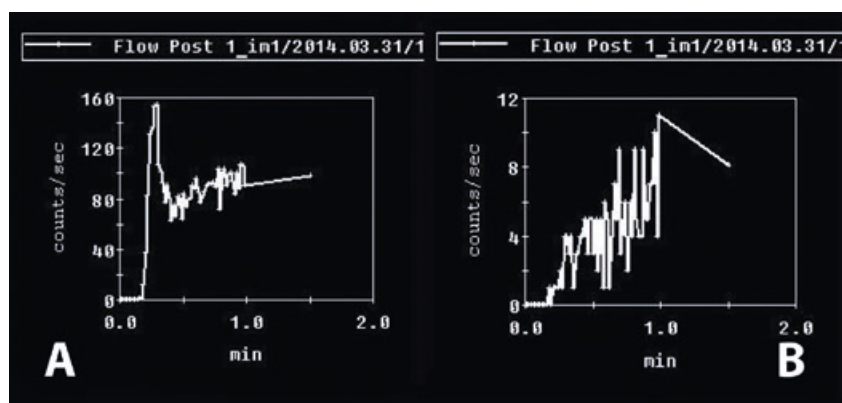
Проведенные расчеты чувствительности, специфичности, эффективности фаллосцинтиграфии демонстрируют, что данный вид исследования имеет высокую чувствительность (91%), специфичность (94%), эффективность (89%) при визуализации различных видов васкулогенной ЭД.

Таким образом, фаллосцинтиграфию возможно использовать для диагностики васкулогенной эректильной дисфункции при неэффективности УЗИ с целью выявления микроциркуляторных нарушений кавернозных тел.

Широкая распространенность ЭД объясняется неуклонным ростом факторов риска развития данного состояния, основными из которых являются: увеличение числа лиц пожилого возраста, хронические заболевания (сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология,

Рисунок 2. Магистральный приток к половому члену не нарушен (А); замедление кровенаполнения на уровне микроциркуляции (Б)

Figure 2. The main inflow to the penis is not broken (A); the slowing of blood flow at microcirculation level (B)



гипертоническая болезнь, заболевания почек, депрессивные состояния). ЭД органического генеза у 50–80% мужчин является васкулогенной [1]. Учитывая масштабы проблемы и деликатность ситуации, диагностика ЭД требует разностороннего подхода.

Большинство авторов считают, универсальным методом обследования ЭД-ультразвуковую доплерографию полового члена [3]. Однако до сих пор нет точных алгоритмов УЗИ полового члена при ЭД сосудистого происхождения. Многие исследователи считают основным критерием васкулогенной ЭД — это снижение пиковой систолической скорости в магистральных артериальных сосудах. Но, на этот ультразвуковой параметр существенное влияние оказывают множество факторов: угол наклона датчика, свойственная методу дифракция и краевые артефакты, недостаточное выраженное проявление ранней фазы сосудистого заболевания. Более того, ультразвуковое доплеровское исследование не позволяет оценить скорость кровотока во всем органе одновременно, поскольку измерение производят в локальных точках анатомической проекции отдельного сосуда [5, 6].

Остальные методы диагностики васкулогенной ЭД (кавернозография, компьютерная томография, магнито-резонансная томография) авторы предлагают использовать как второй этап исследования после УЗИ, но для визуализации сосудов полового члена требуются интракавернозное введение контрастного вещества. Такой подход к диагностике ЭД обладает высокой инвазивностью, и, не редко, сопровождается осложнениями: кровотечение, гематома мягких тканей полового члена, склероз кавернозных тел [11, 12].

Радионуклидные методы оценки кровоснабжения пениса, в частности скintiграфия, в России и за рубежом менее распространены из-за предвзятого мнения специалистов о высокой лучевой нагрузке. Однако давно установлено, что по данным дозиметрии, эффективная доза при стандартной методике обследования (150–300 МБк препарата) колеблется от 0,6–0,9 мЗв, что значительно ниже дозы, получаемой при рутинной пиелографии — 2–4 мЗв [13]. К сожалению, все авторы при использовании фаллосцинтиграфии описывают так же состояние магистральных сосудов полового члена [14].

Учитывая недостатки тех или иных методов диагностики, авторы пытаются использовать комбинацию методик: дуплексное ультразвуковое сканирование полового члена и кавернозография, УЗИ и динамическая компьютерная томография и т. д. [12, 15]. Однако, такой подход к диагностике ЭД не лишен недостатков: инвазивность, трудоемкость, лучевая нагрузка, визуализация магистральных сосудов полового члена или отдельных васкулярных бассейнов.

В отечественной литературе существуют единичные публикации посвященные диагностике васкулогенной ЭД, где авторы ставят своей целью не только оценить кровоснабжение полового члена, но и достичь максимальной безопасности введения контрастного вещества.

Так, например, отечественные урологи при васкулогенной ЭД использовали мультиспиральную компьютерную томографию с болюсным внутривенным введением контрастного вещества (омнипак 350 мг йода/мл) с целью визуализации сосудистых структур полового члена, которые анатомически «глубоко» расположены, и оценки их объемного и пространственного взаимоотношения [16]. При данной методике авторы оценивали кровоток одновременно в нескольких анатомических областях: малый таз, половой член и органы мошонки. Полученные результаты при проведении спиральной компьютерной томографии выявили множественные венозные соустья между половым членом и яичком, а именно между глубокими пенильными венами и веной семявыбрасывающего протока; и между глубокой дорзальной веной и венами простатовезикального сплетения. К сожалению, несмотря на стремление исследователей достигнуть снижения инвазивности и не затрагивать введение контраста интракавернозно, работа была не лишена недостатков: лучевая нагрузка, дороговизна исследования, короткий период артериальной и венозной сосудистой фазы после введения контраста. Поэтому авторам в большей степени удалось оценить магистральные сосуды полового члена, нежели микроциркуляторного русла.

Адекватные результаты микроциркуляции полового члена показали другие российские исследователи используя метод компьютерной капилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии [17]. Авторами была изучена динамика микроциркуляции в половом члене при разных фазах эрекции в норме и патологии. Исследователи продемонстрировали, что биомикроскопическая техника при капилляроскопии позволяет объективно оценить не только структурные параметры микрососудов и плотность функционирующих капилляров в поверхностных слоях головки полового члена. Безусловно данная методика обладает малой инвазивностью, однако метод исследования «слепой», следовательно, обладает высокой погрешностью, так же методика исследования затрагивает одну анатомическую область органа (головка полового члена).

Таким образом, поиск малоинвазивных методов исследования васкулогенной ЭД является актуальным, и фаллосцинтиграфию возможно использовать для диагностики васкулогенной эректильной дисфункции с целью визуализации микроциркуляторных нарушений кавернозных тел.

Выводы

Фаллосцинтиграфию целесообразно использовать для уточнения причин эректильной дисфункции у больных с сохранным, по данным доплерографии, кровоснабжением полового члена. Фаллосцинтиграфия продемонстрировала более высокую чувствительность (91%) и специфичность (94%) по сравнению с УЗИ (78 и 60% соответственно) в диагностике нарушений микроциркуляции кавернозных тел полового члена.

Список литературы

1. Верткин А. Л., Моргунов Л. Ю. Новая левитра в лечении эректильной дисфункции. Урология. 2012; 6: 17–19.
2. Leonardi R., Alemanni M. The management of erectile dysfunction: innovations and future perspectives. Arch Ital Urol Androl. 2011; 83 (1): 60–62.
3. Глыбочко П. В., Аляев Ю. Г., Маркосян Т. Г., Никитин С. С., Григорян В. А., Бабалов Э. Э. Современные методы диагностики эректильной дисфункции. Сеченовский вестник. 2010; 2: 43–50.
4. Пушкарь Д. Ю., Камалов А. А., Аль-Шукри С. Х., Еркович А. А., Коган М. И., Павлов В. Н., Журавлев В. Н., Берников А. Н. Анализ результатов эпидемиологического исследования распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. Урология. 2012; 6: 5–8.
5. Баев А. А., Громов А. И., Кульченко Н. Г. Лучевая диагностика и терапия в урологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
6. Prezioso D., Iacono F., Russo U., Romeo G., Ruffo A., Russo N., Illiano E. Evaluation of penile cavernosal artery intima-media thickness in patients with erectile dysfunction. A new parameter in the diagnosis of vascular erectile dysfunction. Our experience on 59 cases. Arch Ital Urol Androl. 2014; 86 (1): 9–14.
7. Жуков О. Б., Зубарев А. Р., Кульченко Н. Г. Патологический венозный дренаж кавернозных тел полового члена у больных с варикоцеле. Медицинская визуализация. 2006; 1: 82–89.
8. Hsiao W., Shrewsbury A. B., Moses K. A., Pham D., Ritenour C. W. Longer time to peak flow predicts better arterial flow parameters on penile Doppler ultrasound. Urology. 2010; 75 (1): 112–116.
9. Красников А. В., Попов С. В., Богданов Р. Х. Анализ особенностей ультразвуковой диагностики васкулогенной эректильной дисфункции. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2010; 9 (3): 710–711.
10. Caretta N., Palego P., Schipilliti M., Ferlin A., Di Mambro A., Foresta C. Cavernous artery intima-media thickness: a new parameter in the diagnosis of vascular erectile dysfunction. J Sex Med. 2009; 6: 1117–1126.
11. Курбатов Д. Г., Кузнецкий Ю. Я., Китаев С. В., Брусенский В. А. Применение магнито-резонансной томографии в диагностике веногенной эректильной дисфункции. Андрология и генитальная хирургия. 2005; 4: 28–33.
12. Мустафина В. И., Гурьев Э. Н., Лобкарев О. А. Комплексная лучевая диагностика эректильной дисфункции веноокклюзивного аппарата полового члена. Андрология и генитальная хирургия. 2012; 4: 18–24.
13. Артюхин А. Репродуктивная андрология. Москва: Издательский дом «Русский врач», 2006.
14. Лишманова Ю. Б., Чернова В. И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. Томск: STT, 2004.
15. Patel D. V., Halls J., Patel U. Investigation of erectile dysfunction. Br J Radiol. 2012; 8: S69–S78.
16. Жуков О. Б., Зубарев А. Р., Кульченко Н. Г. Ультразвуковые параметры и морфологические критерии веноокклюзивной эректильной дисфункции при возрастном андрогеном дефиците. Андрология и генитальная хирургия. 2009; 1: 39–43.
17. Кошкакарян А. Л. Состояние кожной микроциркуляции полового члена и ее расстройства при хроническом простатите: Дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2010.

References

1. Vertkin A. L., Morgunov L. Yu. New Levitra in the treatment of erectile dysfunction. Urology. 2012; 6: 17–19. (Russian).
2. Leonardi R., Alemanni M. The management of erectile dysfunction: innovations and future perspectives. Arch Ital Urol Androl. 2011; 83 (1): 60–62.
3. Glybochko P. V., Alyaev Yu. G., Markosyan T. G., Nikitin S. S., Grigoryan V. A., Babalov E. E. Modern approaches of erectile dysfunction diagnosis. Sechenovskii vestnik. 2010; 2: 43–50. (Russian).
4. Pushkar D. Yu., Kamalov A. A., Al-Shukri S. Kh., Erkovich A. A., Kogan M. I., Pavlov V. N., Zhuravlev V. N., Bernikov A. N. Analysis of the results of epidemiological study on prevalence of erectile dysfunction in the Russian Federation. Urology. 2012; 6: 5–8. (Russian).
5. Baev A. A., Gromov A. I., Kul'chenko N. G. Luchevaya diagnostika i terapiya v urologii. Moscow: «GEOTAR-Media» Publ., 2011. (Russian).
6. Prezioso D., Iacono F., Russo U., Romeo G., Ruffo A., Russo N., Illiano E. Evaluation of penile cavernosal artery intima-media thickness in patients with erectile dysfunction. A new parameter in the diagnosis of vascular erectile dysfunction. Our experience on 59 cases. Arch Ital Urol Androl. 2014; 86 (1): 9–14.
7. Zhukov O. B., Zubarev A. R., Kulchenko N. G. Pathological venous drainage of cavernous bodies at patients with varicocele. Medical Visualization. 2006; 1: 82–89. (Russian).
8. Hsiao W., Shrewsbury A. B., Moses K. A., Pham D., Ritenour C. W. Longer time to peak flow predicts better arterial flow parameters on penile Doppler ultrasound. Urology. 2010; 75 (1): 112–116.
9. Krasnikov A. V., Popov S. V., Bogdanov R. H. Analysis of ultrasound features vasculogenic erectile dysfunction. Sistemnyi analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2010; 9 (3): 710–711. (Russian).
10. Caretta N., Palego P., Schipilliti M., Ferlin A., Di Mambro A., Foresta C. Cavernous artery intima-media thickness: a new parameter in the diagnosis of vascular erectile dysfunction. J Sex Med. 2009; 6: 1117–1126.
11. Kurbatov D. G., Kuznetskii Yu. Ya., Kitaev S. V., Brusenskii V. A. Primenenie magnito-rezonansnoi tomografii v diagnostike venogennoi erektil'noi disfunktsii. Andrologiya i genital'naya khirurgiya. 2005; 4: 28–33. (Russian).
12. Mustafina V. I., Gouriiev E. N., Lobkarev O. A. Complex beam diagnostics erectile dysfunction of the venoocclusive apparatus of a penis. Andrologiya i genital'naya khirurgiya. 2012; 4: 18–24. (Russian).
13. Artyukhin A. Reproduktivnaya andrologiya. Moscow: «Russkii vrach» Publ., 2006. (Russian).
14. Lishmanova Yu. B., Chernova V. I. Radionuklidnaya diagnostika dlya prakticheskikh vrachei. Tomsk, 2004. (Russian).
15. Patel D. V., Halls J., Patel U. Investigation of erectile dysfunction. Br J Radiol. 2012; 8: S69–S78.
16. Zhukov O. B., Zubarev A. R., Kulchenko N. G. Ultrasound's parameters and morphological criteria's venoocclusive erectile dysfunction of patients with late onset hypogonadism. Andrologiya i genital'naya khirurgiya. 2009; 1: 39–43. (Russian).
17. Koshkakarayan A. L. Sostoyanie kozhnoi mikrotsirkulyatsii polovogo chlena i ee rasstroistva pri khronicheskom prostatite: Dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2010. (Russian).

Информация об авторах:

1. Каприн Андрей Дмитриевич — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН, генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Костин Андрей Александрович — д.м.н., профессор кафедры урологии, онкологии, радиологии ФПК Медицинского института РУДН
3. Фомин Дмитрий Кириллович — д.м.н., руководитель отдела ядерной и радиационной медицины ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России
4. Кульченко Нина Геннадьевна — к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института РУДН
5. Круглов Дмитрий Петрович — к.м.н., доцент кафедры урологии, онкологии, радиологии ФПК Медицинского института РУДН
6. Мангутов Фарид Шамильевич — врач-уролог, клинический ординатор кафедры урологии, онкологии, радиологии ФПК Медицинского института РУДН

Information about authors:

1. Kaprin Andrey Dmitrievich — corr. Member of RAS, Phd, MD, Prof.; Corr. member of the Russian Academy of Education; Honored Physician of the Russian Federation; General Director of National Medical Research Radiological Centre, Head of Department of Urology with Course of Urological Oncology, Faculty for Postgraduate Training, Peoples' Friendship University of Russia
2. Kostin Andrey Alexandrovich — Phd, MD, professor, department of urology, oncology and radiology of FPS, medical faculty of People's Friendship University of Russia
3. Fomin Dmitriy Kirillovich — MD, the head of the Department of nuclear and radiation medicine Russia's Research Center of Radiology
4. Kulchenko Nina Gennadyevna — Phd, MD, urologist, doctor of ultrasonic diagnostics, senior tutor of the Department of histology, Cytology and embryology, medical faculty of People's Friendship University of Russia
5. Kruglov Dmitriy Petrovich — PhD, associated professor, department of urology, oncology and radiology of FPS, medical faculty of People's Friendship University of Russia
6. Mangutov Farid Shamilyevich — urologist, resident of department of urology, oncology and radiology of FPS, medical faculty of People's Friendship University of Russia

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Каприн А. Д., Костин А. А., Фомин Д. К., Кульченко Н. Г., Круглов Д. П., Мангутов Ф. Ш. Фаллосцинтиграфия в диагностике васкулогенной эректильной дисфункции. Исследования и практика в медицине. 2015; 2 (4): 35-40. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-35-40

Kaprin A. D., Kostin A. A., Fomin D. K., Kulchenko N. G., Kruglov D. P., Mangutov F.Sh. Fallostsintigraphy in the diagnosis of vasculogenic erectile dysfunction. Issled. prakt. Med. 2015; 2 (4): 35-40. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-35-40

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



Ключевые слова:

брахитерапия, микроисточники, дозиметрические характеристики, изотоп I-125, AAPM Task Group 43, расчетный код MCNP, мощность воздушной кермы

Keywords:

brachytherapy, sources, dosimetry characteristics, the isotope I-125, AAPM Task Group 43, the calculation code MCNP, the power of the air kerma

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-41-49



Для корреспонденции:

Нерозин Николай Александрович – к.т.н., заместитель директора отделения физико-химических технологий – начальник научно-производственного комплекса изотопов и радиофармпрепаратов АО «Государственный научный центр Российской Федерации – Физико-энергетический институт им. А.И. Лейпунского»
Адрес: 249033, Россия, Калужская область, Обнинск, пл. Бондаренко, 1
E-mail: nerozin@ippe.ru
Статья поступила 18.10.2015, принята к печати 20.11.2015

For correspondence:

Nerozin Nikolay Aleksandrovich – PhD of technical sciences, Deputy director of Department of physical and chemical technologies – Head of Research and production complex of isotopes and radiopharmaceuticals JSC "State Scientific Centre of the Russian Federation – Institute for Physics and Power Engineering named after A.I. Leypunsky"
Address: Bondarenko Sq. 1, Kaluga region, Obninsk, 249033, Russia
E-mail: nerozin@ippe.ru
The article was received 18.10.2015, accepted for publication 20.11.2015

РАСЧЕТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОСТРАНСТВЕННОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ МОЩНОСТИ ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ В ОПУХОЛИ И ОКРУЖАЮЩИЕ ЕЕ ТКАНИ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ МИКРОИСТОЧНИКОВ

Нерозин Н.А., Пышко А.П., Шаповалов В.В.

АО «Государственный научный центр Российской Федерации – Физико-энергетический институт им. А.И. Лейпунского» (Обнинск, Россия)
249033, Россия, Калужская область, Обнинск, пл. Бондаренко, 1

Резюме

Цель. Проведение расчетных исследований дозиметрических характеристик микроисточников с радионуклидом I-125, опытное производство которых налажено в Научно-производственном комплексе изотопов и радиофармпрепаратов АО «Государственный научный центр Российской Федерации – Физико-энергетический институт им. А.И. Лейпунского» (ГНЦ РФ – ФЭИ). Микроисточники производства ГНЦ РФ – ФЭИ являются аналогом модели 6711 фирмы Nicomed Amersham, дозиметрические характеристики которой стандартизованы в соответствии с формализмом TG43 AAPM.

Материалы и методы. Микроисточник «seed № 6711» (модель фирмы Nicomed Amersham) представляет собой герметично запаянный в титановую капсулу серебряный стержень, покрытый тонким слоем радиоактивного I-125. Период полураспада йода-125 равен 59,43 суток. В процессе распада I-125 превращается в Te-125. Расчет параметров микроисточников и их сравнение со стандартной моделью 6711 проведено с использованием расчетного кода MCNP.

Результаты. Разработана методика расчета основных дозиметрических характеристик микроисточника ГНЦ РФ-ФЭИ в соответствии с формализмом TG43. Проведен сравнительный анализ экспериментальных данных и расчетных результатов, полученных по коду MCNP, который позволил выявить возможные причины различия. Сопоставлены расчетные дозовые характеристики и рекомендованные стандартные данные для дозовых характеристик микроисточника «seed № 6711».

Выводы. Возможны две причины различия экспериментальных и расчетных результатов. Первой из них может быть шероховатость поверхности серебряного стержня или диффузия радиоактивного йода в серебро. Второй причиной может быть различие сечений характеристического излучения серебра, используемых в коде MCNP.

В сопоставлении расчетных дозовых характеристик и рекомендованных стандартных существенное значение имеет способ нанесения активности. При соблюдении стандартных условий по составу окружающей среды, водяного фантома и воздуха с 40% влажностью, полученные результаты выходят за пределы допустимых отличий в 3% от рекомендованных данных. Тогда как вариации только толщины нанесения радиоактивного материала в диапазоне 0–10 мкм меняют дозиметрические характеристики в пределах 15–20%.

CALCULATION STUDIES OF SPATIAL DISTRIBUTION OF THE ABSORBED DOSE RATE FOR VARIOUS SEEDS

Nerozin N.A., Pyshko A.P., Shapovalov V.V.

JSC "State Scientific Centre of the Russian Federation – Institute for Physics and Power Engineering named after A.I. Leypunsky" (Obninsk, Russia)
Bondarenko Sq. 1, Kaluga region, Obninsk, 249033, Russia

Abstract

Purpose. Conducting computational studies of dosimetric characteristics of microsources with the radionuclide I-125, pilot production of which is established in the research and production complex of isotope and radiopharmaceuticals, JSC "State Scientific Centre of the Russian Federation — Institute for Physics and Power Engineering named after A. I. Leypunsky" (SSC RF IPPE). Sources of production IPPE are similar to the model 6711 of the company Nicomed Amersham, dosimetric characteristics of which are standardized in accordance with the TG43 AAPM formalism.

Materials and methods. Microsource «SEED No. 6711» (model of the company Nicomed Amersham) is hermetically sealed in a titanium capsule silver rod covered with a thin layer of radioactive I-125. The half-life of iodine-125 is 59,43 days. In the process of decay of I-125 is converted into the Te-125.

Calculation of parameters of microsources and their comparison with the standard model 6711 is carried out with use of the computer code MCNP.

Results. The method of calculation of the basic dosimetric characteristics of the microsource SSC RF-IPPE in accordance

with the TG43 formalism is developed. A comparative analysis of experimental data and calculated results by MCNP code, which allowed to identify possible reasons for differences, is performed. The estimated dose characteristics and recommended standard data for dose characteristics of micro «SEED No. 6711» are compared.

Conclusions. There are two possible reasons for the differences between experimental and calculated results. The first one may be the roughness of the surface of a silver rod or diffusion of radioactive iodine in silver. The second reason might be the difference of the cross sections of the characteristic radiation of silver used in MCNP code.

In the comparison of calculated dose characteristics and recommended standard the role of the application activity is very important. In compliance with the standard conditions on the composition of the environment, water phantom and air with 40% humidity, the results obtained are outside the acceptable difference of 3% from the recommended data. While the variation of only the thickness of the deposition of radioactive material in the 0–10 mkm change dosimetric characteristics in the range of 15–20%.

Введение

Брахитерапия как метод имплантирования радиоактивных микроисточников в злокачественную опухоль, используется в мире со второй половины XX века. При производстве и использовании микроисточников существует ряд особенностей при тестировании и контроле, обусловленных микроскопичностью размеров микроисточника и существенным вкладом различий дозиметрических характеристик в терапевтическое воздействие. Принятый на сегодняшний день в мировой практике свод рекомендаций и правил для расчета дозиметрических характеристик впервые представлен AAPM Task Group 43 [1–3]. Также в этих документах представлены стандартные данные для основных типов микроисточников.

Следуя рекомендациям Task Group 43, в расчетном коде MCNP [4–7] были проведены расчетные исследования дозиметрических характеристик микроисточников с радионуклидом I-125 — стандартных и разрабатываемых в ГНЦ РФ-ФЭИ. Получены стандартные дозиметри-

ческие данные, характеризующие исследуемые типы микроисточников.

Материалы и методы

В брахитерапии наиболее хорошо известны и часто применяются микроисточники с йодом-125. На рисунке 1 представлен стандартный микроисточник с этим радионуклидом, взятый за эталон в мировой практике.

Микроисточник «seed № 6711» (модель фирмы Nicomed Amersham) [1, 2] представляет собой герметично запаянный в титановую капсулу серебряный стержень, покрытый тонким слоем радиоактивного I-125. Период полураспада йода-125 равен 59,43 суток. В процессе распада I-125 превращается в Te-125 в первом возбужденном состоянии. Переход Te-125 в стабильное состояние с вероятностью 93% происходит с испусканием электронов внутренней конверсии, либо, с вероятностью 7%, с испусканием гамма излучения с энергией 35,5 кэВ. Захват и внутренняя конверсия электронов со-

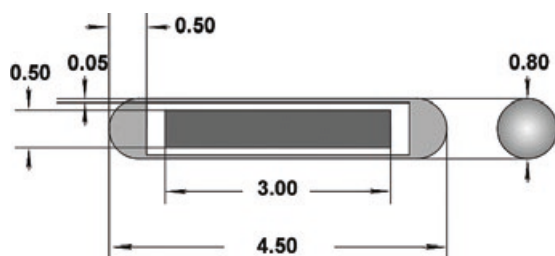


Рисунок 1. Габариты стандартного микроисточника, мм, «SEED № 6711» - модель фирмы Nicomed Amersham
Figure 1. The dimensions of a standard microsource, mm, «SEED No. 6711» model of the company Nicomed Amersham

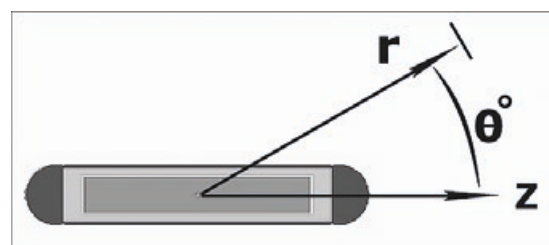


Рисунок 2. Сечение в плоскости, проходящей через ось симметрии микроисточника
Figure 2. The cross-section in a plane passing through the axis of symmetry of the microsource

проводятся характеристическим излучением. Имеется также флуоресцентное рентгеновское излучение с энергией 22,1 и 25,5 кэВ вследствие взаимодействия фотонов йода-125 с серебряным стержнем. Электроны и фотоны предельно низких энергий спектра радиоактивного йода поглощаются титановыми стенками капсулы.

В большинстве случаев пациент носит имплантированные микроисточники всю жизнь, поэтому существуют определенные требования к материалам, используемым в их конструкции. Серебряный и свинцовый маркер необходимы для визуальной оценки расположения микроисточников в опухоли на рентгеновских снимках. Титановая оболочка МИ нейтральна к химическим реакциям внутри тела.

Фотоны низких энергий позволяют локализовать терапевтическое воздействие в пределах области введения микроисточника, практически не затрагивая окружающие здоровые ткани. С другой стороны, из-за неравномерности толщины титановой оболочки и особенностей конструкции излучаемой поверхности дозовое поле вокруг микроисточника имеет выраженную зависимость от направления. Так, запаянные торцы капсулы значительно ослабляют низкоэнергетическое излучение, и, напротив, основной нанесенной на стержень части активности противостоит достаточно тонкий слой титановой трубки капсулы. Следовательно, для оптимизации дозового воздействия на опухолевую ткань необходимо знать характер изменения значения мощности поглощенной дозы по глубине вокруг микроисточ-

ника в плоскости, проходящей по оси вращения (рис. 2).

Ранее для расчета дозовых характеристик использовалась аппроксимация точечного источника в вакууме, которая не могла достоверно воспроизводить как рассеяние в ткани тела, так и искривление дозовых полей конструкционными материалами источника. В этой связи, а также учитывая, что в медицине эффект недооблучения является даже более критичным, чем переоблучения, необходимо точное знание и планирование дозовых характеристик для оптимального и безопасного применения, а, следовательно, иные принципы и формализм расчета.

Исторически задачу выработки норм в оценке дозовых характеристик для разработки микроисточников каждый производитель решал отдельно, тем самым умножая неопределенность в описании предмета. Поэтому в США для стандартизации дозовых характеристик «SEED № 6711» и других терапевтических микроисточников была инициирована и проведена работа по анализу и систематизации существующих публикаций, посвященных радиационной терапии. В 1988 г. Комитетом Радиационной Терапии Американской Ассоциации Физиков в Медицине была сформирована Рабочая группа № 43 (TG43) для курирования этой проблемы. Итогом работы является формализм описания дозиметрических характеристик микроисточников, опубликованный в отчете «Дозиметрия внедренных брахитерапевтических источников». Отчет представлен в журнале «Медицинская физика» (США) в феврале 1995 г. [3].

Таблица 1. Выход фотонов по энергетическим линиям микроисточника [2, 3]

Table 1. The output of the photons on the energy lines of the microsource [2, 3]

I-125 ($T_{1/2} = 59.4060.01$ суток)	
Энергия фотонов (кэВ)	Выход фотонов
27,202	0,406
27,472	0,757
30,98	0,202
31,71	0,0439
35,492	0,0668

Таблица 2. Массовый состав воздуха и воды, использующийся в расчете моделей микроисточников [1–3]

Table 2. The mass composition of air and water used in the calculation models of the microsources [1–3]

Воздух (относительная влажность 40%)		Вода (чистая, дегазированная)	
Элемент	% вес.	Элемент	% вес.
Водород	0,0732	Водород	11,1898
Углерод	0,0123	Кислород	88,8102
Азот	75,0325		
Кислород	23,6077		
Аргон	1,2743		

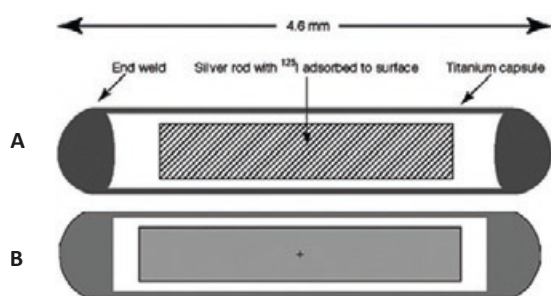


Рисунок 3. Сравнение изображений и описаний моделей микроисточников: А – «Amersham model 6711 source»; В – воспроизведенная по описанию модель

Figure 3. Compare of images and descriptions of models of microsources: А – «Amersham model 6711 source»; В – model reproduced according to the description

Отличие предложенного в США формализма от методов, оперирующих с дозой и коэффициентами ослабления материала, состоит в получении значения мощности поглощенной дозы, основываясь на данных конкретного микроисточника в тканезквивалентном фантоме. Этот формализм предполагает использование расчетных данных для определенного типа микроисточников с учетом геометрических особенностей конструкции и рассеивания в среде, эквивалентной телу. Для этого необходима следующая дозиметрическая информация, характеризующая микроисточник как точечный анизотропный источник излучения:

Мощность воздушной кермы, Sk , — значение мощности поглощенной дозы для воздушной кермы, полу-

ченной в вакууме на расстоянии достаточном, чтобы микроисточник представлялся точечным (обычно более 10 см). Единица мощности воздушной кермы равна:

$$1 \text{ U} = 1 \mu\text{Gy} \cdot \text{m}^2 \text{ h}^{-1} = 1 \text{ cGy} \cdot \text{cm}^2 \text{ h}^{-1}.$$

Константа мощности дозы, Λ , определена как мощность дозы в единицах воздушной кермы на 1 см по поперечной оси источника.

Радиальная функция дозы, $g(r)$ и $g(l)$, описывает радиальную зависимость дозы на поперечной оси, обусловленную поглощением фотонов и рассеянием в среде.

Функция анизотропии, $F(r, q)$, описывает изменение дозы вокруг источника брахитерапии, обусловленное самопоглощением и наклонной фильтрацией излучения в материале капсулы.

Коэффициент анизотропии, $\Phi(r)$, определен как отношение усредненной по мощности дозы на данном радиальном расстоянии к мощности дозы на том же самом расстоянии на поперечной оси.

Средняя константа анизотропии, Φ , рассчитана посредством усреднения индивидуальных коэффициентов анизотропии в данной среде с использованием в качестве взвешивающего фактора обратного квадрата расстояния.

Для получения опыта расчетного сопровождения подготавливаемых к промышленному производству новых брахитерапевтических микроисточников в расчетном коде MCNP были оценены дозиметрические характеристики стандартных микроисточников по методологии, представленной в TG43 [1–3].

Необходимые для дозиметрических характеристик значения поглощенной дозы в различных средах получены с использованием локальной оценки (f_5) потока фото-

Таблица 3. Значения вклада фотонов различных энергетических диапазонов. Нормировано относительно диапазона излучения I-125 (26...37 кэВ).

Table 3. The value of contributions of photons of different energy ranges. Normalized relative range of radiation of I-125 (26...37 keV)

Экспериментальные данные							
Диапазон энергий (кэВ)	21–36	21–26,5	26,5–36	35,49	31,7	30,98	27,38
Количество импульсов	1,598	0,592	1	0,024	0,026	0,111	0,808
Расчетные данные MCNP							
Диапазон энергий (кэВ)	21–37	21–26	26–37	34–37	31,4–33	29,5–31,4	26–29,5
Активность нанесена на серебряный стержень							
f_5	1,28	0,28	1	0,03	0,024	0,125	0,82
f_8	1,278	0,278	1	0,031	0,026	0,128	0,816
Активность «заглублена» в стержень из Ag							
f_5	1,568	0,568	1	0,034	0,026	0,132	0,809
f_8	1,561	0,561	1	0,035	0,026	0,134	0,804

Примечание: f_5 является локальной оценкой поглощенной дозы в точке, f_8 – оценка поглощенной энергии по балансу входящих и исходящих энергий частиц в объеме.

Note: f_5 is a local estimate of the absorbed dose at the point, f_8 – evaluation of the absorbed energy by the balance of incoming and outgoing energies of the particles in the volume.

нов с учетом керма-факторов. Состав воздуха и воды брался стандартным, рекомендуемым для расчетов (табл. 2).

Керма-факторы для фотонов в воздухе и воде рассчитывались по данным NIST для элементов с учетом процентного содержания этих элементов в составе среды.

При создании расчетных моделей стандартных микроисточников были использованы открытые данные о конструктивных особенностях и материалах, используемых в изготовлении. На рисунке 3 представлены сопоставления изображений, полученных из доступных источников [1–3], и сечений моделей, используемых в расчете по программному коду MCNP [4–6], составленные на основе описаний в документах.

Результаты исследования

В определении толщины и состава покрытия подложки для «Amersham model 6711 source» существует неопределенность, приведшая к большому объему расчетов с различными вариантами нанесения активности.

В качестве параметрических расчетов проведены исследования влияния вариантов пространственного расположения радиоактивного покрытия на поглощение и модуляции низкоэнергетического излучения. Сравнивались данные, полученные при экспериментальном измерении испускаемых микроисточником фотонов I-125, и расчетные данные, полученные по коду MCNP.

На микроисточнике № 7 (аналог SEED #6711, разрабатываемый в ГНЦ РФ-ФЭИ) регистрировалось количество импульсов в энергетических каналах детектора «БДЕР-КИ-11 К 2300007». Активность I-125 в эксперименте составляла 1.0 мКи (37,11 МБк).

Для сравнения с экспериментальными результатами по коду MCNP были выполнены расчеты поглощенной дозы в кремнии для одиночного микроисточника в воздухе. Толщина кремниевого детектора принималась равной 0,14 мм, расстояние от микроисточника — 10 см.

Рассмотрен вариант с нанесением йодной активности на поверхность стержня, а также вариант заглибление активности в стержень, моделирующий диффузию йода в серебро.

Регистрация энерговыделения в детекторе и потока фотонов на входе в детектор производилась с разбивкой на энергетические диапазоны.

Результаты эксперимента и расчета приведены в таблице 3. Данные таблицы 3 нормированы на значения поглощенной дозы или потока фотонов в энергетическом интервале, включающем в себя линии радиоактивного йода (26–37 кэВ). Такая нормировка обусловлена тем, что в экспериментальных данных отсутствует информация об абсолютной активности I-125.

Максимальные отличия экспериментальных и расчетных данных наблюдаются для диапазона энергий, соответствующих характеристическому излучению серебра (21–26 кэВ), для расчетной модели с нанесением активности на поверхность серебряного стержня. Наиболее близким к эксперименту оказался вариант расчета, в котором активность йода-125 была «заглиблена» в серебряный стержень.

Таким образом, сравнительный анализ экспериментальных данных и расчетных результатов, полученных

по коду MCNP, позволил выявить две возможные причины различия. Первой из них может быть шероховатость поверхности серебряного стержня или диффузия радиоактивного йода в серебро. Второй причиной может быть различие сечений характеристического излучения серебра, используемых в коде MCNP.

В сопоставлении расчетных дозовых характеристик и рекомендованных стандартных данных для дозовых характеристик микроисточника «Amersham model 6711 source» была показана роль способа нанесения активности.

В процессе работы поглощенная доза гамма-излучения, полученная при расчете, обрабатывалась в соответствии с нижеследующими математическими зависимостями и сопоставлялась со справочными данными для стандартных микроисточников.

Нормировочные распределения деградации дозы по глубине в одномерной модели (функция $G_p(r, \theta)$) и двумерной модели с учетом линейной протяженности источника излучения (функция $G_L(r, \theta)$) рассчитывались по формулам:

(1)

$$G_p(r, \theta) = r^{-2}$$

(2)

$$G_L(r, \theta) = \begin{cases} \frac{\beta}{Lr \sin \theta} & \text{if } \theta \neq 0^\circ \\ (r^2 - L^2 / 4)^{-1} & \text{if } \theta = 0^\circ \end{cases}$$

где θ — угол между лучом, проведенным от центра микроисточника к точке детектирования, и осью микроисточника,

β — угол в радианах с вершиной в точке детектирования, охватывающий концы линейного источника приведенной длины, L , r — расстояние между центром микроисточника и точкой детектирования.

Дозиметрические характеристики радиальной функции дозы и функции анизотропии рассчитывались по формулам:

(3)

$$g_x(r) = \frac{\dot{D}(r, \theta_0) G_x(r_0, \theta_0)}{\dot{D}(r_0, \theta_0) G_x(r, \theta_0)}$$

(4)

$$F(r, \theta) = \frac{\dot{D}(r, \theta) G_L(r, \theta_0)}{\dot{D}(r, \theta_0) G_L(r, \theta)}$$

Индекс X в функции $G_x(r, \theta)$ означает: P — точечная аппроксимация, L — линейная аппроксимация микроисточника. $\dot{D}(r, \theta)$ — полученная по коду MCNP мощность поглощенной дозы в водяном фантоме радиусом 15 см.

Также были рассчитаны мощность воздушной кермы — S_k и постоянная дозы Λ по формулам:

(5)

$$S_k = \dot{K}_\delta(d)d^2$$

(6)

$$\Lambda = \frac{\dot{D}(r_0, \theta_0)}{S_k}$$

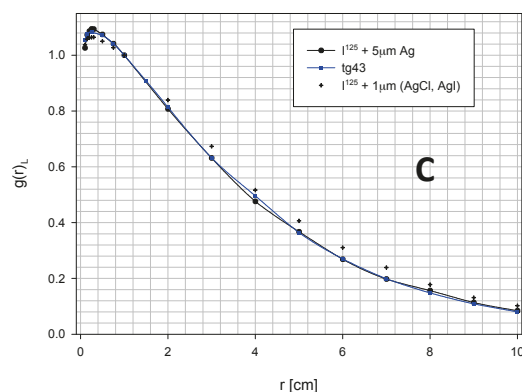
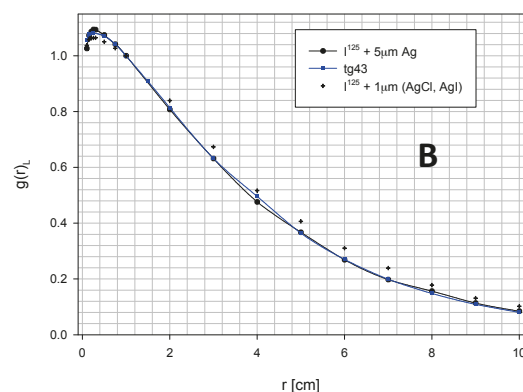
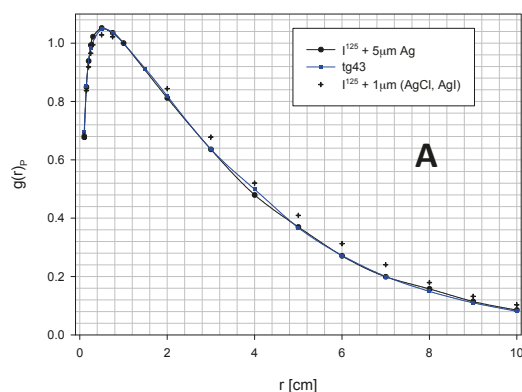
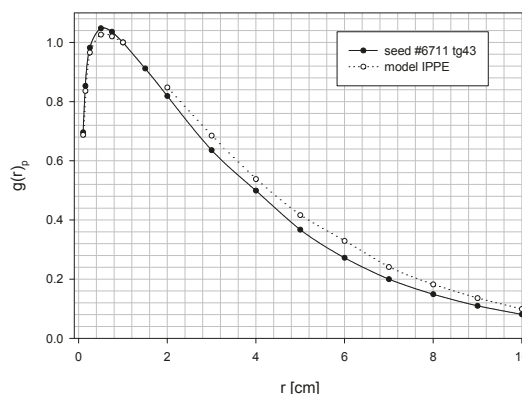
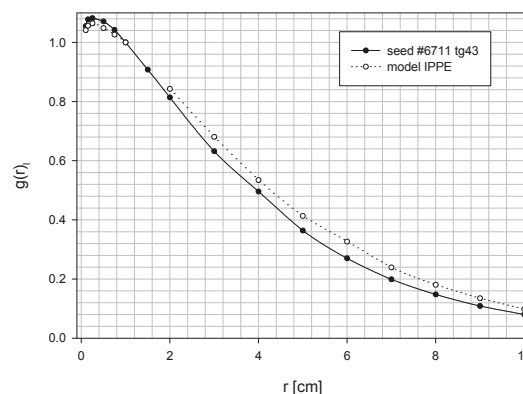


Рисунок 4. Отличия в дозиметрических характеристиках «Amersham model 6711 source» для данных, приведенных в [2] и рассчитанных по воспроизведенным моделям в коде MCNP. А – радиальная функция дозы для точечной аппроксимации, В – радиальная функция дозы для линейной аппроксимации, С – функция анизотропии на радиусе 1 см

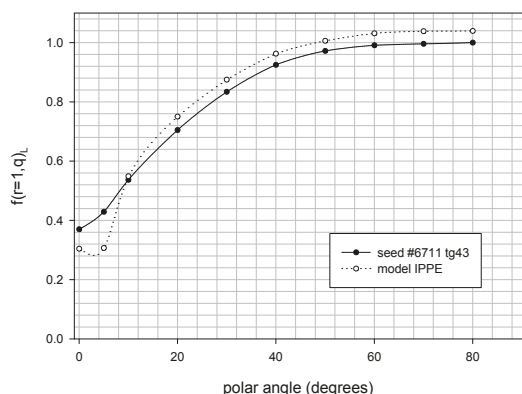
Figure 4. The differences in the dosimetric characteristics of «Amersham model 6711 source» for the data given in [2] and calculated according to the models reproduced in the code MCNP. A – radial dose function for a point approximation, B – radial dose function for the linear approximation, C – is a function of the anisotropy at a radius of 1 cm.



А – Точечная аппроксимация, радиальная доза
A – Point approximation, radial dose



В – Линейная аппроксимация, радиальная доза
B – Linear approximation, radial dose



С – Линейная аппроксимация, функция анизотропии
C – Linear approximation, function anisotropy

Рисунок 6. Дозиметрические характеристики производимого в ГНЦ РФ-ФЭИ микроисточника, рассчитанные по воспроизведенной модели в коде MCNP в сравнении с данными для «Amersham model 6711 source», приведенными в [2], и А – радиальная функция дозы для точечной аппроксимации, В – радиальная функция дозы для линейной аппроксимации, С – функция анизотропии на радиусе 1 см

Figure 6. Dosimetric characteristics of the microsource produced in SSC RF IPPE, calculated according to the model reproduced in the code MCNP in comparison with the data for «Amersham model 6711 source», is given in [2], and А – radial dose function for a point approximation, В – radial dose function for the linear approximation, C is a function of the anisotropy at a radius of 1 cm

Таблица 4. Значения $F(r, \theta)$
Table 4. Values of $F(r, \theta)$

Угол θ (градусы)	r [cm]									
	0.3	0.5	0.7	1	2	3	4	5	6	7
0	0.154	0.202	0.248	0.304	0.419	0.484	0.550	0.580	0.622	0.636
5	0.219	0.203	0.250	0.307	0.421	0.637	0.559	0.589	0.632	0.643
10	0.398	0.454	0.501	0.549	0.628	0.675	0.728	0.726	0.747	0.724
15	0.608	0.597	0.630	0.660	0.723	0.737	0.783	0.781	0.821	0.793
20	0.782	0.728	0.737	0.750	0.781	0.809	0.828	0.828	0.831	0.877
25	0.881	0.811	0.815	0.818	0.841	0.854	0.881	0.860	0.912	0.884
30	0.939	0.887	0.878	0.875	0.884	0.889	0.905	0.904	0.907	0.898
35	0.973	0.939	0.940	0.921	0.915	0.923	0.926	0.934	0.950	0.900
40	1.001	0.965	0.963	0.963	0.945	0.938	0.962	0.954	0.971	0.971
45	1.012	0.991	0.989	0.982	0.969	0.959	0.981	0.990	0.982	0.996
50	1.028	1.006	1.007	1.006	0.987	0.981	0.999	1.011	1.001	1.009
55	1.048	1.022	1.024	1.020	1.003	0.991	1.003	1.014	1.015	0.980
60	0.968	1.027	1.033	1.031	1.031	1.000	1.019	1.017	1.032	1.000
65	0.971	1.042	1.049	1.036	1.020	1.008	1.017	1.014	1.064	1.025
70	0.982	1.041	1.050	1.039	1.026	1.029	1.016	1.036	1.036	1.023
75	0.985	0.987	1.046	1.048	1.034	1.012	1.028	1.027	1.016	1.002
80	0.988	0.996	0.998	1.039	1.030	1.012	1.028	1.027	1.063	1.028
85	0.997	1.008	1.008	1.009	1.008	1.034	1.011	1.019	1.016	1.010
90	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
$\Phi_{an}(r)$	1.054	0.994	0.986	0.980	0.970	0.967	0.977	0.980	0.991	0.975

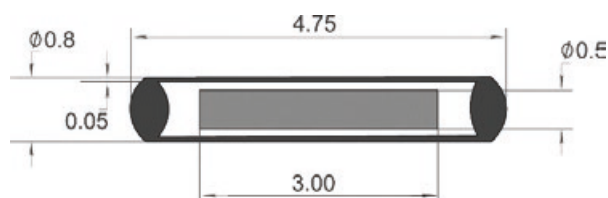


Рисунок 5. Микроисточник ГНЦ РФ-ФЭИ
Figure 5. Microsource of SSC RF IPPE

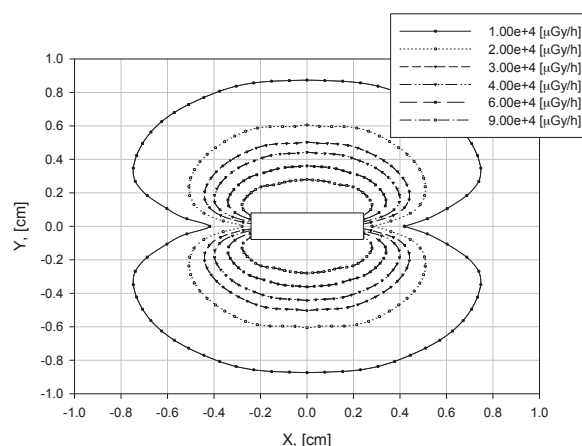


Рисунок 7. Изолинии мощности поглощенной дозы в воде от разрабатываемого в ГНЦ РФ-ФЭИ микроисточника
Figure 7. Contour lines of absorbed dose rate in water from the microsource developed in SSC RF IPPE

где K_0 — поглощенная доза для воздуха, рассчитанная в вакууме с исключением фотонов с энергиями ниже 0.005 KeV.

В отчете приведены два варианта расположения активности на серебряном сердечнике: вариант покрытия активного йода слоем серебра толщиной 5 мкм и вариант покрытия материалом, содержащим одну долю AgCl и две доли AgI толщиной 1 мкм. В обоих вариантах слой I-125 брался толщиной 0,1 мкм (рис. 4).

Как видно из рисунка 4, при покрытии радиоактивного материала сверху слоем серебра толщиной 5 мкм достигается полное согласие в значениях радиальной функции дозы со стандартом, однако согласие в функции анизотропии на углах, соответствующих торцам микроисточника, существенно уменьшается.

С учетом полученного опыта были рассчитаны подробные данные о дозиметрических характеристиках микроисточника с радиоактивным йодом, разрабатываемого в ГНЦ РФ-ФЭИ (рис. 5).

Толщина слоя нанесенной активности производимо в ГНЦ РФ-ФЭИ микроисточника, согласно заявлениям разработчика, составила 8,0 10–3 мкм или 80 Å слоя материала AgI, соответствующего значению нанесенной активности в 1 мКи. Для данных условий были рассчитаны дозиметрические характеристики (рис. 6).

В таблице 4 представлены данные по функции анизотропии на различных радиусах.

На рисунке 7 представлены линии уровня мощности поглощенной дозы (изодозы) в воде от одиночного микроисточника. Результаты нормированы на нанесенную активность, равную 1 мКи.

В таблице 5. представлена постоянная дозы Λ для исследованных микроисточников.

Показательны также отличия в спектре выходящих фотонов из микроисточника от экспериментальных данных (табл. 6).

Основным вкладом в характеристическое излучение серебра стали энергетические линии с максимальной долей выхода фотонов 27,202 кэВ и 27,473 кэВ. Особенно это выражено для экспериментальных данных, что позволяет сделать предположение о более вероятном, в данном случае, взаимодействии излучения с серебром или серебросодержащим материалом, т. е. явное наличие подобного верхнего нерадиоактивного закрепляющего слоя на подложке стандартного микроисточника.

Заключение

Проведены исследования дозиметрических характеристик стандартных микроисточников. Расчеты выполнены средствами кода MCNP в соответствии с рекомен-

Таблица 5. Постоянная дозы Λ для исследуемых микроисточников
Table 5. Dose constant Λ for the studied microsources

Источник	Λ – TG-43(1995)	Λ – Revised Dose-Rate Constants (2004)	Λ – MCNP model
Model 6711	0.88	0.964	0.941 ($I^{125} + 5\text{mkm Ag}$). 0.994 ($I^{125} + 1\text{mkm (AgCl, AgI)}$)
Model 200	0.74	0.686	0.787
Модель ГНЦ РФ-ФЭИ			1.01

Таблица 6. Относительный спектр фотонов, выходящих из микроисточника «model 6711», на оси, перпендикулярной оси микроисточника, в зависимости от материала покрытия слоя I-125 в сравнении с данными NIST [8]

Table 6. Relative spectrum of photons emerging from the microsource «model 6711», on the axis perpendicular to the axis of the microsource, depending on the material of the coating layer I-125 in comparison with the data of NIST [8]

	Энергия, кэВ	Источник	$I^{125} + 5\text{ мкм Ag}$	$I^{125} + 1\text{ мкм (AgCl, AgI)}$	Модель ГНЦ РФ-ФЭИ (80Å AgI)	NIST [8]
Ag K x-лучи	21.99		8.89E-02	5.40E-02	5.02E-02	4.82E-02
	22.163		1.65E-01	9.91E-02	9.17E-02	1.03E-01
	24.94		5.22E-02	3.15E-02	2.92E-02	3.45E-02
	25.46		9.68E-03	5.99E-03	5.59E-03	8.90E-03
Излучение I^{125}	27.202	2.75E-01	1.78E-01	2.19E-01	2.23E-01	2.09E-01
	27.473	5.13E-01	3.36E-01	4.07E-01	4.15E-01	4.01E-01
	30.98	1.37E-01	1.06E-01	1.17E-01	1.18E-01	1.25E-01
	31.7	2.97E-02	2.35E-02	2.57E-02	2.58E-02	2.80E-02
	35.49	4.53E-02	4.07E-02	4.06E-02	4.12E-02	4.19E-02

дациями Task Group 43. Выявлен основной, значимый момент в описании расчетной модели микроисточника, влияющий на характер изменения дозовых полей — способ нанесения радиоактивного материала.

Показано, что, при соблюдении стандартных условий по составу окружающей среды, водяного фантома и воздуха с 40% влажностью, полученные результаты выходят за пределы допустимых отличий в 3% от рекомендован-

ных данных. Тогда как вариации только толщины нанесения радиоактивного материала в диапазоне 0–10 мкм меняют дозиметрические характеристики в пределах 15–20%.

По отработанной методике рассчитаны основные дозиметрические характеристики микроисточника ГНЦ РФ-ФЗИ.

Список литературы/References

1. Williamson J. F. Update of AAPM Task Group No. 43 Report. A Revised AAPM Protocol for Interstitial Brachytherapy Dose Calculations. Overview. AAPM — 45th annual meeting. 2003.
2. Rivard M. J., Coursey B. M., DeWerd L. A., Hanson W. F., Saiful Huq M., Ibbott G. S., Mitch M. G., Nath R., Williamson J. F. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. Med Phys. 2004; 31 (3): 633–674.
3. Nath R., Anderson L. L., Luxton G., Weaver K. A., Williamson J. F., Meigooni A. S. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. American Association of Physicists in Medicine. Med Phys. 1995; 22 (2): 209–233.
4. Briesmeister J. F. (Ed). MCNP4A — A General Monte Carlo N — Particle Transport code. Los Alamos National Laboratory report. LA-12625-M; 1993.
5. Forrest B. B., Booth T. E., et al. MCNP-A General Monte Carlo N — Particle Transport code, Version 5, Overview and Theory, Volume I/LA-UR-03–1987, LANL, 2003.
6. Briesmeister J. F., Brown J. S., et al. MCNP-A General Monte Carlo N — Particle Transport code, Version 5, User's Guide, Volume II, LA-CP-03–0245, LANL, 2003.
7. Hodgdon A. D. A Variance Reduction Management Algorithm for MCNP. Trans Ann Nucl Soc. 2002; 28: 373.
8. Seltzer S. M., Lamperti P. J., Loevinger R., Mitch M. G., Weaver J. T., Coursey B. M. New National Air-Kerma-Strength Standards for 125I and 103Pd Brachytherapy Seeds. Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology. 2003; 108 (5): 337–358.

Информация об авторах:

1. Нерозин Николай Александрович — к.т.н., заместитель директора отделения физико-химических технологий — начальник научно-производственного комплекса изотопов и радиофармпрепаратов АО «Государственный научный центр Российской Федерации — Физико-энергетический институт им. А. И. Лейпунского»
2. Пышко Александр Павлович — к.ф.-м.н., начальник отдела инженерно-физических исследований фундаментальных и прикладных проблем специальных ЯЭУ, отделение космических энергосистем АО «Государственный научный центр Российской Федерации — Физико-энергетический институт им. А. И. Лейпунского»
3. Шаповалов Владимир Владимирович — к.х.н., главный технолог научно-производственного комплекса изотопов и радиофармпрепаратов, отделение физико-химических технологий АО «Государственный научный центр Российской Федерации — Физико-энергетический институт им. А. И. Лейпунского»

Information about authors:

1. Nerozin Nikolay Aleksandrovich — PhD of technical sciences, Deputy director of Department of physical and chemical technologies — Head of Research and production complex of isotopes and radiopharmaceuticals JSC "State Scientific Centre of the Russian Federation — Institute for Physics and Power Engineering named after A. I. Leypunsky"
2. Pyshko Alexander Pavlovich — PhD of physics and mathematics, Head of Division of engineering and physical studies of fundamental and applied problems of special nuclear power facilities, Department of space power systems JSC "State Scientific Centre of the Russian Federation — Institute for Physics and Power Engineering named after A. I. Leypunsky"
3. Shapovalov Vladimir Vladimirovich — PhD of chemistry, Chief Technologist of Research and production complex of isotopes and radiopharmaceuticals, Department of physical and chemical technologies JSC "State Scientific Centre of the Russian Federation — Institute for Physics and Power Engineering named after A. I. Leypunsky"

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Нерозин Н. А., Пышко А. П., Шаповалов В. В. Расчетные исследования пространственного распределения мощности поглощенной дозы в опухоли и окружающие ее ткани для различных микроисточников. Исследования и практика в медицине. 2015; 2 (4): 41–49. DOI: 10.17709/2409–2231–2015–2-4-41-49

Nerozin N. A., Pyshko A. P., Shapovalov V. V. Calculation studies of spatial distribution of the absorbed dose rate for various seeds. Issled. prakt. Med. 2015; 2 (4): 41–49. DOI: 10.17709/2409–2231–2015–2-4-41-49

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



Ключевые слова:

хронический афтозный стоматит, плоский лишай, бактериофаги, микрофлора полости рта, заболевания слизистой оболочки полости рта, спот-тестирование

Keywords:

chronic aphthous stomatitis, lichen planus, bacteriophages, oral microflora, diseases of the oral mucosa, spot-testing

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-50-58



Для корреспонденции:

Пашкова Галина Сергеевна –
к.м.н., врач-стоматолог-хирург КДК ГБОУ ВПО
«Московский государственный
медино-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
Адрес: 127006, Россия,
Москва, ул. Долгоруковская, 4
E-mail: pashkova@apluspha.ru
Статья поступила 19.10.2015,
принята к печати 20.11.2015

For correspondence:

Pashkova Galina Sergeevna,
PhD, dentist surgeon, A.I. Evdokimov
KDK GBEO HPE MSMSU MH RF
Address: ul. Dolgorukovskaya, 4,
Moscow, 127006, Russia
E-mail: pashkova@apluspha.ru
The article received 19.10.2015,
accepted for publication 20.11.2015

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ МИКРОФЛОРЫ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ БАКТЕРИОФАГОВ «ФАГОДЕНТ» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТА И КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ

Волков Е.А.¹, Половец М.Л.¹, Исаджанян К.Е.², Пашкова Г.С.¹, Никитин В.В.³,
Попова В.М.⁴, Жиленков Е.Л.⁴

¹ КДК ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)
127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, 4

² ФГБУ «Центральный НИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России (Москва, Россия)
119021, Россия, Москва, ул. Тимура Фрунзе, 16

³ «Клиника Боско» (Москва, Россия)
107031, Россия, Москва, ул. Неглинная, 13

⁴ НПЦ «МикроМир» (пос. Любучаны, Россия)
142380, Россия, Московская обл., Чеховский р-н, пос. Любучаны, Институт Инженерной Иммунологии

Резюме

Эффективное комплексное лечение пациентов с патологией слизистой оболочки полости рта (СОР) включает медикаментозное воздействие на патогенные бактерии как возможный этиологический фактор в развитии этих заболеваний.

Цель. Изучение особенности микрофлоры полости рта пациентов с заболеваниями СОР, эффективности отечественного профилактического средства для местного применения «Фагодент» в виде геля на основе бактериофагов в комплексном лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита и плоского лишая.

Материалы и методы. В пилотное исследование (до 3 месяцев наблюдения) включено 27 пациентов в возрасте от 19 до 80 лет с диагнозами хронический афтозный рецидивирующий стоматит (ХРАС) и плоский лишай (ПЛ). Для контроля эффективности *in vitro* проведено spot-тестирование на бактериальном газоне.

Результаты. Результаты исследования показали частое выявление бактерий рода стафилококков и стрептококков в мазках, полученных с элементов поражения при ХРАС и ПЛ, в то время как ПЦР-диагностика редко выявляла наличие пародонтопатогенов на афтах и папулах. Изучение эффективности средства на основе бактериофагов «Фагодент» *in vitro* показало высокую чувствительность патогенов к бактериофагам геля «Фагодент» при воздействии на культуры, полученные от пациентов с ХРАС. Применение профилактического средства на основе бактериофагов в комплексном лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита существенно снизило болевые ощущения, ускорило купирование воспалительного процесса, сократило сроки репарации. Применение средства «Фагодент» в комплексном лечении плоского лишая существенно не повлияло на течение заболевания.

Выводы. Проведенные лабораторные исследования и клинические наблюдения подтверждают эффективность и целесообразность применения средства на основе бактериофагов «Фагодент» в комплексном лечении хронического афтозного стоматита.

STUDY OF FEATURES OF MICROFLORA OF PATIENTS WITH DISEASES OF THE ORAL MUCOSA. EVALUATION OF THE EFFICACY OF PRODUCTS BASED ON BACTERIOPHAGES "FAGODENT" IN THE TREATMENT OF CHRONIC APHTHOUS STOMATITIS AND LICHEN PLANUS

Volkov E.A.¹, Polovets M.L.¹, Isadzhanyan K.E.², Pashkova G.S.¹, Nikitin V.V.³, Popova V.M.⁴, Zhilenkov E.L.⁴

¹ A.I. Evdokimov KDK GBOU HPE MSMSU MH RF (Moscow, Russia)
ul. Dolgorukovskaya 4, Moscow, 127006, Russia

² SRIS and MFS (Moscow, Russia)

ul. Timura Frunze, 16, Moscow, 119021, Russia

³ «Klinika Bosco» (Moscow, Russia)

ul. Neglinnaya 13, Moscow, 107031, Russia

⁴ RPC «Micromir» (Lyubuchany, Russia)

Engineering Institute of Immunology, pos. Lyubuchany, Chekhovskiy r-n, Moscow Region, 142380, Russia

Abstract

Effective complex treatment of patients with pathology of the oral mucosa (OM) includes drug effects on pathogenic bacteria as a possible etiological factor in the development of these diseases.

Purpose. Study of characteristics of oral microflora of patients with diseases of the OM, the efficiency of the national preventive agent for topical application "Fagodent" in the form of a gel based on bacteriophages in the treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis and lichen planus.

Materials and methods. In a pilot study (up to 3 months follow-up) they included 27 patients aged 19 to 80 years old with chronic recurrent aphthous stomatitis (CRAS) and lichen planus (LP). To monitor the efficiency of *in vitro* we carried out spot-testing for bacterial lawn.

Results. Results showed the frequent detection of bacteria of the staphylococci and streptococci in smears obtained from

the elements of defeat in the CRAS and LP, while the PCR-diagnostics detect the presence of rare parodontopatogenov on aftah and papules. The study of the effectiveness of products based on bacteriophages "Fagodent" *in vitro* showed a high sensitivity of the pathogens to bacteriophages gel "Fagodent" when exposed to cultures derived from patients with CRAS. The use of prophylactic agents based on bacteriophages in the treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis significantly reduced pain, accelerated the relief of the inflammatory process to reduce the time of repair. Application means "Fagodent" in the complex treatment of lichen planus is not significantly affected the course of the disease.

Conclusion. The laboratory research and clinical observations confirm the effectiveness and appropriateness of products based on bacteriophages "Fagodent" in the treatment of chronic aphthosous stomatitis.

Актуальность

В течение последнего десятилетия проблеме диагностики и лечения патологии слизистой оболочки рта уделяется значительное внимание отечественных и зарубежных исследователей [1–4]. Высокая распространенность этих заболеваний может быть обусловлена влиянием на организм человека иммунодепрессивных факторов окружающей среды, а также широким и не всегда обоснованным использованием антисептиков и антибактериальных препаратов [5–8].

Заболевания слизистой оболочки полости рта (СОР) представляют серьезную проблему для пациента и лечащего специалиста, поскольку характеризуются хроническим течением с периодическими обострениями, имеют неоднозначный прогноз, значительно ухудшают качество жизни пациентов [9, 10]. В связи с неэффективно подобранной схемой лечения и длительным периодом дискомфорта мотивация пациентов к выполнению самостоятельных процедур может быть снижена. По данным отечественных и зарубежных исследований, среди всех заболеваний СОР наиболее распространенными и сложными в выборе тактики лечения являются хронический рецидивирующий афтозный стоматит и плоский лишай [11, 12].

Хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС) — это хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки рта, характеризующееся частыми обострениями с высыпанием афт и периодическими ремиссиями. Афты болезненны при приеме пищи, разговоре, гигиене полости рта и т. д. (рис. 1).

Плоский лишай (ПЛ) — хроническое полиэтиологическое заболевание с высыпаниями папул на слизистых оболочках и коже. ПЛ характеризуется рецидивирующим течением и многообразием клинических форм. ПЛ чаще встречается у женщин старше 50 лет. Различают 6 клинических форм ПЛ слизистой оболочки рта и красной каймы губ: типичную, экссудативно-гиперемиче-



Рисунок 1. Афта на слизистой оболочке губы пациента О., 41 год. Диагноз ХРАС поставлен 9 лет назад

Figure 1. Aphtha in the mucosa of the lips of the patient A., 41 years. Diagnosis CRAS put 9 years ago

скую, эрозивно-язвенную, буллезную, гиперкератотическую и атипичную. Наиболее тяжелым проявлением ПЛ является синдром Гриншпана, представляющий собой сочетание эрозивно-язвенной формы заболевания с сахарным диабетом и гипертонической болезнью (рис. 2).

Диагностика заболеваний слизистой оболочки рта заключается в тщательном сборе анамнеза, осмотре полости рта, цитологическом исследовании, а при необходимости — микробиологическом исследовании. Современные исследования показывают, что патогенная микрофлора снижает резистентность слизистой оболочки и нарушает процессы репарации [13]. На сегодняшний день лабораторные методы исследования позволяют изучать особенности микрофлоры пациентов, в том числе и при различных заболеваниях слизистой оболочки рта. Проведение идентификации микроорганизмов включает классические (посев на дифференциально-диагностические среды, биохимическая идентификация, серологи-

ческий метод) и современные методики (полимеразная цепная реакция и масс-спектрометрия) [14–16].

Эффективное лечение заболеваний слизистой оболочки рта основывается на комплексном подходе. В комплекс лечения включают обезболивающие препараты, антисептики, ферменты, кератопластические средства [17, 18]. В ряде случаев возможно применение физиотерапевтических методов: ультрафиолетового излучения, озонотерапии, дарсонвализации, лазеров различной длины волны и мощности [17, 18]. Особое внимание уделяется коррекции индивидуальной гигиены полости рта с обоснованным выбором методов и средств для ее проведения с целью эффективного удаления остатков пищи, нормализации баланса микрофлоры полости рта.

Современная медицинская наука уделяет все большее внимание поиску средств, действие которых может селективно подавлять размножение патогенов, свойственных конкретному заболеванию, с минимальным

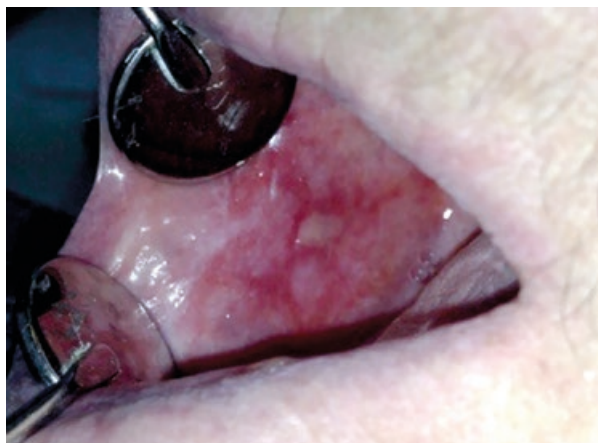


Рисунок 2. Папулы на слизистой оболочке щеки, эрозивно-язвенная форма ПЛ, синдром Гриншпана, пациентка Л., 80 лет
Figure 2. Papules on the buccal mucosa, erosive and ulcerative form of lichen planus, Grynszpan's syndrome, the patient L., 80 years old



Рисунок 3. Папулы на слизистой оболочке щеки пациентки А., 75 лет, диагноз: плоский лишай
Figure 3. Papules on the buccal mucosa of the patient A., 75 years old, diagnosed with lichen planus



Рисунок 4. Папулы на слизистой оболочке десны пациентки К., 76 лет, диагноз: плоский лишай
Figure 4. Papules on the mucous membrane of the gums of the patient K., 76 years old, diagnosed with lichen planus



Рисунок 5. Афта Сеттона под языком пациентки К., 32 года
Figure 5. Setton aphtha under the tongue of the patient K., 32 years old

токсическим эффектом и риском появления резистентных к медикаментозному воздействию патогенных штаммов микроорганизмов [13]. Широкое и порой необоснованное назначение антибактериальных средств в стоматологии с целью воздействия на патогенную микрофлору может приводить к образованию устойчивых патогенных комплексов, способных вызывать воспалительные заболевания не только в полости рта, но и других органах и системах организма, что в свою очередь может полностью нивелировать результат лечения заболевания СОР.

Комплексное лечение воспалительных заболеваний полости рта, имеющих длительное хроническое течение, требует от специалиста понимания ответственности за проводимую антибактериальную терапию. Также важно не забывать, что антисептические препараты имеют высокотоксическое и повреждающее действие на клетки и ткани, что значительно замедляет и нарушает процесс репарации [13].

Одним из естественных природных агентов, способных избирательно воздействовать на микроорганизмы, являются бактериофаги (вирусы бактерий) [19]. В Российской Федерации на основе созданной учеными ООО НПЦ «МикроМир» коллекции бактериофагов, зарегистрированной в международной организации WFCC (инв. № 986), разработаны лечебно-профилактические средства с бактериофагами, действие которых направлено на патогены кожи, слизистой оболочки рта, желудочно-кишечного тракта, ЛОР-органов, мочеполовой системы.

Для борьбы с патогенами полости рта российскими микробиологами-вирусологами Поповой В. М. и Жиленковым Е. Л. на базе НПЦ «МикроМир» создано профилактическое средство «Фагодент» на основе 56 видов вирулентных бактериофагов, активных в отношении *Staphylococcus aureus* spp.; *Streptococcus pyogenes* spp., *Pseudomonas aeruginosa* spp.; *Proteus vulgaris* spp.; *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mutans*; *Streptococcus mitis*; *Streptococcus salivarius*; *Actinomyces* spp.; *Actinomyces israelii*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; *Porphyromonas gingivalis*; *Bacteroides gracilis*; *Bacteroides forsythus*; *Prevotella intermedia*; *Fusobacterium* spp.; *Treponema denticola*; *Wolinella* spp.; *Campylobacter* spp.

Представляется интересным изучить эффективность средства «Фагодент» в комплексном уходе за полостью рта пациентов с заболеваниями СОР.

Цель работы: изучить микрофлору полости рта, оценить клиническую эффективность и эффективность *in vitro* средства на основе бактериофагов «Фагодент» у пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом и плоским лишаем.

Материалы и методы

Обследовано 27 пациентов (9 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 19 до 80 лет, из них 15 пациентов (10 — основная и 5 — контрольная группа) с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом (ХРАС) и 12 пациентов (7 — основная и 5 — контрольная группа) с плоским лишаем (ПЛ). Длительность патологии СОР у обследованных пациентов составляла от 0,5 до 5 лет. обследо-

вание включало сбор анамнеза, осмотр пациентов и микробиологическое исследование.

Жалобы пациентов были типичными для ХРАС и ПЛ (рис. 3, 4). При осмотре у двух пациентов зафиксировали афты Сеттона (рис. 5) (длительно существующие афты, переходящие в глубокие язвы с уплотненными краями, язвы эпителизируются с образованием рубцов через 1–4 месяца).

Для изучения видового состава микрофлоры у 17 пациентов (основная группа) с патологией СОР проводили забор клинического материала с поверхности элементов поражения (афт, язв, папул) и параллельный посев материала в 2 среды: *Brain Heart Infusion Broth* (с помощью стерильного шпигла) и транспортную среду с углем (с помощью стерильного аппликатора). В лаборатории часть исходного клинического материала тестировали на ПЦР-анализаторе и проводили параллельный расщеп материала в аэробных и анаэробных условиях оставшейся части материала из доставленных сред на питательную среду *Brain Heart Infusion* с добавлением 10% стерильной дефибринированной крови для дальнейшего культивирования и последующей идентификации микроорганизмов.

ПЦР-тестирование клинического материала проводили в режиме реального времени («*real time*») с использованием набора праймеров фирмы «Литех» к 6 пародонтопатогенам: *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis*, *Fusobacterium nucleatum*. Преимущество ПЦР-диагностики заключается в возможности выявления как жизнеспособных бактерий, так и фрагментов ДНК микроорганизмов, погибших в процессе забора клинического материала и транспортировки. Метод масс-спектрометрии (Microflex. Компания Bruker, Германия) применяли для точной идентификации жизнеспособных культивируемых форм микроорганизмов (аэробных и анаэробных бактерий, грибов). База данных прибора Microflex позволила сопоставить предлагаемые образцы бактериальных культур с более чем 4000 эталонными штаммами микроорга-



Рисунок 6. Положительный результат spot-тестирования. На чашке Петри с бактериальным газоном в зоне нанесения геля «Фагодент» формируется зона лизиса

Figure 6. Positive spot-testing. In a Petri dish with bacterial lawn in the area of application of the gel "Fagodont" shaped lysis zone

Таблица 1. Результаты исследования микробного пейзажа пациентов с ХРАС
Table 1. Results of the study of the microbial landscape of patients with CRAS

№	Данные пациентов	Наименование возбудителя по результатам масс-спектрометрии	Наименование возбудителя по результатам ПЦР-диагностики
1	Д. 1947 г.р.	Аэробы: В большом количестве выделен <i>Staphylococcus aureus</i> Анаэробы: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecium</i> .	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
2	Б. 1970 г.р.	Аэробы: <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Lactococcus lactis</i> Анаэробы: <i>Granulicatella adiacens</i> , <i>Arthrobacter sp.</i> , <i>Streptococcus sp.</i>	Анаэробы не выявлены
3	Т. 1980 г.р.	Аэробы: <i>Staphylococcus aureus</i> ; <i>Staphylococcus epidermidis</i> Анаэробы условия: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Lactobacillus sp.</i>	Анаэробы не выявлены
4	Б. 1962 г.р.	<i>Lactococcus lactis</i> , <i>Actinomyces naeslundii</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
5	А. 1973 г.р.	Аэробы: <i>Staphylococcus pharynges</i> Анаэробы: <i>Escherichia coli</i>	Анаэробы не выявлены
6	И. 1995 г.р.	Аэробы: <i>Bacillus flexus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Staphylococcus hominis</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> Анаэробы: <i>Escherichia coli</i> , <i>Lactobacillus paracasei ssp paracasei</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus parasanguinis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus oralis</i> , <i>Veillonella atypical</i>	Анаэробы не выявлены
7	К. 1982 г.р.	Аэробы: <i>Rothia mucilaginosa</i> , <i>Micrococcus luteus</i> Анаэробы: <i>Streptococcus anginosus</i> , <i>Veillonella parvula</i>	Анаэробы не выявлены
8	М. 1993 г.р.	Аэробы: <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> , <i>Streptococcus parasanguinis</i> Анаэробы: <i>Granulicatella adiacens</i> , <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> , <i>Streptococcus parasanguinis</i> , <i>Streptococcus oralis</i> , <i>Streptococcus massiliensis</i> , <i>Veillonella parvula</i>	Анаэробы не выявлены
9	Я. 1982 г.р.	Аэробные условия: <i>Enterococcus raffinosus</i> , <i>Acinetobacter sp.</i> , <i>Neisseria sp.</i> Анаэробные условия: <i>Enterococcus raffinosus</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> <i>Prevotella intermedia</i>
10	В. 1976 г.р.	Аэробные условия: <i>Enterococcus cecorum</i> , <i>Gemella sp.</i> Анаэробные условия: <i>Enterococcus cecorum</i>	Анаэробы не выявлены

Таблица 2. Результаты исследования микробного пейзажа пациентов с ПЛ
Table 2. Results of the study of the microbial landscape of patients with LP

№	Данные пациентов	Наименование возбудителя по результатам масс-спектрометрии	Наименование возбудителя по результатам ПЦР-диагностики
1	Л. 1934 г.р.	Аэробы: <i>Acinetobacter pittii</i> , <i>Candida albicans</i> Анаэробы: <i>Streptococcus sanguinis</i> , <i>Neisseria flavescens</i>	Анаэробы не выявлены
2	Р. 1939 г.р.	Аэробы: <i>Rothia mucilaginosa</i> , <i>Streptococcus cristatus</i> , <i>Candida albicans</i> Анаэробы: <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Treponema Denticola</i>
3	С. 1959 г.р.	Аэробы: <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Rothia mucilaginosa</i> Анаэробы: <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Actinomyces odontolyticus</i> , <i>Veillonella parvula</i>	Анаэробы не выявлены
4	С. 1980 г.р.	<i>Enterococcus sp.</i>	Анаэробы не выявлены
5	П. 1964 г.р.	Аэробы: <i>Enterococcus asini</i> , <i>Staphylococcus auricularis</i> , <i>Micrococcus sp.</i> Анаэробы: <i>Enterococcus asini</i> , <i>Staphylococcus auricularis</i> , <i>Propionibacterium granulosum</i>	Анаэробы не выявлены
6	М. 1938 г.р.	<i>Enterococcus sp.</i>	Анаэробы не выявлены
7	С. 1953 г.р.	<i>Enterococcus sp.</i>	Анаэробы не выявлены

низмов, установить не только видовую принадлежность бактериальных культур, но и их серотип.

Методом spot-тестирования определяли эффективность антимикробного действия бактериофагов средства «Фагодент» на сплошном бактериальном газоне. Положительный результат спот-тестирования регистрировали в случае лизиса микробной культуры в месте нанесения антимикробного средства (рис. 6).

Всем пациентам с заболеваниями СОР проводили санацию полости рта, включающую профессиональную гигиену, удаление корней разрушенных зубов, лечение кариеса и его осложнений, рациональное протезирование.

В основной группе (10 пациентов с ХРАС и 7 — с ПЛ) назначали средство на основе бактериофагов «Фагодент», которое пациенты применяли самостоятельно 3–4 раза в день в течение 3 недель в виде аппликаций на пораженные участки слизистой оболочки полости рта и ротовых ванночек. Средство «Фагодент» представляет собой бесцветный прозрачный гель без запаха, со слабо-выраженным сладким вкусом. Гель состоит из карбопола, очищенной воды и 56 видов бактериофагов.

В контрольной группе (5 пациентов с ХРАС и 5 с ПЛ) назначали стандартную схему лечения.

Повторные осмотры проводили через 2 недели, 1 месяц, 2 месяца.

Критериями эффективности лечения считали уменьшение количества элементов поражения, уменьшение размеров очагов поражения, снижение выраженности болевого симптома, удлинение периодов ремиссии.

Результаты исследования

По результатам ПЦР-диагностики у пациентов с ХРАС и ПЛ определяется низкая распространенность облигатных пародонтопатогенов в участках поражения. Так, анализ результатов показал наличие *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* и *Treponema denticola* в единичных случаях. *Porphyromonas endodontalis* не выявлен ни у одного из пациентов при ПЦР-тестировании.

Анализ результатов масс-спектрометрии у обследованных пациентов показал наличие не характерных для

Таблица 3. Эффективность применения геля «Фагодент» *in vitro* и в клинике пациентов с ХРАС
Table 3. The effectiveness of the gel "Fagodent" *in vitro* and in clinic patients with CRAS

№	Данные пациентов	Эффективность <i>in vitro</i>	Заявлена эффективность	Эффективность в клинике
1	Д. 1947 г.р.	+	+	+
2	Б. 1970 г.р.	–	+	+
3	Т. 1980 г.р.	+	+	+
4	Б. 1962 г.р.	–	+	+
5	Б. 1990 г.р.	+	+	–
6	И. 1995 г.р.	–	+	+
7	К. 1982 г.р.	+	+	+
8	М. 1993 г.р.	+	+	+
9	Я. 1982 г.р.	–	+	+
10	В. 1976 г.р.	–	–	–

Таблица 4. Эффективность применения геля «Фагодент» *in vitro* и в клинике пациентов с ПЛ
Table 4. The effectiveness of the gel "Fagodent" *in vitro* and in clinic patients with LP

№	Данные пациентов	Эффективность <i>in vitro</i>	Заявлена эффективность	Эффективность в клинике
1	Л. 1934 г.р.	–	–	–
2	Р. 1939 г.р.	–	–	–
3	С. 1959 г.р.	–	–	–
4	С. 1980 г.р.	–	–	–
5	П. 1964 г.р.	+	+	–
6	М. 1938 г.р.	+	+	+
7	С. 1953 г.р.	–	–	–

полости рта патогенов, как аэробного, так и анаэробного типа дыхания (*Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*). Обычно они выявляются при воспалительных заболеваниях кожи, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, ЛОР-органов в соответствующем материале (экссудате, слизи, кале, моче и т.д.). Также зафиксировано значительное количество микроорганизмов рода *Enterococcus* (у пациентов с ХРАС — 30%, у пациентов с ПЛ — 43%), *Staphylococcus* (у пациентов с ХРАС — 50%, у пациентов с ПЛ — 14%), *Streptococcus* (у пациентов с ХРАС — 40%, у пациентов с ПЛ — 43%) у всех обследованных пациентов (таблица 1, 2).

Результаты spot-тестирования подтвердили наличие в воспалительных очагах присутствие патогенов, к которым активны бактериофаги средства «Фагодент».

При сравнении эффективности spot-тестирования и клинической эффективности проведенного лечения следует отметить, что клиническая эффективность с использованием средства «Фагодент» была зарегистрирована чаще, чем эффективность *in vitro* (таблица 3, 4). Этот

факт может быть следствием того, spot-тестирование дает положительный результат только при наличии жизнеспособных и культивируемых бактериальных форм. Поскольку не все микроорганизмы удается транспортировать жизнеспособными, а затем культивировать, результат Spot-тестирования может быть отрицательным, в то время как в полости рта бактериофаги лизируют патогенные штаммы.

Эффективность лечения оценивали по субъективным ощущениям пациентов и данным клинической картины заболевания.

Пациенты с ХРАС, применяющие средство «Фагодент» в период обострения заболевания, отмечали сокращение длительности периодов обострения (в среднем в 2,3 раза), уменьшение болезненности афт, сокращение сроков эпителизации по сравнению с предыдущими эпизодами заболевания.

Визуальная оценка слизистой оболочки рта показала, что после лечения у пациентов основной группы отмечали уменьшение гиперемии и элементов пора-



Рисунок 7. Афта на слизистой оболочке губы пациентки Д., 67 лет
Figure 7. Aphtha in the mucosa of the lips of the patient D., 67 years old



Рисунок 8. Пациентка Д. 67 лет после лечения
Figure 8. The patient D. 67 years after treatment



Рисунок 9. Афта Сеттона на слизистой оболочке щеки пациента М., 21 год
Figure 9. Setton aphtha to the buccal mucosa of the patient M., 21 years old



Рисунок 10. Пациент М. 21 год, после лечения
Figure 10. Patient M. 21 years, after treatment

жения в более короткие сроки (в среднем в 1,7 раз) по сравнению с контрольной. У пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом отмечали эпителизацию афт в течение 3–5 суток (рис. 7, 8). У пациентов с афтой Сеттона определяли эпителизацию афты в течение 10–14 дней, была получена стойкая ремиссия (рис. 9, рис. 10).

У пациентов с ПЛ применение средства «Фагодент» не показало такой высокой эффективности, что подтверждает низкую значимость микробного фактора в этиологии и патогенезе заболевания.

Заключение

Параллельным проведением ПЦР-диагностики и масс-спектрометрии были выявлены индивидуальные особенности микрофлоры при различных патологических процессах слизистой оболочки рта.

Сочетание различных методов идентификации позволило провести углубленный анализ микробного пейзажа. Результаты исследования показали частое выявление бактерий рода энтерококков, стафилококков и стрептококков в мазках, полученных с элементов поражения при ХРАС и ПЛ, в то время как ПЦР-диагностика редко выявляла наличие пародонтопатогенов на афтах

и папулах. Изучение эффективности средства на основе бактериофагов «Фагодент» *in vitro* показало высокую чувствительность патогенов к бактериофагам геля «Фагодент» при воздействии на культуры, полученные от пациентов с ХРАС.

Использование методики spot-тестирования позволяет зарегистрировать эффективность средства «Фагодент» *in vitro*, но не всегда коррелирует с эффективностью в клинике.

Результаты лечения показали, что купирование обострений при использовании геля «Фагодент» происходит в более короткие сроки у пациентов с ХРАС. Безопасность средства позволяет рекомендовать его в качестве ежедневного средства для применения у пациентов с ХРАС. Использование средства «Фагодент» в комплексном лечении плоского лишая существенно не повлияло на течение заболевания.

С учетом небольшого количества клинических случаев для подтверждения наблюдаемого положительного результата необходимо продолжить изучение влияния средства «Фагодент» на течение хронического рецидивирующего афтозного стоматита, а также предложить оптимальную схему его применения.

Список литературы

- Воронин В. Ф., Шестаков В. Т. Основные направления системных исследований на современном этапе развития отечественной стоматологии. Стоматология. 2000; 79 (6): 55–57.
- Леонтьев В. К. Безруков В. М. Стоматология в XXI веке. Попытка прогноза. Стоматология. 2000; 79 (6): 3–5.
- Самойлов К. О., Шкурूपий В. А., Верещагина Г. Н. Ультраструктура эндотелиальных клеток кровеносных капилляров десен больных с хроническим катаральным гингивитом на фоне дисплазии соединительной ткани. Стоматология. 2004; 83 (4): 9–12.
- Сарап Л. Р., Бутакова Л. Ю., Зенкова Ю. А., Матело С. К., Купец Т. В. Профилактика патологии слизистой оболочки рта у пациентов со съемными зубными протезами. Клиническая стоматология. 2007; 1: 40–43.
- Максимовский Ю. М., Чиркова Т. Д., Ульянова М. А. Особенности активационного состава иммунокомпетентных клеток крови пародонта при катаральном гингивите. Стоматология. 2003; 82 (5): 45–47.
- Максимовский Ю. М., Чиркова Т. Д., Ульянова М. А. Особенности клеточного иммунитета при катаральном гингивите (Сообщение 2). Стоматология. 2003; 82 (3): 6–8.
- Максимовский Ю. М., Чиркова Т. Д., Фролова Т. А. др. Клиникоиммунологические особенности патогенеза катарального гингивита (Сообщение 1). Стоматология. 2003; 82 (3): 24–27.
- Савичук Н. О., Савичук А. В., Пьянкова А. В. Новый фармако-терапевтический подход в лечении хронических стоматитов. Украинский медицинский журнал. 2003; 3: 34–36.
- Aliaga L., Cobo F., Mediavilla J. D., Bravo J., Osuna A., Amador J. M., Martín-Sánchez J., Cordero E., Navarro J. M. Localized mucosal leishmaniasis due to Leishmania (Leishmania) infantum: clinical and microbiologic findings in 31 patients. Medicine (Baltimore). 2003; 82 (3): 147–158.
- Thomas S., Kolumam G. A., Murali-Krishna K. Antigen presentation by nonhemopoietic cells amplifies clonal expansion of effector CD8 T cells in a pathogen-specific manner. J Immunol. 2007; 178 (9): 5802–5811.
- Стоматология. Под ред. В. Н. Трегубова, С. Д. Арутюнова. Москва, 2003.
- Patil C. S., Kirkwood K. L. MAPK signaling in oral-related diseases. J Dent. Res. 2007; 86 (9): 812–825.
- Багаева В. В., Попова В. М., Пашкова Г. С., Исаджанян К. Е., Никитин В. В., Жиленков Е. Л. Изучение эффективности и безопасности применения антимикробных средств. Исследования и практика в медицине. 2015; 2 (3): 35–42.
- Пашкова Г. С., Галиева Д. Т., Исаджанян К. Е., Никитин В. В., Попова В. М., Жиленков Е. Л. Особенности микрофлоры полости рта у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. Лечение и профилактика. 2013; 4: 74–80.
- Пашкова Г. С., Никитин В. В., Исаджанян К. Е., Апхадзе А. Р., Жиленков Е. Л. Микробиологический мониторинг пациентов с периимплантитом. Стоматология. 2014; 93 (4): 45–47.
- Грудянов А. И., Исаджанян К. Е., Апхадзе А. Р., Пашкова Г. С., Попова В. М. Результаты сравнительного изучения состава микробной флоры у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом с использованием различных микробиологических методик. Стоматология. 2014; 93 (5): 28–31.
- Чиликин В. Н., Половец М. Л. Плоский лишай. Москва, 2011.
- Барер Г. М. Терапевтическая стоматология: учебник. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 288.
- Волков Е. А., Никитин В. В., Пашкова Г. С., Исаджанян К. Е., Попова В. М., Жиленков Е. Л. Комплексное лечение воспалительных заболеваний пародонта с использованием средства на основе бактериофагов. Российский стоматологический журнал. 2013; 5: 17–22.

References

- Voronin V.F., Shestakov V.T. Osnovnye napravleniya sistemnykh issledovaniy na sovremennom etape razvitiya otechestvennoi stomatologii. *Stomatologiya*. 2000; 79 (6): 55–57. (Russian).
- Leont'ev V.K. Bezrukov V.M. Stomatologiya v XXI veke. Popytka prognoza. *Stomatologiya*. 2000; 79 (6): 3–5. (Russian).
- Samoilov K.O., Shkurupii V.A., Vereshchagina G.N. Ultrastructure of gingival blood capillary endotheliocytes in patients with chronic catarrhal gingivitis in the presence of connective tissue dysplasia. *Stomatologiya*. 2004; 83 (4): 9–12. (Russian).
- Sarap L.R., Butakova L.Yu., Zenkova Yu.A., Matelo S.K., Kupets T.V. Prophylaxis of diseases of oral mucous membrane. *Clinical Dentistry*. 2007; 1: 40–43. (Russian).
- Maksimovskii Yu. M., Chirkova T.D., Ul'yanova M.A. Osobennosti kletochnogo sostava immunokompetentnykh kletok krovi parodonta pri kataral'nom gingivite. *Stomatologiya*. 2003; 82 (5): 45–47. (Russian).
- Maksimovskii Yu. M., Chirkova T.D., Ul'yanova M.A. Osobennosti kletochnogo immuniteta pri kataral'nom gingivite (Soobshchenie 2). *Stomatologiya*. 2003; 82 (3): 6–8. (Russian).
- Maksimovskii Yu. M., Chirkova T.D., Frolova T.A., et al. Kliniko-immunologicheskie osobennosti patogeneza kataral'nogo gingivita (Soobshchenie 1). *Stomatologiya*. 2003; 82 (3): 24–27. (Russian).
- Savichuk N.O., Savichuk A.V., P'yankova A.V. Novyi farmakoterapevticheskii podkhod v lechenii khronicheskikh stomatitov. *Ukrainskii meditsinskii zhurnal*. 2003; (3): 34–36. (Russian).
- Aliaga L., Cobo F., Mediavilla J.D., Bravo J., Osuna A., Amador J.M., Martín-Sánchez J., Cordero E., Navarro J.M. Localized mucosal leishmaniasis due to *Leishmania* (Leishmania) infantum: clinical and microbiological findings in 31 patients. *Medicine* (Baltimore). 2003; 82 (3): 147–158.
- Thomas S., Kolumam G.A., Murali-Krishna K. Antigen presentation by nonhemopoietic cells amplifies clonal expansion of effector CD8 T cells in a pathogen-specific manner. *J Immunol*. 2007; 178 (9): 5802–5811.
- Stomatologiya*. V.N. Tregubov, S.D. Arutyunov (Eds). Moscow, 2003. (Russian).
- Patil C.S., Kirkwood K.L. MAPK signaling in oral-related diseases. *J Dent. Res.* 2007; 86 (9): 812–825.
- Bagaeva V.V., Popova V.M., Pashkova G.S., Isadzhanyan K.E., Nikitin V.V., Zhilenkov E.L. The study the efficacy and safety of antimicrobial agents. *Issled. prakt. Med.* 2015; 2 (3): 35–42. DOI: 10.17709/2409–2231–2015–2–3–35–42. (Russian).
- Pashkova G.S., Galiyeva D.T., Isadzhanyan K.Ye., Nikitin V.V., Popova V.M., Zhilenkov Ye.L. The characteristics of microflora of oral cavity in patients with inflammatory diseases of periodontium. *Lechenie i profilaktika*. 2013; 4: 74–80. (Russian).
- Pashkova G.S., Nikitin V.V., Isadzhanyan K.E., Apkhadze A.R., Zhilenkov E.L. Bacteriological monitoring of patients with periimplantitis (preliminary study). *Stomatologiya*. 2014; 93 (4): 45–47. (Russian).
- Grudyanov A.I., Isadzhanyan K.E., Apkhadze A.R., Pashkova G.S., Popova V.M. Comparative study of bacterial flora in patients with chronic periodontal disease assessed by various microbiological methods (preliminary study). *Stomatologiya*. 2014; 93 (5): 28–31. (Russian).
- Chilikin V.N., Polovets M.L. *Ploskii lishai*. Moscow, 2011. (Russian).
- Barer G.M. *Terapevticheskaya stomatologiya: uchebnik. Zabolevaniya slizistoi obolochki polosti rta*. Moscow: "GEO-TAR-Media" Publ., 288. (Russian).
- Volkov E.A., Nikitin V.V., Pashkova G.S., Isadzhanyan K.E., Popova V.M., Zhilenkov E.L. The use of bacteriophages-based gel in complex treatment of periodontal infectious and inflammation diseases. *Rossiiskii Stomatologicheskii Zhurnal*. 2013; 5: 17–22. (Russian).

Информация об авторах:

- Волков Евгений Алексеевич — д.м.н., профессор КДК ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Заслуженный врач РФ
- Половец Марина Леонидовна — к.м.н., ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Заслуженный врач РФ
- Исаджанян Карина Ервандовна — аспирант ФГБУ «Центральный НИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России
- Пашкова Галина Сергеевна — к.м.н., врач-стоматолог-хирург КДК ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
- Никитин Владимир Викторович — врач-стоматолог-хирург «Клиника Боско»
- Попова Валентина Михайловна — к.м.н., заместитель генерального директора НПЦ «МикроМир»
- Жиленков Евгений Леонидович — к.б.н., заместитель генерального директора НПЦ «МикроМир»

Information about authors:

- Volkov Evgeniy Alekseevich — PhD, MD, professor, honored doctor of RF, A.I. Evdokimov KDK GBEO HPE MSMSU MH RF
- Polovets Marina Leonidovna — PhD, A.I. Evdokimov KDK GBEO HPE MSMSU MH RF
- Isadzhanyan Karina Ervandovna — postgraduate, SRIS and MFS
- Pashkova Galina Sergeevna — PhD, dentist surgeon, A.I. Evdokimov KDK GBEO HPE MSMSU MH RF
- Nikitin Vladimir Viktorovich — dentist surgeon, «Klinika Bosco»
- Popova Valentina Mikhailovna — PhD, vice director, RPC «Micromir»
- Zhilenkov Evgeniy Leonidovich — PhD, vice director, RPC «Micromir»

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Волков Е.А., Половец М.Л., Исаджанян К.Е., Пашкова Г.С., Никитин В.В., Попова В.М., Жиленков Е.Л. Изучение особенностей микрофлоры пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта. Оценка эффективности применения средства на основе бактериофагов «Фагодент» в комплексном лечении хронического афтозного стоматита и красного плоского лишая. Исследования и практика в медицине. 2015; 2 (4): 50–58. DOI: 10.17709/2409–2231–2015–2–4–50–58

Volkov E.A., Polovets M.L., Isadzhanyan K.E., Pashkova G.S., Nikitin V.V., Popova V.M., Zhilenkov E.L. Study of features of microflora of patients with diseases of the oral mucosa. Evaluation of the efficacy of products based on bacteriophages "Fagodent" in the treatment of chronic aphthous stomatitis and lichen planus. *Issled. prakt. Med.* 2015; 2 (4): 50–58. DOI: 10.17709/2409–2231–2015–2–4–50–58

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



ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ – СТАТИСТИКА ОНКОЛОГИЧЕСКОГО КАБИНЕТА ПОЛИКЛИНИКИ

Гончаренко Г.В.

Поликлиника №2 ЗАО «Группы Компаний «Медси» (Москва, Россия)
109240, Россия, Москва, ул. Солянка, 12, стр. 1

Ключевые слова:

первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО), первично-множественный базально-клеточный рак кожи (БРК), первично-множественный рак молочной железы (РМЖ), рак предстательной железы (РПЖ), первичные и вторичные опухоли, алгоритмы обследования, диспансерного наблюдения

Keywords:

primary multiple neoplasms (PMN), primary multiple basal cell skin cancer (BCC), primary multiple cancer of a mammary gland (BC), prostate cancer (PC), primary and secondary tumours, dispensary observation survey algorithms.

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-59-65



Для корреспонденции:

Гончаренко Галина Владимировна –
к.м.н., врач-онколог поликлиники №2
ЗАО «Группы компаний «Медси»
Адрес: 109240, Россия,
Москва, ул. Солянка, 12, стр. 1
E-mail: natur-onk@mail.ru
Статья поступила 19.03.2015,
принята к печати 20.11.2015

For correspondence:

Goncharenko Galina Vladimirovna –
PhD, oncologist of Polyclinics №2
WAR «Group of companies «Medsi»
Address: ul. Solnyanka 12-1,
Moscow, 109240, Russia
E-mail natur-onk@mail.ru
The article was received 19.03.2015,
accepted for publication 20.11.2015

Резюме

Цель. Анализ статистических данных онкологического кабинета ведомственной поликлиники, обслуживающей постоянный прикрепленный контингент пациентов, по наиболее распространенным локализациям опухолей: базально-клеточный рак кожи, рак молочной железы, рак предстательной железы.

Материалы и методы. Проведен анализ амбулаторных карт пациентов, состоявших на учете в ведомственной поликлинике. Состояло на учете 1054 пациента со злокачественными опухолями. Из них 128 (12,14%) имели ПМЗО, из этого числа 8 пациентов имели тройные локализации рака. С диагнозом: БРК кожи состояло 132 пациента, из них 52 (39,9%) имели ПМЗО. С диагнозом: РМЖ состояло на учете 179 пациенток, из них 30 пациенток имели ПМЗО, из которых у 8 пациенток имелся билатеральный рак молочных желез. С диагнозом РПЖ на диспансерном учете состояло 139 пациентов, из них у 20 человек (14,4%) диагностирован ПМЗО.

Выводы. Пациенты с наличием БРК кожи явились группой наиболее высокого риска по развитию ПМЗО. Вторая локализация развивалась у каждого третьего пациента. Наиболее часто БРК кожи сочетался с раком молочной железы, раком предстательной железы, раком толстой кишки.

PRIMARY MULTIPLE MALIGNANT TUMORS MOST COMMON LOCALIZATIONS CANCER – CANCER STUDY CLINICS

Goncharenko G.V.

Polyclinics №2 WAR «Group of companies «Medsi» (Moscow, Russia)
ul. Solnyanka 12-1, Moscow, 109240, Russia

Abstract

The purpose. Analysis of statistical data of oncological departmental polyclinics, serving a permanent attached contingent of patients in cases of the most common cancer sites: basal cell skin cancer, breast cancer, prostate cancer.

Materials and methods. Analysis of medical history patients of polyclinics. There were registered 1054 patients with malignant tumors. Of these 128 (12.14%) and had the PMN, of that number, 8 patients had triple the localization of cancer. BCC: skin diagnosis was 132 patients, of which 52 (39.9%) of had the PMN. With the diagnosis: breast cancer was registered 179 patients, including 30 patients had the PMN of the 8 patients had bilateral breast cancer. Diagnosed with FPW to outpatients included 139 patients, of whom 20 people (14.4%). On each localization of cancer presented with second and third cancer localizations.

Conclusion. Patients with BCC skin were the in group of high risk for the development of PMN. The second location was in case of every third patient. Most commonly BCC combined with breast cancer, prostate cancer, cancer of the colon.

Введение

Изучению первично-множественных опухолей (ПМО) в литературе уделяется большое внимание. Их удельный вес составляет от 4 до 21% [1–3]. Существует большая вариабельность статистических данных по первично-множественным злокачественным опухолям (ПМЗО) в структуре онкологической заболеваемости, так как это требует длительного наблюдения за одним и тем же контингентом пациентов и проведение качественного диспансерного наблюдения.

Определение и критерии первичной множественности были даны впервые Бильротом в его работах с 1826 по 1889 гг. [4, 5]. В последующем было предложено множество классификаций. Последняя классификация разработана В. Г. Бебокиным в 1974 г. [1, 6].

Первично-множественные опухоли подразделяются:

I) По сочетанию опухолей:

1. доброкачественные
2. доброкачественные и злокачественные
3. злокачественные.

II) По последовательности выявления:

1. синхронные
2. метакхронные

3. синхронно-метакхронные.

III) По функциональным взаимосвязям:

1. функционально зависимые
2. гормонально-зависимые
3. несистематизированные

IV) По тканевой принадлежности:

1. одной тканевой принадлежности
2. различной тканевой принадлежности

V) По гистологической структуре:

1. одной гистологической структуры
2. различной гистологической структуры

VI) По локализации:

1. поражение одного или парных органов
2. различных органов одной системы
3. органов различных систем.

В практической работе при формировании клинического диагноза используются, как правило, указание на последовательность выявления опухоли (синхронные, метакхронные, синхронно-метакхронные) и по локализации — (поражение органов или систем).

Дальнейшие разработки позволили выявить наиболее частые сочетания локализаций опухолевых про-

Таблица 1. Наиболее частые сочетания первично-множественных неоплазий

Table 1. The most frequent combination of multiple primary neoplasms

Локализация 1-й опухоли	Показания для обследования органов
Молочная железа	Вторая молочная железа, матка, желудок, кожа, яичники
Желудок	Молочная железа, матка, толстая кишка, кожа
Матка	Молочная железа, желудок, кожа, яичники.
Яичники	Молочная железа, матка, желудок, толстая кишка
Кожа	Молочная железа, матка, желудок, толстая кишка
Толстая кишка	Желудок, матка, кожа.

Таблица 2. Первично-множественный базально-клеточный рак

Table 2. Primary multiple basal cell cancer

Сопутствующие локализации рака	БКР 1-я локализация	БКР 2-я локализация	Всего
ПМ БРК	0	0	25
Другие злокач. опухоли кожи и п/к клетчатки	3 (2 больных с тройной локал.)	1	4
РПЖ	7	0	7
РМЖ	6	0	6
Рак желудка	0	2	2
Рак толстой кишки	1	4	5
Рак тела матки	1	0	0
Рак яичников	1	0	0
Рак почки	2	0	0
Рак щитовидной железы	1	0	0
Рак легкого	0	1	1

цессов и дать рекомендации для обследования онкологических пациентов при проведении диспансерного наблюдения, которые представлены в таблице 1 [4, 7, 8].

В практической работе выявляются и многие другие сочетания злокачественных опухолей.

Цель исследования

Изучить наиболее частые сочетания различных локализаций злокачественных опухолей. Оптимизировать алгоритмы обследования онкологических больных после излеченной первичной опухоли.

Материалы и методы

В поликлинике № 2 (Москва, ул. Солянка 12) обеспечивалось медицинское обслуживание постоянного прикрепленного контингента больных, с проведением диспансерных обследований и наблюдением по поводу выявленных хронических заболеваний. Карты пациентов велись с помощью компьютерной системы «АСУ Поликлиника». Это позволило проследить истории болезни пациентов на протяжении более 30 лет.

В онкологическом кабинете проводилась консультативно-диагностическая работа, учет пациентов со злокачественными и доброкачественными новообразованиями (с впервые выявленными заболеваниями и выявленными ранее в других лечебных учреждениях). Последующее наблюдение осуществляли по срокам согласно стандартам онкологической службы, назначали проведение контрольных обследований для исключения рецидивов и прогрессирования заболевания. Пациенты так же состояли на учете в районных онкологических диспансерах, куда предоставлялась документация о результатах контрольных обследований.

В данной статье проанализирован наш опыт работы в онкологическом кабинете поликлиники с 1995 года по декабрь 2014 года, оценена частота выявления первично-множественных опухолей различных локализаций.

В 2014 г. состояло на онкологическом учете 1054 человека. Из них с первично-множественными опухолями наблюдалось 128 пациентов, что составило 12,14%. Из этого числа 8 пациентов имели тройные локализации злокачественных новообразований. В 1995 г. на учете со злокачественными опухолями состояло 312 пациентов, из них 28 с первично-множественными опухолями (8,97%). Увеличение количества пациентов с ПМЗО в течение 10 лет был незначительный и составил 3,17%.

Первично-множественный рак с тремя локализациями.

Сочетание локализаций опухолей было следующее:

1. Рак пищевода + рак предстательной железы (РПЖ) + рак прямой кишки;
2. Рак желудка + РПЖ + меланома хориоидеи глаза;
3. Рак червеобразного отростка + РПЖ + болезнь Боуэна;
4. Рак толстой кишки + рак обеих почек;
5. Рак толстой кишки + РПЖ + рак мочевого пузыря;
6. Рак легкого + РПЖ + рак мочевого пузыря;
7. Рак обеих молочных желез + рак почки.
8. ПМ БКР кожи + ПМ плоскоклеточный рак кожи + фибросаркома кожи.

Последовательность опухолей указана в порядке их возникновения.

Синхронный первично-множественный рак.

По поводу синхронного первично-множественного рака наблюдалось 13 пациентов, что составило 10,15% от числа пациентов с ПМЗО и 1,23% от общего числа состоящих на учете.

В работе проведен подсчет количества пациентов с первично-множественным раком, а не количества выявленных очагов.

Сочетание локализаций синхронных раков было следующее:

1. билатеральный рак обеих молочных желез — 2 пациента;
2. рак молочной железы + базально-клеточный рак кожи (БКР) — 1 пациентка;
3. синхронный ПМ БКР кожи — 8 пациентов;
4. рак предстательной железы + GIST — 1 пациент;
5. БКР кожи + меланома кожи — 1 пациент.

Базально-клеточный рак кожи, составляет 80% всех случаев злокачественных поражений кожи, из них от 10% до 25% пациентов имеют несколько очагов БРК [1, 4, 7].

В поликлинике № 2 в декабре 2014 г. с БКР кожи состояло на диспансерном наблюдении 132 пациента. Первично-множественный базально — клеточный рак кожи и БРК в сочетании другими локализациями встречался наиболее часто. Таких пациентов насчитывалось 52 (39,9%). В это число включен один пациент с раком кожи Боуэна. У 2 пациентов отмечались тройные локализации рака. То есть, почти у каждого 3-го пациента с БРК кожи выявлялась вторая локализация злокачественной опухоли.

В поликлинике № 2, благодаря наличию компьютеризированной карты, информация о пациентах с БКР кожи, снятых с учета у онколога через 5 лет, не была потеряна. Запись онколога в карте оставалась навсегда, что позволило провести анализ появления вторых локализаций опухолей с анамнезом пациентов более 5 лет, и выявленную в дальнейшем вторую опухоль классифицировать, как первично-множественный рак.

По данным Коленько Н. Г. (2009) возникновение метастазов раков в сочетании с базалиомой регистрируется в 67,4%, а синхронных раков до 25,6%. При длительном мониторинге у каждого 4-го больного после излечения по поводу рака кожи возникают повторные опухоли. Пик заболевания приходился на первые 2 года и на 8–9-й годы наблюдения [9].

Пациенты с БКР кожи были разделены на 3 группы:

1. Первично-множественные БКР кожи — 25 пациентов;
2. БКР кожи — (1-я локализация) в сочетании с опухолями других локализаций — 19 пациентов (один пациент с 3-я локализациями);
3. БКР кожи (2-я локализация) — 8 пациентов (один с 3-я локализациями).

Базально-клеточный рак кожи, как 1-я локализация опухолевого процесса возникал в 3 раза чаще, чем как 2-я локализация рака.

У пациентов с базально-клеточным раком кожи, который был диагностирован, как 1-я локализация, при

дальнейшем наблюдении были выявлены следующие злокачественные опухоли: рак предстательной железы — 7, рак молочной железы — 6, рак почки — 2, рак толстой кишки — 1, рак тела матки — 1, рак яичников — 1, папиллярный рак щитовидной железы — 1, плоскоклеточный рак кожи + фибросаркома кожи — 1.

У пациентов, у которых БКР кожи являлся 2-й локализацией, сочетания с другими опухолями были следующие: раком желудка — 2, раком толстой кишки — 4, с меланомой — 1, рак легкого — 1.

Двое пациентов включены в список с тройными локализациями рака: РПЖ + рак червеобразного отростка + болезнь Боуэна, ПМ БКР кожи + ПМ плоскоклеточный рак кожи + фибросаркома.

Клинический пример № 1.

Первично-множественный синхронно-метахронный базально-клеточный рака кожи. Пациентка А., 1955 года рождения.

В 2014 г. у пациентки одновременно было цитологически подтверждено 23 очага БКР кожи. В течение года

у пациентки появились новые множественные очаги БКР кожи. Лечение проводилось в КОД № 1 методом фотодинамической лазерной терапии. В анамнезе у пациентки отягощенной наследственности не отмечалось, вредные привычки отрицала, профессиональных вредностей не было.

Клинический пример № 2.

Первично-множественный синхронно-метахронный базально-клеточный рака кожи в сочетании с первично-множественным плоскоклеточным раком кожи и фибросаркомой теменной области. Пациент Э., 1937 года рождения.

В 1993 г. в ГКБ № 33 проведена рентгенотерапия по поводу ПМ БКР кожи левой щеки и волосистой части головы. В поликлинике № 2 наблюдался с 1997 г. В 1999 г. клинически и цитологически заподозрен рецидив БРК кожи теменной области. Проведено хирургическое иссечение опухоли. Гистология — ороговевающий плоскоклеточный рак кожи. Опухоль удалена в пределах пораженных тканей. В ГКБ № 62 проведена фотодинами-

Таблица 3. Первично-множественный рак молочной железы
Table 3. Primary multiple breast cancer

Сопутствующие локализации рака	РМЖ 1-я локализация	РМЖ 2-я локализация	Всего
Рак почки	4	1	5
Рак тела матки	1	1	2
Рак яичников	1	0	1
Рак щитовидной железы	1	1	2
Рак желудка	0	2	2
Рак толстой кишки	0	2	2
Лимфопролиферативные заболевания	2	0	2
Меланома	0	2	2
БРК	0	4	0
Всего	9	13	22

Таблица 4. Первично-множественный рак предстательной железы
Table 4. Primary multiple prostate cancer

2-е локализации опухолей	РПЖ 1-я локализация	РПЖ 2-я локализация	Всего
Рак мочевого пузыря	5	0	5 (25%)
Рак почки	0	3	3
БКР кожи	0	8	8 (40%)
Меланома	0	1	1
Опухоли ЖКТ	1 – синхронный	2 (1 – тройная локализация)	3 (15%)
Рак гортани	1 (тройная локализация)		1
Лимфолейкоз	1	0	0
Всего	8	14	26

ческая терапия на область послеоперационного рубца. В 2008 г. — установлен диагноз БРК левой заушной области. В 2009 г. — выявлен БРК кожи спины слева. В 2011 г. выявлено 3 очага БРК на коже спины в правой лопаточной области и 2 очага на коже спины слева, рядом с п/о рубцом. Цитологическое исследование — все очаги базально-клеточного рака. Произведено иссечение образований. Гистология — в области правой лопатки плоскоклеточный рак кожи. В остальных очагах — БРК. В 2012 г. — установлен диагноз: БРК в области правого плечевого сустава. В 2013 г. обратился по поводу быстрорастущего узлового образования кожи в теменной области. Клинически определялся узел розового цвета, с мокнущей поверхностью, возвышающийся над поверхностью кожи, размером 3 см. Цитологически — фибросаркома. В клиническом онкологическом диспансере № 1 проведено комбинированное лечение.

В литературе описаны случаи метастазирования БРК. За период работы в поликлинике с 1995 по 2014 г. метастазирования БРК ни одного пациента выявлено не было. Местные рецидивы и появление других очагов БРК были частым явлением.

Пациенты с базально-клеточным раком кожи снимаются с учета через 5 лет. Появление новых опухолевых узлов БРК кожи отмечается у пациентов, как в первые 5 лет наблюдения, так и гораздо позже, даже через 10 лет. Выявление вторых локализаций опухолевого процесса происходит, как правило, более чем через 5 лет.

Рак молочной железы (РМЖ) — в структуре онкологической заболеваемости женского населения России в 2013 г. составлял 20,9% [3].

Первично-множественный рак молочных желез, по данным литературы, составляет от 8,3% до 15%, частота билатерального рака — от 0,1% до 20% (метахронные раки выявляются наиболее часто, по сравнению с синхронными) [7, 10, 11]. Первично-множественный рак молочной железы может быть представлен мультицентрической формой роста и билатеральным поражением молочных желез.

Однако существует неоднозначность трактовки по поводу одностороннего мультицентрического рака молочной железы. Существует две гипотезы: мультицентрический рак является проявлением быстро растущих клонов солитарного узла в молочной железе или это множество независимых первичных синхронных раков [4, 7, 9, 10]. В клинической работе стадия заболевания устанавливается по одному наибольшему в размере опухолевому узлу (если гистологические узлы имели одинаковую структуру), диагноз кодируется и учитывается по международной классификации, как C-50, один раз. По этой причине возникающие случаи ПМЗО в последующие годы наблюдения трудно проанализировать [11, 12]. Пациенток с мультицентрическим раком с различной гистологической структурой опухолевых узлов в одной молочной железе в наших наблюдениях выявлено не было. Поэтому в работе учтены только билатеральные раки молочных желез.

В поликлинике больные раком молочной железы составляет самую большую группу среди онкологических пациентов. На диспансерном наблюдении состояло

179 человек. Из них 30 пациенток с наличием ПМЗО, что составило 16,7%. Одна пациентка с тройной локализацией злокачественных опухолей.

1. Рак обеих молочных желез — 8 пациенток;
2. РМЖ (1-я локализация) — 9 пациенток (1 пациентка с тремя локализациями);
3. РМЖ (2-я локализация) — 13 пациенток.

С тройной локализацией рака 1 пациентка наблюдалась по поводу метастазов рака обеих молочных желез и рака почки.

Группа пациенток (9 человек) с наличием рака молочной железы 1-й локализации имела следующие сочетания: с раком почки — 4, раком тела матки — 1, раком яичников — 1, раком щитовидной железы — 1, с лимфо-пролиферативными заболеваниями — 2.

Группа пациенток (13 человек) с наличием рака молочной железы, выявленного как 2-я локализация рака, сочеталась со следующими опухолями: раком желудка — 2, раком толстой кишки — 2, с меланомой — 2, базалиомой — 4, щитовидной железы — 1, раком почки — 1, раком тела матки — 1 (табл. 3).

Из таблицы можно увидеть, что рак молочной железы часто сочетался с раком почки, а также имелись наблюдения сочетаний с лимфо-пролиферативными заболеваниями, помимо указанных локализаций в литературных источниках (вторая молочная железа, тело матки, желудок, рак толстой кишки, кожа, яичники) [1, 7, 13–15].

Рак предстательной железы — большая группа пациентов, состоящая на диспансерном учете — 139 пациентов. Из них с наличием первично-множественного рака состояло 20 человек (14,4%). Каждый 7-й пациент с РПЖ имел ПМЗО. Два пациента наблюдались с наличием 3 локализаций рака.

Среди пациентов с поражением мочеполовых органов ПМЗО наблюдаются в 22,5%, у каждого 5-го пациента. Сочетание между органами мочеполовой системы встречается в 35%, с опухолями желудочно-кишечного тракта в 25%, с опухолями головы и шеи в 25,5% случаев. Среди злокачественных опухолей мочеполовых органов самым частым является сочетание рака мочевого пузыря и предстательной железы [2].

В наших наблюдениях рак предстательной железы, как 1-я локализация был выявлен у 6 пациентов, как 2-я локализация рака — у 14 пациентов. Рак предстательной железы у 6 пациентов (1-я локализация) сочетался с раком мочевого пузыря у 5 пациентов, и у 1 пациента с лимфолейкозом. Как вторая локализация рака, РПЖ сочетался со следующими опухолями: с БРК кожи у 8 пациентов, меланомой у 1, с GIST желудка у 1 (синхронный рак), с раком почки у 3 пациентов (табл. 4).

С тремя локализациями наблюдалось 2 пациента. Первый пациент с первично-множественным метастазным раком: рак гортани + РПЖ + рак прямой кишки; второй пациент: с ПМ метастазно-синхронным раком: РПЖ + рак червеобразного отростка + болезнь Боуэна.

В наших наблюдениях, рак предстательной железы в процентном соотношении сочетался:

С раком мочевого пузыря в 25%, с БРК кожи в 40%, с опухолями ЖКТ в 15%. Базально-клеточный рак у всех пациентов выявлялся как 1-я локализация рака, а РПЖ

как 2-я локализация. Рак мочевого пузыря, выявлялся при последующем наблюдении (табл. 3).

Клинический пример № 3.

Пациент Х., 1949 года рождения.

В 2011 г. по поводу увеличения ПСА направлен на биопсию простаты.

Гистология № 9975–92: ацинарная аденокарцинома. В РНРЦ проведена сочетанная лучевая терапия (брахитерапия СОД 110 Гр и дистанционная гамма-терапия в 2 этапа СОД 68 Гр). Далее получал гормонотерапию препаратом Золадекс. В мае 2012 г. экстренно госпитализирован в КБ № 1 с диагнозом: острый аппендицит. Гистология № 12700–12703 — в червеобразном отростке картина муцинозной аденокарциномы с прорастанием всех слоев стенки отростка до брыжейки. В стационаре произведено также иссечение выявленного образования левой височной области. Гистология № 13051–13552: плоскоклеточный рак кожи in situ (болезнь Боуэна). Через 4 недели выполнена правосторонняя гемикольэктомия. Направлен для проведения ПХТ.

В наших наблюдениях среди ПМЗО рак предстательной железы в процентном соотношении сочетался с: ра-

ком мочевого пузыря в 25%, с БКР в 40%, с опухолями ЖКТ в 15%.

Выводы

1. Изучение статистики ПМЗО требует дальнейшего изучения для выявления наиболее частых сочетаний вторичных опухолей.
2. Требуется разработка тактико-диагностических алгоритмов обследования после излечения от первичной опухоли не только с учетом возможного метастазирования, но и с учетом рисков возникновения вторых локализаций злокачественных опухолей.
3. Требуется обсуждения положение о снятии с онкологического учета пациентов с базально-клеточным раком кожи через 5 лет, так как новые очаги БКР нередко появляются и после 5 лет наблюдения.
4. Пациенты с наличием БКР являются группой высокого риска по развитию злокачественных опухолей других локализаций. Вторая локализация рака развивалась в 39,9%, т. е. у каждого 3-го пациента.
5. Наиболее часто БКР кожи сочетался с раком молочной железы, раком предстательной железы, толстой кишки.

Список литературы

1. Ганцев Ш. Х., Старинский В. В., Рахматулина И. Р., Кудряшова Л. Н., Султанов Р. З., Сакаева Д. Д. Амбулаторно-поликлиническая онкология. 2-е издание. Москва, 2014.
2. Гореликова О. Н. Первично-множественные злокачественные опухоли. Обзорная статья. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 1992; 3 (4): 53–61.
3. Леонов О. В. Первично-множественный рак мочеполовой системы (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2011.
4. Напалков Н. П., Бохман Я. В., Семиглазов В. Ф. Первично-множественные злокачественные опухоли. Ленинград, 1987.
5. Moertel C. J. Multiple primary malignant neoplasms. *Cancer*. 1977; 40: 1780–1792.
6. Бебякин В. Г. Первично-множественные опухоли: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 1974.
7. Пак Д. Д., Аблицова Н. В. Первично-множественный рак молочной железы. Москва, 2013.
8. Ханов А. М. Эпидемиология, факторы риска и оптимизация диагностики при выявлении первично-множественных злокачественных опухолей: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 1994.
9. Кольченко Н. Г. Современные подходы к диспансерному наблюдению больных раком кожи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2009.
10. Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Москва, 2015.
11. Dawson L. A., Chow E., Goss P. E. Evolving perspective in contralateral breast cancer. *Cancer control*. 1996; 3 (3): 258–266.
12. Соркин В. М. К вопросу о регистрации и учете больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями. Онкология. 2001; 3 (2–3): 136–138.
13. Секержинская Е. Л. Особенности распространения первично-множественных злокачественных новообразований и их взаимосвязь с экзогенными факторами на модели Алтайского края: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2010.
14. Morris C. R., Perkins C. I., Wright W. W., Snipes K. P., Young J. L. Jr. Impact of inclusion of subsequent primary cancer on estimates of rise of developing cancer. *J Natl Cancer*. 1996; 88: 452–456.
15. Van Leewen F. E., Rookus M. A., Benraad J. et al. Risk Factor for contralateral breast cancer. *Dir. On-going Cancer epidemiology*. 1992 IARC, DKFZ. 241–242. Lyon, 1992.

References

1. Gantsev Sh. Kh., Starinskii V. V., Rakhmatulina I. R., Kudryashova L. N., Sultanov R. Z., Sakaeva D. D. Ambulatorno-poliklinicheskaya onkologiya. 2nd ed. izdanie. Moscow, 2014. (Russian).
2. Gorelikova O. N. Multiple primary malignant neoplasms. *Vestnik RONTs im. N. N. Blokhina RAMN*. 1992; 3 (4): 53–61. (Russian).
3. Leonov O. V. Pervichno-mnozhestvennyi rak mочepолоvoi sistemy (klinika, diagnostika, lechenie): Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Moscow, 2011. (Russian).
4. Napalkov N. P., Bokhman Ya. V., Semiglavov V. F. Multifocal malignant tumors. Saint Petersburg, 1987. (Russian).
5. Moertel C. J. Multiple primary malignant neoplasms. *Cancer*. 1977; 40: 1780–1792.
6. Bebyakin V. G. Pervichno-mnozhestvennye opukholi: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Ufa, 1974. (Russian).
7. Pak D. D., Ablitsova N. V. Pervichno-mnozhestvennyi rak molochnoi zhelezy. Moscow, 2013. (Russian).
8. Khanov A. M. Epidemiologiya, faktory riska i optimizatsiya diagnostiki pri vyvaylenii pervichno-mnozhestvennykh zlokachestvennykh opukholei: Diss. kand. med. nauk. Moscow, 1994. (Russian).
9. Kolen'ko N. G. Sovremennye podkhody k dispansernomu nablyudeniyu bol'nykh rakom kozhi: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2009. (Russian).
10. Kaprin A. D., Starinskii V. V., Petrova G. V. (ed). Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow, 2015. (Russian).

11. Dawson L. A., Chow E., Goss P. E. Evolving perspective in contralateral breast cancer. *Cancer control*. 1996; 3 (3): 258–266.
12. Sorkin V. M. К вопросу о регистрации и учете больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями. *Онкология*. 2001; 3 (2–3): 136–138. (Russian).
13. Sekerzhinskaya E. L. Osobennosti rasprostraneniya pervichno-mnozhestvennykh zlokachestvennykh novoobrazovaniy i ikh vzaimosvyaz' s ekzogennymi faktoram na modeli Altaiskogo kraya: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Barnaul, 2010. (Russian).
14. Morris C. R., Perkins C. I., Wright W. W. Snipes K. P., Young J. L. Jr. Impact of inclusion of subsequent primary cancer on estimates of rise of developing cancer. *J Natl Cancer*. 1996; 88: 452–456.
15. Van Leewen F. E., Rookus M. A., Benraadt J. et al. Risk Factor for contralateral breast cancer. *Dir. On-going Cancer epidemiology*. 1992 IARC, DKFZ. 241–242. Lyon, 1992.

Информация об авторе:

1. Гончаренко Галина Владимировна – к.м.н., врач-онколог поликлиники №2 ЗАО «Группы компаний «Медси»

Information about author:

1. Goncharenko Galina Vladimirovna – PhD, oncologist of Polyclinics №2 WAR «Group of companies «Meds»

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Гончаренко Г.В. Первично-множественные злокачественные опухоли наиболее распространенных локализаций – статистика онкологического кабинета поликлиники. *Исследования и практика в медицине*. 2015; 2(4): 59-65. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-59-65

Goncharenko G.V. Primary multiple malignant tumors most common localizations cancer – cancer study clinics. *Issled. prakt. Med*. 2015; 2(4): 59-65. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-59-65

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



Ключевые слова:

рак простаты, тревога, депрессия, копинг-стратегии, совладающее поведение

Keywords:

prostate cancer, anxiety, depression, coping- strategies, coping behavior

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-66-69



Для корреспонденции:

Гарданова Жанна Робертовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой психотерапии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1 E-mail: Zanna7777@inbox.ru Статья поступила 20.04.2015, принята к печати 20.11.2015

For correspondence:

Gardanova Janna Robertovna – PhD, MD, Professor, Head of the Department of psychotherapy SBE0 HPE "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" Address: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia E-mail: Zanna7777@inbox.ru The article was received 20.04.2015, accepted for publication 20.11.2015

КОПИНГ-СТРАТЕГИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРОСТАТЫ

Гарданова Ж.Р.¹, Абдуллин И.И.², Чернов Д.Н.¹, Чернов А.В.¹, Кектеева Ю.И.¹

¹ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

² ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России (Москва, Россия)

125367, Россия, Москва, Ивановское шоссе, 3 127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

Резюме

Диагностика психоэмоциональных нарушений пациентов со злокачественными заболеваниями предстательной железы не представляет сомнений, т.к. своевременная психокоррекция способствует укорочению периода реабилитации и восстановлению качества жизни пациентов после проведенного лечения. Выявление и постановка диагноза рака предстательной железы для многих пациентов является стрессом и приводит к изменениям в аффективной сфере, и проявляется в повышении уровня тревоги и развитию депрессии у мужчин. Справиться со стрессом возможно благодаря используемым копинг-стратегиям.

Цель исследования. Изучение копинг-механизмов у больных раком простаты.

Материалы и методы. В исследование включено 56 мужчин, прошедших лечение в ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России. Средний возраст пациентов составил $65,7 \pm 6,1$ лет. Средняя продолжительность заболевания раком простаты составляет 3 ± 2 месяца. Все мужчины подвергались стандартному алгоритму оценки гормонального статуса, ПСА, сбор анамнеза, осмотр и физикальное обследование, магнитно-резонансную томографию и сцинтиграфию костей скелета. Всем пациентам проведена лапароскопическая радикальная простатэктомия. Психологическое тестирование с применением методика «Копинг-тест» шкала реактивной и личностной тревожности для дифференцированной оценки тревоги как состояния и тревожности.

Результаты. Наиболее часто встречаемые при раке простаты выявились конструктивные копинг-стратегии, такие как «планирование решения проблемы», «самоконтроль» и «поиск социальной поддержки». По шкале Спилбергера-Ханина был выявлен высокий уровень ситуативной тревожности.

Выводы. Согласно полученным результатам исследования, больные раком предстательной железы были склонны к использованию конструктивных копинг-стратегий, что приводило к стабилизации психоэмоционального состояния мужчин и способствовало более эффективной адаптации в условиях стресса, вызываемого процессом лечения рака простаты.

COPING STRATEGIES IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

Gardanova J. R.¹, Abdullin I. I.², Chernov D. N.¹, Chernov A. V.¹, Kekteeva Y. I.¹

¹ SBE0 HPE "N. I. Pirogov Russian National Research Medical University" (Moscow, Russia)

ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

² FGBU "LRTS" Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)

Ivankovskoe shosse 3, Moscow, 125367, Russia

Abstract

Diagnostics of psycho-emotional disorders of patients with malignant diseases of the prostate is not doubt, because timely correction contributes to the shortening of rehabilitation period and restoration of the quality of life of patients after treatment. Detection and diagnosis of prostate cancer for many patients is stressful and causes changes in the affective sphere, and manifests itself in increased levels of anxiety and depression in men. To cope with stress is possible due to the used coping strategies.

Purpose. Studying the coping mechanisms in prostate cancer patients.

Materials and methods. 56 men treated in FGBU "LRTS" Russian Ministry of Health. The average age was 65.7 ± 6.1 years. The average duration of the disease prostate cancer is 3 ± 2 months. All men were subjected to the standard algorithm for the evaluation of hormonal status, the PSA, taking a history, inspection and physical examination, magnetic resonance imaging and scintigraphy of bones of a skeleton. All the patients underwent laparoscopic radical prostatectomy. Psychological testing with the use of the method of "Coping test" the scale of reactive and personal anxiety for the differentiated evaluation of anxiety.

Results. The most common for prostate cancer revealed constructive coping strategies are "planning solve", "self-control" and "search of social support". According to the scale Spielberg–Hanin a high level of situational anxiety was revealed.

Conclusion. According to the results of the research, patients with prostate cancer are likely to use constructive coping strategies, that leads to stabilization of psycho-emotional state of men and promotes more effective adaptation in the terms of stress, that is caused by treatment of prostate cancer.

Введение

Ежегодно в мире выявляется до 900 тысяч больных раком предстательной железы. Это 9,2% мужчин (14,3% в развитых странах и 4,3% — в развивающихся). Рак предстательной железы является самым распространенным онкологическим заболеванием и одним из лидеров по летальности среди мужчин. Наиболее высокие показатели заболеваемости регистрируются у мужчин старше 65 лет (81% случаев). Средний возраст заболевших — 70 лет, умерших — 71 год. Развитие рака простаты (новообразований злокачественной природы), как правило, связывают с естественными изменениями гормонального фона мужчин средней и старшей возрастной группы [1].

При несвоевременном обнаружении и лечении, рак простаты приводит к смертельному исходу. У мужчин появляется тревожность и страх из-за их неопределенного будущего. Страх смерти или того, что человек не сможет вести полноценную жизнь, приводит к очень сильному стрессу [2, 3]. Например, около 20% мужчин ожидают, что умрут из-за своего недуга. Больные имеют серьезные проблемы с самооценкой, повышается риск суицида и развития депрессии [4].

Для того, чтобы преодолеть негативные состояния человек пользуется копинг-стратегиями. Впервые термин появился в психологической литературе в 1962 г.; Л. Мэрфи применил его, изучая, каким образом дети преодолевают кризисы развития. Несколько лет спустя, в 1966 г. Р. Лазарус в своей книге «Psychological Stress and Coping Process» («Психологический стресс и процесс совладания с ним») обратился к копингу для описания осознанных стратегий совладания со стрессом и с другими порождающими тревогу событиями. Копинг-стратегия — это то, что человек делает для преодоления стресса [5, 6]. В настоящее время не существует общепризнанной классификации типов преодоления. Однако большинство из них построено вокруг двух предложенных Лазарусом и Фолкманом стратегий психологического преодоления:

1. проблемно-ориентированный копинг (усилия направляются на решение возникшей проблемы);
2. эмоционально-ориентированный копинг (изменение собственных установок в отношении ситуации).

Обычно считается, что мужчины справляются со стрессом активно, но этот подход может в некоторых случаях быть асоциальным, а проблемно-ориентированный — пассивным. И наоборот, считается, что женщины

справляются с трудностями более пассивно, чем мужчины. Однако поиск социальной поддержки и оказание такой поддержки другим являются активными и просоциальными формами преодоления, и женщины используют их чаще, чем мужчины. К тому же если не брать в расчет асоциальные формы активного преодоления, то поведение женщин и мужчин не будет сильно различаться [7].

Виды копинг-стратегий поведения также могут быть разделены по трем основным группам с учетом их адаптивных возможностей:

1. адаптивные;
2. относительно адаптивные;
3. неадаптивные.

К адаптивным вариантам копинг-стратегий относятся: сотрудничество, обращение за поддержкой и альтруизм. Эти проявления отражают такое поведение личности, при котором она ищет поддержку в ближайшем социальном окружении или сама предлагает ее людям для преодоления трудностей [2]. Кроме того, копинг-стратегии можно рассматривать в трех сферах: поведенческой, когнитивной и эмоциональной [8].

В когнитивной сфере адаптивными вариантами являются проблемный анализ, установка собственной ценности, сознание самообладания. Это формы поведения, направленные на анализ возникших трудностей и возможных путей выхода из них, повышение самооценки и самоконтроля, более глубокое осознание собственной ценности как личности, наличие веры в собственные ресурсы в преодолении трудных ситуаций. В эмоциональной сфере вариантами являются протест, оптимизм, отражающие эмоциональное состояние с активным возмущением и протестом по отношению к трудностям и уверенностью в наличии выхода в любой, даже самой сложной ситуации.

К неадаптивным вариантам копинг-стратегий поведения причисляются:

- в поведенческой среде — активное избегание, отступление, которые предполагают поведение, обесценивающее избегание мыслей о неприятностях, пассивность, уединение, изоляцию, стремление уйти от активных интерперсональных контактов, отказ от решения проблемы;
- в когнитивной сфере — это смирение, растерянность, диссимилиация, игнорирование — пассивные формы поведения отказом от преодоления трудностей из-за неверия в собственные силы и интеллектуальные ре-

- сурсы, с умышленной недооценкой неприятностей;
- в эмоциональной сфере — это подавление эмоций, покорность, самообвинение, агрессивность — варианты поведения, характеризующиеся подавленным состоянием безнадёжности, покорности, переживание злости и возложение вины на себя и других.

К относительно адаптивным вариантам копинг-стратегий поведения, конструктивности которых зависит от значимости и выраженности ситуации преодоления, относятся:

- в поведенческой сфере — компенсация, отвлечение, конструктивность — формы поведения, характеризующиеся стремлением к временному уходу от решения проблем с помощью алкоголя, лекарственных средств, погружения в любимое дело, путешествия, исполнения своих заветных желаний;
- в когнитивной сфере — относительность, придание смысла, религиозность — формы поведения, направленные на оценку трудностей в сравнении с другими, придание особого смысла их преодолению, на веру в Бога и стойкость в вере при столкновении со сложными проблемами;
- в эмоциональной сфере — эмоциональная разгрузка, пассивная кооперация — поведение, которое направлено на снятие напряжения, связанного с проблемами, эмоциональным реагированием, либо на передачу ответственности по разрешению трудностей другим лицам.

Следовательно, в зависимости от избираемых копинг-механизмов, будет зависеть тактика и эффективность лечения. При эффективном совладающем поведении больной, узнав свой диагноз, будет пытаться излечиться от заболевания: обратится к врачу, планировать лечение, и т. д. [9]. Однако, если человек изберет механизм ухода от проблемы, тогда он может вместо того, чтобы начать лечение, станет отрицать либо полностью игнорировать проблему, избегать ответственность и действий по лечению заболевания, также характерна пассивность, нетерпение, вспышки раздражения, погружение в фантазии, переедание, употребление алкоголя и т. п., с целью снижения мучительного эмоционального напряжения [8, 10]. Хорошо известно, что дезадаптивные копинги способны вызывать эмоциональное облегчение быстрее, чем адаптивные, но в дальнейшей перспективе они представляются неэффективными. В добавлении к вышеизложенному, дезадаптивные копинги приводят к негативному изменению психологического климата в коллективе и ухудшению качества жизни и отношения к жизни у пациентов [1].

Цель исследования. Изучение копинг-механизмов у больных раком простаты.

В основу исследования вошло предположение, что у данных людей конструктивная копинг-стратегия является предпочтительной.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 56 мужчин, прошедших лечение в ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России в период с декабря 2012 по декабрь

2014 года. Средний возраст пациентов составил $65,7 \pm 6,1$ лет. Средняя продолжительность заболевания раком простаты составляет 3 ± 2 месяца. Все мужчины подвергались стандартному алгоритму оценки гормонального статуса, ПСА, предполагающему сбор анамнеза, осмотр и физикальное обследование, магнитно-резонансную томографию малого таза и скинтиграфию костей. Всем пациентами проведена лапароскопическая радикальная простатэктомия. Психологическое исследование пациентов выполнялось в начале цикла обращения к урологу на этапе проведения диагностических мероприятий.

Методика «Копинг-тест» для определения копинг-механизмов в когнитивной, эмоциональной и поведенческой сферах; шкала реактивной и личностной тревожности для дифференцированной оценки тревоги как состояния и тревожности как свойства личности. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета SPSS Statistics 17.0, а также программы Microsoft Excel и включала в себя описательные статистические характеристики выборки (среднее арифметическое, стандартное отклонение), оценку достоверности различий и корреляционный анализ, который осуществлялся с помощью рангового коэффициента Спирмена. Достоверными считали отличия при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

По данным методики «копинг-тест» Лазаруса в репертуаре совладающих стратегий больных раком предстательной железы были наиболее выражены конструктивные копинг-стратегии, такие как «планирование решения проблемы», «самоконтроль» и «поиск социальной поддержки», что свидетельствовало об аналитическом подходе к решению проблемы, свойственному данным пациентам, направлению усилий на поиск информационной, эмоциональной поддержки и контроль своих чувств и действий. Как показало наше исследование, при совладании со стрессом мужчины реже всего использовали избегающие стратегии поведения, они не были склонны к мысленному и поведенческому бегству от проблем, улучшению своего самочувствия путем принятия алкоголя, еды, курения. Кроме того, нами было отмечено, что использование стратегии «бегство» коррелировало с повышением личностной ($p < 0,05$; $r = 0,488$) и реактивной ($p < 0,05$; $r = 0,306$) тревожности, в то время как применение стратегии «планирование решения проблем», напротив, было связано с понижениями этих показателей ($p < 0,05$; $r = -0,300$, $r = -0,340$), что подтверждало неэффективность использования избегающих копинг-стратегий при совладании со стрессом в данной группе пациентов.

Выводы

Таким образом, согласно полученным результатам исследования, больные раком предстательной железы были склонны к использованию конструктивных копинг-стратегий, что приводило к стабилизации психоэмоционального состояния мужчин и способствовало более эффективной адаптации в условиях стресса, вызываемого процессом лечения рака простаты.

Список литературы

- Schreiber D., Rineer J., Weiss J. P., Safdieh J., Weiner J., Rotman M., Schwartz D. et al. Clinical and biochemical outcomes of men undergoing radical prostatectomy or radiation therapy for localized prostate cancer. *Radiat Oncol J.* 2015; 33 (1): 21–28.
- Stone A. A., Mezzacappa E. S., Donatone B. A., Gonder M. Psychosocial stress and social support are associated with prostate-specific antigen levels in men: results from a community screening program. *Health Psychol.* 1999; 18 (5): 482–486.
- Spiegel D., Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biol Psychiatry.* 2003; 54 (3): 269–282.
- Крюкова Т. Л., Куфтык Е. В. Опросник способов совладания (адаптация методики WCQ). *Журнал практического психолога.* 2007; 3: 93–112.
- Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий», 2012.
- Lazarus R. S. *Psychological Stress and the Coping Process.* New-York: McGraw-Hill, 1966.
- Aizer A. A., Paly J. J., Zietman A. L., Nguyen P. L., Beard C. J., Rao S. K., Kaplan I. D., Niemierko A., Hirsch M. S., Wu C. L., Olumi A. F., Michaelson M. D., D'Amico A. V., Efstathiou J. A. Multidisciplinary care and pursuit of active surveillance in low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (25): 3071–3076.
- Mohler J. L., Armstrong A. J., Bahnson R. R., Boston B., Busby J. E., D'Amico A. V., Eastham J. A., Enke C. A., Farrington T., Higano C. S., Horwitz E. M., Kantoff P. W., Kawachi M. H., Kuettel M., Lee R. J., MacVicar G. R., Malcolm A. W., Miller D., Plimack E. R., Pow-Sang J. M., Roach M 3rd., Rohren E., Rosenfeld S., Srinivas S., Strobe S. A., Tward J., Twardowski P., Walsh P. C., Ho M., Shead D. A. Prostate cancer, Version 3.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012; 10 (9): 1081–1087.
- Saxe G. A., Major J. M., Nguyen J. Y., Freeman K. M., Downs T. M., Salem C. E. Potential attenuation of disease progression in recurrent prostate cancer with plant-based diet and stress reduction. *Integr Cancer Ther.* 2006; 5 (3): 206–213.
- Kang H. W., Lee J. Y., Kwon J. K., Jeh S. U., Jung H. D., Choi Y. D. Current status of radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *Korean J Urol.* 2014; 55 (10): 629–635

References

- Schreiber D., Rineer J., Weiss J. P., Safdieh J., Weiner J., Rotman M., Schwartz D. et al. Clinical and biochemical outcomes of men undergoing radical prostatectomy or radiation therapy for localized prostate cancer. *Radiat Oncol J.* 2015; 33 (1): 21–28.
- Stone A. A., Mezzacappa E. S., Donatone B. A., Gonder M. Psychosocial stress and social support are associated with prostate-specific antigen levels in men: results from a community screening program. *Health Psychol.* 1999; 18 (5): 482–486.
- Spiegel D., Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biol Psychiatry.* 2003; 54 (3): 269–282.
- Kryukova T. L., Kuftyak E. V. Opornik sposobov sovladaniya (adaptatsiya metodiki WCQ). *Zhurnal prakticheskogo psikhologa.* 2007; 3: 93–112. (Russian).
- Chissov V. I., Starinskii V. V., Petrova G. V. (eds). *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2010 godu (zabolevaemost' i smertnost').* Moscow: FGU «MNIОI im. P. A. Gertsena Rosmedtekhologii», 2012. (Russian).
- Lazarus R. S. *Psychological Stress and the Coping Process.* New-York: McGraw-Hill, 1966.
- Aizer A. A., Paly J. J., Zietman A. L., Nguyen P. L., Beard C. J., Rao S. K., Kaplan I. D., Niemierko A., Hirsch M. S., Wu C. L., Olumi A. F., Michaelson M. D., D'Amico A. V., Efstathiou J. A. Multidisciplinary care and pursuit of active surveillance in low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (25): 3071–3076.
- Mohler J. L., Armstrong A. J., Bahnson R. R., Boston B., Busby J. E., D'Amico A. V., Eastham J. A., Enke C. A., Farrington T., Higano C. S., Horwitz E. M., Kantoff P. W., Kawachi M. H., Kuettel M., Lee R. J., MacVicar G. R., Malcolm A. W., Miller D., Plimack E. R., Pow-Sang J. M., Roach M 3rd., Rohren E., Rosenfeld S., Srinivas S., Strobe S. A., Tward J., Twardowski P., Walsh P. C., Ho M., Shead D. A. Prostate cancer, Version 3.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012; 10 (9): 1081–1087.
- Saxe G. A., Major J. M., Nguyen J. Y., Freeman K. M., Downs T. M., Salem C. E. Potential attenuation of disease progression in recurrent prostate cancer with plant-based diet and stress reduction. *Integr Cancer Ther.* 2006; 5 (3): 206–213.
- Kang H. W., Lee J. Y., Kwon J. K., Jeh S. U., Jung H. D., Choi Y. D. Current status of radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *Korean J Urol.* 2014; 55 (10): 629–635.

Информация об авторах:

- Гарданова Жанна Робертовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой психотерапии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
- Абдуллин Искандер Ильфакевич — врач-уролог онколог ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России
- Чернов Дмитрий Николаевич — к.п.н., доцент ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
- Чернов Антон Вячеславович — студент 3-го курса ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
- Кектеева Юлия Игоревна — ассистент кафедры психотерапии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»

Оформление ссылки для цитирования статьи:

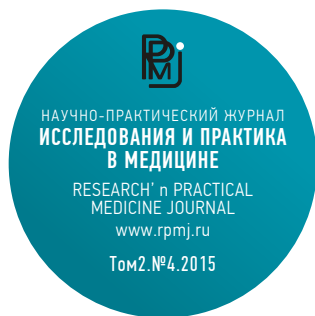
Гарданова Ж.Р., Абдуллин И.И., Чернов Д.Н., Чернов А.В., Кектеева Ю.И. Копинг-стратегии у больных раком простаты. Исследования и практика в медицине. 2015; 2(4): 66–69. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-66-69

Gardanova J.R., Abdullin I.I., Chernov D.N., Chernov A.V., Kekteeva Y.I. Coping strategies in patients with prostate cancer. *Issled. prakt. Med.* 2015; 2(4): 66–69. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-66-69

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

Information about authors:

- Gardanova Janna Robertovna — PhD, MD, Professor, Head of the Department of psychotherapy SBEO HPE "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University"
- Abdullin Iskander Ilfakovich — oncurologist FGBU "LRTS" Russian Ministry of Health
- Chernov Dmitriy Nikolaevich — psychologist SBEO HPE "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University"
- Chernov Anton Vyacheslavovich — 3rd year student SBEO HPE "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University"
- Kekteeva Yulia Igorevna — assistant of Department of psychotherapy MD SBEO HPE "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University"



Ключевые слова:

рак ободочной кишки,
пластика брюшной стенки,
вентральная грыжа

Keywords:

colon cancer,
abdominal wall plastic surgery,
ventral hernia

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-70-76



Для корреспонденции:

Петров Леонид Олегович –
к.м.н., научный сотрудник абдоминального
отделения МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия,
Москва, 2-й Боткинский проезд, 3
E-mail: leonid_petrov@mail.ru
Статья поступила 11.09.2015,
принята к печати 20.11.2015

For correspondence:

Petrov Leonid Olegovich –
PhD, researcher of abdominal department 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: 2nd Botkinskiy proezd 3, Moscow,
125284, Russia
E-mail: leonid_petrov@mail.ru
The article was received 11.09.2015,
accepted for publication 20.11.2015

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛОПЛАСТИКИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Петров Л.О., Гришин Н.А., Троицкий А.А.,
Москвичева Л.И.

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Россия)
125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Резюме

Пластика значительных дефектов передней брюшной стенки у больных, оперируемых по поводу онкологических заболеваний, в основном, выполняется при наличии сопутствующей вентральной грыжи либо при непосредственном врастании опухоли в ткани передней брюшной стенки. В настоящее время при лечении данной категории больных, методом выбора является аллопластика с использованием сетчатых эндопротезов, выполняемая различными способами. В настоящей работе мы приводим клинические случаи выполнения аллопластики обширных дефектов передней брюшной стенки у двух онкологических пациенток с обширными дефектами брюшной стенки.

THE POSSIBILITY OF APPLICATION OF ALLOPLASTICS OF ANTERIOR ABDOMINAL WALL IN CANCER PATIENTS: CLINICAL OBSERVATIONS

Sidorov D.V., Lozhkin M.V., Petrov L.O., Grishin N.A., Troitskiy A.A., Moskvicheva L.I.

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
2nd Botkinskiy proezd 3, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Reconstruction of large defects of the anterior abdominal wall in patients operated for cancer diseases is mainly performed in the presence of concomitant ventral hernia or by direct ingrowth of the tumor in the tissue of the anterior abdominal wall. Currently in the treatment of this category of patients, the method of choice is the use of alloplastics with reticular endoprosthesis, performed in a variety of ways. In this article, we present clinical cases that perform the alloplastics of extensive defects of the anterior abdominal wall in two cancer patients with extensive defects of the abdominal wall.

Цель: Демонстрация возможности выполнения аллопластики обширных дефектов передней брюшной стенки с использованием сетчатых эндопротезов у онкологических больных.

Введение:

Пластика значительных дефектов передней брюшной стенки у больных, оперируемых по поводу онкологических заболеваний, в основном, выполняется по двум причинам: при наличии сопутствующей вентральной грыжи либо при непосредственном врастании опухоли в ткани передней брюшной стенки и необходимости резекции последней. В обоих случаях возможности выполнения натяжной пластики местными тканями значительно ограничены ввиду больших размеров дефектов, а также специфических и неспецифических изменений сопоставляемых тканей, истощенного состояния больных, наличия сопутствующей соматической патологии, высокого риска развития инфекционных раневых осложнений [1].

В настоящее время при лечении данной категории больных, методом выбора является аллопластика с использованием сетчатых эндопротезов. В связи с более низкой частотой развития осложнений, данный метод позволил улучшить результаты хирургического лечения больных и повысить качество жизни пациентов в послеоперационном периоде [2].

В зависимости от расположения сетчатого эндопротеза по отношению к мышечно-апоневротическим элементам передней брюшной стенки, аллогерниопластика может выполняться различными способами (on-lay, in-lay, sub-lay, комбинированные методы), каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [3]. В настоящее время, вариант пластики с частичным покрытием протеза апоневрозом обозначается как bridging-техника («мостовидная») [4]. Ситуация, при которой протез фиксируется поверх ушитых грыжевых ворот или в толще ушитых слоев брюшной стенки, носит название «аугментация» («усиление», «укрепление»). Учитывая значительную площадь соприкосновения сетчатого эндопротеза с висцеральной брюшиной внутренних органов, в ряде случаев рекомендуется использование многослойных неадгезивных композитных сетчатых эндопротезов.

В настоящей работе мы приводим клинические случаи выполнения аллопластики обширных дефектов передней брюшной стенки по типу on-lay bridging и in-lay аугментация у больных, оперированных по поводу колоректального рака.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка Г., 68 лет, поступила в МНИОИ им. П. А. Герцена с жалобами на большое грыжевое выпячивание в околопупочной области, склонность к запорам, общую слабость. Из анамнеза известно, что больная отмечает наличие грыжевого выпячивания по средней линии живота в течение 8 лет (рис. 1). Со временем последнее увеличивалось в размерах, по поводу чего пациентка неоднократно обращалась в городские клинические больницы с целью хирургического лечения. В связи с сопутствующей соматической патологией (ИБС, стенокардия напряжения 2 ФК, гипертоническая болезнь III ста-



Рисунок 1 (а, б). Внешний вид больной
Figure 1 (a,b). Appearance of the patient

дии высокого риска, ХСН 2 Аст, III ФК по NYHA, вульгарная пузырчатка в стадии ремиссии, сахарный диабет 2 типа, диабетическая полинейропатия) в оперативном лечении было отказано. В апреле 2014 г. при плановом обследовании при УЗИ и колоноскопии было выявлено образование толстой кишки, при компьютерной томографии обнаружено метастатическое поражение печени. Далее пациентка обращалась в ряд онкологических клиник, где в проведении лечения, в связи с высоким риском фатальных осложнений, было отказано — рекомендована паллиативная химиотерапия.

По данным комплексного обследования в МНИОИ им. П. А. Герцена, в мезо-гипогастрии определяется дефект передней брюшной стенки с диастазом прямых мышц живота и грыжевыми воротами до 150 мм, грыжевой мешок содержит, часть подвздошной кишки, ободочную кишку, в которой определяется опухолевое образование с высокой метаболической активностью, размером 83 × 60 мм, стенозирующее просвет кишки на протяжении 105 мм, распространяющееся на все слои стенки, прорастающее серозную оболочку и выходящее в клетчатку брыжейки. В SII-SIII печени определяется очаговое образование, размерами 88 × 86 мм с кровоиз-

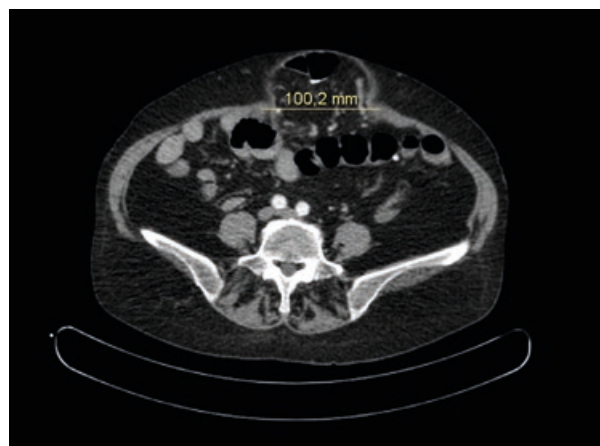


Рисунок 2. СКТ, дефект передней брюшной стенки
Figure 2. CT, defect of the anterior abdominal wall

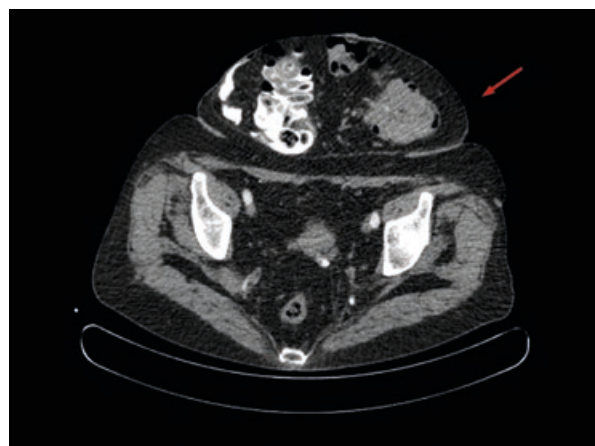


Рисунок 3. СКТ, опухолевое образование ободочной кишки
Figure 3. CT, a tumor of the colon

лиянием в центральных отделах, прилегающее к висцеральной поверхности. В S4b — гиподенсивное, гиповаскулярное образование размером 15 × 12 мм (рис. 2–4).

Таким образом, клинический диагноз пациентки сформулирован как: Рак поперечной ободочной кишки IV стадии cT4 aN1M1 (mts в печени). Гигантская вентральная грыжа.

Тактика лечения больной обсуждена на консилиуме. Принимая во внимание локализацию и распространенность опухолевого процесса, решено выполнить хирургическое вмешательство в объеме: Расширенная правосторонняя гемиколэктомия. Расширенная ЛАЭ Бисегментэктомия S2–3 печени. Атипичная резекция S4b печени. Герниопластика синтетической сеткой.

31.07.15 больной было выполнено оперативное

вмешательство в выше указанном объеме. Произведена верхне-средняя срединная гернио-лапаротомия. В брюшной полости выпота нет. Параумбиликально определяется гигантская вентральная грыжа. Содержимое грыжевого мешка — петли тонкой кишки, желудок, поперечно-ободочная и нисходящая ободочная кишка. Петли тонкой кишки не изменены, брыжейка ее растянута, локально определяются межпетельные спайки. В поперечно-ободочной кишке, ближе к печеночному углу, определяется опухоль, размерами до 8 см, с выходом на серозную оболочку. Пальпаторно и по данным ИОУЗИ, в печени определяется метастаз на границе S2-S3 до 6 см в диаметре, в правой доле без метастазов. С учетом локализации и размеров опухоли, характера поражения печени, решено выполнить операцию в ука-



Рисунок 4. СКТ, метастатическое поражение печени
Figure 4. CT, the nature of liver damage



Рисунок 5. Вид операционной раны перед ушиванием переднего листа апоневроза над сеткой
Figure 5. Appearance of the surgical wound before suturing the anterior leaf of aponeurosis over the net



Рисунок 6 (а, б). Вид передней брюшной стенки с опухолью
Figure 6 (a, b). View of the anterior abdominal wall with tumor



Рисунок 7. СКТ органов брюшной полости. Опухолевое образование, исходящее из передней брюшной стенки
Figure 7. CT of abdominal cavity organs. A tumor emanating from the anterior abdominal wall

занном объеме. Учитывая состояние передней брюшной стенки решено выполнить герниопластику синтетической сеткой по типу in-lay аугментации. Продолжительность операции — 200 мин. Кровопотеря — 450 мл.

В целом, послеоперационный период протекал без особенностей. Пациентка активизирована на 4-е сутки после операции. На 9-е сутки выписана под наблюдение онколога и хирурга по месту жительства.

По данным морфологического исследования удаленного препарата — в ткани печени метастаз умеренно дифференцированной аденокарциномы кишечного типа со слизееобразованием. Опухоль врастает в капсулу печени. В крае резекции без опухолевого роста. В толстой кишке на фоне железисто-ворсинчатого полипа — инфильтративный рост умеренно дифференцированной аденокарциномы с инвазией стенки толстой кишки на всю толщу, без выхода в клетчатку. В краях резекции по тонкой и толстой кишке — без опухолевого роста. В 13 исследованных лимфатических узлах — гистиоцитоз синусов, без метастазов. Опухоль стадирована как pT3N0M1 (метастатическое поражение печени).

Учитывая распространенность опухолевого процесса, данные гистологического исследования, соматическую патологию, характер выполненного оперативного вмешательства, пациентке рекомендовано проведение 8 курсов монокимиотерапии препаратом Кселода.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка В., 80 лет, обратилась в МНИОИ им. П. А. Герцена с жалобами на опухолевидное образование на передней поверхности брюшной стенки, боли в данной области, жидкий стул, снижение массы тела на 26 кг за последние 6 месяцев. Из анамнеза: 26.01.2015 по поводу клиники острой кишечной непроходимости в хирургическом стационаре по месту жительства больной была выполнена комбинированная правосторонняя гемиколэктомия с резекцией подвздошной кишки. Заключительный диагноз: рак поперечно-о-

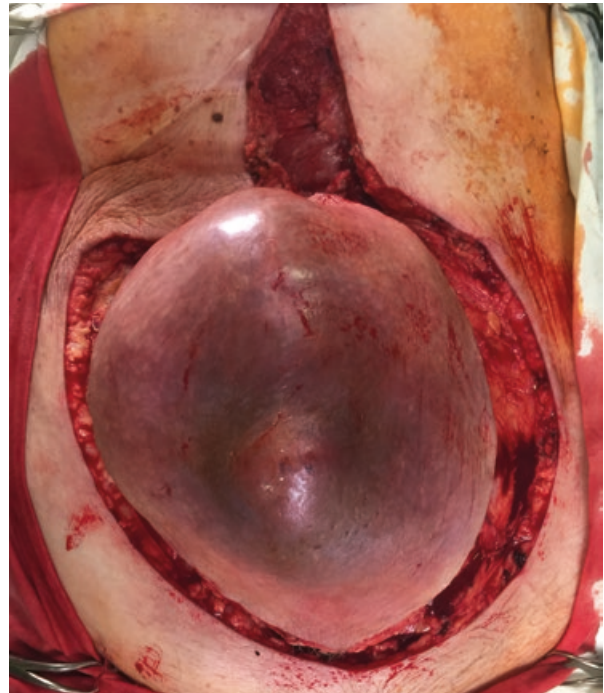


Рисунок 8. Этап операции. Рассечена кожи и подкожная клетчатка вокруг опухоли

Figure 8. Phase of the operation. Dissected skin and subcutaneous tissue around the tumor

бодочной кишки с врастанием в слепую кишку, тонкую кишку, париетальную брюшину, IIC стадии, pT4bN0M0. Адьювантного лечения не проводилось. Через 3 месяца после операции больная отметила появление в околопупочной области по средней линии живота плотного опухолевидного образования, которое в дальнейшем постепенно увеличивалось и достигло к моменту обращения в МНИОИ им. П. А. Герцена 25 см (рис. 6). Больная



Рисунок 9. Этап операции. Резекция брюшной стенки
Figure 9. Phase of the operation. Resection of the abdominal wall



Рисунок 10. Этап операции. Картина вовлечения петли тонкой кишки в опухолевый процесс
Figure 10. Phase of the operation. Picture of the involvement of small intestinal loops in the neoplastic process

неоднократно обращалась в ряд клиник, в том числе — к хирургам, выполнявшим первую операцию, однако в проведении лечения, в связи с высоким риском осложнений, было отказано — рекомендована паллиативная химиотерапия.

При комплексном обследовании в МНИОИ им. П.А. Герцена — в гипогастальной области определяется массивное опухолевое образование гетерогенной структуры, с неровными и нечеткими контурами, ориентировочными размерами 25,0 × 20,0 см. Определяется массивная инвазия в переднюю брюшную стенку, стенку и брыжейку сигмовидной и тонкой кишки. Так же образование распространяется в полость малого таза, интимно прилежит к мочевому пузырю. (рис. 7). В правой паховой области определяются измененные лимфатические узлы, максимальным размером до 3 см.

Клинический диагноз: Рак поперечно-ободочной кишки IIC стадии pT4bN0M0. Хирургическое лечение от 26.01.2015. Местный рецидив.

Тактика лечения больной обсуждена на консилиуме, принимая во внимание отсутствие альтернативных методов лечения, решено выполнить хирургическое вмешательство.

03.08.15 пациентке было выполнено оперативное вмешательство: Удаление рецидива рака толстой кишки. Резекция передней брюшной стенки. Резекция тонкой кишки и зоны илео-трансверзо анастомоза с формированием илео-трансверзо анастомоза. Сегментарная резекция сигмовидной кишки. Билатеральная подвздошно-обтураторно-паховая ЛАЭ. Пластика передней брюшной стенки композитной сеткой.

В условиях мультимодальной анестезии с ИВЛ двумя окаймляющими разрезами рассечена кожи и подкожная клетчатка вокруг гигантской рецидивной опухоли брюш-

ной стенки. Начато выделение опухоли из тканей брюшной стенки с применением коагулятора, аппарата EnSeal с клиренсом не менее 2–3 см (рис. 8).

Выполнена лапаротомия. В брюшной полости выпота, диссеминации нет. Состояние после ПГКЭ с резекцией значительного фрагмента тонкой кишки (остаточная длина тонкой кишки до 130 см). Опухоль вовлекает петлю тонкой кишки в 10 см от ранее сформированного илео-трансверзоанастомоза, также врастает в стенку сигмовидной кишки на участке до 3 см, интимно прилежит к дну мочевого пузыря. По ходу наружной подвздошной артерии справа, в правой обтураторной и паховой областях измененные лимфоузлы размером до 3 см. В печени без очаговой патологии.

Продолжена мобилизация конгломерата. Выполнена резекция прямых и косых мышц живота (рис. 9, 10).

Опухоль острым путем отделена от мочевого пузыря в пределах мышечной стенки без вскрытия просвета. Ушивание данной зоны непрерывным викриловым швом. Контроль герметичности пузыря — герметичен. Произведена резекция вовлеченного участка сигмовидной кишки с формированием анастомоза в 2/3 просвета двухрядным швом. Выполнена резекция тонкой кишки и зоны илео-трансверзоанастомоза. Препарат удален. Непрерывность кишки восстановлена путем формирования антиперистальтического илео-трансверзоанастомоза «бок-в-бок» аппаратами NTLC-75. Анастомоз свободно проходим. Произведена подвздошно-обтураторно-паховая ЛАЭ справа.

Размер дефекта мышечно-апоневротического слоя составил 30 × 25 см, дефект кожи — 20 × 20 см (рис. 11). Сформированы кожно-жировые лоскуты путем поперечных разрезов на уровне лобка (рис. 12). Выполнена пластика дефекта мягких тканей брюшной стенки

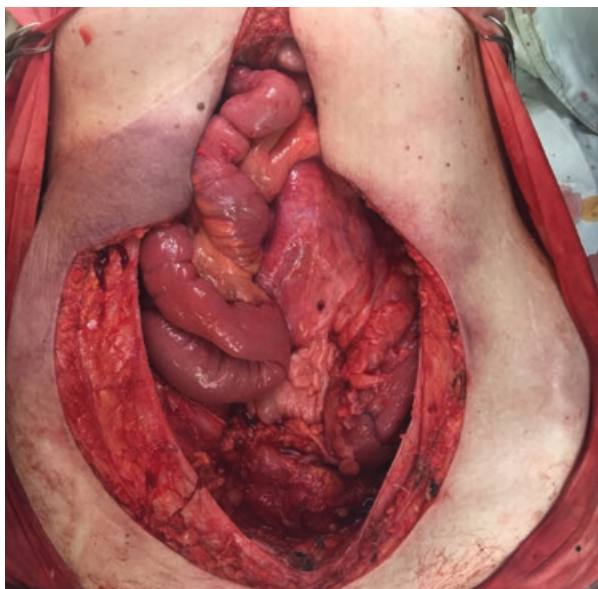


Рисунок 11. Этап операции. Дефект передней брюшной стенки после удаления препарата
Figure 11. Phase of the operation. The defect of the anterior abdominal wall after removal of the drug

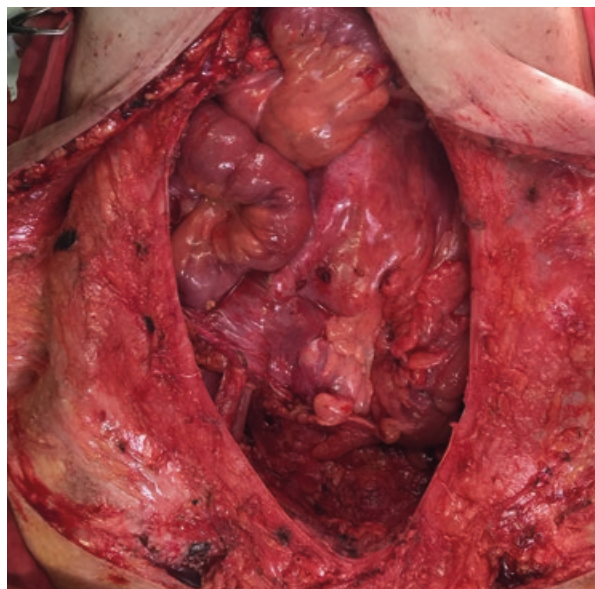


Рисунок 12. Этап операции. Сформированы кожно-жировые лоскуты путем поперечных разрезов на уровне лобкового сочленения
Figure 12. Phase of the operation. Formed of skin and fat flaps by lateral incisions at the level of the symphysis pubis

по типу on-lay bridging с использованием композитной сетки Proseed 30,5 × 30,5 см (уложена «по диагонали») (рис. 13). Со значительными техническими трудностями, связанными с размером дефекта, выполнена его пластика сформированными кожно-жировыми лоскутами (рис. 14). Продолжительность операции — 210 мин. Кровопотеря — 350 мл.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациентка активизирована на 4-е сутки после операции, выписана — на 10-е сутки. Рана зажила первичным натяжением. Швы не снимались.

По данным морфологического исследования удаленного препарата — в сетчатом слое дермы, подкожной жировой клетчатке инфильтративный рост низкодифференцированной колоректальной аденокарциномы с инвазией в стенку тонкой кишки до слизистой оболочки. В исследованных краях резекции тонкой кишки, кожи, подкожной жировой клетчатки опухолевого роста нет. В 4 из 6 лимфатических узлов клетчатки брыжейки тонкой кишки, в 6 из 7 правых паховых лимфоузлов — метастазы низкодифференцированной колоректальной аденокарциномы с субтотальным замещением лимфоидной ткани, без выхода за пределы капсулы.

Учитывая возраст и сопутствующую патологию больной, распространенность опухолевого процесса, данные гистологического исследования, характер выполненного оперативного вмешательства, пациентке рекомендовано строгое динамическое наблюдение в ОД по месту жительства.

Заключение

Первое из представленных клинических наблюдений свидетельствует о возможности осуществления герниопластики гигантских вентральных грыж у онкологиче-

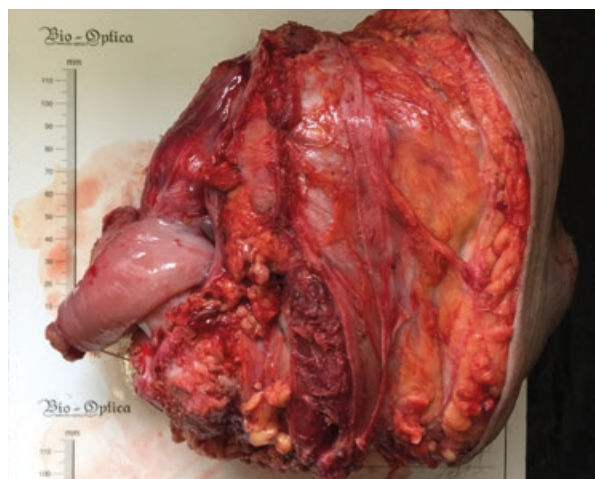


Рисунок 15. Удаленный препарат.
Figure 15. Removed tumor

ских больных, несмотря на традиционно осторожное отношение хирургов и онкологов к выполнению такого рода операций. Второе наблюдение демонстрирует возможности выполнения обширных резекций мягких тканей брюшной стенки с последующим пластическим закрытием образовавшихся дефектов, что позволяет рассчитывать на достижение R0 резекций и, как следствие, на улучшение результатов лечения данной категории больных. При этом в обеих ситуациях предпочтение следует отдавать методам ненатяжной аллопластики с использованием сетчатых эндопротезов.

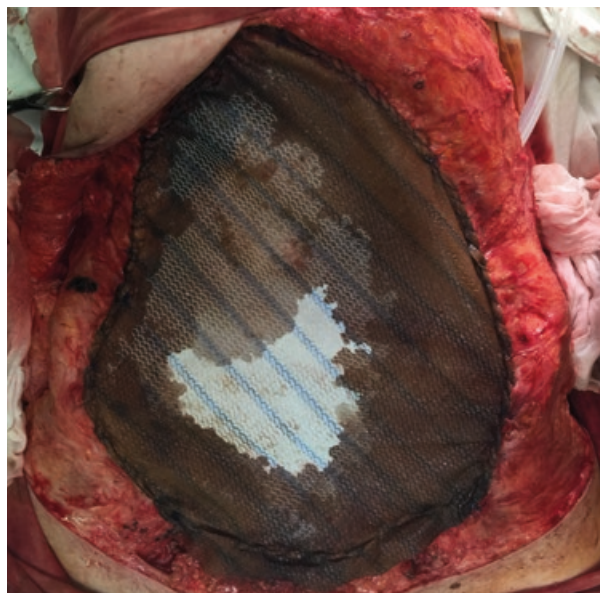


Рисунок 13. Этап операции. Выполнена пластика дефекта мягких тканей брюшной стенки по типу on-lay bridging с использованием композитной сетки Proseed 30,5 × 30,5 см
Figure 13. Phase of the operation. Made of plastic defect of the soft tissues of the abdominal wall on-lay bridges using composite mesh Proseed 30,5 × 30,5 cm



Рисунок 14. Внешний вид после операции
Figure 14. Appearance after the operation

Список литературы

1. Hidalgo M. P., Ferrero E. H., Ortiz M. A., Castillo J. M., Hidalgo A. G. Incisional hernia in patients at risk: can it be prevented? *Hernia*. 2011; 15 (4): 371–375.
2. Фатхудинов И. М., Красильников Д. М. Выбор способа герниопластики у больных с ущемленными обширными и гигантскими послеоперационными грыжами. Современные проблемы науки и образования. 2008; 2: 41–43.
3. Биряльцев В. Н., Шаймарданов Р. Ш., Филиппов В. А., Халилов Х. М. Герниоабдоминаластика: Руководство для врачей. Казань: Идел-пресс, 2008.
4. Muysoms F., Campanelli G., Champault G. G., DeBeaux A. C., Dietz U. A., Jeekel J., Klinge U., Köckerling F., Mandala V., Montgomery A., Morales Conde S., Puppe F., Simmermacher R. K., Śmietański M., Miserez M. EuraHS: the development of an international online Platform for registration and outcome measurement of ventral abdominal wall hernia repair. *Hernia*. 2012; 16 (3): 239–250.

Информация об авторах:

1. Сидоров Дмитрий Владимирович — д. м. н., руководитель абдоминального отделения МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Ложкин Михаил Владимирович — к. м. н., старший научный сотрудник абдоминального отделения МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
3. Петров Леонид Олегович — к. м. н., научный сотрудник абдоминального отделения МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
4. Гришин Николай Александрович — к. м. н., ведущий научный сотрудник абдоминального отделения МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
5. Троицкий Алексей Александрович — к. м. н., научный сотрудник абдоминального отделения МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
6. Москвичева Людмила Ивановна — клинический ординатор абдоминального отделения МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Петров Л.О., Гришин Н.А., Троицкий А.А., Москвичева Л.И. Возможности применения аллопластики передней брюшной стенки у онкологических больных: клинические наблюдения. Исследования и практика в медицине. 2015; 2(4): 70-76. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-70-76

Sidorov D.V., Lozhkin M.V., Petrov L.O., Grishin N.A., Troitskiy A.A., Moskvicheva L.I. The possibility of application of alloplastics of anterior abdominal wall in cancer patients: clinical observations. *Issled. prakt. Med.* 2015; 2(4): 70-76. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-70-76

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

References

1. Hidalgo M. P., Ferrero E. H., Ortiz M. A., Castillo J. M., Hidalgo A. G. Incisional hernia in patients at risk: can it be prevented? *Hernia*. 2011; 15 (4): 371–375.
2. Fatkhutdinov I. M., Krasilnikov D. M. Hernioplasty Method choice in patients with incarcerated vast and giant incisional hernia. *Modern problems of science and education*. 2008; 2: 41–43. (Russian).
3. Biryaltsev V. N., Shaimardanov R. Sh., Filippov V. A., Khalilov Kh. M. Gernioabdominoplastika: Rukovodstvo dlya vrachei. Kazan': "Idel-press" Publ., 2008. (Russian).
4. Muysoms F., Campanelli G., Champault G. G., DeBeaux A. C., Dietz U. A., Jeekel J., Klinge U., Köckerling F., Mandala V., Montgomery A., Morales Conde S., Puppe F., Simmermacher R. K., Śmietański M., Miserez M. EuraHS: the development of an international online Platform for registration and outcome measurement of ventral abdominal wall hernia repair. *Hernia*. 2012; 16 (3): 239–250.

Information about authors:

1. Sidorov Dmitriy Vladimirovich — PhD, MD, head of abdominal department 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. Lozhkin Mikhail Vladimirovich — PhD, senior researcher of abdominal department 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. Petrov Leonid Olegovich — PhD, researcher of abdominal department P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
4. Grishin Nikolay Aleksandrovich — PhD, leading researcher of abdominal department P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
5. Troitskiy Aleksey Aleksandrovich — PhD, researcher of abdominal department P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
6. Moskvicheva Lyudmila Ivanovna — resident of abdominal department P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation



Ключевые слова:

добавочные молочные железы, добавочные соски, полимастия, полителия, молочные линии

Keywords:

accessory breast, accessory nipples, polymastia, polythelia, milk line

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-77-81



Для корреспонденции:

Сарибекян Эрик Карлович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3
E-mail: mammolog3@yandex.ru
Статья поступила 18.08.2015, принята к печати 20.11.2015

For correspondence:

Saribekyan Erik Karlovich – PhD, MD, leading researcher of the Department of Oncology and reconstructive surgery of the mammary gland and skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 2nd Botkinskiy proezd 3, Moscow, 125284, Russia
E-mail: mammolog3@yandex.ru
The article received 18.08.2015, accepted for publication 20.11.2015

ДОБАВОЧНЫЕ МОЛОЧНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ. СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Сарибекян Э.К., Ефанов В.В., Широких И.М., Ягубова Э.А.

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Россия)
125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Резюме

Наличие полностью сформированных добавочных молочных желез (полимастия), добавочных сосков (полителия) или других вариантов эктопически расположенной ткани молочной железы является довольно редкой аномалией развития. Частота ее встречаемости составляет около 1% от общей популяции. В статье описан редкий случай локализации добавочных молочных желез и их хирургическая коррекция.

ACCESSORY BREAST. CLINICAL CASE

Saribekyan E.K., Efanov V.V., Shirokikh I.M., Yagubova E.A.

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
2nd Botkinskiy proezd 3, Moscow, 125284, Russia

Abstract

The presence of additional fully formed accessory breast (polymastia), accessory nipples (polythelia) or other options ectopically positioned breast tissue is fairly rare developmental anomalies. Its occurrence frequency is approximately 1% of the general population. This article describes a rare case of localization of additional mammary glands and their surgical correction.

У человека молочные железы начинают развиваться на 6-й неделе внутриутробной жизни. Сначала на вентролатеральных стенках тела от подмышечной впадины до паховой области появляются 2 лентовидных утолщения эпителия, носящие название молочных линий (рис. 1). Из них, в результате утолщения и разрастания в виде тяжей, распространяющихся в подлежащую соединительную ткань, и образуются молочные железы. В течение 3-го и 4-го месяца внутриутробного развития эти тяжи растут и создают выстилку главных протоков, а группы клеток, расположенные на их концах, образуют в дальнейшем мелкие протоки и концевые секреторные отделы.

Если не происходит нормальной инволюции молочного гребня, то вдоль молочной линии могут формироваться добавочные молочные железы. Ткань молочной железы, расположенная вне молочной линии, традиционно описывается как aberrantная, или добавочная, доля. Такие участки ткани по своей сути являются дивертикулами, которые развиваются в течение эмбрионального периода, а затем теряют связь с нормально расположенной молочной железой. Следует отметить, что протоковая система добавочных долек не так хорошо организована, как в нормальной или добавочной молочной железе, протоки не собираются в сосок или другом центральном участке. В 1915 г. предложена следующая классификация полимастии и полителии: I тип — полностью сформированная добавочная молочная железа с ареолой и соском; II тип — добавочная молочная железа, имеющая только сосок; III тип — добавочная молочная железа, имеющая только ареолу; IV тип — эктопическая или aberrantная ткань молочной железы; V тип — «ложная молочная железа», состоящая из жировой ткани, но имеющая ареолу и сосок; VI — полителия (добавочные соски); VII тип — только добавочные ареолы [1].

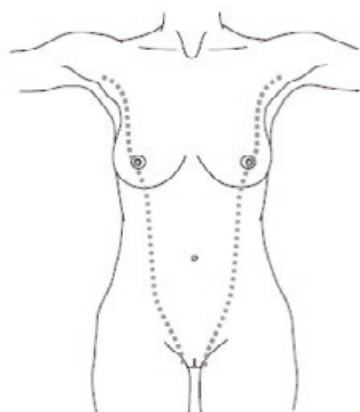


Рисунок 1. Молочные линии
Figure 1. Milk ines



Рисунок 2. Вид добавочной молочной железы в подмышечной области (Sahu S. et al. The Intern Journal of Surg. 2007)
Figure 2. View of additional breast cancer in the armpit area (Sahu S. et al. The Intern Journal of Surg. 2007)

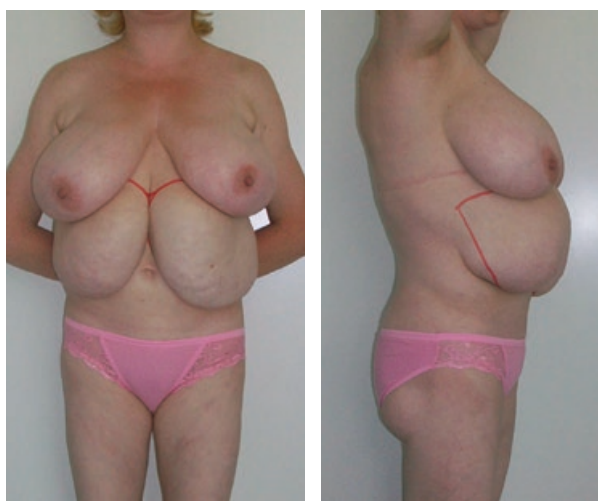


Рисунок 3. Фронтальный вид пациентки
Figure 3. Frontal view of the patient
Рисунок 4. Вид пациентки, профиль
Figure 4. View of the patient, profile

Первое упоминание о добавочной молочной железе у 30 летней женщины в области левой большой половой губы сделано в 1872 г. E. Harting [2]. С тех пор были описаны различные варианты данной аномалии, в том числе и как источника развития доброкачественных и злокачественных новообразований.

Наличие полностью сформированных добавочных молочных желез (полимастия), добавочных сосков (полителия) или других вариантов эктопически расположенной ткани молочной железы является довольно редкой аномалией развития. Частота ее встречаемости составляет примерно 1% от общей популяции. Более часто (от 3,7 до 6% от общей популяции) добавочные молочные железы встречаются у японских женщин [3]. У мужчин по сравнению с женщинами несколько чаще отмечается полителия [4].

Добавочные молочные железы могут располагаться в любом месте молочной линии, но наиболее типична подмышечная локализация, которая может быть билатеральной (рис. 2) [5].

Следующая по частоте встречаемости локализация — это область вульвы. [6]. Более редкой локализацией эктопической ткани молочной железы являются парастеральная, под-надключичная, паховая области [7]. В литературе имеются также единичные описания добавочных молочных желез, расположенных в области лопатки, верхних и нижних конечностей, ануса. Описан случай полимастии, обнаруженный во время беременности [8].

Своевременное выявление добавочных желез имеет клиническое значение, так как в них могут развиваться новообразования, воспаления и другая патология. Приводим собственное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

В МНИОИ им. П. А. Герцена с 8.06.09. по 16.06.09 находилась пациентка Б., 27 лет, с диагнозом: двустороннее добавочные молочные железы.

Из анамнеза: считает себя больной с 14 лет, когда отметила под молочными железами рост добавочных молочных желез. Во время беременностей (в 20 и 21 гг.), добавочные молочные железы увеличились в размере наряду с истинными молочными железами. После рождения ребенка, лактации в добавочных молочных железах не было. В 2009 г., пациентка обратилась в МНИОИ им. П. А. Герцена для хирургического устранения эстетического дефекта.

Status localis: молочные железы больших размеров, правая больше левой. Сосково-ареолярные комплексы не изменены. Выделений из сосков нет. При пальпации — без очаговых патологий. Периферические лимфатические узлы до 1,0 см, не изменены. Под молочными железами имеются мягкотканые образования, формой и размерами напоминающие молочные железы, без сосково-ареолярного комплекса, левое несколько больше правого. При пальпации — образование равномерной мягкой консистенции, соответствующей скорее липоме (рис. 3, 4).

Сопутствующая соматическая патология: склеродермия (деформация коленных суставов), хронический



Рисунок 5. Кожный разрез
Figure 5. Skin incision



Рисунок 6. Мобилизация удаленного лоскута
Figure 6. Removal of the flap

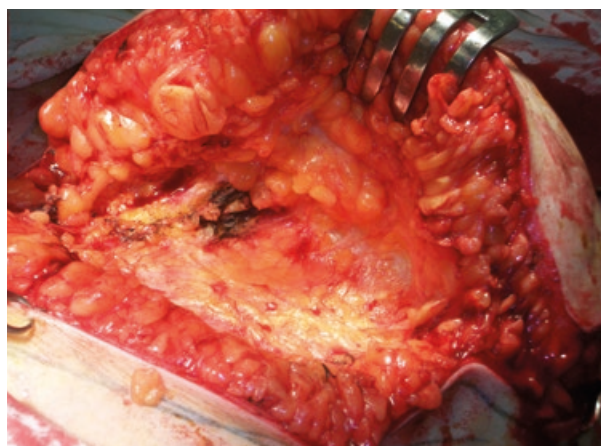


Рисунок 7. Отсепаровка ткани железы
Figure 7. Removal of gland tissue



Рисунок 8. Ложе удаленных молочных желез
Figure 8. Field of removed mammary glands

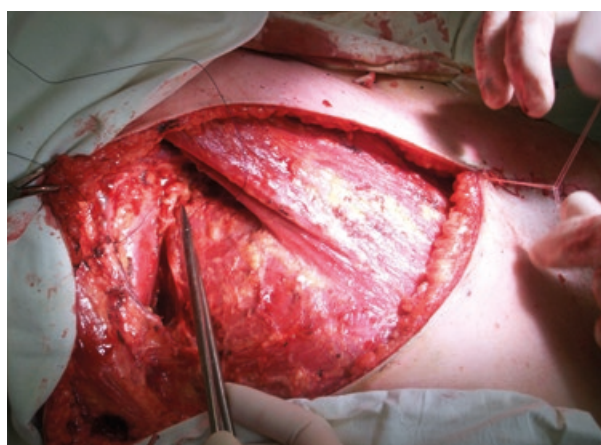


Рисунок 9. Ушивание операционной раны
Figure 9. Closure of the surgical wound

Рисунок 10. Швы на кожу
Figure 10. Stitches on the skin



Рисунок 11. Удаленный препарат: вид спереди
Figure 11. Removed flap: view in front

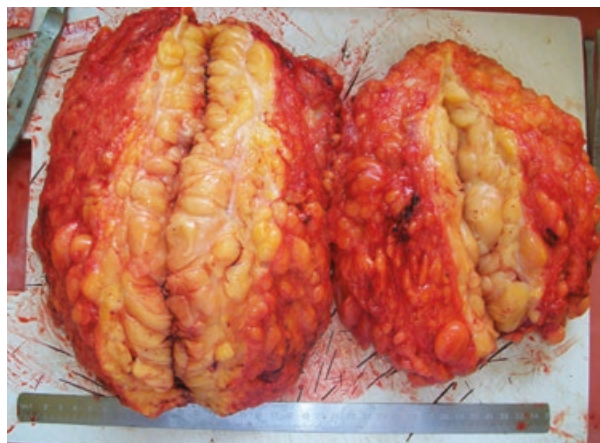


Рисунок 12. Вид ткани на разрезе
Figure 12. View of tissue on the cut

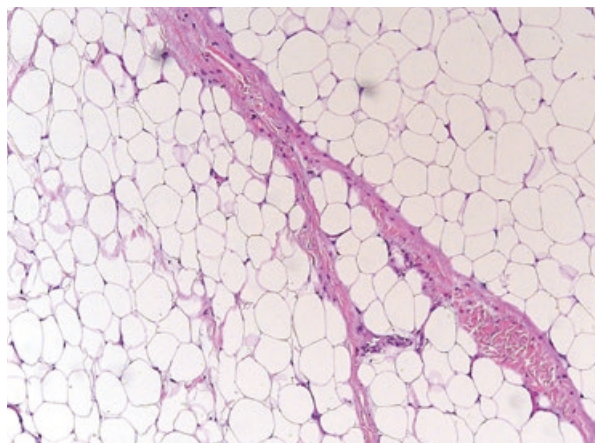


Рисунок 13. Микроскопическая картина ткани молочной железы
Figure 13. Microscopic picture of the breast tissue

холецистит. Наследственность не отягощена. Вредных привычек нет. Гинекологический анамнез: развитие наружных и внутренних половых органов правильное, по женскому типу. Менархе в 14 лет, беременности — 2 (20, 21 годы), роды — 1, выкидыш — 1, аборт — 0. При ультразвуковом исследовании: в истинных молочных железах без особенностей, картина нерезко выраженной кистозно-фиброзной мастопатии. В добавочных молочных железах — наличие железистой ткани и очагового поражения не выявлено. В лабораторных анализах периферической крови (биохимический, общеклинический, коагулограмма) и мочи — без патологии. Группа крови 0 (I), Rh положительная.

11.06.09 выполнена операция — удаление добавочных молочных желез. Ход операции представлен на рисунках 5–11.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением. При плановом гистологическом исследовании добавочные молочные железы оказались представлены жировой тканью с фиброзными прослойками, характерными для липомы (рис. 13).

Заключение

Анализируя литературные данные и собственный опыт, можно сделать вывод, что окончательный диагноз добавочной молочной железы может быть установлен с помощью морфологического исследования. Своевременное лечение таких пороков развития позволяет получить хороший результат как в эстетическом плане, так и в нервно-психическом статусе и социальной реабилитации пациентов.

Список литературы

1. Филиппова Е. М., Щеголев А. И., Дубова Е. А., Кармазановский Г. Г. Добавочная молочная железа и ее поражения. Москва: ФГУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневского Росмедтехнологий», 2008.
2. Chung-Park M., Zheng Liu C., Giampoli E. J., Emery J. D., Shalodi A. Mucinoses Adenocarcinoma of the vulva. Arch Pathol Lab Med. 2002; 126 (10): 1216–1218.
3. Harris J. R., Lippman M. E., Morrow M. et al. Diseases of the breast. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams, 2000.
4. Ganaraj A., Petrec J. A. Diagnosis and treatment of cancer arising in ectopic breast tissue. Contemporary Surg. 2002; 58: 566–570.
5. Sahu S., Husain M., Sachan P. Bilateral Accessory Breast. The Internet Journal of Surgery. 2007;17 (2). URL: <http://ispub.com/IJS/17/2/6741> (дата обращения 10.08.2015)
6. Adler D. D., Rebner M., Pennes D. R. Accessory breast tissue in the axilla: mammographic appearance. Radiology. 1987; 163: 709–711.
7. Chan N. G., Penswick J. L. Labelle E., Driman D. K. Ectopic breast tissue presenting as an anal polyp. Can J Surg. 2007; 50 (6): E23–E24
8. Deaver J. B., McFarland J. The Breast: its anomalies, its diseases and their treatment. Philadelphia: P. Blakiston's Sons. Co, 1917

References

1. Filippova E. M., Shchegolev A. I., Dubova E. A., Karmazanovskii G. G. Dobavochnaya molochnaya zheleza i ee porazheniya. Moscow: FGU «Institut khirurgii im. A. V. Vishnevskogo Rosmedtekhologii», 2008. (Russian).
2. Chung-Park M., Zheng Liu C., Giampoli E. J., Emery J. D., Shalodi A. Mucinoses Adenocarcinoma of the vulva. Arch Pathol Lab Med. 2002; 126 (10): 1216–1218.
3. Harris J. R., Lippman M. E., Morrow M. et al. Diseases of the breast. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams, 2000.
4. Ganaraj A., Petrec J. A. Diagnosis and treatment of cancer arising in ectopic breast tissue. Contemporary Surg. 2002; 58: 566–570.
5. Sahu S., Husain M., Sachan P. Bilateral Accessory Breast. The Internet Journal of Surgery. 2007;17 (2). URL: <http://ispub.com/IJS/17/2/6741>, (Accessed: 10.08.2010)
6. Adler D. D., Rebner M., Pennes D. R. Accessory breast tissue in the axilla: mammographic appearance. Radiology. 1987; 163: 709–711.
7. Chan N. G., Penswick J. L. Labelle E., Driman D. K. Ectopic breast tissue presenting as an anal polyp. Can J Surg. 2007; 50 (6): E23–E24
8. Deaver J. B., McFarland J. The Breast: its anomalies, its diseases and their treatment. Philadelphia: P. Blakiston's Sons. Co, 1917..

Информация об авторах:

1. Сарибекян Эрик Карлович — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Ефанов Виктор Владимирович — к.м.н., врач отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
3. Широких Ирина Михайловна — врач-ординатор отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
4. Ягубова Эмма Александровна — к.м.н., врач-патологоанатом МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Information about authors:

1. Saribekyan Erik Karlovich — PhD, MD, leading researcher of the Department of Oncology and reconstructive surgery of the mammary gland and skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
2. Efanov Viktor Vladimirovich — PhD, oncologist of the Department of Oncology and reconstructive surgery of the mammary gland and skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
3. Shirokikh Irina Mikhailovna — resident of the Department of Oncology and reconstructive surgery of the mammary gland and skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
4. Yagubova Emma Aleksandrovna — PhD, pathologist of P. 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:

Сарибекян Э.К., Ефанов В.В., Широких И.М., Ягубова Э.А. Добавочные молочные железы. Случай из клинической практики. Исследования и практика в медицине. 2015; 2(4): 77-81. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-77-81

Saribekyan E.K., Efanov V.V., Shirokikh I.M., Yagubova E.A. Accessory breast. Clinical case. Issled. prakt. Med. 2015; 2(4): 77-81. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-77-81

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



Ключевые слова:

молочная железа,
цифровая маммография,
контрастирование
молочной железы

Keywords:

breast,
digital mammography,
contrast enhanced
spectral mammography

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-82-87



Для корреспонденции:

Рожкова Надежда Ивановна –
д.м.н., профессор, руководитель Национального
центра онкологии репродуктивных органов
МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва,
2-й Боткинский проезд, 3
E-mail: 2013rozhkova@gmail.com
Статья поступила 10.08.2015,
принята к печати 20.11.2015

For correspondence:

Rozhkova Nadezhda Ivanovna –
Phd, MD, professor, head of National center
of oncology of reproductive organs 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
Address: 2nd Botkinskiy proezd 3, Moscow,
125284, Russia
E-mail: 2013rozhkova@gmail.com
The article was received 10.08.2015,
accepted for publication 20.11.2015

КОНТРАСТНАЯ ДВУЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ СПЕКТРАЛЬНАЯ МАММОГРАФИЯ (ОБЗОР)

Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.Л.,
Прокопенко С.П., Якобс О.Э.

Национальный центр онкологии репродуктивных органов (маммология, гинекология, андрология)
Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Россия)
125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Резюме

Проблема ранней диагностики рака молочной железы чрезвычайно актуальна. Отмечается рост заболеваемости у женщин от 19 до 39 лет на 34% за последние 10 лет. Это определяет необходимость ускорения разработки и внедрения новейших технологий выявления самых ранних признаков заболеваний. Ведущим среди всех лучевых методов диагностики остается рентгеновская маммография. Тем не менее ряд ограничений метода снижает его эффективность. В этой связи разрабатываются технологии, повышающие информативность рентгеновской маммографии за счет использования искусственного контрастирования и преимуществ цифровых технологий. В обзоре рассматриваются работы авторов, имеющих клинический опыт применения CESM-контрастной двуэнергетической спектральной маммографии на репрезентативной группе женщин с различными заболеваниями молочной железы. В статье показаны положительные стороны и ограничения новой технологии по сравнению с маммографией, УЗИ и МРТ.

CONTRAST ENHANCED SPECTRAL MAMMOGRAPHY (CESM) (REVIEW)

Rozhkova N.I., Burdina I.I., Zapirova S.B., Mazo M.L., Prokopenko S.P., Yakobs O.E.

National center of oncology of reproductive organs 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 (Moscow, Russia)
2nd Botkinskiy proezd 3, Moscow, 125284, Russia

Abstract

The problem of early diagnosis of a breast cancer is extremely actual. Growth of incidence at women from 19 to 39 years increased for 34% over the last 10 years. It defines need of acceleration of development and deployment of the latest technologies of identification of the earliest symptoms of diseases. The x-ray mammography is the conducting method among of all radiological methods of diagnostics. Nevertheless a number of restrictions of method reduces its efficiency. The technologies increasing informational content of x-ray mammography – the leading method of screening – due to use of artificial contrasting and advantages of digital technologies are constantly developed. In this review it is described works, in which the authors having clinical experience of application of CESM – contrast-enhanced spectral mammography on representative group of women. Positive sides and restrictions of new technology in comparison with mammography, ultrasonography and MRT are shown in this article.

Проблема заболеваний молочной железы неисчерпаема. Ею занимались исследователи многие десятилетия, но лишь с внедрением рентгеновской маммографии появилась возможность получения объективной информации о внутренней структуре молочной железы. Оказалось, что молочная железа женщины также индивидуальна, как ее лицо. Многообразие вариантов нормы и схожесть ряда признаков с началом диффузных перестроек структуры железы весьма затрудняли диагностику начальных проявлений болезни, что

привело к необходимости развивать и внедрять другие технологии, способствующие решению этой проблемы. К ним относят уже распространенные в настоящее время — УЗИ, МРТ, РКТ, изотопные исследования и пр. [1–7].

Одним из главных достоинств рентгеновской маммографии стало выявление непальпируемых образований. Оно открыло новую эру в онкологии, которая определила приоритет в разработке органосберегающих лечебных технологий, в корне влияющих не только на увеличение продолжительности, но и на улучшение качества жизни женщины.

В этой связи чрезвычайно важным стали разработки новых технологий, способствующих выявлению самых начальных признаков болезни, ее распространенности и особенностей биологической характеристики опухолей.

К таким новым технологиям можно отнести контрастную двухэнергетическую спектральную маммографию. Contrast Enhanced Spectral Mammography (CESM) — диагностическая инвазивная технология, выполняемая на рентгеновском маммографе типа Senographe Essential или Senographe DS, дополняющая маммографию и УЗИ для уточненной локализации и характеристики уже известного или предполагаемого очага патологии. CESM обеспечивает визуализацию тканей молочной железы за счет контрастного усиления в двухэнергетическом режиме [8–13].

Метод CESM заключается в получении двух снимков с разными режимами экспонирования: один снимок «мягкий», второй — «жесткий». Снимки делаются после внутривенного введения пациенту йодсодержащего контрастного вещества. Мягкий и жесткий снимки выполняют следом друг за другом в течение короткого промежутка времени при одинаковой компрессии молочной железы. Далее производится комбинация изображений таким образом, чтобы интенсивность тени в каждой точке снимка была пропорциональна концентрации контраста в соответствующем участке железы [11, 12].

Особенностью настройки маммографов Senographe для метода CESM (получение двух снимков с разным экспонированием) является добавление третьего фильтра Cu для выполнения жестких снимков при CESM в дополнение к молибденовому и родиевому фильтрам. Этот фильтр выполнен из меди и алюминия — 0,3 мм Al + 0,3 мм Cu. Также используют модификация программного обеспечения для управления процессом получения серий двух снимков с разным режимом экспозиции при CESM [10].

Ограничения клинического использования в режиме CESM — аллергия на йодсодержащие препараты, наличие гибких компрессионных пластин, наличие имплантов [10].

После выполнения жесткого снимка система создает рекомбинированное изображение из необработанных мягкого и жесткого снимков, в том числе по запросу пользователя. Расчет средней дозы на молочную железу учитывает каждое изображение в режиме «Contrast Enhanced Spectral Mammography» путем получения двух изображений с помощью низкоэнергетического (L) и высокоэнергетического (H) вида съемки. В низкоэнергетическом варианте используются значения кВ из обычного маммографического диапазона в сочетании с обычной

фильтрацией (молибден или родий). В высокоэнергетическом варианте используются значения кВ в диапазоне 40–49 кВ в сочетании с медной фильтрацией (0,3 мм Al + 0,3 мм Cu). Низко- и высокоэнергетические экспозиции выполняются с помощью одной и той же анодной дорожки: Mo для молочных желез небольшой толщины, Rh в остальных случаях [12].

На рекомбинированном изображении выводятся следующие данные о дозовой нагрузке — суммарная входная кожная доза (ESE) для всей последовательности (низкоэнергетическая и высокоэнергетическая экспозиция), суммарная средняя доза на молочную железу (AGD) для всей последовательности (низкоэнергетическая + высокоэнергетическая экспозиция).

Клиническое применение настоящей технологии позволило ряду авторов оценить ее эффективность. Так, исследование E. M. Fallenberg с соавт. посвящено сравнительной оценке определения точных размеров опухолевого узла по результатам маммографии, контрастной маммографии и МРТ-исследования молочных желез 80 больных раком молочной железы, подтвержденного гистологически. Результаты исследований оценивали по шкале BI-RADS классификации независимым экспертом-радиологом. Размер образований был подтвержден результатами гистологического исследования 59 больных. Опухолевый узел был виден на 66 из 80 маммограмм, 80 из 80 контрастных маммограмм и 77 из 79 МРТ-исследованиях. Средний размер составил 27,31 мм (SD 22.18) в маммографии, 31,62 мм (SD 24.41) в контрастной маммографии и 27,72 мм (SD 21.51) в МРТ-исследовании (по сравнению с 32.51 мм (SD 29.03) по данным гистологического исследования). При этом не выявлено различий между размером поражения при МРТ и контрастной маммографии. Авторы делают вывод о большей чувствительности контрастной маммографии и МРТ-маммографии в точном определении размеров опухоли по сравнению с традиционной маммографией [11].

Результаты контрастной маммографии хорошо коррелируют с послеоперационными гистологическими исследованиями при определении размеров образования [9, 11]. Контрастная маммография открывает перспективы в предоставлении информации, сравнимой с МРТ [9, 11].

E. M. Fallenberg с соавт. поставили цель определить потенциал для снижения радиационного излучения на основании сравнительного анализа результатов контрастной маммографии со стандартной маммографией и комбинированным исследованием 118 пациентов при выявлении и определении размеров гистологически доказанных случаев рака молочной железы. Контрастную маммографию осуществляли как билатеральное исследование спустя 2 минуты после инъекции йодированного контрастного вещества. Три независимых радиолога изучали снимки, полученные в результате 3 исследований CESM, MG and CESM + MG, с интервалом в 4 недели для исключения запоминания. Чувствительность и измеряемые размеры и различия коррелировали и были учтены, уровень дозовой нагрузки, состояние плотности молочных желез. Были проведены исследования Фишера и Уилкоксона. Анализу были подвергнуты 107 пар сним-

ков. Плотности: ACR1: 2, ACR2: 45, ACR3: 42, and ACR4: 18. Средняя доза AGD составила 1.89 mGy для CESM, 1.78 mGy для стандартной маммографии, и 3.67 mGy для комбинированного исследования. Для очень плотных молочных желез средняя доза AGD при контрастной маммографии была значительно ниже, чем доза при стандартной маммографии. Чувствительность при стандартной маммографии составила 77,9%, 94,7% для контрастной маммографии и 95% для комбинированного исследования. Средняя погрешность измерения размера опухоли по сравнению с постоперационным гистологическим исследованием составила -0,6 мм для стандартной маммографии MG, +0,6 мм для контрастной маммографии и +4,5 мм для комбинированного исследования ($p < 0,001$ для CESM + MG по сравнению с обоими исследованиями по отдельности) [12]. Полученные результаты позволили Е. М. Fallenberg с соавт. утверждать, что контрастная маммография сопоставима по чувствительности с комбинированным исследованием и более точна в определении размера опухоли. Контрастная маммография в целом лучше, чем стандартная маммография при средней дозе, выше стандартной маммографии всего на 6,2%. Показана возможность избежать стандартной маммографии при CESM, снизив дозу до 61%, особенно при очень плотных молочных железах [12].

Е. М. Fallenberg с соавт. поставили цель сравнить информативность низкоэнергетических снимков при контрастной маммографии с обычными маммограммами у 90 оперированных больных РМЖ, у которых выявлено 136 злокачественных и 15 доброкачественных опухолей. Контрастную маммографию выполняли как билатеральное исследование через 2 минуты после ввода контрастного вещества. Низкоэнергетические и маммографические снимки интерпретировали три независимых эксперта с интервалом в 4 недели для исключения запоминания. Эксперты оценивали чувствительность и специфичность. BI-RADS 4 был выбран пороговым значением для истинных позитивных результатов. В качестве золотого стандарта было принято послеоперационное гистологическое заключение. Результаты анализа показали, что чувствительность снимков с низкой энергией была — 47% для первого эксперта, 43,7% — для второго и 33,8% — для третьего (среднее — 41,5%) и 47%, 45% и 39,7% (среднее — 43,9%) для маммографии соответственно. Специфичность составила 86,7% (первый и третий эксперты) и 80% (второй эксперт) для низкоэнергетических снимков (среднее — 84,4%), 100% (первый и второй эксперты) и 97,8% (третий эксперт) для маммографии (среднее — 94,8%). Различия не были значимыми. Существенной разницы в чувствительности и дифференциальной диагностике не было. В заключение авторы сделали вывод о том, что низкоэнергетические снимки, получаемые при CESM, и маммографические снимки имеют схожую чувствительность при большей специфичности стандартной маммографии. Контрастная маммография — высокоинформативная технология визуализации, способная заменить стандартную маммографию при клинических симптомах, избегая излишнего облучения [13].

F. Diekmann с соавт. оценивали эффективность использования контрастных препаратов на основе йода

в цифровой полноформатной маммографии. После выполнения фантомных исследований 7 пациентов прошли исследование на цифровом маммографе (Senographe 2000D, GE Medical Systems, Milwaukee, USA) с использованием специально отфильтрованного пучка излучения через 60, 120 и 180 секунд после инъекции 80 мл йодосодержащего контрастного вещества (Ultravist 370, Schering AG, Germany). Цифровое изображение молочной железы до инъекции контрастного вещества вычиталось из изображения на маммограммах после введения контрастного вещества. Результативное изображение сравнивали с контрастным МРТ-исследованием, которое выполняли всем женщинам. В заключение авторы пришли к выводу о большем потенциале цифровой контрастной маммографии для улучшения визуализации опухолей молочной железы благодаря использованию специально отфильтрованного пучка, установленным параметрам, правильному времени и программному обеспечению для вычитания снимков [8].

F. Diekmann с соавт. также оценивали эффективность полноформатной цифровой маммографии после динамического контрастного усиления при внутривенном введении йодосодержащего контрастного вещества на основании протокола получения изображений на Senographe 2000D, GE Healthcare, Buc, France. Было исследовано влияние параметров протокола на визуализацию молочных желез 21 пациентки с 25 патологическими участками молочных желез (10 доброкачественных, 15 злокачественных) по данным маммографии с использованием йодосодержащего контрастного вещества (Ultravist 370, Schering AG, Berlin, Germany) (информированные согласия были получены заранее). После введения контрастного вещества были получены снимки через 60, 120 и 180 секунд. В результате в 3 наблюдениях опухоли были выявлены только при контрастной маммографии, которые не определялись при стандартной маммографии. Было сделано заключение о целесообразности использования контрастной маммографии для выявления самых ранних форм заболевания [9].

На заседании Европейского конгресса радиологов ECR (2015) и на школе CESM Academy в Риме от 13–14 ноября 2014 г. доктором Marc Lobbes из радиологической клиники Нидерландов был представлен обстоятельный доклад о возможностях CESM на основании 6000 исследований с помощью лучевых методов диагностики. В клинике ежегодно выявляют 220–240 случаев рака молочной железы, в год проводится рутинная маммография, до 900 исследований МРТ, до 500 исследований CESM с 2013 г., где это исследование стало рутинным. Сравнительный анализ результатов показал высокую чувствительность CESM — до 87% и специфичность — до 97%. Гистологически рак был подтвержден после маммографии в 58% случаев, а после уточненной CESM — в 88% случаев. Автор позитивно оценивает метод как перспективный для уточненной диагностики [14].

На школе CESM Academy в Риме от 13–14 ноября 2014 г. был сделан ряд докладов специалистами в области радиологии, владеющими всеми лучевыми методами исследования молочной железы, где был представлен репрезентативный клинический материал, указываю-

щий на положительный опыт клинического использования искусственного контрастирования молочной железы в условиях двуэнергетической экспозиции [14].

Так, Antonietta Ankona из радиологического госпиталя Сан Паоло (Италия) показала высокую точность метода диагностики рака молочной железы, достигающую 89% (по сравнению с MPT-80%) на 358 исследований CESM [14].

В Европейском онкологическом институте Enrico Cassano — Anna Bozzini (Италия) сравнивали за 2013 г. эффективность разных методов лучевой диагностики заболеваний молочной железы на основании 58 000 радиологических исследований — маммографии, УЗИ, MPT и инвазивных технологий, а также 3200 хирургических вмешательств и изучали их эффект по системе BIRADS 4–5. Авторами сделан вывод о целесообразности использования новой методики CESM [14].

Е. М. Falenberg из клиники Charite — медицинского университета Берлина — на основании анализа более 10 000 цифровых маммографий и более 1000 инвазивных вмешательств провела сравнительный анализ эффективности MPT и CESM. Выявлено 99 случаев рака молочной железы у женщин в возрасте от 28 до 83 лет. Из них — *cr in situ* — у 8 человек, инвазивный дольковый рак — у 73 человек, медуллярный — у 3, тубулярный — у 1, криброзный — у 1. При этом установлена чувствительность маммографии — 6,8%, CESM — 95%, MPT — 96%. Специфичность маммографии — 95%, CESM — 85%, MPT — 83,3%. Автор сделала вывод о том, что CESM позволяет лучше проводить дифференциальную диагностику различных форм заболеваний. При этом отмечает некоторое повышение дозы [13].

L. Liao в своем докладе на школе CESM Academy в Риме от 13–14 ноября 2014 г. привела примеры артефактов при использовании CESM, мешающих интерпретации изображения или наоборот — симулирующих те изменения, которых нет на самом деле. Автор показала пути, как устранить эти недостатки [14].

Также целый ряд докладчиков из других клиник — F. Diekmann (Германия) из института радиологической диагностики святого Йозефа в Бремене, L. Katz из института клинических исследований GE, M. Helal — проф. радиологического национального ракового университета Египта использовали технологию CESM и оценили ее перспективность [14].

F. Diekmann и U. Bick проанализировали эффективность томосинтеза и контрастной спектральной маммографии, преимущества цифровой маммографии. Исследования показали преимущества цифровой маммографии при исследованиях женщин с плотными молочными железами и одновременное снижение дозовой нагрузки. Существенным ограничивающим фактором цифровой маммографии является факт возможной суперпозиция тканей, которая может скрыть изменения в плотной молочной железе. Этого недостатка лишены

современные опции цифровой маммографии — контрастная спектральная маммография и томосинтез молочных желез, особенно при плотных тканях [10].

Они использовали 2 технологии контрастной спектральной маммографии: временное вычитание изображений, полученных до и после введения контрастного вещества, и, так называемую двуэнергетическую технологию, при которой происходит вычитание пары низко/высокоэнергетических снимков, полученных после введения контрастного вещества. При этом томосинтез является трехмерной визуализацией молочной железы. Снимки получают под разными углами наклона рентгеновской трубки, в то время как исследуемый объект и детектор статичны. Различные алгоритмы для реконструкции могут быть применены к 9–28 полученным изображениям для реконструкции среза 1 мм с минимальным риском потери патологического очага [10]. Комбинация современных приложений была исследована на уровне индивидуальных экспериментов. Более сложные программы, алгоритмы и CAD системы прошли только предварительные клинические испытания.

В целом, технология CESM дает дополнительную информацию, благодаря чему постепенно внедряется в клиническую практику, особенно с учетом ряда ограничений MPT-исследования молочных желез [8–13]. К недостаткам следует отнести: инвазивность технологии, токсичность, необходимость предварительного анализа крови на креатинин, некоторое повышение дозы, удлинение времени исследования, удлинение времени врача для интерпретации полученного изображения, возможность получения артефактов [7]. При этом необходима безупречная работа оборудования.

Неоспоримыми преимуществами данной технологии является оптимизация диагностических результатов трактовки изображений при сложной визуальной картине, соответствующей — BIRADS 4–5, при плотном фоне, применение для визуализации архитектурной дисторзии (перестройки) структуры, при подозрении на мультицентрический рост, при рентгенонегативном раке, для уточнения истинных размеров опухоли при плотном фоне, для уточнения формы роста при ограниченно растущем и инфильтративном раке, который на обзорной маммограмме выглядит как участок высокой плотности неправильной формы по типу узловой мастопатии, для снижения количества интервенционных вмешательств за счет улучшения визуализации очаговой патологии при выраженных формах мастопатии [9, 11].

Таким образом, проведенный анализ результатов работы ряда зарубежных клиник по оценке эффективности новой технологии в маммологии CESM показал большие возможности получения дополнительной информации для уточненной дифференциальной диагностики заболеваний молочной железы, снижающей число предположительных заключений и уменьшающей количество неоправданных инвазивных вмешательств.

Список литературы

1. Величко С. А., Синипкин И. Г., Фролова И. Г., Бухарин Д. Г. Маммосцинтиграфия с Тс-технетрилом при раке молочной железы. Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы онкологии». Москва, 2005; 95–98.
2. Запирова С. Б., Берщанская А. М., Чазова Н. Л., Рожкова Н. И. Современная классификация и особенности клинико-рентгеносонопатоморфологических проявлений различных форм мастопатии. Опухоли женской репродуктивной системы. Маммология и онкогинекология. 2009; 1–2: 10–15.
3. Заболотская Н. В., Заболотский В. С. Новые технологии в ультразвуковой маммографии. Москва: СТРОМ, 2010.
4. Рожкова Н. И., Бурдина И. И., Меских Е. В., Мазо М. Л. Диффузные доброкачественные заболевания молочной железы. Диагностика и лечение. Москва: СИМК, 2012.
5. Злокачественные заболевания в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г. В. Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена Минздрава России, 2014.
6. Рожкова Н. И., Бурдина И. И., Дабагов А. Р. с соавт. Лучевые методы в маммологии. Москва: СИМК, 2014.
7. Рожкова Н. И., Горшков В. А., Мазо М. Л. с соавт. Цифровая маммологическая клиника. Технологии визуализации. Под ред. Н. И. Рожковой, В. А. Горшкова. Москва: СИМК, 2012.
8. Diekmann F., Diekmann S., Taupitz M., Bick U., Winzer K. J., Hüttner C., Muller S., Jeunehomme F., Hamm B. Use of iodine-based contrast media in digital full-field mammography — initial experience. RoFo. 2003; 175 (3): 342–345.
9. Diekmann F., Diekmann S., Jeunehomme F., Muller S., Hamm B., Bick U. Digital mammography using iodine-based contrast media: initial clinical experience with dynamic contrast medium enhancement. Invest Radiol. 2005; 40 (7): 397–404.
10. Diekmann F., Bick U. Tomosynthesis and contrast-enhanced digital mammography: recent advances in digital mammography. European radiology. 2007; 17 (12): 3086–3092.
11. Fallenberg E. M., Dromain C., Diekmann F., Engelken F., Krohn M., Singh J. M., Ingold-Heppner B., Winzer K. J., Bick U., Renz D. M. Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumor size. European Radiology. 2014; 24 (1): 256–264.
12. Fallenberg E. M., Dromain C., Diekmann F., Renz D. M., Amer H., Ingold-Heppner B., Neumann A. U., Winzer K. J., Bick U., Hamm B., Engelken F. Contrast-enhanced spectral mammography: Does mammography provide additional clinical benefits or can some radiation exposure be avoided? Breast Cancer Res Tr. 2014; 146 (2): 371–381.
13. Fallenberg E. M., Dromain C., Diekmann F., Renz D. M., Amer H., Ingold-Heppner B., Neumann A. U., Winzer K. J., Bick U., Hamm B., Engelken F. Contrast-enhanced spectral mammography: Does mammography provide additional clinical benefits or can some radiation exposure be avoided? Breast Cancer Res Treat. 2014; 146 (2): 371–381.
14. CESM Academy 2014 (Contrast Enhanced Spectral Mammography), 13–14 November-Rome, Conferens: GE Imaging at work. Sheraton Parco Le Medici Hotel Via Salvatore Rebecchini, Rome, Italy, 13–14 ноября, 2014.

References

1. Velichko S. A., Sinipkin I. G., Frolova I. G., Bukharin D. G. Mammoscintigraphy with 99mTc-technetrit in diagnostics of breast cancer. Materials of conferences «Actual.question oncology». Moscow, 2005; pp. 95–98. (Russian).
2. Zapirova S. B., Bershchanskaya A. M., Chazova N. L., Rozhkova N. I. Modern classification and features of manifestations of various forms of a mastopatiya. Tumors of women's reproductive system. Mammologiya i oncoginecologiya. 2009; 1–2: 10–15. (Russian).
3. Zabolotskaya N. V., Zabolotsky V. S. New technologies in ultrasound mammography. Moscow: «STROM» Publ., 2010: 256 p. (Russian).
4. Rozhkova N. I., Burdina I. I., Meskikh E. V., Mazo M. L. Diffusion benign diseases of the breast. Diagnostics and treatment. Moscow: «SIMK», 2012. (Russian).
5. Malignant diseases in Russia in 2012 (incidence and mortality). Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. (Ed). Moscow: P. A. Herzen MNIIOI, 2014. (Russian).
6. Rozhkova N. I., Burdina I. I., Dabagov A. R. et al. Radiological methods in a mammology, Moscow: «SIMK», 2014. (Russian).
7. Rozhkova N. I., Gorshkov V. A., Mazo M. L. et al. Digital mammology clinic. Technologies of visualization. N. I. Rozhkova, V. A. Gorshkov (Ed). Moscow: «SIMK», 2012. (Russian).
8. Diekmann F., Diekmann S., Taupitz M., Bick U., Winzer K. J., Hüttner C., Muller S., Jeunehomme F., Hamm B. Use of iodine-based contrast media in digital full-field mammography — initial experience. RoFo. 2003; 175 (3): 342–345.
9. Diekmann F., Diekmann S., Jeunehomme F., Muller S., Hamm B., Bick U. Digital mammography using iodine-based contrast media: initial clinical experience with dynamic contrast medium enhancement. Invest Radiol. 2005; 40 (7): 397–404.
10. Diekmann F., Bick U. Tomosynthesis and contrast-enhanced digital mammography: recent advances in digital mammography. European radiology. 2007; 17 (12): 3086–3092.
11. Fallenberg E. M., Dromain C., Diekmann F., Engelken F., Krohn M., Singh J. M., Ingold-Heppner B., Winzer K. J., Bick U., Renz D. M. Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumor size. European Radiology. 2014; 24 (1): 256–264.
12. Fallenberg E. M., Dromain C., Diekmann F., Renz D. M., Amer H., Ingold-Heppner B., Neumann A. U., Winzer K. J., Bick U., Hamm B., Engelken F. Contrast-enhanced spectral mammography: Does mammography provide additional clinical benefits or can some radiation exposure be avoided? Breast Cancer Res Tr. 2014; 146 (2): 371–381.
13. Fallenberg E. M., Dromain C., Diekmann F., Renz D. M., Amer H., Ingold-Heppner B., Neumann A. U., Winzer K. J., Bick U., Hamm B., Engelken F. Contrast-enhanced spectral mammography: Does mammography provide additional clinical benefits or can some radiation exposure be avoided? Breast Cancer Res Treat. 2014; 146 (2): 371–381.
14. CESM Academy 2014 (Contrast Enhanced Spectral Mammography), 13–14 November-Rome, Conferens: GE Imaging at work. Sheraton Parco Le Medici Hotel Via Salvatore Rebecchini, Rome, Italy, 13–14 ноября, 2014.

Информация об авторах:

1. Рожкова Надежда Ивановна — д.м.н., профессор, руководитель Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Бурдина Ирина Игоревна — к.м.н., старший научный сотрудник Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П. А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
3. Запирова Самира Бадрузамановна — к.м.н., старший научный сотрудник Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
4. Мазо Михаил Львович — к.м.н., старший научный сотрудник Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
5. Прокопенко Сергей Павлович — к.м.н., заведующий отделением комплексной и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
6. Якобс Ольга Эдмундовна — к.м.н., старший научный сотрудник Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Information about authors:

1. Rozhkova Nadezhda Ivanovna – PhD, MD, professor, head of National center of oncology of reproductive organs 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
2. Burdina Irina Igorevna – PhD., senior researcher of National center of oncology of reproductive organs 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
3. Zapirova Samira Badruzamanovna – PhD., senior researcher of National center of oncology of reproductive organs 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
4. Mazo Mikhail L'vovich – PhD., senior researcher of National center of oncology of reproductive organs 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
5. Prokopenko Sergey Pavlovich – PhD., head of department of comprehensive and interventional radiology in mammology, National center of oncology of reproductive organs 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
6. Yakobs Olga Ehdmondovna – PhD., senior researcher of National center of oncology of reproductive organs 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:

Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.Л., Прокопенко С.П., Якобс О.Э. Контрастная двуэнергетическая спектральная маммография (обзор). Исследования и практика в медицине. 2015; 2(4): 82-87. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-82-87

Rozhkova N.I., Burdina I.I., Zapirova S.B., Mazo M.L., Prokopenko S.P., Yakobs O.E. Contrast enhanced spectral mammography (CESM) (Review). Issled. prakt. Med. 2015; 2(4): 82-87. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-82-87

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



ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Аполихин О.И., Алексеев Б.Я., Сивков А.В., Кешишев Н.Г., Трудов А.А., Рабинович Э.З., Качмазов А.А.

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Россия)
105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4

Ключевые слова:

остеопороз, диагностика остеопороза, биохимические маркеры, костные метастазы, резорбция костной ткани, синтез костной ткани

Keywords:

Osteoporosis, diagnosis of osteoporosis, biochemical markers, bone metastases, bone resorption, synthesis of bone tissue

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-88-97



Для корреспонденции:

Трудов Алексей Александрович – младший научный сотрудник инновационного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4
E-mail: atrudov@mail.ru
Статья поступила 08.10.2015, принята к печати 20.11.2015

For correspondence:

Trudov Aleksey Aleksandrovich – junior researcher of innovation division of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 3rd Parkovaya ulitsa 51/4, Moscow, 105425, Russia
E-mail: atrudov@mail.ru
The article was received 08.10.2015, accepted for publication 20.11.2015

Резюме

Остеопороз является одним из самых значимых костных осложнений онкологических заболеваний. Около 1,5 млн онкологических больных во всем мире имеют метастазы в костях. Пациенты с миеломой, раком молочной железы, предстательной железы, щитовидной железы, мочевого пузыря и легких имеют крайне высокий риск развития костных повреждений и связанных с ними осложнений.

В настоящее время для диагностики остеопороза золотым стандартом является остеоденситометрия. В последнее время все чаще используются инновационные методы визуализации костных метастазов, такие как КТ, МРТ, ПЭТ/МСКТ. К сожалению, диагностическая ценность данных методов такова, что не всегда можно выявить нарушения костного метаболизма при онкологических заболеваниях, особенно на ранних стадиях.

В данном обзоре показан мировой опыт использования биохимических маркеров костной резорбции (кальций, гидроксипролин, NTX, CTX, PYD, DPD, TRAP-5b, костный сиалопротеин – BSP) и маркеры синтеза костной ткани (остеокальцин, КЩФ, АКФ, ККФ), их преимущества и недостатки. Уровень этих маркеров повышается у большинства пациентов с остеопорозом и метастазами в кости, предполагая под собой потенциальную роль в ранней диагностике костных метастазов.

DIAGNOSTICS OF BONE METABOLISM DISORDERS IN ONCOLOGICAL DISEASES

Apolikhin O.I., Alekseev B.Y., Sivkov A.V., Keshishev N.G., Trudov A.A., Rabinovich E.Z., Kachmazov A.A.

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

Abstract

Osteoporosis is one of the most significant bone complications of cancer. About 1.5 million cancer patients worldwide have bone metastases. Patients with myeloma, breast cancer, prostate, thyroid, bladder and lung have very high risk of development of bone lesions and related complications. Currently, osteodensitometry is the gold standard for the diagnosis of osteoporosis. In recent years we frequently use the innovative imaging techniques for bone metastases, such as CT, MRI, PET/CT. Unfortunately, the diagnostic value of these methods is that it is not always possible to identify abnormalities of bone metabolism in cancer, especially in the early stages. This review shows the world experience of usage of biochemical markers of bone resorption (calcium, hydroxyproline, NTX, CTX, PYD, DPD, TRAP-5b, bone sialoprotein - BSP) and markers of bone synthesis (osteocalcin, CSF, ACF, Karlovy vary IFF), their advantages and disadvantages. The level of these markers is increased in most patients with osteoporosis and bone metastases, it is suggesting a potential role in early diagnosis of bone metastases.

Нормальная костная ткань у взрослых людей является результатом динамического равновесия между формированием кости (опосредованного остеобластами) и резорбцией (опосредованной остеокластами).

Особенностью метаболизма костной ткани является ее перестройка на протяжении всей жизни, поскольку в отличие от других тканей кость обновляется не только заменой «старых» макромолекул вновь синтезируемыми, но реформируется и на морфологическом уровне. Перестройка костной ткани характеризуется двумя понятиями: моделированием и ремоделированием.

Моделирование представляет собой процесс, посредством которого кости меняют свою общую форму в ответ на физиологические или механические воздействия, что приводит к постепенному росту скелета. В процессе роста человека кости также увеличиваются в размерах в ответ на периостальный рост новой кости и эндостальное рассасывание старой кости. Закон Вольфа описывает наблюдение, что кость способна изменять форму при воздействии усиленной нагрузки на определенные ее участки. Считается, что моделирование, формирование и резорбция являются тесно связанными процессами [1–3].

Костное ремоделирование — это процесс обновления кости с целью сохранения прочности кости и минерального гомеостаза. Реконструкция заключается в непрерывном удалении участков старой кости, а также замена этих участков с вновь синтезированной белковой матрицы, и последующей минерализацией матрицы с образованием новой кости. В процессе ремоделирования образуется новая костная ткань. Костное ремоделирование начинается еще до рождения и продолжается до смерти.

В данной статье мы поговорим о диагностике нарушений костного метаболизма при некоторых онкологических заболеваниях.

Около 1,5 млн. онкологических больных во всем мире имеют метастазы в костях. Пациенты с миеломой, раком молочной железы, предстательной железы, щитовидной железы, мочевого пузыря и легких имеют крайне высокий риск развития костных повреждений и связанных с ними осложнений (табл. 1) [4].

Эти больные страдают от боли в костях, переломов, что серьезно ухудшает их качество жизни. Пациенты,

страдающие раком молочной железы, подвержены особенно высокому риску костного метастазирования, а патологические переломы происходят примерно у 60% больных, в среднем через 11 месяцев с момента обнаружения метастазов в костях [6]. В крупных клинических исследованиях было обнаружено, что у пациентов, страдающих раком молочной железы, выявляется в среднем по четыре костных осложнения в год [2, 3, 6]. У больных с миеломой остеопороз поясничного отдела позвоночника, как правило, приводит к его перелому [7].

Диагностика костных метастазов

Классическим методом выявления костных метастазов является рентгенологический метод. Многие авторы считают его основным и наиболее точным [8], прочно занимающим центральное место в диагностических алгоритмах. Однако этот метод имеет свои пределы и возможности. Многие авторы ведут дискуссии по поводу высокой специфичности данного метода. Так по данным Н. W. Nab и соавт. (1998), Г. И. Володиной и соавт. (2001) специфичность рентгенологического метода в их исследованиях была равна 97%, в то же время другие авторы приводят менее высокие показатели специфичности рентгенологического метода — 73–84% [9]. Недостаточно высока и чувствительность этого метода, делающая раннюю диагностику костных метастазов недостаточно точной. Диагностические ошибки при первичном обращении пациентов достигают 60–90%. При рентгенографии определяются лишь те деструктивные зоны, где деминерализация костной структуры превышает 30%. Они составляют не более половины всех изменений скелета. Раньше рентгенологическое исследование являлось основным методом диагностики костных метастазов, однако с появлением новых методик визуализации (КТ, МРТ, ПЭТ) его диагностическая ценность уменьшается.

Внедрение рентгеновской компьютерной томографии (КТ) обеспечило значительное увеличение диагностических возможностей, улучшило точность и диагностическую достоверность информации. Возможность получения трехмерных изображений позволяет более эффективно сопровождать различные хирургические процедуры и другие методы лечения, в том числе комплексную лучевую терапию [10]. Разрешение КТ по контрастности

Таблица 1. Костные метастазы при онкологических заболеваниях [5]

Table 1. Bone metastases in cancer diseases [5]

Заболевание	Частота метастазирования, %	Медиана выживаемости, мес
Миелома	70–90	6–54
Почки	20–25	6
Меланома	14–45	6
Щитовидная железа	60	48
Легкие	30–40	6
Молочная железа	65–75	19–25
Предстательная железа	65–75	12–53

значительно превышает характеристики стандартной рентгенографии [11]. В настоящее время использование многосрезовых томографов дает возможность объемной визуализации всей исследуемой анатомической области, получения высококачественных многоплоскостных реконструкций, трехмерной реконструкции изображений, улучшенное разрешение и значительное ускорение всей процедуры КТ, что необходимо при исследовании тяжелых и неконтактных больных [9, 11, 12]. Основные КТ — признаки костного метастатического процесса в зависимости от вида поражения (остеолитический, остеобластический, смешанный) следующие: участки литической деструкции медуллярных трабекул, либо очаговый медуллярный склероз, чаще всего с нарушением целостности кортикального слоя. Кроме этого визуализируется мягкотканый компонент в паравerteбральных мягких тканях либо позвоночном канале. При болюсном контрастном усилении более четко выявляется структура образования и распространенность мягкотканного компонента [11]. Таким образом, многие авторы указывают, что КТ и особенно мультиспиральный КТ имеет большую диагностическую ценность, чем классическая рентгенография. Чувствительность метода в диагностике костных метастазов составляет от 80 до 98%, специфичность метода от 75 до 90% при различных видах патологического процесса, что оказывает значительную помощь в оценке распространенности процесса, проведении топометрии перед предстоящей лучевой терапией, выполнении пункционной биопсии очагов костной деструкции для морфологического подтверждения диагноза [9, 11].

К настоящему времени имеется достаточно много публикаций, в которых подробно рассматриваются вопросы применения МРТ (магнитно-резонансная томография) в клинической медицине. Роль и значение МРТ диагностики злокачественных новообразований, в том числе метастатических, позвоночника и спинного мозга повышается с каждым годом [13]. Это объясняется тем, что МРТ является чрезвычайно ценным методом прижизненного клинического определения спинальных метастазов. По данным G. P. Schmidt (2007) у больных раком молочной железы с предполагаемыми костными метастазами чувствительность и специфичность МРТ составили 96,5 и 100% соответственно. Огромным преимуществом МРТ, по сравнению с другими методами лучевой диагностики, является возможность раннего выявления метастатических поражений [9, 11].

Учитывая множественный характер метастатического поражения костей при метастазировании рака, возникает необходимость в исследовании всего скелета, что практически неосуществимо с помощью рентгенографии, и успешно реализуется посредством метода радионуклидной диагностики [15]. Lin и соавт. (1997) проанализировали эффективность рентгенографии, КТ и МРТ у больных раком молочной железы, которые имели отрицательные сканограммы. Получилась следующая картина: с помощью рентгенологического метода костные метастазы дополнительно выявлены у 12% пациентов, с помощью КТ — у 17% и с помощью МРТ — у 22% [16]. Theissen и соавт. (1994) в своей работе пришли к выводу, что сцинтиграфия скелета должна остаться методом скрининга костных метастазов. В то же время МРТ является ценным дополнением к сцинтиграфии и рентгенографии в случае, каких-либо сомнений.

Многие авторы отмечают лучшие диагностические возможности остеосцинтиграфии по сравнению с рентгенографией при раннем выявлении метастазов в костях, специфичность метода составила 64–70%, чувствительность — 87–93% [15, 17]. При прогрессировании процесса клинические данные совпадают с данными рентгенографии в 72% случаев, а сцинтиграфии — в 81% [18]. В то же время M. Roberts, J. L. Nayward (1983) критически оценивают данный метод, ссылаясь на его низкую чувствительность (50%) [19]. B. Demirkan (2005) считает, что из-за низкой специфичности сцинтиграфию скелета можно использовать только для отбора больных на рентгенографию [20].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является одним из быстро развивающихся и наиболее чувствительных методов выявления костных метастазов. Физические принципы, лежащие в основе классической сцинтиграфии, во многом схожи с ПЭТ, основанной на использовании испускаемых радионуклидами позитронов. ПЭТ позволяет осуществлять количественную оценку концентрации радионуклидов и делает возможным изучение метаболических процессов на различных стадиях заболевания [21]. Сегодня уже есть опыт использования ПЭТ для диагностики костных метастазов. В последнее время широко используются гибридные аппараты — комплекс ПЭТ/МСКТ. По данным G. P. Schmidt (2006) при исследовании на гибридном аппарате ПЭТ/МСКТ чувствительность ПЭТ/МСКТ составила 79%, специфичность — 80%, диагностическая точность — 78% [22].

Таблица 2. Диагностическая ценность рентгенологических и радионуклидных методов диагностики костных метастазов
Table 2. The diagnostic value of radiographic and radionuclide methods of diagnosis of bone methastases

Название метода	Чувствительность	Специфичность
Рентгенография	10–40%	73–84%
Остеосцинтиграфия	85,7%	62,5%
КТ в костном режиме	80–98%	75–90%
МРТ	96,5%	100%
ПЭТ/МСКТ	79%	80%

Информативность ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике костных метастазов, в силу биологических и физических особенностей метода, резко ограничена, так как, в противоположность рентгенодиагностике, УЗИ в основном визуализирует мягкие ткани (табл. 2) [23–25].

Биохимическая оценка метаболизма костной ткани

Не смотря на появление инновационных методов визуализации костных метастазов, биохимическая оценка метаболизма костной ткани — это, пожалуй, самый перспективный метод диагностики нарушений костного метаболизма. Биохимические маркеры костной резорбции играют важную роль также в лечении метастатического поражения костей. Например, они могут быть использованы для определения пациентов, находящихся в группе риска развития костных осложнений, с последующим назначением бисфосфонатов [26]. Последние исследования показали, что с помощью маркеров костной резорбции можно прогнозировать скорость потери костной массы, риск прогрессирования заболевания и возникновения переломов у пациентов с остеолитическими осложнениями [27, 28]. Также сделано предположение, что новые специфические маркеры костной ткани могут быть достаточно чувствительными для того, чтобы обеспечить более раннюю диагностику костных метастазов [1, 2, 28, 29]. Тем не менее, насколько известно, еще не найдены маркеры резорбции костной ткани, которые бы являлись статистически значимыми предикторами прогноза заболевания или ответа на терапию. По происхождению эти маркеры можно разделить на две группы: маркеры костной резорбции (кальций, гидроксипролин, NTX, CTX, PYD, DPD, TRAP-5b, костный сиалопротеин — BSP) и маркеры синтеза костной ткани (остеокальцин, КЩФ, АКФ, ККФ).

Биохимические маркеры лизиса костной ткани

Кальций и гидроксипролин, содержащиеся в моче являются традиционными биохимическими маркерами, которые широко используются в течение многих лет, для оценки костного метаболизма у пациентов с остеопорозом и метастатическими поражениями костной ткани. Соотношение кальций/креатинин в анализе мочи натошак является методом количественного определения экскреции кальция, которая в свою очередь является полезным маркером терапевтического ответа у больных с остеопорозом [30–32]. Однако необходимо отметить, что экскреция кальция зависит от диеты, функции почек, уровня циркулирующего в крови паратиреоидного гормона и паратиреоидного гормона — связанных белков [26].

Гидроксипролин является основной аминокислотой в составе коллагена, и его выведение обычно сигнализирует о наличии аномальной резорбции костной ткани [33]. Большая часть гидроксипролина, высвобожденного из кости окисляется в печени и около 15% его выводится с мочой. Измерение гидроксипролина можно проводить как в суточной моче, так и во время второго утреннего мочеиспускания натошак. Гидроксипролин не является строго-специфическим маркером костной ткани, поскольку только около 50% коллагена локализуется в кости

[26, 34]. Он также является основным компонентом ряда других белков, в том числе ацетилхолинэстеразы, фактора комплемента c1q и эластина. Уровень экскреции гидроксипролина в моче зависит от диеты, возраста, наличия опухоли с распадом и имеет циркадный ритм с пиком между полуночью и 8:00 [33, 35, 36]. Результаты исследований дают основания полагать, что эти традиционные маркеры костной резорбции не являются оптимальными с точки зрения селективности и чувствительности.

Продукты распада коллагена I типа. Разработан ряд более специфичных и чувствительных биохимических маркеров резорбции костной ткани, которые включают в себя несколько уникальных продуктов распада коллагена I типа: pyridinoline (PYD), deoxypyridinoline (DPD), peptide-bound crosslinks N-telopeptide (NTX), а также peptide-bound crosslinks C-telopeptide (CTX) [27]. По сравнению с кальцием и гидроксипролином, эти продукты распада коллагена более остеоспецифичны и в меньшей степени зависят от диеты и/или метаболизма в организме [28].

Ранее для диагностики костного метаболизма использовали PYD и DPD, которые являются специфическими костными маркерами и могут быть подвержены количественному анализу в моче с использованием жидкостной хроматографии и/или иммуноферментного анализа (ИФА), а их экскреция минимально связана с функцией почек [37]. У больных остеопорозом наблюдается хорошая корреляция между экскрецией PYD, DPD и радиологическими или гистоморфометрическими показателями костной резорбции [38, 39]. Кроме того, увеличение экскреции этих маркеров хорошо коррелирует с костной резорбцией при различных состояниях, приводящих к патологическим переломам костей (остеопороз, болезнь Педжета, первичный гиперпаратиреоз) [26]. Однако уровень их экскреции может значительно варьировать в течение дня, а уровень DPD — меняться ежедневно [26]. Следовательно, образцы должны быть приняты в одно и то же время каждый день. Зависимость результатов тестов от качества сбора мочи пациентом, тормозит их использование в рутинной практике.

В начале 1990-х годов были разработаны тест-системы для определения уровня CTX и NTX в моче, такие как CrossLaps™ (Osteometer Biotech A/S, Copenhagen, Denmark) и Osteomark™ (Ostex International, Inc., Seattle, WA), а в конце 90-х годов — тест-системы, которые могут использоваться для измерения сывороточного уровня CTX и NTX [27, 40, 41]. CTX и NTX являются наиболее значимыми продуктами деградации коллагена в сыворотке крови и моче. Изменения метаболизма костной ткани приводят к большему изменению в сыворотке крови и моче концентраций CTX и NTX по сравнению с PYD и DPD, из которых CTX считают маркером выбора [26, 42]. Доказано, что уровень CTX существенно снижается на фоне антирезорбтивной терапии [43]. Основным недостатком CTX являются его циркадные изменения, поэтому взятие образца для анализа выполняют утром натошак [44].

Костный сиалопротеин (BSP) — белок неколлагеновой природы, содержащий сиаловые кислоты. Это один из кальций связывающих гликопротеинов кости, основными функциями которого являются минерализация и ста-

билизация четвертичной структуры коллагена. BSP входит в состав белкового костного матрикса и разрушается ферментами остеокластов в процессе патологического или физиологического остеолитического с выделением сиалопротеина в кровеносное русло. В связи с этим сывороточная концентрация BSP в плазме крови при активации процессов резорбции костной ткани в организме увеличивается [45]. Описано снижение его концентрации при проведении антирезорбтивной терапии бисфосфонатами при метастатическом поражении костей [45]. Таким образом, BSP представляется перспективным маркером активации остеолитического костной ткани. В то же время, надежный иммунологический метод оценки его концентрации в плазме крови до настоящего времени не разработан. Это обусловлено тем, что в кровеносном русле сиалопротеин в свободной форме практически не присутствует, а прочно связан с фактором Н системы комплемента [46].

TRAP-5b. Тартратрезистентная кислая фосфатаза (TRAP) является металлсодержащим ферментом, одна из форм которого TRAP-5b секретируется остеокластами и участвует в процессе ремоделирования костной ткани. Результаты ряда клинических исследований свидетельствуют о том, что уровень TRAP-5b в сыворотке крови повышается у пациентов с патологическими состояниями костной системы, такими как остеопороз в постменопаузе, костные метастазы при онкологических заболеваниях [47–49]. В частности, по данным P. Gerdhem и соавт. [50], повышение концентрации маркера в кровяном русле у женщин с диагностированным остеопорозом с высокой вероятностью прогнозирует возникновение переломов трубчатых костей. Материалы разных авторов свидетельствуют о снижении уровня маркера в кровеносном русле после назначения эстрогенов и различных видов бисфосфонатов в качестве антирезорбтивной терапии. TRAP-5b (в отличие от многих других маркеров) метаболизируется в печени, поэтому состояние функции почек практически не влияет на его концентрацию [47, 48, 51]. Так, TRAP-5b выделяется остеокластами в плазму крови в активной форме, которая инактивируется и распадается на фрагменты в кровеносном русле до захвата клетками печени. Таким образом, при нарушении функции печени увеличится концентрация метаболитов TRAP-5b, в то время как количество активных молекул останется неизменным. Основными недостатками TRAP-5b является их нестабильность при комнатной температуре, а также зависимость от циркадного ритма [52–54].

Биохимические маркеры синтеза костной ткани

Остеокальцин (ОК) — один из наиболее часто используемых маркеров остеосинтеза, специфический маркер активности остеобластов [55]. ОК является белком с молекулярной массой 5,8 кД, состоящим из 49 аминокислотных остатков, в число которых входят три остатка карбоксилированной глутаминовой кислоты, способных связывать кальций. Как и сиалопротеин, он стабилизирует четвертичную структуру коллагена, контролируя его сборку. ОК выделяют во внеклеточный матрикс остеобласты в процессе синтеза новой костной ткани.

В последние годы было установлено, что в процессе нормального костеобразования в течение 15–70 минут

после попадания ОК в кровеносное русло, происходит его деградация на более мелкие пептиды, выделение которых осуществляется с мочой [56]. Применяемые в настоящее время способы определения концентрации ОК в сыворотке крови на основе моно- и поликлональных антител обладают сравнительно низкой специфичностью, так как используемые антитела перекрестно реагируют с продуктами распада этого фермента в кровеносном русле. По мнению ряда авторов, это ограничивает использование указанного маркера в клинической практике [57]. Кроме того, ОК, входя в состав костного матрикса, распадается в процессе резорбции кости, что обуславливает повышение уровня метаболитов фермента в сыворотке крови при активации не только остеосинтеза, но и остеолитического, тем самым значительно снижая специфичность метода [58].

Амино- и карбоксиконцевые фрагменты проколлагена I типа. Синтез остеобластами коллагена I типа — основного белка костной ткани, проходит через стадию образования проколлагена I типа. При этом, аминоконцевые и карбоксиконцевые фрагменты (АКФ, ККФ) отщепляются от молекулы проколлагена I типа при помощи специфических ферментов уже после выделения проколлагена из остеобластов. Зрелая молекула коллагена I типа участвует в формировании фибрилл костного матрикса, а терминальные фрагменты поступают в сосудистое русло, где происходит их дальнейшая деградация. Соотношение между количеством зрелого коллагена, откладываемого в костный матрикс и количеством концевых фрагментов, поступающих в кровоток, теоретически равно единице, поэтому по концентрации АКФ и ККФ проколлагена I типа в сыворотке крови представляется возможным судить о синтетической активности остеобластов в отношении коллагена I типа [59].

Среди маркеров синтеза костной ткани АКФ является маркером выбора, поскольку обладает низкой изменчивостью, мало связан с циркадным ритмом, не разрушается при комнатной температуре, обладает хорошей точностью анализа [42, 60]. Также доказано повышение уровня АКФ на 80%, по сравнению с базовым значением при назначении антирезорбтивной терапии и снижение до 200% при лечении паратиреоидным гормоном (анаболическая терапия) уже через три месяца от начала терапии [60].

Щелочная фосфатаза (ЩФ) и ее костная фракция (КЩФ). КЩФ — это гликопротеин, общая концентрация которого в сыворотке крови определяется несколькими фракциями. Основными источниками, синтезирующими собственные фракции ЩФ в организме, являются костная система, печень, желудочно-кишечный тракт и плацента [61]. КЩФ — один из первых ферментов, обнаруженных в костной ткани. Было установлено, что при помощи гликозилфосфатидилиониостирольного якоря она фиксируется на клеточной мембране остеобластов, от активности которых и зависит содержание КЩФ в костной ткани [62].

Одной из функций КЩФ является инициация минерализации костного матрикса в процессе ремоделирования костей [57, 63]. Концентрация КЩФ в сыворотке крови отражает активность остеобластов и является

одним из наиболее часто используемых в клинической практике маркеров активности остеосинтеза [64, 65]. В связи с этим в молодом и юношеском возрасте в сыворотке крови отмечается физиологическое увеличение показателей общей КЩФ за счет преобладания именно костной фракции этого энзима [66]. У здоровых лиц более старшего возраста до 90% общей концентрации ЩФ приходится на костную и печеночную формы в соотношении 1: 1 [67].

Возможность использования КЩФ как маркера метаболизма костной ткани исследована при ряде патологических состояний костей, таких как остеопороз, метастатическое поражение скелета при опухолях различных локализаций и морфологической структуры, а также при первичном опухолевом поражении костей [55, 68–73].

Таким образом, несмотря на то, что биохимические маркеры костного метаболизма широко исследуются, их клиническое использование у отдельных пациентов остается неопределенным. Новые данные, демонстрирующие корреляцию между клиническими исходами

и высокочувствительными костными маркерами, могут стать рациональной основой для их более широкого применения. В клинической практике маркеры костной резорбции играют потенциальную роль в прогнозировании скорости потери костной массы и вероятности переломов костей [27, 28, 74–76].

Выводы

Костные осложнения онкологических заболеваний являются большой проблемой, как для пациента, так и для врача. Инструментальные методы диагностики позволяют диагностировать изменения костной ткани, как правило, при далеко зашедшем процессе. Очевидно, что биохимические маркеры костной резорбции и маркеры синтеза кости дают надежду на раннюю диагностику остеолитических заболеваний. Основными рекомендованными биохимическими маркерами являются: для оценки резорбции — СТХ, а для костеобразования — PINP АКФ [77].

Список литературы

- Kobayashi S., Takahashi H. E., Ito A., Saito N., Nawata M., Horiuchi H., Ohta H., Ito A., Iorio R., Yamamoto N., Takaoka K. Trabecular minimodeling in human iliac bone. *Bone*. 2003; 32 (2): 163–169.
- Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М., Каприн А. Д. Патогенез, факторы прогноза и профилактики костных осложнений у больных кастрационно-резистентным метастатическим раком предстательной железы. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2013; 1 (4): 81–85.
- Ньюшко К. М., Калпинский А. С., Каприн А. Д. Профилактика развития осложнений у больных раком предстательной железы с метастазами в костях. *Исследования и практика в медицине*. 2015; 2 (3): 76–81.
- Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer*. 1997; 80 Suppl: 1588–1594.
- Lipton A. Pathophysiology of bone metastases: how this knowledge may lead to therapeutic intervention. *J Support Oncol*. 2004; 2 (3): 205–13.
- Lipton A., Theriault R. L., Hortobagyi G. N., Simeone J., Knight R. D., Mellars K., Reitsma D. J., Heffernan M., Seaman J. J. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer*. 2000; 88 (5): 1082–1090.
- Abildgaard N., Brixen K., Kristensen J. E., Vejlgard T., Charles P., Nielsen J. L. Assessment of bone involvement in patients with multiple myeloma using bone densitometry. *Eur J Haematol*. 1996; 57 (5): 370–376.
- Володина Г. И., Вахитов В. И., Севастьянова Г. Д., Садыков М. Р. Отдаленные метастазы рака легких. *Казанский медицинский журнал*. 2001; 82 (6): 428–430.
- Ахадов Т. А., Панов В. О., Айххофф У. Магнитно-резонансная томография спинного мозга и позвоночника. Москва, 2000.
- Кармазановский Г. Г. Спиральная компьютерная томография: болюсное контрастное усиление. Москва: «Видар», 2005.
- Корниенко В. Н., Пронин И. Н. Диагностическая нейрорадиология. Москва, 2006.
- Карякина У. В. Методы лучевой диагностики и их эффективность при закрытой травме нижнешейного отдела позвоночника. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2006; 5: 48–53.
- Стегачев С. К., Проскурина М. Ф., Юдин А. Л. Магнитно-резонансная томография — метод визуализации костного мозга. Материалы Невского радиологического форума «Из будущего в настоящее». Санкт-Петербург, 2003.
- Бажадуг О. Б., Тупицин Н. Н., Тюляндин С. А. Значение выявления микрометастазов в крови и костном мозге у больных раком молочной железы. *Современная онкология. Актуальные вопросы клинической онкологии*. 2004; 6 (4): 149–150.
- Акберов Н. К., Ларюков А. В. Сцинтиграфия скелета в раннем выявлении метастазов рака легких. *Казанский медицинский журнал*. 2002; 83 (1): 31–32.
- Lin W. Y., Lin C. P., Yeh S. J., Hsieh B. T., Tsai Z. T., Ting G, Yen T. C., Wang S. J., Knapp F. F. Jr, Stabin M. G. Rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate: a new generator-produced radiotherapeutic drug of potential value for the treatment of bone metastases. *Eur J Nucl Med*. 1997; 24 (6): 590–595.
- Давыдов Г. А. К вопросу о метастатическом поражении позвоночника. Материалы съезда Российского общества ядерной медицины «Современные проблемы ядерной медицины и радиофармацевтики». Обнинск, 2000.
- Хмелевский Е. В., Боженко В. К., Паньшин Г. А., Добренский М. Н., Большакова С. А. Факторы прогноза эффективности лучевой терапии метастатических поражений скелета. *Российский онкологический журнал*. 2006; 4: 16–19.
- Roberts M., Hayward J. L. Bone scanning and early breast cancer five-years follow-up. *Lancet*. 1983; 3 (8331): 997–998.
- Demirkan B., Başkan Z., Alacacioğlu A., Gökren I. B., Bekiş R., Ada E., Osma E., Alakavuklar M. False negative bone scintigraphy in a patient with primary breast cancer: a possible transient phenomenon of bisphosphonate (alendronate) treatment. *Tumori*. 2005; 91 (1): 77–80.
- Ohno Y., Koyama H., Nogami M., Takenaka D., Yoshikawa T., Yoshimura M., Kotani Y., Nishimura Y., Higashino T., Sugimura K. Whole-body MR imaging vs. FDG-PET: comparison of accuracy of M-stage diagnosis for lung cancer patients. *J Magn Reson Imaging*. 2007; 26 (3): 498–509.
- Schmidt GP, Haug A. R., Schoenberg S. O., Reiser M. F. Whole-body MRI and PET-CT in the management of cancer patients. *Eur Radiol*. 2006; 16 (6): 1216–1225.
- Regelsberger J., Langer N., Fritzsche E., Westphal M. Intraoperative ultrasound of intra- and extramedullary tumour. *Ultraschall Med*. 2003; 24 (6): 399–403.
- Зозуля Ю. А., Слынько Е. И. Спинальные сосудистые опухоли и мальформации. Киев: ООО «УВПК «ЕксОб», 2000.
- Maurer F., Ambacher T., Volkmann R., Weller S. Pathologic fractures: diagnostic and therapeutic considerations and results of treatment. *Langenbecks Arch Chir*. 1995; 380 (4): 207–217.
- Vinholes J., Coleman R., Eastell R. Effects of bone metastases on bone metabolism: implications for diagnosis, imaging and

- assessment of response to cancer treatment. *Cancer Treat Rev.* 1996; 22: 289–331.
27. Woitge H. W., Pecherstorfer M., Li Y., Keck A. V., Horn E., Ziegler R., Seibel M. J. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J Bone Miner Res.* 1999; 14 (5): 792–801.
28. Vinholes J. J. F., Purohit O. P., Abbey M. E., Eastell R., Coleman R. E. Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomised trial of pamidronate for metastatic bone disease. *Ann Oncol.* 1997; 8: 1243–1250.
29. Miura H., Yamamoto I., Takada M., Kigami Y., Ohta T., Yui I., Hamanaka Y., Matsushita R., Morita R. Diagnostic validity of bone metabolic markers for bone metastasis. *Endocr J.* 1997; 44 (5): 751–757.
30. Peacock M., Robertson W. G., Nordin B. E. Relation between serum and urinary calcium with particular reference to parathyroid activity. *Lancet.* 1969; 1: 384–386.
31. Coleman R. E., Whitaker K. B., Moss D. W., Mashiter G., Fogelman I., Rubens R. D. Biochemical prediction of response of bone metastases to treatment. *Br J Cancer.* 1988; 58: 205–210.
32. Campbell F. C., Blamey R. W., Woolfson A. M., Elston C. W., Hosking D. J. Calcium excretion (CaE) in metastatic breast cancer. *Br J Surg.* 1983; 70: 202–204.
33. Coleman R. E. Assessment of response to treatment. In: Rubens R. D., Fogelman I., eds. *Bone metastases: diagnosis and treatment.* London: Springer-Verlag, 1991.
34. Deacon A. C., Hulme P., Hesp R., Green J. R., Tellez M., Reeve J. Estimation of whole body bone resorption rate: a comparison of urinary total hydroxyproline excretion with two radioisotopic tracer methods in osteoporosis. *Clin Chim Acta.* 1987; 166: 297–306.
35. Gasser A., Celada A., Courvoisier B., Depierre D., Hulme P. M., Rinsler M., Williams D., Wootton R. The clinical measurement of urinary total hydroxyproline excretion. *Clin Chim Acta.* 1979; 95 (3): 487–491.
36. Mautalen C. A. Circadian rhythm of urinary total and free hydroxyproline excretion and its relation to creatinine excretion. *J Lab Clin Med.* 1970; 75: 11–18.
37. Robins S. P., Woitge H., Hesley R., Ju J., Seyedin S., Seibel M. J. Direct, enzyme-linked immunoassay for urinary deoxypyridinoline as a specific marker for measuring bone resorption. *J Bone Miner Res.* 1994; 9: 1643–1649.
38. Eastell R., Hampton L., Colwell A., et al. Urinary collagen crosslinks are highly correlated with radioisotopic measurements of bone resorption [abstract]. *Osteoporosis.* 1990; 2: 469–470.
39. Delmas P. D., Schlemmer A., Gineyts E., Riis B., Christiansen C. Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1991; 6: 639–644.
40. Bonde M., Qvist P., Fledelius C., Riis B. J., Christiansen C. Immunoassay for quantifying type I collagen degradation products in urine evaluated. *Clin Chem.* 1994; 40: 2022–2025.
41. Hanson D. A., Weis M. A., Bollen A. M., Maslan S. L., Singer F. R., Eyre D. R. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *J Bone Miner Res.* 1992; 7: 1251–1258.
42. Vasikaran S., Eastell R., Bruyère O., Foldes A. J., Garnero P., Griesmacher A., McClung M., Morris H. A., Silverman S., Treni T., Wahl D. A., Cooper C., Kanis J. A., for the IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group: Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporosis Int.* 2011; 22: 391–420.
43. Bergmann P., Body J. J., Boonen S., Boutsen Y., Devogelaer J. P., Goemaere S., Kaufman J. M., Reginster J. Y., Gangji V., Members of the Advisory Board on Bone Markers. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian bone club. *Int J Clin Pract.* 2009; 63 (1): 19–26.
44. Bjarnason N. H., Henriksen E. E. G., Alexandersen P., Christgau S., Henriksen D. B., Christiansen C. Mechanism of circadian variation in bone resorption. *Bone.* 2002; 30 (1): 307–313.
45. Seibel M. J., Woitge H. W., Pecherstorfer M., Karmatschek M., Horn E., Ludwig H., Armbruster F. P., Ziegler R. Serum immunoreactive bone sialoprotein as a new marker of bone turnover in metabolic and malignant bone disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81 (9): 3289–4.
46. Garnero P. New biochemical markers of bone turnover. *IBMS Bone Key.* 2008; 5 (3): 84–102.
47. Halleen J. M., Alatalo S. L., Jancikila A. J., Woitge H. W., Seibel M. J., Väänänen H. K. Serum tartrate-resistant acid phosphatase is a specific and sensitive marker of bone resorption. *Clin Chem.* 2001; 47: 597–600.
48. Любимова Н. В., Пашков М. В., Тюляндин С. А., Гольдберг В. Е., Кушлинский Н. Е. Тартратрезистентная кислая фосфатаза — биохимический критерий костного метастазирования. *Сибирский онкологический журнал.* 2004; 4 (12): 23–5.
49. Chao T. Y., Ho C. L., Lee S. H., Chen M. M., Jancikila A., Yam L. T. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b as a serum marker of bone metastasis in breast cancer patients. *J Biomed Sci.* 2004; 11: 511–6.
50. Gerdhem P., Ivaska K. K., Alatalo S. L., Halleen J. M., Hellman J., Isaksson A., Pettersson K., Väänänen H. K., Ekesson K., Obrant K. J. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 386–93.
51. Terpos E., Samarkos M., Meletis C., Apostolidou E., Tsironi M., Korovesis K., Mavrogianni D., Viniou N., Meletis J. Unusual association between increased bone resorption and presence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria phenotype in multiple myeloma. *Int J Hematol.* 2003; 7: 344–8.
52. Blumsohn A., Hannon R. A., Eastell R. Apparent instability of osteocalcin in serum as measured with different commercially available immunoassays. *Clin Chem.* 1995; 41: 318–319.
53. Halleen J. M., Alatalo S. L., Suominen H., Cheng S., Jancikila A. J., Väänänen H. K. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2000; 15 (7): 1337–1345.
54. Rogers R. S., Dawson A. W., Wang Z., Thyfault J. P., Hinton P. S. Acute response of plasma markers of bone turnover to a single bout of resistance training or plyometrics. *J Appl Physiol.* 2011; 111: 1353–1360.
55. Brown J. P., Delmas P. D., Malaval L., Edouard C., Chapuy M. C., Meunier P. J. Serum bone Gla-protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet.* 1984; 1: 1091–3.
56. Delmas P. D. Biochemical markers of bone turnover. *Acta Orthop.* 1995; 66: 176–82.
57. Taylor A. K., Linkhart S., Mohan S., Christenson R. A., Singer F. R., Baylink D. J. Multiple osteocalcin fragments in human urine and serum as detected by a midmolecule osteocalcin radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70 (2): 467–72.
58. Page A. E., Hayman A. R., Andersson L. M. B., Chambers T. J., Warburton M. J. Degradation of bone matrix proteins by osteoclast cathepsins. *Int J Biochem.* 1993; 25 (4): 545–50.
59. Денисов-Никольский Ю. И., Миронов С. П., Омеляненко Н. П., Матвейчук И. А. Актуальные проблемы теоретической и клинической остеопатологии. Москва: Типография «Новости»; 2005.
60. Stokes F. J., Ivanov P., Bailey L. M., Fraser W. D. The effects of sampling procedures and storage conditions on short-term stability of blood-based biochemical markers of bone metabolism. *Clin Chem.* 2011; 57 (1): 138–140.
61. Moss D. W. Diagnostic aspects of alkaline phosphatase and its isoenzymes. *Clin Biochem.* 1987; 20 (4): 225–30.
62. Hooper N. M. Glycosyl-phosphatidylinositol anchored membrane enzymes. *Clin Chim Acta.* 1997; 266 (1): 3–12.
63. Wennberg C., Hessel L., Lundberg P., Mauro S., Narisawa S., Lerner U. H., Millán J. L. Functional characterization of osteoblasts and osteoclasts from alkaline phosphatase knockout mice. *J Bone Miner Res.* 2000; 15 (10): 1879–88.
64. Dobnig H., Sipos A., Jiang Y., Fahrleitner-Pammer A., Ste-Marie L. G., Gallagher J. C., Pavo I., Wang J., Eriksen E. F. Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (7): 3970–7.
65. Fohr B., Dunstan C. R., Seibel M. J. Markers of bone remodeling in metastatic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (11): 5059–75.
66. Wallach J. Interpretation of diagnosis tests. Boston: Little Brown and Co.; 1986.
67. Magnusson P., Degerblad M., Saaf M., Larsson L., Thoren M. Diff

- erent responses of bone alkaline phosphatase isoforms during recombinant insulin-like growth factor-I (IGF-I) and during growth hormone therapy in adults with growth hormone deficiency. *J Bone Miner Res.* 1997; 12: 210–20.
68. Bettica P, Moro L. Biochemical markers of bone metabolism in the assessment of osteoporosis. *J Int Fed Clin Chem.* 1995; 7 (1): 16–22.
 69. Berruti A., Dogliotti L., Gorzegno G., Torta M., Tampellini M., Tucci M., Cerutti S., Frezet M. M., Stivanello M., Sacchetto G., Angeli A. Differential patterns of bone turnover in relation to bone pain and disease extent in bone in cancer patients with skeletal metastases. *Clin Chem.* 1999; 45 (8): 1240–7.
 70. Wymenga L. F., Groenier K., Schuurman J., Boomsma J. H., Elf-erink R. O., Mensink H. J. Pretreatment levels of urinary deoxy-pyridinoline as a potential marker in patients with prostate cancer with or without bone metastasis. *Br J Urol.* 2001; 88: 231–5.
 71. Bramer J. A. M., Abudu A. A., Tillman R. M., Carter S. R., Sumathi V. P., Grimer R. J. Pre- and post-chemotherapy alkaline phosphatase levels as prognostic indicators in adults with localised osteosarcoma. *Eur J Cancer.* 2005; 41 (18): 2846–52.
 72. Stokkel M. P., Linthorst M. F., Borm J. J., Taminiau A. H., Pauwels E. K. A reassessment of bone scintigraphy and commonly tested pretreatment biochemical parameters in newly diagnosed osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2002; 128 (7): 393–9.
 73. Wang J., Pei F., Tu C., Zhang H., Qiu X. Serum bone turnover markers in patients with primary bone tumors. *Oncology.* 2007; 72: 338–42.
 74. Lipton A., Demers L., Curley E., Chinchilli V., Gaydos L., Hortobagyi G., Theriault R., Clemens D., Costa L., Seaman J., Knight R. Markers of bone resorption in patients treated with pamidronate. *Eur J Cancer.* 1998; 34 (13): 2021–2026.
 75. Souberbielle J. C., Cormier C., Kindermans C. Bone markers in clinical practice. *Curr Opin Rheumatol.* 1999; 11 (4): 312–319.
 76. Ross P. D., Kress B. C., Parson R. E., Wasnich R. D., Armour K. A., Mizrahi I. A. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2000; 11 (1): 76–82.
 77. Wheeler G., Elshahaly M., Tuck S. P., Datta H. K., van Laar J. M. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Trans Med.* 2013; 11: 201.
- ### References
1. Kobayashi S., Takahashi H. E., Ito A., Saito N., Nawata M., Horiuchi H., Ohta H., Ito A., Iorio R., Yamamoto N., Takaoka K. Trabecular minimodeling in human iliac bone. *Bone.* 2003; 32 (2): 163–169.
 2. Alekseev B. Ia., Niushko K. M., Kaprin A. D. The pathogenesis, predictors, and prevention of bone complications in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P. A. Gerzena* 2013; 1 (4): 81–85. (Russian).
 3. Nushko K. M., Kalpinskiy A. S., Kaprin A. D. Prevention of complications in castrate-refractory prostate cancer patients with bone metastases. *Research'n Practical Medicine Journal.* 2015; 2 (3): 76–81. (Russian).
 4. Coleman R. E. Skeletal complications of malignancy. *Cancer.* 1997; 80 Suppl: 1588–1594.
 5. Lipton A. Pathophysiology of bone metastases: how this knowledge may lead to therapeutic intervention. *J Support Oncol.* 2004; 2 (3): 205–13.
 6. Lipton A., Theriault R. L., Hortobagyi G. N., Simeone J., Knight R. D., Mellars K., Reitsma D. J., Heffernan M., Seaman J. J. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer.* 2000; 88 (5): 1082–1090.
 7. Abildgaard N., Brixen K., Kristensen J. E., Vejlgard T., Charles P., Nielsen J. L. Assessment of bone involvement in patients with multiple myeloma using bone densitometry. *Eur J Haematol.* 1996; 57 (5): 370–376.
 8. Volodina G. I., Vakhitov V. I., Sevast'yanova G. D., Sadykov M. R. Otdalennyye metastazy raka legkikh. *Kazan Medical Journal.* 2001; 82 (6): 428–430. (Russian).
 9. Akhadow T. A., Panov V. O., Aikhhoff U. Magnitno-rezonansnaya tomografiya spinnoy mozga i pozvonochnika. Moscow, 2000. (Russian).
 10. Karmazanovskii G. G. Spinal'naya komp'yuternaya tomografiya: bolyusnoe kontrastnoe usilenie. Moscow: "Vidar" Publ., 2005. (Russian).
 11. Kornienko V. N., Pronin I. N. Diagnosticheskaya neiroradiologiya. Moscow, 2006. (Russian).
 12. Karyakina U. V. Radiation diagnostic studies and their efficiency in closed injury of the lower cervical spine. *Vestnik rentgenologii i radiologii.* 2006; 5: 48–53. (Russian).
 13. Stegachev S. K., Proskurina M. F., Yudin A. L. Magnitno-rezonansnaya tomografiya — metod vizualizatsii kostnogo mozga. Materialy Nevskogo radiologicheskogo foruma «Iz budushchego v nastoyashchee». Saint Petersburg, 2003. (Russian).
 14. Bazhadug O. B., Tupitsin N. N., Tyulyandin S. A. Znachenie vyavleniya mikrometastazov v krovi i kostnom mozge u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy. *Sovremennaya onkologiya. Aktual'nye voprosy klinicheskoy onkologii.* 2004; 6 (4): 149–150. (Russian).
 15. Akberov N. K., Andrienko S. V., Laryukov A. V. Scintigraphy of skeleton in early detection of the lung cancer metastases. *Kazan Medical Journal.* 2002; 83 (1): 31–32. (Russian).
 16. Lin W. Y., Lin C. P., Yeh S. J., Hsieh B. T., Tsai Z. T., Ting G., Yen T. C., Wang S. J., Knapp F. F. Jr, Stabin M. G. Rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate: a new generator-produced radio-therapeutic drug of potential value for the treatment of bone metastases. *Eur J Nucl Med.* 1997; 24 (6): 590–595.
 17. Davydov G. A. K voprosu o metastaticheskoy porazhenii pozvonochnika. Materialy s'ezda Rossiyskogo obshchestva yadernoy meditsiny «Sovremennyye problemy yadernoy meditsiny i radiofarmatsevtiki». Obninsk, 2000. (Russian).
 18. Khmelevsky Ye. V., Bozhenko V. K., Panshin G. A., Dobrenky M. N., Bolshakova S. A. Predictors of the efficiency of radiotherapy for metastatic skeletal lesions. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal.* 2006; 4: 16–19. (Russian).
 19. Roberts M., Hayward J. L. Bone scanning and early breast cancer five-years follow-up. *Lancet.* 1983; 3 (8331): 997–998.
 20. Demirkan B., Başkan Z., Alacacioglu A., Gorken I. B., Bekis R., Ada E., Osma E., Alakavuklar M. False negative bone scintigraphy in a patient with primary breast cancer: a possible transient phenomenon of bisphosphonate (alendronate) treatment. *Tumori.* 2005; 91 (1): 77–80.
 21. Ohno Y., Koyama H., Nogami M., Takenaka D., Yoshikawa T., Yoshimura M., Kotani Y., Nishimura Y., Higashino T., Sugimura K. Whole-body MR imaging vs. FDG-PET: comparison of accuracy of M-stage diagnosis for lung cancer patients. *J Magn Reson Imaging.* 2007; 26 (3): 498–509.
 22. Schmidt G. P., Haug A. R., Schoenberg S. O., Reiser M. F. Whole-body MRI and PET-CT in the management of cancer patients. *Eur Radiol.* 2006; 16 (6): 1216–1225.
 23. Regelsberger J., Langer N., Fritzsche E., Westphal M. Intraoperative ultrasound of intra- and extramedullary tumour. *Ultraschall Med.* 2003; 24 (6): 399–403.
 24. Zozulya Yu. A., Slyn'ko E. I. Spinal'nye sosudistyye opukholi i mal'formatsii. Kiev: "EksOb" Publ., 2000. (Russian).
 25. Maurer F., Ambacher T., Volkmann R., Weller S. Pathologic fractures: diagnostic and therapeutic considerations and results of treatment. *Langenbecks Arch Chir.* 1995; 380 (4): 207–217.
 26. Vinholes J., Coleman R., Eastell R. Effects of bone metastases on bone metabolism: implications for diagnosis, imaging and assessment of response to cancer treatment. *Cancer Treat Rev.* 1996; 22: 289–331.
 27. Woitge H. W., Pecherstorfer M., Li Y., Keck A. V., Horn E., Ziegler R., Seibel M. J. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J Bone Miner Res.* 1999; 14 (5): 792–801.
 28. Vinholes J. J. F., Purohit O. P., Abbey M. E., Eastell R., Coleman R. E. Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomised trial of pamidronate for metastatic bone disease. *Ann Oncol.* 1997; 8: 1243–1250.
 29. Miura H., Yamamoto I., Takada M., Kigami Y., Ohta T., Yuu I., Hamanaka Y., Matsushita R., Morita R. Diagnostic validity of bone metabolic markers for bone metastasis. *Endocr J.* 1997; 44 (5): 751–757.
 30. Peacock M., Robertson W. G., Nordin B. E. Relation between serum and urinary calcium with particular reference to parathyroid activity. *Lancet.* 1969; 1: 384–386.
 31. Coleman R. E., Whitaker K. B., Moss D. W., Mashiter G., Fogelman I., Rubens R. D. Biochemical prediction of response of

- bone metastases to treatment. *Br J Cancer*. 1988; 58: 205–210.
32. Campbell F. C., Blamey R. W., Woolfson A. M., Elston C. W., Hosking D. J. Calcium excretion (CaE) in metastatic breast cancer. *Br J Surg*. 1983; 70: 202–204.
33. Coleman R. E. Assessment of response to treatment. In: Rubens R. D., Fogelman I., eds. *Bone metastases: diagnosis and treatment*. London: Springer-Verlag, 1991.
34. Deacon A. C., Hulme P., Hesp R., Green J. R., Tellez M., Reeve J. Estimation of whole body bone resorption rate: a comparison of urinary total hydroxyproline excretion with two radioisotopic tracer methods in osteoporosis. *Clin Chim Acta*. 1987; 166: 297–306.
35. Gasser A., Celada A., Courvoisier B., Depierre D., Hulme P. M., Rinsler M., Williams D., Wootton R. The clinical measurement of urinary total hydroxyproline excretion. *Clin Chim Acta*. 1979; 95 (3): 487–491.
36. Mautalen C. A. Circadian rhythm of urinary total and free hydroxyproline excretion and its relation to creatinine excretion. *J Lab Clin Med*. 1970; 75: 11–18.
37. Robins S. P., Woitge H., Hesley R., Ju J., Seyedin S., Seibel M. J. Direct, enzyme-linked immunoassay for urinary deoxypyridinoline as a specific marker for measuring bone resorption. *J Bone Miner Res*. 1994; 9: 1643–1649.
38. Eastell R., Hampton L., Colwell A., et al. Urinary collagen crosslinks are highly correlated with radioisotopic measurements of bone resorption [abstract]. *Osteoporosis*. 1990; 2: 469–470.
39. Delmas P. D., Schlemmer A., Gineyts E., Riis B., Christiansen C. Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1991; 6: 639–644.
40. Bonde M., Qvist P., Fledelius C., Riis B. J., Christiansen C. Immunoassay for quantifying type I collagen degradation products in urine evaluated. *Clin Chem*. 1994; 40: 2022–2025.
41. Hanson D. A., Weis M. A., Bollen A. M., Maslan S. L., Singer F. R., Eyre D. R. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *J Bone Miner Res*. 1992; 7: 1251–1258.
42. Vasikaran S., Eastell R., Bruyère O., Foldes A. J., Garner P., Griesmacher A., McClung M., Morris H. A., Silverman S., Treni T., Wahl D. A., Cooper C., Kanis J. A., for the IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group: Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011; 22: 391–420.
43. Bergmann P., Body J. J., Boonen S., Boutsen Y., Devogelaer J. P., Goemaere S., Kaufman J. M., Reginster J. Y., Gangji V., Members of the Advisory Board on Bone Markers. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian bone club. *Int J Clin Pract*. 2009; 63 (1): 19–26.
44. Bjarnason N. H., Henriksen E. E. G., Alexandersen P., Christgau S., Henriksen D. B., Christiansen C. Mechanism of circadian variation in bone resorption. *Bone*. 2002; 30 (1): 307–313.
45. Seibel M. J., Woitge H. W., Pecherstorfer M., Karmatschek M., Horn E., Ludwig H., Armbruster F. P., Ziegler R. Serum immunoreactive bone sialoprotein as a new marker of bone turnover in metabolic and malignant bone disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81 (9): 3289–4.
46. Garner P. New biochemical markers of bone turnover. *IBMS Bone KEy*. 2008; 5 (3): 84–102.
47. Halleen J. M., Alatalo S. L., Jancikila A. J., Woitge H. W., Seibel M. J., Väänänen H. K. Serum tartrate-resistant acid phosphatase is a specific and sensitive marker of bone resorption. *Clin Chem*. 2001; 47: 597–600.
48. Lyubimova N. V., Pashkov M. V., Tyulandin S. A., Goldberg V. E., Kushlinskiy N. E. Tartrate-resistant phosphatase is the biochemical criterion of metastases in bones. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2004; 4 (12): 23–5. (Russian).
49. Chao T. Y., Ho C. L., Lee S. H., Chen M. M., Jancikila A., Yam L. T. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b as a serum marker of bone metastasis in breast cancer patients. *J Biomed Sci*. 2004; 11: 511–6.
50. Gerdhem P., Ivaska K. K., Alatalo S. L., Halleen J. M., Hellman J., Isaksson A., Pettersson K., Väänänen H. K., Ekesson K., Obrant K. J. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res*. 2004; 19: 386–93.
51. Terpos E., Samarkos M., Meletis C., Apostolidou E., Tsironi M., Korovesis K., Mavrogianni D., Viniou N., Meletis J. Unusual association between increased bone resorption and presence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria phenotype in multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2003; 7: 344–8.
52. Blumsohn A., Hannon R. A., Eastell R. Apparent instability of osteocalcin in serum as measured with different commercially available immunoassays. *Clin Chem*. 1995; 41: 318–319.
53. Halleen J. M., Alatalo S. L., Suominen H., Cheng S., Jancikila A. J., Väänänen H. K. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. *J Bone Miner Res*. 2000; 15 (7): 1337–1345.
54. Rogers R. S., Dawson A. W., Wang Z., Thyfault J. P., Hinton P. S. Acute response of plasma markers of bone turnover to a single bout of resistance training or plyometrics. *J Appl Physiol*. 2011; 111: 1353–1360.
55. Brown J. P., Delmas P. D., Malaval L., Edouard C., Chapuy M. C., Meunier P. J. Serum bone Glaprotein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet*. 1984; 1: 1091–3.
56. Delmas P. D. Biochemical markers of bone turnover. *Acta Orthop*. 1995; 66: 176–82.
57. Taylor A. K., Linkhart S., Mohan S., Christenson R. A., Singer F. R., Baylink D. J. Multiple osteocalcin fragments in human urine and serum as detected by a midmolecule osteocalcin radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 70 (2): 467–72.
58. Page A. E., Hayman A. R., Andersson L. M. B., Chambers T. J., Warburton M. J. Degradation of bone matrix proteins by osteoclast cathepsins. *Int J Biochem*. 1993; 25 (4): 545–50.
59. Denisov-Nikol'skii Yu. I., Mironov S. P., Omel'yanenko N. P., Matveichuk I. A. Aktual'nye problemy teoreticheskoi i klinicheskoi osteoartrologii. Moscow: "Novosti" Publ.; 2005. (Russian).
60. Stokes F. J., Ivanov P., Bailey L. M., Fraser W. D. The effects of sampling procedures and storage conditions on short-term stability of blood-based biochemical markers of bone metabolism. *Clin Chem*. 2011; 57 (1): 138–140.
61. Moss D. W. Diagnostic aspects of alkaline phosphatase and its isoenzymes. *Clin Biochem*. 1987; 20 (4): 225–30.
62. Hooper N. M. Glycosyl-phosphatidylinositol anchored membrane enzymes. *Clin Chim Acta*. 1997; 266 (1): 3–12.
63. Wennberg C., Hessel L., Lundberg P., Mauro S., Narisawa S., Lerner U. H., Millán J. L. Functional characterization of osteoblasts and osteoclasts from alkaline phosphatase knockout mice. *J Bone Miner Res*. 2000; 15 (10): 1879–88.
64. Dobnig H., Sipos A., Jiang Y., Fahrleitner-Pammer A., Ste-Marie L. G., Gallagher J. C., Pavo I., Wang J., Eriksen E. F. Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90 (7): 3970–7.
65. Fohr B., Dunstan C. R., Seibel M. J. Markers of bone remodeling in metastatic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88 (11): 5059–75.
66. Wallach J. Interpretation of diagnosis tests. Boston: Little Brown and Co.; 1986.
67. Magnusson P., Degerblad M., Saaf M., Larsson L., Thoren M. Different responses of bone alkaline phosphatase isoforms during recombinant insulin-like growth factor-I (IGF-I) and during growth hormone therapy in adults with growth hormone deficiency. *J Bone Miner Res*. 1997; 12: 210–220.
68. Bettica P., Moro L. Biochemical markers of bone metabolism in the assessment of osteoporosis. *J Int Fed Clin Chem*. 1995; 7 (1): 16–22.
69. Berruti A., Dogliotti L., Gorzegno G., Torta M., Tampellini M., Tucci M., Cerutti S., Frezet M. M., Stivanello M., Sacchetto G., Angeli A. Differential patterns of bone turnover in relation to bone pain and disease extent in bone in cancer patients with skeletal metastases. *Clin Chem*. 1999; 45 (8): 1240–7.
70. Wymenga L. F., Groenier K., Schuurman J., Boomsma J. H., Elferink R. O., Mensink H. J. Pretreatment levels of urinary deoxypyridinoline as a potential marker in patients with prostate cancer with or without bone metastasis. *Br J Urol*. 2001; 88: 231–5.
71. Bramer J. A. M., Abudu A. A., Tillman R. M., Carter S. R., Sumathi V. P., Grimer R. J. Pre- and post-chemotherapy alkaline phosphatase levels as prognostic indicators in adults with localised osteosarcoma. *Eur J Cancer*. 2005; 41 (18): 2846–52.

72. Stokkel M. P., Linthorst M. F., Borm J. J., Taminiau A. H., Pauwels E. K. A reassessment of bone scintigraphy and commonly tested pretreatment biochemical parameters in newly diagnosed osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2002; 128 (7): 393–9.
73. Wang J., Pei F., Tu C., Zhang H., Qiu X. Serum bone turnover markers in patients with primary bone tumors. *Oncology.* 2007; 72: 338–42.
74. Lipton A., Demers L., Curley E., Chinchilli V., Gaydos L., Hortobagyi G., Theriault R., Clemens D., Costa L., Seaman J., Knight R. Markers of bone resorption in patients treated with pamidronate. *Eur J Cancer.* 1998; 34 (13): 2021–2026.
75. Souberbielle J. C., Cormier C., Kindermans C. Bone markers in clinical practice. *Curr Opin Rheumatol.* 1999; 11 (4): 312–319.
76. Ross P. D., Kress B. C., Parson R. E., Wasnich R. D., Armour K. A., Mizrahi I. A. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2000; 11 (1): 76–82.
77. Wheeler G., Elshahaly M., Tuck S. P., Datta H. K., van Laar J. M. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Trans Med.* 2013, 11: 201.

Информация об авторах:

1. Аполихин Олег Иванович — д.м.н., профессор, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Алексеев Борис Яковлевич — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
3. Сивков Андрей Владимирович — к.м.н., первый заместитель директора НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
4. Кешишев Николай Георгиевич — к.м.н., заведующий инновационным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
5. Трудов Алексей Александрович — младший научный сотрудник инновационного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
6. Рабинович Эдуард Зиновьевич — к.б.н., старший научный сотрудник инновационного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
7. Качмазов Александр Александрович — к.м.н., заведующий онкологическим отделением НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Information about authors:

1. Apolikhin Oleg Ivanovich — Phd, MD, professor, director of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
2. Alekseev Boris Yakovlevich — Phd, MD, professor, vice director on science, N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
3. Sivkov Andrey Vladimirovich — PhD, first vice director, N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
4. Keshishev Nikolay Georgievich — PhD, head of innovation division, N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
5. Trudov Aleksey Aleksandrovich — junior researcher of innovation division of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
6. Rabinovich Eduard Zinovyevich — PhD, senior researcher of innovation division of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
7. Kachmazov Aleksandr Aleksandrovich — PhD, head of oncological department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Аполихин О.И., Алексеев Б.Я., Сивков А.В., Кешишев Н.Г., Трудов А.А., Рабинович Э.З., Качмазов А.А. Диагностика нарушений костного метаболизма при онкологических заболеваниях. Исследования и практика в медицине. 2015; 2(4): 88-97. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-88-97

Apolikhin O.I., Alekseev B.Y., Sivkov A.V., Keshishev N.G., Trudov A.A., Rabinovich E.Z., Kachmazov A.A. Diagnostics of bone metabolism disorders in oncological diseases. *Issled. prakt. Med.* 2015; 2(4): 88-97. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-88-97

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



Ключевые слова:

лазерная терапия,
фотодинамическая терапия,
фотосенсибилизатор,
опухоли, онкология

Keywords:

laser therapy,
photodynamic therapy,
photosensitizer,
tumor, cancer.

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-98-105



Для корреспонденции:

Кузнецов Владимир Викторович –
к.ф.-м.н., доцент, начальник отдела практики
студентов и выпуска специалистов
ИАТЭ НИЯУ МИФИ
Адрес: 249040, Россия,
Калужская область,
Обнинск, Студгородок, 1
E-mail: kuznetsov48@list.ru
Статья поступила 12.06.2015,
принята к печати 20.11.2015

For correspondence:

Kuznetsov Vladimir Victorovich,
PhD, Docent, Head of the practice of students
and graduates INPE MEPhI
Address: Campus1, Kaluga region,
Obninsk, 249040, Russia
E-mail: kuznetsov48@list.ru
The article was received 12.06.2015,
accepted for publication 20.11.2015

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ОНКОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кузнецов В.В.

ИАТЭ НИЯУ МИФИ (Обнинск, Россия)
249040, Россия, Калужская область, Обнинск, Студгородок, 1

Резюме

В данной работе была поставлена задача продемонстрировать успехи российских ученых, которые являются пионерами в применении клинической фотодинамической терапии (ФДТ) в Европе.

В обзоре рассмотрены современные представления о механизмах действия ФДТ на опухоль и организм, технические аспекты применения лазерного излучения различной интенсивности, особенности его действия на биологические ткани. Представлены результаты исследований по использованию ФДТ с различными фотосенсибилизаторами в комплексе лечебных мероприятий у больных онкологическими заболеваниями. Приведены данные об эффективности и безопасности ФДТ. Учитывая эффективность ФДТ и простоту применения, отсутствие побочных реакций, данную медицинскую технологию можно отнести к числу наиболее перспективных направлений в онкологии. Накопленный большой опыт применения ФДТ в онкологии свидетельствует о высокой эффективности применения этого метода при лечении различных опухолей. Однако вопреки положительным результатам, полученным в клинической практике, ФДТ в онкологии применяется недостаточно широко.

Предлагается внедрить полученные знания в образовательный процесс в университетах. В настоящее время между МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России и ИАТЭ НИЯУ МИФИ ведутся совместные работы по дальнейшей разработке учебно-методического комплекса программы «медицинская физика». Такая совместная работа сотрудников образовательных и медицинских учреждений будет способствовать дальнейшему совершенствованию образовательного процесса по медицинской физике в образовательных учреждениях высшего и дополнительного профессионального образования.

THE USE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE DOMESTIC ONCOLOGY. (REVIEW OF THE LITERATURE)

Kuznetsov V.V.

INPE MEPhI (Obninsk, Russia)
Campus1, Kaluga region, Obninsk, 249040, Russia

Abstract

In this paper, it has been tasked to demonstrate progress is Russian scientists who are pioneers in the application of clinical photodynamic therapy (PDT) in Europe. In this review current understanding of the mechanisms of action PDT on the tumor and the body, the technical aspects of the application of the laser radiation of varying intensity, particularly its effect on biological tissues. The results of studies on the use of PDT with different photosensitizers in the complex therapeutic measures in patients with cancer. The data on the efficacy and safety of PDT. Given the effectiveness of PDT and ease of use, no adverse reactions, this medical technology can be attributed to one of the most promising trends in oncology.

Accumulated a large experience of PDT in oncology testifies to high efficiency of this method in the treatment of various tumors. However, despite the positive

results obtained in clinical practice, PDT in oncology is not widely used.

It is proposed to implement this knowledge into the educational process at universities. Researchers of the A. Tsyb MRRC and Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering

(MEPhI) are working under development of educational complex program «Medical physics». This cooperation is expected to improve professional training and education in health physics.

В начале двадцатого столетия было обнаружено, что раковая клетка обладает одним чрезвычайно интересным свойством — она может селективно накапливать и некоторое время удерживать окрашенные вещества, как находящиеся в организме (эндогенные порфирины), так и вводимые в него извне (экзогенные порфирины). Возникла идея воздействовать на этот участок светом с длиной волны, возбуждающей лишь данные соединения. При этом общая энергия света должна быть невысокой, чтобы не происходило поражения находящихся рядом здоровых клеток. Эта идея была реализована при клинических исследованиях в 1978 г. профессором Т. Догерти (США). Он сообщил об успешной фотодинамической терапии (ФДТ) первых 25 пациентов со злокачественными новообразованиями разного гистогенеза и локализации [1].

К настоящему времени зарубежом в различных медицинских Центрах по всему миру получены данные об эффективности ФДТ при лечении злокачественных опухолей поджелудочной железы, шейки матки, полости рта, простаты, бронхов, кожи и других локализаций [2–8].

Но в данной работе была поставлена задача продемонстрировать успехи именно российских ученых, показав наличие большого массива отечественных публикаций по использованию ФДТ в онкологии при лечении опухолей различных органов. Популяризация успехов отечественных исследований важна и в связи с тем, что читателю важно было бы знать и помнить, что российские ученые являются пионерами в применении клинической ФДТ в Европе, о чем, кстати, неоднократно отмечал в статьях и докладах проф. Е. Ф. Странадко, опубликовавший в 2015 г. как «историк отечественной ФДТ» основные этапы развития и становления метода ФДТ в России [9].

С 1992 года в России начались разработки по применению ФДТ при лечении широкого спектра заболеваний [10]. На сегодняшний день сформулированы основные тенденции развития ФДТ в различных областях медицины. Исследователи предлагают и демонстрируют новые технические решения, экспериментальный и клинический материал, свидетельствующий об эффективности и безопасности применения ФДТ при лечении опухолей различных локализаций [11].

В настоящее время ФДТ все шире применяется при лечении предопухолевых заболеваний, поверхностно расположенных злокачественных новообразований, множественных опухолей, первичных и метастатических поражениях у инкурабельных больных, у пациентов с тяжелыми сопутствующими патологиями.

Эффективность данного метода лечения обусловлена широким спектром механизмов действия. Установлено, что включение того или иного механизма в реализацию эффекта ФДТ определяется локализацией

фотоактивного препарата — фотосенсибилизатора (ФС) в патологической ткани (сосуд, патологическая клетка, окружающая ткань), уровнем его накопления в той или иной структуре, а также фотохимической активностью ФС, то есть способностью генерировать свободно-радикальные процессы в условиях данного микроокружения. ФДТ отличается малая инвазивность, высокая избирательность поражения новообразования, низкая темновая токсичность вводимых ФС, отсутствие риска тяжелых местных и системных осложнений, возможность проведения ранней диагностики и органосохраняющей терапии, а также одновременное совмещение диагностики и терапии [12, 13].

Объектами ряда исследований стали определение клеточных, тканевых мишеней и механизмы действия ФДТ [14–17]. Установлено, что тканевыми и клеточными мишенями ФС являются стенка сосудов, плазматическая мембрана патологических клеток, а также внутриклеточные структуры и механизмы, ответственные за пролиферацию и процессы биосинтеза [18, 19].

Изучено влияние ФДТ при использовании разных режимов световой энергии [20]. Разрабатываются методы интерстициального облучения новообразований [21].

Данные экспериментальных исследований послужили обоснованием для проведения клинических работ [22–28].

Исследователи чаще используют внутривенный путь введения ФС в организм [29]. В то же время показана высокая результативность ФДТ с использованием локального введения ФС [30–37].

Показана высокая эффективность ФДТ злокачественных опухолей кожи, которая зависит от стадии опухолевого процесса, химической структуры и дозы ФС, параметров облучения [38–41].

Волгин и соавторы сообщили результаты ФДТ 96 пациентов с первичным и рецидивным базальноклеточным раком кожи ЛОР-органов. ФДТ проводили с использованием ФС отечественного производства фотодитазин в дозе 0,6–1,4 мг/кг. Параметры облучения подбирали с учетом формы и распространенности опухолевого процесса: плотность мощности лазерного излучения — 0,1–1,3 Вт/см², плотность энергии — 100–400 Дж/см². Исследования показали высокую эффективность лечения первичного и рецидивного базально-клеточного рака кожи носа, ушной раковины, наружного слухового прохода. Полная регрессия отмечена в 87,5–94,7% случаев. Высокая эффективность и хорошие косметические результаты позволили авторам сделать вывод о перспективности применения ФДТ в лечении базально-клеточного рака кожи ЛОР-органов. По косметическим результатам ФДТ значительно превосходит другие виды лечения [42].

Отмечена высокая результативность ФДТ при лечении базально-клеточной карциномы и ее рецидивов

саркомы Капоши, и в лечении неонкологических заболеваний кожи [43–50].

Евстифеев и соавторы сообщили о результатах диагностики и лечения 32 больных раком нижней губы методом ФДТ с использованием ФС фотосенс. У 15 пациентов диагностировали I стадию заболевания, у 12 — II стадию и у 5 — III стадию. ФС фотосенс вводили в дозе 0,5 мг/кг массы тела 20 пациентам и в дозе 0,8 мг/кг — 12 пациентам в виде однократной внутривенной инфузии. В процессе лечения проводили флюоресцентную диагностику (ФД). Плотность мощности терапевтического лазерного излучения составляла 150–300 мВт/см², световая доза одного сеанса — 200–300 Дж/см². Первый сеанс ФДТ проводили через 24 часа после введения ФС, интервал между последующими процедурами составлял 24 часа. Число процедур варьировало от 3 до 5. У 10 пациентов был отмечен болевой синдром, который купировали с помощью ненаркотических анальгетиков. Признаки темновой фототоксичности наблюдались у 9 больных. У 22 (68,7%) пациентов через 2 месяца после проведения ФДТ отметили полную регрессию опухолевого очага, у 8 (25%) больных эффект от лечения оценили как частичный, у 2 (6,3%) больных зафиксировали стабилизацию опухолевого процесса [51].

В многочисленных работах показана высокая эффективность ФДТ при лечении опухолей гинекологических органов. Оптимистичные результаты достигнуты при лечении рака вульвы [52–54].

Гребёнкина и соавторы описали опыт лечения предрака и раннего рака шейки матки методом ФДТ у 12 пациенток с диагнозом CIN II–III и cancer in situ. ФС хлоринового ряда фотолон вводили внутривенно в дозе 0,75–1,15 мг/кг массы тела пациентки. Через 1,5–2 часа выполняли сеанс облучения с использованием полипозиционной методики лазерного воздействия: плотность мощности лазерного излучения одной позиции составила 400–500 мВт/см², плотность энергии — 150 Дж/см². Через 1 месяц после лечения пациенткам проводили конизацию шейки матки с выскабливанием цервикального канала и оценивали результат ФДТ. По результатам морфологического исследования послеоперационного материала у 4 пациенток отмечена полная регрессия, у 7 пациенток — мелкие очаги CIN I, у 1 пациентки — очаги CIN II. У 8 из 10 ВПЧ-положительных пациенток после проведения лечения была отмечена полная эрадикация ВПЧ. При проведении процедуры облучения не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. Выраженный терапевтический эффект, высокая противовирусная активность и хорошая переносимость позволили авторам рассматривать ФДТ в качестве альтернативного органосохраняющего лечения раннего рака и предрака шейки матки [55].

Эндоскопическое оборудование позволило проводить ФДТ рака желудка [56]. Соколов и соавторы сообщили о клиническом случае применения многокурсовой ФДТ для лечения больной раком желудка стадии T1N0M0. Морфологически у больной диагностировали перстневидно-клеточный рак. Пациентке на протяжении 8 лет выполняли эндоскопическое органосохраняющее лечение: ФДТ с препаратом фотогем (17 курсов), электрокоагуляция опухоли (3 сеанса). В результате

проведенного лечения была достигнута лишь частичная регрессия опухоли желудка. Максимальный срок наблюдения без эндоскопических и морфологических признаков опухолевого роста составил 8 мес. При контрольном обследовании через 8 лет от начала эндоскопического лечения у больной данным КТ и УЗИ органов брюшной и грудной полостей, не было выявлено признаков регионарного и отдаленного метастазирования, несмотря на неполное удаление опухоли желудка, морфологическую форму опухоли [57].

Ряд авторов опубликовали о значительном прогрессе в лечении онкоурологических заболеваний с помощью ФДТ: предстательной железы и почки [58], полового члена [59], мочевого пузыря [58–63].

Результаты ФДТ в онкопульмонологии также многообещающие [64].

В своей работе В.В. Соколов, Е.В. Филоненко опубликовали результаты лечения раннего центрального рака легкого методом ФДТ. В исследование включили 37 больных (52 опухолевых очага). Из 52 очагов опухолевого поражения преинвазивный рак (carcinoma in situ) зарегистрировали в 6 случаях, плоскоклеточный рак с инвазией в пределах слизистого и подслизистого слоев стенки бронха — в 46 случаях. 51 опухолевый очаг — первичный, 1 — остаточный после лучевой терапии. У 17 из 37 больных ранее было проведено хирургическое или комбинированное лечение по поводу рака другой локализации. Для ФДТ использовали ФС фотогем, фотосенс и радахлорин. Эффект от проведенного лечения оценивали через 3 месяца на основании данных эндоскопического и морфологического исследований, КТ, УЗИ, эндоскопграфии. Полную регрессию получили в 88,5% наблюдений, частичную регрессию — в 11,5%. Эффективность ФДТ зависела от размера новообразования. При лечении опухолей размером в наибольшем диаметре до 1 см полная регрессия достигнута в 100% наблюдений, от 1,5 см до 2,0 см — в 28,6%, при размере опухолей больше 2 см полной регрессии достигнуть не удалось. Рецидив опухоли в срок от 1 года до 5 лет диагностировали у двух пациентов. Им успешно проведены повторные курсы ФДТ. Побочные явления включали в себя развитие воспалительных изменений слизистой оболочки в зоне ФДТ с развитием временного (сроком до 6–7 дней) локализованного фибринозного эндобронхита с обтурацией просвета сегментарного бронха фибриновыми пленками (7 пациентов), рубцовый стеноз сегментарного бронха (2 пациента). У всех больных зарегистрировали повышенную чувствительность к солнечному излучению, у двух пациентов — ожоги кожи открытых частей тела легкой степени. Метод показал высокую эффективность и может применяться при наличии преинвазивного центрального рака легкого, а также у больных с первично-множественным поражением бронхов и высоким риском осложнений хирургического вмешательства [65]. Следует отметить важную роль санационной бронхоскопии после проведения ФДТ по поводу рака бронхов [66].

Таким образом, представленные выше данные об использовании ФДТ в лечении различных опухолевых заболеваний подтверждают большую перспективность применения данной лазерной технологии.

Заключение

Применению ФДТ в России более 20 лет. За это время выполнен огромный объем экспериментальных и клинических исследований. Успешно прошли курс лечения тысячи пациентов. Отечественные ФС разрешены для лечения рака легких, желудка, пищевода, матки, мочевого пузыря и других органов.

Все больший интерес проявляет медицинское сообщество к развитию и совершенствованию ФДТ. Не должен отставать от прогресса в этой области медицины и научно-образовательный процесс. Необходимо обратить особое внимание на внедрение полученных знаний в образовательный процесс в университетах. В настоя-

щее время между МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск) и ИАТЭ НИЯУ МИФИ (г. Обнинск) ведутся совместные работы по дальнейшей разработке учебно-методического комплекса программы «медицинская физика». Несомненно, работа в этом направлении будет способствовать дальнейшему совершенствованию образовательного процесса по медицинской физике в образовательных учреждениях высшего и дополнительного профессионального образования. Врачи и медицинские физики должны получать подготовку по данному направлению уже в стенах ВУЗа.

Список литературы

1. Dougherty T.J., Kaufman J.E., Goldfarb A., Weishaupt K.R., Boyle D., Mittleman A. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumours. *Cancer Res.* 1978; 38: 2628–2635.
2. Huggett M.T., Jermyn M., Gillams A., Illing R., Mosse S., Novelli M., Kent E., Bown S.G., Hasan T., Pogue B.W., Pereira S.P. Phase I/II study of verteporfin photodynamic therapy in locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2014; 110 (7): 1698–1704.
3. Hillemanns P., Garcia F., Petry K.U., Dvorak V., Sadovsky O., Iversen O.E., Einstein M.H. A randomized study of hexamino-levalinate photodynamic therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia 1/2. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212 (4): 465.e1–465.e7.
4. Rigual N., Shafirstein G., Cooper M.T., Baumann H., Bellnier D.A., Sunar U., Tracy E.C., Rohrbach D.J., Wilding G., Tan W., Sullivan M., Merzianu M., Henderson B.W. Photodynamic therapy with 3- (1-hexyloxyethyl) pyropheophorbide a for cancer of the oral cavity. *Clin Cancer Res.* 2013; 19 (23): 6605–6613.
5. Ikeda H., Tobita T., Ohba S., Uehara M., Asahina I. Treatment outcome of Photofrin-based photodynamic therapy for T1 and T2 oral squamous cell carcinoma and dysplasia. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2013; 10 (3): 229–235.
6. Eymerit-Morin C., Zidane M., Lebdaï S., Triau S., Azzouzi A.R., Rousselet M.C. Histopathology of prostate tissue after vascular-targeted photodynamic therapy for localized prostate cancer. *Virchows Arch.* 2013; 463 (4): 547–552.
7. Cai X.J., Li W.M., Zhang L.Y., Wang X.W., Luo R.C., Li L.B. Photodynamic therapy for intractable bronchial lung cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2013; 10 (4): 672–676.
8. Ramirez D.P., Kurachi C., Inada N.M., Moriyama L.T., Sallio A.G., Vollet Filho J.D., Pires L., Buzzá H.H., de Andrade C.T., Greco C., Bagnato V.S. Experience and BCC subtypes as determinants of MAL-PDT response: preliminary results of a national Brazilian project. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2014; 11 (1): 22–26.
9. Странадко Е. Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.* 2015; 1: 3–10.
10. Каплан М. А., Романко Ю. С. Лазерная фотодинамическая терапия (обзор, состояние проблемы и перспективы). *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2004; 1: 43–48.
11. Филоненко Е. В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия — обоснование применения и возможности в онкологии. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.* 2014; 1: 3–7.
12. Романко Ю. С., Каплан М. А., Попучиев В. В. Механизмы действия фотодинамической терапии с фотодитазинном на саркому М-1. *Лазерная медицина.* 2004; 8 (3): 232.
13. Цыб А. Ф., Каплан М. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В. *Фотодинамическая терапия.* М.: МИА, 2009.
14. Каплан М. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В., Южаков В. В., Бандурко Л. Н., Михина Л. Н., Фомина Н. К., Малыгина А. И., Ингель И. Э. Влияние плотности световой энергии на противоопухолевую эффективность фотодинамической терапии с фотодитазинном. *Лазерная медицина.* 2005; 9 (2): 46–54.
15. Каплан М. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В., Южаков В. В., Бандурко Л. Н., Фомина Н. К., Михина Л. Н., Малыгина А. И., Ингель И. Э. Действие фотодинамической терапии на рост и функциональную морфологию саркомы М-1. *Лазерная медицина.* 2005; 9 (4): 41–47.
16. Romanko Yu.S., Tsyb A.F., Kaplan M.A., Popuchiev V.V. Effect of photodynamic therapy with photodithazine on morphofunctional parameters of M-1 sarcoma. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2004; 138 (6): 584–589.
17. Romanko Yu.S., Tsyb A.F., Kaplan M.A., Popuchiev V.V. Relationship between antitumor efficiency of photodynamic therapy with photodithazine and photoenergy density. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2005; 139 (4): 460–464.
18. Каплан М. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В., Южаков В. В., Бандурко Л. Н. Морфофункциональные особенности саркомы М-1 при фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора фотодитазин. *Российский биотерапевтический журнал.* 2004; 3 (2): 52.
19. Романко Ю. С. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.19/Мед. рад. науч. центр. Обнинск. 2005.
20. Романко Ю. С., Цыб А. Ф., Каплан М. А., Попучиев В. В. Зависимость противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии от плотности световой энергии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2005; 139 (4): 456–461.
21. Каплан М. А., Капинус В. Н., Попучиев В. В., Романко Ю. С., Ярославцева-Исаева Е. В., Спиченкова И. С., Шубина А. М., Боргуль О. В., Горанская Е. В. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы. *Радиация и риск.* 2013; 22 (3): 115–123.
22. Каплан М. А., Никитина Р. Г., Романко Ю. С., Бозаджиев Л. Л., Малыгина А. И., Дрожжина В. В. Фотодинамическая терапия саркомы М-1 у экспериментальных животных. *Лазерная медицина.* 1998; 2 (2–3): 38–42.
23. Каплан М. А., Никитина Р. Г., Малыгина А. И., Романко Ю. С., Бозаджиев Л. Л., Дрожжина В. В., Архипова Л. М., Деев В. В., Смахтин Л. А. Возможности применения бенгал роз для фотодинамической терапии опухолей. *Вопросы онкологии.* 1999; 45 (5): 557–559.
24. Каплан М. А., Пономарев Г. В., Баум Р. Ф., Романко Ю. С., Мардынская В. П., Малыгина А. И. Изучение специфической фотодинамической активности фотодитазина при фотоди-

- намической терапии саркомы М-1 у крыс. Российский биотерапевтический журнал. 2003; 2 (4): 23–30.
25. Каплан М. А., Романко Ю. С., Мардынская В. П., Малыгина А. И., Бурмистрова Н. В., Ярославцева-Исаева Е. В., Спиченкова И. В. Разработка метода фотодинамической терапии с фотодитазиним у экспериментальных животных с саркомой М-1. Российский биотерапевтический журнал. 2004; 3 (2): 52.
 26. Молочков В. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В., Сухова Т. В., Таранец Т. А., Каплан М. А. Влияние фотодинамической терапии с фотодитазиним на морфофункциональные характеристики саркомы М-1. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005; 5: 58–63.
 27. Романко Ю. С., Цыб А. Ф., Каплан М. А., Попучиев В. В. Влияние фотодинамической терапии с Фотодитазиним на морфофункциональные характеристики саркомы М-1. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004; 138 (12): 658–664.
 28. Романко Ю. С., Попучиев В. В., Молочков В. А., Сухова Т. В., Таранец Т. А., Южаков В. В., Сафина Л. Ш. Зависимость противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии саркомы М-1 с использованием фотодитазина (хлорин Е6) от плотности световой энергии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2007; 6: 55–59.
 29. Цыб А. Ф., Каплан М. А., Молочков В. А., Миронов А. Ф., Романко Ю. С., Капинус В. Н., Третьякова Е. И., Сухова Т. Е. О применении фотодинамической терапии в лечении солитарных и множественных базалиом. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2000; 4: 4–12.
 30. Ярославцева-Исаева Е. В., Каплан М. А., Романко Ю. С., Сокол Н. И. Разработка методики фотодинамической терапии экспериментальной опухоли (саркома М-1) при локальном введении фотосенсибилизатора. Российский биотерапевтический журнал. 2003; 2 (4): 19–22.
 31. Таранец Т. А., Сухова Т. Е., Романко Ю. С. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с локальным и внутривенным использованием фотосенсибилизатора хлоринного ряда «Фотолон». Альманах клинической медицины. 2007; 15: 283–288.
 32. Сухова Т. Е., Молочков В. А., Романко Ю. С., Матвеева О. В., Решетников А. В. Лечение базальноклеточного рака кожи на современном этапе. Альманах клинической медицины. 2008; 18: 14–21.
 33. Сухова Т. Е., Романко Ю. С., Ярославцева-Исаева Е. В., Корнев С. В., Прокофьев А. А. Внутритканевой вариант введения фотосенсибилизатора при фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи (сообщение 1). Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010; 2: 4–10.
 34. Сухова Т. Е., Романко Ю. С., Молочков В. А., Третьякова Е. И. К топической фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи. //Сборник научных работ Научно-практической конференции дерматовенерологов Центрального федерального округа РФ «Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии». Москва, 2011.
 35. Молочков А. В., Сухова Т. Е., Третьякова Е. И., Аكوпова К. В., Королева Л. П., Прокофьев А. А., Румянцев С. А., Алиева П. М., Романко Ю. С., Молочков В. А. Сравнительные результаты эффективности лазериндуцированной термотерапии и фотодинамической терапии поверхностной и микронодулярной базалиом. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012; 4: 30–36.
 36. Молочков А. В., Романко Ю. С., Казанцева К. В., Сухова Т. Е., Попучиев В. В., Третьякова Е. И., Матвеева О. В., Кунцевич Ж. С., Молочков Ю. В., Прокофьев А. А., Дибирова С. Д. Лазериндуцированная термотерапия и фотодинамическая терапия в дерматологии: возможности и перспективы. Альманах клинической медицины. 2014; 34: 30–35.
 37. Молочков А. В., Каприн А. Д., Галкин В. Н., Молочков В. А., Каплан М. А., Сухова Т. Е., Иванов С. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В., Эпатов Т. В. Лечение базально-клеточной карциномы с использованием фотодинамической терапии и локальным применением фотосенсибилизатора фотолон. Радиация и риск. 2015; 24 (1): 108–117.
 38. Капинус В. К., Романко Ю. С., Каплан М. А., Пономарев Г. В., Сокол Н. И. Эффективность флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотодитазин у больных раком кожи. Российский биотерапевтический журнал. 2005; 4 (3): 69–75.
 39. Каплан М. А., Капинус В. Н., Романко Ю. С., Ярославцева-Исаева Е. В. Фотодитазин — эффективный фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии. Российский биотерапевтический журнал. 2004; 3 (2): 50.
 40. Цыб А. Ф., Каплан М. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В. Клинические аспекты фотодинамической терапии. Калуга: Издательство научной литературы Н. Ф. Бочкаревой, 2009.
 41. Романко Ю. С., Корнев С. В., Попучиев В. В., Вайсбейн И. З., Сухова Т. Е. Основы фотодинамической терапии. Калининград: Страж Балтики, 2010.
 42. Волгин В. Н., Странадко Е. Ф., Тришкина О. В., Кабанова М. А., Кагоянц Р. В. Сравнительная характеристика различных видов лечения базально-клеточного рака кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013; 5: 4–10.
 43. Романко Ю. С., Каплан М. А., Попучиев В. В., Молочков В. А., Сухова Т. Е., Третьякова Б. И. и др. Базально-клеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фотодинамической терапии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2004; 6: 6–10.
 44. Молочков В. А., Снарская Е. С., Поляков П. Ю., Афонин А. В., Сухова Т. Е., Романко Ю. С., Хлебникова А. Н., Таранец Т. А., Королева Л. П., Кладова А. Ю., Челюсканова М. В., Козлова Е. С. К проблеме лечения базалиом кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005; 6: 4–9.
 45. Сухова Т. Е., Романко Ю. С., Матвеева О. В. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с локальным применением радахлорина. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2008; 4: 41–44.
 46. Кацалап С. Н., Романко Ю. С. Выбор варианта фотодинамической терапии рецидивной базалиомы. Вестник эстетической медицины. 2012; 11 (1): 44–48.
 47. Каплан М. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В. Атлас фотодинамической терапии. М.: Литтера, 2015.
 48. Казанцева К. В., Молочков А. В., Молочков В. А., Сухова Т. Е., Прокофьев А. А., Каприн А. Д., Галкин В. Н., Иванов С. А., Каплан М. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В. Саркома Капоши: патогенез, клиника, диагностика и современные принципы лечения. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015; 1: 4–12.
 49. Сухова Т. Е., Молочков В. А., Романко Ю. С., Чангян К. А., Третьякова Е. И. Фотодинамическая терапия актинического кератоза с аппликационным применением «Фотодитазина». Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010; 5: 4–8.
 50. Молочков В. А., Молочков А. В., Сухова Т. Е., Хлебникова А. Н., Кунцевич Ж. С., Романко Ю. С. и др. Местная фотодинамическая терапия кератоакантомы. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012; 4: 21–24.
 51. Евстифеев С. В., Кулаев М. Т., Рыбкина О. А. Фотодинамическая терапия больных раком нижней губы. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2014; 3: 20–22.
 52. Корнев С. В., Вайсбейн И. З., Попучиев В. В., Романко Ю. С. Применение флюоресцентной диагностики в определении тактики лечения рака вульвы. //Сборник научных работ Международной научно-практической конференции «Современные технологии акушерства и гинекологии в решении проблем демографической безопасности». Калининград, 2014.
 53. Корнев С. В., Романко Ю. С. Возможности фотодинамической терапии при раке вульвы. //Сборник научных работ Международной научно-практической конференции «Со-

- временные технологии акушерства и гинекологии в решении проблем демографической безопасности». Калининград, 2014.
54. Филоненко Е. В., Чулкова О. В., Новикова Е. Г., Хороненко В. Э., Урлова А. Н., Серова Л. Г. Фотодинамическая терапия рака вульвы. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2014; 1: 49–50.
 55. Гребёнкина Е. В., Гамаюнов С. В., Кузнецов С. С., Оноприенко О. В., Илларионова Н. А., Шахова Н. М. Фотодинамическая терапия заболеваний шейки матки. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2014; 2: 12–14.
 56. Филоненко Е. В., Соколов В. В., Карпова Е. С. Эффективность фотодинамической терапии при лечении больных ранним раком желудка. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2013; 2: 3–6.
 57. Соколов В. В., Филоненко Е. В., Карпова Е. С. Длительное паллиативное лечение больной перстневидно-клеточным раком желудка с использованием эндоскопической фотодинамической терапии. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2014; 3: 34–36.
 58. Чернышев И. В., Алтуни Д. В., Самсонов Ю. В., Каллаев К. К. Новые возможности фотодинамической диагностики и лечения рака предстательной железы и почки. Экспериментальная и клиническая урология. 2011; 2–3: 92–94.
 59. Филоненко Е. В., Каприн А. Д., Алексеев Б. Я., Урлова А. Н. Клиническое наблюдение успешной фотодинамической терапии больного с эритроплазией Кейра. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2014; 2: 28–30.
 60. Чернышев И. В., Алтуни Д. В., Самсонов Ю. В., Кудрявцев Ю. В. Методы флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии в онкоурологии. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2008; 34: 57–58.
 61. Чернышев И. В., Алтуни Д. В., Самсонов Ю. В., Осипов О. В. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении поверхностного рака мочевого пузыря. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2008; 34: 60–61.
 62. Сальникова С. В., Иванченко Л. П. Комбинированная терапия неинвазивного рака мочевого пузыря с применением ФДТ. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2012; 1: 22–23.
 63. Филоненко Е. В., Каприн А. Д., Алексеев Б. Я., Аполихин О. И., Ворожцов Г. Н., Словоходов Е. К., Иванова-Радкевич В. И., Мачинская Е. А. Интраоперационная фотодинамическая терапия рака мочевого пузыря с препаратом аласенс (результаты многоцветового клинического исследования). Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2014; 4: 23–25.
 64. Соколов В. В., Телегина Л. В., Гладышев А. А., Пикин О. В., Трахтенберг А. Х., Чиссов В. И. и др. Эндоскопическая внутрибронхиальная хирургия и фотодинамическая терапия при раннем центральном раке легкого. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2012; 1: 23–24.
 65. Соколов В. В., Филоненко Е. В. Фотодинамическая терапия больных ранним центральным раком легкого. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2013; 4: 3–6.
 66. Галкин В. Н., Каплан М. А., Рагулин Ю. А., Романко Ю. С., Петерс В. В., Эпатова Т. В. Санационная бронхоскопия после фотодинамической терапии в комбинированном лечении рака легкого. // Сборник научных работ VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы эндоскопии. Современные возможности эндоскопии в диагностике и лечении взрослых и детей». Санкт-Петербург, 2015.

References

1. Dougherty T. J., Kaufman J. E., Goldfarb A., Weishaupt K. R., Boyle D., Mittleman A. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumours. *Cancer Res.* 1978; 38: 2628–2635.
2. Huggett M. T., Jermyn M., Gillams A., Illing R., Mosse S., Novelli M., Kent E., Bown S. G., Hasan T., Pogue B. W., Pereira S. P. Phase I/II study of verteporfin photodynamic therapy in locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2014; 110 (7): 1698–1704.
3. Hillemanns P., Garcia F., Petry K. U., Dvorak V., Sadovsky O., Iversen O. E., Einstein M. H. A randomized study of hexamino-levulinate photodynamic therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia 1/2. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212 (4): 465.e1–465.e7.
4. Rigual N., Shafirstein G., Cooper M. T., Baumann H., Bellnier D. A., Sunar U., Tracy E. C., Rohrbach D. J., Wilding G., Tan W., Sullivan M., Merzianu M., Henderson B. W. Photodynamic therapy with 3-(1'-hexyloxyethyl) pyropheophorbide a for cancer of the oral cavity. *Clin Cancer Res.* 2013; 19 (23): 6605–6613.
5. Ikeda H., Tobita T., Ohba S., Uehara M., Asahina I. Treatment outcome of Photofrin-based photodynamic therapy for T1 and T2 oral squamous cell carcinoma and dysplasia. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2013; 10 (3): 229–235.
6. Eymerit-Morin C., Zidane M., Lebdaï S., Triau S., Azzouzi A. R., Rousselet M. C. Histopathology of prostate tissue after vascular-targeted photodynamic therapy for localized prostate cancer. *Virchows Arch.* 2013; 463 (4): 547–552.
7. Cai X. J., Li W. M., Zhang L. Y., Wang X. W., Luo R. C., Li L. B. Photodynamic therapy for intractable bronchial lung cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2013; 10 (4): 672–676.
8. Ramirez D. P., Kurachi C., Inada N. M., Moriyama L. T., Salvio A. G., Vollet Filho J. D., Pires L., Buzzá H. H., de Andrade C. T., Greco C., Bagnato V. S. Experience and BCC subtypes as determinants of MAL-PDT response: preliminary results of a national Brazilian project. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2014; 11 (1): 22–26.
9. Stranadko E. F. Main stages of development of photodynamic therapy in Russia. *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika.* 2015; 1: 3–10. (Russian).
10. Kaplan M. A., Romanko Yu. S. Laser photodynamic therapy. *Fizioterapiya, Bal'neologiya i Reabilitatsiya.* 2004; 1: 43–48. (Russian).
11. Filonenko E. V. Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy: justification of applications and opportunities in oncology. *Photodynamic therapy and photodiagnostics.* 2014; 1: 3–7. (Russian).
12. Romanko Yu. S., Kaplan M. A., Popuchiev V. V. Mechanisms of action of photodynamic therapy with Photoditazin at sarcoma M-I. *Lazernaya medicina.* 2004; 8 (3): 232. (Russian).
13. Tsyb A. F., Kaplan M. A., Romanko Yu. S., Popuchiev V. V. *Fotodinamicheskaya terapiya.* Moscow: «MIA» Publ., 2009. (Russian).
14. Kaplan M. A., Romanko Y. S., Popuchiev V. V., Yuzhakov V. V., Bandurko L. N., Mikhina L. N., Fomina N. K., Malygina A. I., Ingel I. Influence of light energy density at antineoplastic efficiency of photodynamic therapy with photoditazin. *Lazernaya medicina.* 2005; 9 (2): 46–54. (Russian).
15. Kaplan M. A., Romanko Y. S., Popuchiev V. V., Yuzhakov V. V., Bandurko L. N., Fomina N. K., Mikhina L. N., Malygina A. I., Ingel I. E. Action of photodynamic therapy with photoditazin on growth and functional morphology of sarcoma M-I. *Lazernaya medicina.* 2005; 9 (4): 41–47. (Russian).
16. Romanko Yu. S., Tsyb A. F., Kaplan M. A., Popuchiev V. V. Effect of photodynamic therapy with photoditazine on morphofunctional parameters of M-1 sarcoma. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2004; 138 (6): 584–589.
17. Romanko Yu. S., Tsyb A. F., Kaplan M. A., Popuchiev V. V. Relationship between antitumor efficiency of photodynamic therapy with photoditazine and photoenergy density. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2005; 139 (4): 460–464.
18. Kaplan M. A., Romanko Yu. S., Popuchiev V. V., Yuzhakov V. V.,

- Bandurko L. N. Morfofunktsional'nye osobennosti sarkomy M-1 pri fotodinamicheskoi terapii s ispol'zovaniem fotosensibilizatora fotoditazin. Rossiiskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2004; 3 (2): 52. (Russian).
19. Romanko Yu. S., Tsyb A. F., Kaplan M. A., Popuchiev V. V. Relationship between antitumor efficiency of photodynamic therapy with photoditazine and photoenergy density. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2005; 139 (4): 456–461. (Russian).
 21. Kaplan M. A., Kapinus V. N., Popuchiev V. V., Romanko Yu. S., Yaroslavl'tseva-Isaeva E. V., Spichenkova I. S., Shubina A. M., Borogul O. V., Goranskaya E. V. Photodynamic therapy: results and prospects. Radiation and Risk. 2013; 22 (3): 115–123. (Russian).
 22. Kaplan M. A., Nikitina R. G., Romanko Yu. S., Bozadzhiev L. L., Malygina A. I., Drozhzhina V. V. Fotodinamicheskaya terapiya sarkomy M-1 u eksperimental'nykh zhivotnykh. Lazernaya medicina 1998; 2 (2–3): 38–42. (Russian).
 23. Kaplan M. A., Nikitina R. G., Malygina A. I., Romanko Yu. S., Bozadzhiev L. L., Drozhzhina V. V., Arkhipova L. M., Deev V. V., Smakhtin L. A. The potential of rose bengal treatment for photodynamic therapy of tumors. Voprosy onkologii. 1999; 45 (5): 557–559. (Russian).
 24. Kaplan M. A., Ponomarev G. V., Baum R. F., Romanko Yu. S., Mardynskaya V. P., Malygina A. I. Izuchenie spetsificheskoi fotodinamicheskoi aktivnosti fotoditazina pri fotodinamicheskoi terapii sarkomy M-1 u kryss. Rossiiskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2003; 2 (4): 23–30. (Russian).
 25. Kaplan M. A., Romanko Yu. S., Mardynskaya V. P., Malygina A. I., Burmistrova N. V., Yaroslavl'tseva-Isaeva E. V., Spichenkova I. V. Razrabotka metoda fotodinamicheskoi terapii s fotoditazinom u eksperimental'nykh zhivotnykh s sarkomoi M-1. Rossiiskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2004; 3 (2): 52. (Russian).
 26. Molochkov V. A., Romanko Yu. S., Popuchiev V. V., Sukhova T. Ye., Taranets T. A., Kaplan M. A. Impact of photodynamic therapy using Photoditazin on the morphofunctional characteristics of sarcoma M-1. Rossiiskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei. 2005; 5: 58–63. (Russian).
 27. Romanko Yu. S., Tsyb A. F., Kaplan M. A., Popuchiev V. V. Vliyanie fotodinamicheskoi terapii s Fotoditazinom na morfofunktsional'nye kharakteristiki sarkomy M-1. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2004; 138 (12): 658–664. (Russian).
 28. Romanko Yu. S., Popuchiev V. V., Molochkov V. A., Sukhova T. Ye., Taranets T. A., Yuzhakov V. V., Safinova L. Sh. Relationship of the antitumor efficiency of photodynamic therapy for sarcoma M-1 with Photoditazin (chlorine E6) to the density of light energy. Rossiiskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei. 2007; 6: 55–59. (Russian).
 29. Tsyb A. F., Kaplan M. A., Molochkov V. A., Mironov A. F., Romanko Yu. S., Kapinus V. N., Tretyakova Ye. I., Sukhova T. Ye. Use of photodynamic therapy in the treatment of solitary and multiple basal-cell carcinomas. Rossiiskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei. 2000; 4: 4–12. (Russian).
 30. Yaroslavl'tseva-Isaeva E. V., Kaplan M. A., Romanko Yu. S., Sokol N. I. Razrabotka metodiki fotodinamicheskoi terapii eksperimental'noi opukholi (sarkoma M-1) pri lokal'nom vvedenii fotosensibilizatora. Rossiiskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2003; 2 (4): 19–22. (Russian).
 31. Taranets T. A., Sukhova T. E., Romanko Yu. S. Fotodinamicheskaya terapiya bazal'no-kletochnogo raka kozhi s lokal'nym i vnutrivennyim ispol'zovaniem fotosensibilizatora khlorinovogo ryada «Fotolon». Medical Almanac. 2007; 15: 283–288. (Russian).
 32. Sukhova T. E., Molochkov V. A., Romanko Yu. S., Matveyeva O. V., Reshetnikov A. V. The present day therapy of cutaneous basal cell carcinoma. Medical Almanac. 2008; 18: 14–21. (Russian).
 33. Sukhova T. E., Romanko Yu. S., Yaroslavl'tseva-Isaeva E. V., Korenev S. V., Prokof'ev A. A. Vnutritkanevoi variant vvedeniya fotosensibilizatora pri fotodinamicheskoi terapii bazal'no-kletochnogo raka kozhi (soobshchenie 1). Rossiiskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei. 2010; 2: 4–10. (Russian).
 34. Sukhova T. E., Romanko Yu. S., Molochkov V. A., Tretyakova E. I. K topicheskoi fotodinamicheskoi terapii bazal'no-kletochnogo raka kozhi. // Sbornik nauchnykh rabot Nauchno-prakticheskoi konferentsii dermatovenerologov Tsentral'nogo federal'nogo okruga RF «Aktual'nye voprosy dermatovenerologii i dermatoonkologii». Moscow, 2011, pp. 60–65. (Russian).
 35. Molochkov A. V., Sukhova T. E., Tretyakova E. I., Akopova K. V., Koroleva L. P., Prokofyev A. A., Rummyantsev S. A., Alieva P. M., Romanko Yu. S., Molochkov V. A. Comparative evaluation of the efficiency of laser-induced and photodynamic therapy for surface and micronodular basaloma. Rossiiskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei. 2012; 4: 30–36. (Russian).
 36. Molochkov A. V., Romanko Y. S., Kazantseva K. V., Sukhova T. E., Popuchiev V. V., Tretyakova E. I., Matveyeva O. V., Kuntsevich Z. S., Molochkova Y. V., Prokofev A. A., Dibirova S. D. Laser-induced thermotherapy and photodynamic therapy in dermatology: opportunities and future horizons. Medical Almanac. 2014; 34: 30–35. (Russian).
 37. Molochkov A. V., Kaprin A. D., Galkin V. N., Molochkov V. A., Kaplan M. A., Sukhova T. E., Ivanov S. A., Romanko Yu. S., Popuchiev V. V., Epatova T. V. Application of photodynamic therapy for basal cell carcinoma using a local photosensitizer Photolon. Radiation and Risk. 2015; 24 (1): 108–117. (Russian).
 38. Kapinus V. K., Romanko Yu. S., Kaplan M. A., Ponomarev G. V., Sokol N. I. Effektivnost' flyuorestsentnoi diagnostiki i fotodinamicheskoi terapii s fotosensibilizatorom fotoditazin u bol'nykh rakom kozhi. Rossiiskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2005; 4 (3): 69–75. (Russian).
 39. Kaplan M. A., Kapinus V. N., Romanko Yu. S., Yaroslavl'tseva-Isaeva E. V. Fotoditazin — effektivnyi fotosensibilizator dlya fotodinamicheskoi terapii. Rossiiskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2004; 3 (2): 50. (Russian).
 40. Tsyb A. F., Kaplan M. A., Romanko Yu. S., Popuchiev V. V. Klinicheskie aspekty fotodinamicheskoi terapii. Kaluga: Izdatel'stvo nauchnoi literatury N. F. Bochkarevoi, 2009. (Russian).
 41. Romanko Yu. S., Korenev S. V., Popuchiev V. V., Vaisbein I. Z., Sukhova T. E. Osnovy fotodinamicheskoi terapii. Kaliningrad: «Strazh Baltiki» Publ., 2010. (Russian).
 42. Volgin V. N., Stranadko E. F., Trishkina O. V., Kabanova M. A., Kargoyants R. V. Comparative characteristics of therapies for cutaneous basal-cell carcinoma. Rossiiskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei. 2013; 16 (5): 4–10. (Russian).
 43. Romanko Yu. S., Kaplan M. A., Popuchiev V. V., Molochkov V. A., Sukhova T. Ye., Tretyakova B. I., Taranets T. A. Basal cell carcinoma of the skin: the problems of treatment and the current aspects of photodynamic therapy. Rossiiskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei. 2004; 6: 6–10. (Russian).
 44. Molochkov V. A., Snarskaya Ye. S., Polyakov P. Yu., Afonin A. V., Sukhova T. Ye., Romanko Yu. S., Khlebnikova A. N., Taranets T. A., Koroleva L. P., Kladova A. Yu., Chelyukanova M. V., Kozlova Ye. S. To the treatment of skin basalomas Rossiiskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei. 2005; 6: 4–9. (Russian).
 45. Sukhova T. Ye., Romanko Yu. S., Matveyeva O. V. Photodynamic therapy for basal-cell carcinoma with the local application of radachlorine. Rossiiskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei. 2008; 4: 41–44. (Russian).
 46. Katsalap S. N., Romanko Yu. S. Vybor varianta fotodinamicheskoi terapii retsidivnoi bazaliomy. Vestnik esteticheskoi meditsiny. 2012; 11 (1): 44–48. (Russian).
 47. Kaplan M. A., Romanko Yu. S., Popuchiev V. V. Atlas fotodinamicheskoi terapii. Moscow: «Littera» Publ., 2015. (Russian).
 48. Kazantseva K. V., Molochkov A. V., Molochkov Vladimir A., Sukhova T. E., Prokofyev A. A., Kaprin A. D., Galkin V. N., Ivanov S. A., Kaplan M. A., Romanko Yu. S., Popuchiev V. V. Kaposi's sarcoma: pathogenesis, clinical picture, diagnosis, and modern therapy. Rossiiskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei. 2015; 18 (1): 7–15. (Russian).

49. Sukhova T. E., Molochkov V. A., Romanko Yu. S., Changlyan K. A., Tret'yakova E. I. Fotodinamicheskaya terapiya aktinicheskogo keratoza s aplikatsionnym primeneniem «Fotoditazina». Rossiiskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei. 2010; 5: 4–8. (Russian).
50. Molochkov V. A., Molochkov A. V., Sukhova T. E., Khlebnikova A. N., Kuntsevich Zh. S., Romanko Yu. S. I., Dibirova S. D., Bochkareva E. V. Local photodynamic therapy for keratoacanthoma. Rossiiskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei. 2012; 4: 21–24. (Russian).
51. Evstigneev S. V., Kulaev M. T., Rybkina O. A. Photodynamic therapy and diagnosis of lower lip cancer with photosense. Photodynamic therapy and photodiagnosics. 2014; 3: 20–22. (Russian).
52. Korenev S. V., Vaisbein I. Z., Popuchiev V. V., Romanko Yu. S. Primenenie flyuorescentnoi diagnostiki v opredelenii taktiki lecheniya raka vul'vy. //Sbornik nauchnykh rabot Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Sovremennye tekhnologii akusherstva i ginekologii v reshenii problem demograficheskoi bezopasnosti». Kaliningrad, 2014; pp. 69–72. (Russian).
53. Korenev S. V., Romanko Yu. S. Vozmozhnosti fotodinamicheskoi terapii pri rake vul'vy. //Sbornik nauchnykh rabot Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Sovremennye tekhnologii akusherstva i ginekologii v reshenii problem demograficheskoi bezopasnosti». Kaliningrad, 2014; pp. 72–76. (Russian).
54. Filonenko E. V., Chulkova O. V., Novikova E. G., Khoronenko V. E., Urlova A. N., Serova L. G. Fotodinamicheskaya terapiya raka vul'vy. Photodynamic therapy and photodiagnosics. 2014; 1: 49–50. (Russian).
55. Grebenkina E. V., Gamajunov S. V., Kuznetsov S. S., Onoprienko O. V., Illarionova N. A., Shakhova N. M. Photodynamic therapy for cervical lesions. Photodynamic therapy and photodiagnosics. 2014; 2: 12–14. (Russian).
56. Filonenko E. V., Sokolov V. V., Karpova E. S. Efficiency of photodynamic treatment in patients with early gastric cancer. Photodynamic therapy and photodiagnosics. 2013; 2: 3–6. (Russian).
57. Sokolov V. V., Filonenko E. V., Karpova E. S. Long-term palliative treatment of patient with signet ring cell gastric cancer using endoscopic photodynamic therapy. Photodynamic therapy and photodiagnosics. 2014; 3: 34–36. (Russian).
58. Chernyshev I., Altunin D., Samsonov U., Kallaev K. Photodynamic methods of diagnostics and treatment of prostate and kidney cancer: new possibilities. Experimental and Clinical Urology. 2011; 2–3: 92–94. (Russian).
59. Filonenko E. V., Kaprin A. D., Alekseev B. Ya., Urlova A. N. The case of successful photodynamic therapy in patient with erythroplasia of Queyrat. Photodynamic therapy and photodiagnosics. 2014; 2: 28–30. (Russian).
60. Chernyshev I. V., Altunin D. V., Samsonov Yu. V., Kudryavtsev Yu. V. Metody fluoretsentnoi diagnostiki i fotodinamicheskoi terapii v onkourologii. Nauchno-meditsinskii vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya. Nauchno-meditsinskii vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya. 2008; 34: 57–58. (Russian).
61. Chernyshev I. V., Altunin D. V., Samsonov Yu. V., Osipov O. V. Fotodinamicheskaya terapiya v kombinirovannom lechenii poverkhnostnogo raka mochevogo puzrya. Nauchno-meditsinskii vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya. 2008; 34: 60–61. (Russian).
62. Sal'nikova S. V., Ivanchenko L. P. Kombinirovannaya terapiya neinvazivnogo raka mochevogo puzrya s primeneniem FDT. Photodynamic therapy and photodiagnosics. 2012; 1: 22–23. (Russian).
63. Filonenko E. V., Kaprin A. D., Alekseev B. Ya., Apolikhin O. I., Vorozhkov G. N., Slovokhodov E. K., Ivanova-Radkevich V. I., Machinskaya E. A. Intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer with alasens (results of multicenter trial). Photodynamic therapy and photodiagnosics. 2014; 4: 23–25. (Russian).
64. Sokolov V. V., Telegina L. V., Gladyshev A. A., Pikin O. V., Trakhtenberg A. Kh., Chissov V. I., Frank G. A., Belous T. A., Menenkov V. D. Endoskopicheskaya vnutribronkhial'naya khirurgiya i fotodinamicheskaya terapiya pri rannem tsentral'nom rake legkogo. Photodynamic therapy and photodiagnosics. 2012; 1: 23–24. (Russian).
65. Sokolov V. V., Filonenko E. V. Photodynamic therapy in patients with early central lung cancer. Photodynamic therapy and photodiagnosics. 2013; 4: 3–6. (Russian).
66. Galkin V. N., Kaplan M. A., Ragulin Yu. A., Romanko Yu. S., PETERS V. V., Epatova T. V. Sanatsionnaya bronkhoskopiya posle fotodinamicheskoy terapii v kombinirovannom lechenii raka legkogo. //Sbornik nauchnykh rabot VI Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye voprosy endoskopii. Sovremennye vozmozhnosti endoskopii v diagnostike i lechenii vzroslykh i detey». Saint Petersburg, 2015; pp. 135–136. (Russian).

Информация об авторе:

1. Кузнецов Владимир Викторович – к.ф.-м.н., доцент, начальник отдела практики студентов и выпуска специалистов ИАТЭ НИЯУ МИФИ

Information about author:

1. Kuznetsov Vladimir Victorovich - PhD, Docent, Head of the practice of students and graduates INPE MEPhI

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Кузнецов В.В. Использование фотодинамической терапии в отечественной онкологии (обзор литературы). Исследования и практика в медицине. 2015; 2(4): 98-105. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-98-105

Kuznetsov V.V. The use of photodynamic therapy in the domestic oncology. (Review of the literature). Issled. prakt. Med. 2015; 2(4): 98-105. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-98-105

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

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



ПРОБЛЕМЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ХИМИОТЕРАПИЕЙ И ТАРГЕТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Болотина Л.В.¹, Овчинников А.Г.²

¹ МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Россия)
125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3
² НДО НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РНПЦ МЗ РФ, (Москва, Россия)
121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Ключевые слова:

рак молочной железы,
качество жизни,
антрациклины, трастузумаб,
застойная сердечная
недостаточность

Keywords:

breast cancer, life quality,
anthracyclines, trastuzumab,
congestive heart failure

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-77

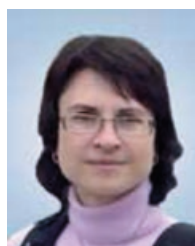
Резюме

Современная лекарственная терапия существенно увеличила продолжительность жизни больных раком молочной железы, в связи с чем существенное значение приобретает ее качество. Кардиальная токсичность ряда цитостатиков может проявляться спустя годы после завершения терапии. Наиболее часто вклад в развитие кардиотоксичности вносят антрациклиновые антибиотики. Повторное их использование ограничивается суммарной дозой. Комбинация антрациклинов с трастузумабом увеличивает риск развития кардиотоксичности. Использование пегилированной липосомальной формы антрациклинов, своевременное выявление фоновых заболеваний, а также проведение профилактических мероприятий может позволить снизить риск развития этого грозного осложнения.

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS CAUSED BY CHEMOTHERAPY AND TARGETED AGENTS

Bolotina L.V.¹, Ovchinnikov A.G.²

¹ P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
^{2nd} Botkinskiy proezd 3, Moscow, 125284, Russia
² Cardiology Research Institute A.L.Myasnikov – branch of the Russian Cardiology Research-and-Production Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
^{3rd} Cherepkovskaya 15a, Moscow, 121552, Russia



Для корреспонденции:

Болотина Лариса Владимировна,
д.м.н., заведующая отделением
химиотерапии МНИОИ им. П.А.Герцена –
филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия,
Москва, 2-й Боткинский проезд, 3
E-mail: mnioi@mail.ru
Статья поступила 13.08.2015,
принята к печати 05.11.2015

For correspondence:

Bolotina Larisa Vladimirovna
PhD, MD, head of the chemotherapy
Department of P. Hertsen MORI
Address: 2nd Botkinskiy proezd, 3, Moscow,
125284, Russia
E-mail: mnioi@mail.ru
The article was received 13.08.2015,
accepted for publication 05.11.2015

Abstract

Modern-day drug therapy has significantly increased the life expectancy of patients with breast cancer, therefore now this is the quality if the therapy itself which is of major importance. Cardiac toxicity of some cytostatics may come out in years after the therapy. Anthracycline antibiotics are considered to be the main factor leading to cardiotoxicity. In case of recurrent use of anthracycline antibiotics, the overall dose of these should have to be limited. The combination of anthracyclines with trastuzumab increases essentially the risk of cardiotoxicity. To reduce the risk of developing such severe epiphenomenon it is recommended to use pegylated liposomal forms of anthracyclines, to detect background diseases in due time, as well as to generally take preventive actions.

Современная лекарственная терапия злокачественных новообразований существенно увеличила ожидаемую продолжительность жизни онкологических больных. В этой связи актуальным вопросом является сохранение качества жизни, не только во время лечения, но и после завершения противоопухолевой терапии. Наибольший процент больных, у которых ожидаемая продолжительность жизни значимо возросла, составляют женщины, страдающие раком молочной железы (РМЖ). Когда мы говорим о лечении данной категории пациенток, особенно с ранними формами болезни, то диагноз

«рак молочной железы» в какой-то момент становится частью их прошлого, но прошлого, которое может отразиться на будущем. В процессе лечения для больной более важны такие негативные эффекты терапии как цитопения, слабость, алопеция, периферическая нейропатия, которые можно отнести к ранним токсическим эффектам и которые регистрируются в течении ближайшего полугодия от установления диагноза и начала лечения. Но эти реакции пациентки переносят в большинстве случаев спокойно, так как понимают их временность и, кроме того, в это время фокус жизни сконцентрирован на борьбе с онкологическим заболеванием. По завершении же терапии наблюдается смещение фокуса восприятия ситуации, который становится сосредоточен на жизни после РМЖ. И вот здесь могут подстерегать такие поздние эффекты проведенного лечения как кардиомиопатия, ранняя менопауза и связанные с ней остеопороз и повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Сердечно-сосудистая патология может длительное время не иметь клинических проявлений, даже в случае ее возникновения уже на самых ранних этапах консервативного лечения. На Сан-Галленской конференции 2015 года были представлены результаты подисследования, оценившего риск прогрессирования РМЖ в сравнении с риском возникновения ССЗ в ближайшие 10 лет после завершения лечения. Исследование объединило 415 пациенток I–III стадиями РМЖ, медиана возраста которых составила 60 лет, а медиана индекса массы тела была равна 30. К 10 годам после завершения лечения риск развития ССЗ оказался выше риска прогрессии РМЖ у 37%, а еще у 43% женщин эти риски оказались равны. Таким образом, 80% больных, оцененных в рамках исследования ELPN, имели риск развития кардиальной патологии равный или превышающий таковой в отношении прогрессии онкологического процесса [1].

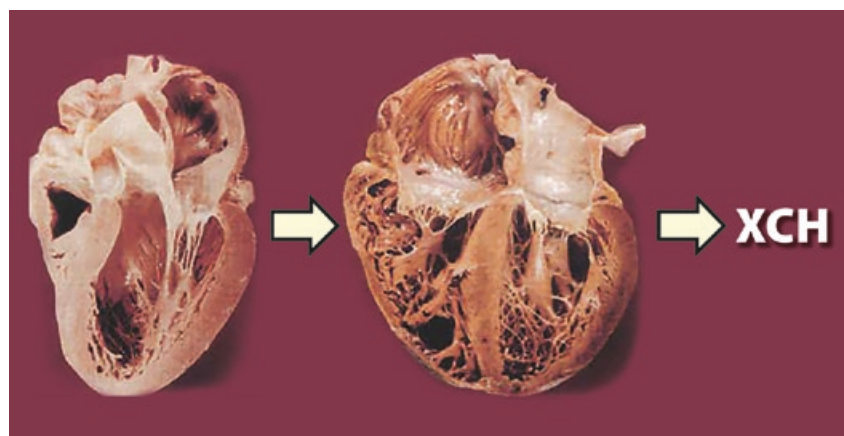
С середины прошлого века антрациклиновые антибиотики (ААБ) прочно вошли в лечебные режимы как неотъемлемый компонент высокоэффективной терапии РМЖ. Они одинаково широко применяются как для лечения операбельных форм опухолей (неоадьювантный/адьювантный режимы), так и распространенных процессов с наличием отдаленных метастазов [2]. Однако клиническая эффективность ААБ и возможность их повторного применения ограничена кумулятивным,

дозозависимым прогрессирующим повреждением миокарда, которое может приводить к развитию необратимой хронической застойной сердечной недостаточности (ЗСН), значительно ухудшающей качество жизни, или даже к смерти больной (рис. 1). Несмотря на то, что кумулятивная доза доксорубицина до 500 мг/м² считается безопасной, в литературе есть упоминания о проспективном исследовании, в котором было показано, что доза в 240 мг/м² оказалась достаточной для развития кардиотоксичности первой степени у 17% пациентов и кардиотоксичности 2-й степени у 6,6% пациентов [3]. Таким образом, авторами было сделано предположение о том, что токсичность данной группы химиотерапевтических препаратов оказывает разовый токсический эффект, усугубляющийся с каждым новым циклом введения, а критическая доза антрациклинов сугубо индивидуальна и зависит от состояния компенсаторных механизмов сердечно-сосудистой системы и наличия сопутствующей кардиальной патологии [4].

Дополнительной проблемой является то, что антрациклиновая сердечная недостаточность может длительно не проявляться, но развившись, требует пожизненной терапии [5, 6]. В литературе существует упоминание о развитии ЗСН через 20 лет после завершения терапии ААБ.

Как уже упоминалось, к одному из основных факторов развития кардиотоксичности относят кумулятивную дозу химиопрепарата, которая для доксорубицина составляет более 500 мг/м². В исследовании, опубликованном более 20 лет назад, была продемонстрирована четкая взаимосвязь развития неблагоприятного кардиального события с повышением дозы доксорубицина [8]. Так, при суммарной дозе, не превышающей 500–550 мг/м², риск составил 4%, при дозе 551–600 мг/м² увеличился до 18%, максимально возрастая до 36% при увеличении суммарной дозы более 601 мг/м².

Попытки снизить риск кардиотоксичности за счет замены доксорубицина на эпирубицин являются малоперспективными. Хотя безопасная кумулятивная доза эпирубицина составляет 720 мг/м², равноэффективная курсовая доза в соотношении с доксорубицином для эпирубицина будет равна 1,7–2,0. Таким образом, для достижения схожей эффективности требуется применение эпирубицина в курсовой дозе 100–120 мг/м², что приведет к достижению максимально допустимой кар-



1. Антрациклиновая кардиомиопатия: расширение камер сердца и снижение его сократимости

Figure 1. Anthracycline cardiomyopathy: enlargement of heart chambers and decrease of its contractility

диобезопасной дозы уже за первые 6 курсов терапии. Подтверждением справедливости этого утверждения могут быть результаты исследования, опубликованного в 2002 году. Авторы оценили риск развития ЗСН у 120 пациенток с распространенным раком молочной железы, получивших суммарную дозу эпирубина 850–1000 мг/м². В результате наблюдения было отмечено возрастание риска развития ЗСН с 14% в течение первого года до 20% в период 2–5 лет [7].

Современные подходы в лечении ранних или местно-распространенных форм РМЖ предполагают использование комбинаций лекарственных препаратов или их последовательное применение. Многие из этих лекарственных средств обладают самостоятельным негативным влиянием на миокард. Сочетание же их ведет и к увеличению риска развития ЗСН. Авторами одного из исследований, посвященных этой проблеме, было продемонстрировано увеличение частоты кардиотоксичности с 4–8% при использовании режима АС (доксорубин, циклофосфамид), до 27% при последовательном добавлении к этому режиму монотерапии паклитакселем [9]. Еще одним интересным фактом является то, что и безантрациклиновые режимы, сохранившие актуальность и в наши дни, или наоборот не так давно включенные в схемы лечения определенных подтипов РМЖ, обладают значимым негативным воздействием на миокард. В частности, в 2001 году были опубликованы результаты исследования М. Zambetti с соавторами, которое оценило кардиотоксичность режи-

ма CMF (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил). Медиана времени наблюдения за больными составила 11 лет. Оказалось, что через 5 лет после лечения у 10% больных было зарегистрировано значимое (более чем на 10%) снижение фракции выброса левого желудочка (ВФЛЖ). Для цисплатины, который в настоящее время рекомендуется применять при трижды негативном РМЖ с наличием BRCA мутаций, характерно развитие поздних кардиальных осложнений, таких как гипертония, гипертрофия ЛЖ, ишемия миокарда, в т.ч. через 10–20 лет после завершения лечения [10, 11]. Но наиболее значимой в отношении РМЖ является кардиотоксичность, связанная с введением трастузумаба. Как известно, около 20–25% опухолей молочной железы относятся к HER2-позитивному биологическому подтипу. Данный вид опухолей предполагает обязательное включение в режимы лекарственной терапии трастузумаба как наиболее значимого элемента противоопухолевого воздействия. Кардиотоксичность трастузумаба оценивалась во всех исследованиях, посвященных изучению эффективности препарата. Помимо этого, именно при HER2-позитивном подтипе РМЖ наиболее эффективными цитостатиками оказываются антрациклины, так как отмечена корреляция между амплификацией гена HER2 с абберациями топо-II, которые являются предикторами эффективности ААБ [13].

Примером роли каждого из препаратов в развитии кардиотоксичности, их последовательного или одновременного применения, а также интервала между назначением могут быть результаты масштабного анализа данных, опубликованных в 2010 году [12]. Наблюдению были подвергнуты более 47 тысяч больных РМЖ, получавших противоопухолевую лекарственную терапию. Оказалось, что в течение первого года наблюдения признаки ЗСН развились у 3,2% больных, получавших ААБ, тогда как при сочетании их с трастузумабом число случаев ЗСН увеличилось до 5,5%. К 5 годам наблюдения отмечен существенный рост патологии: 9,1 и 15,5% соответственно. У пациенток, получавших и ААБ и трастузумаб, риск развития ЗСН был в 2 раза выше в сравнении с теми, кто получал безантрациклиновые режимы химиотерапии без добавления трастузумаба. Кардиомиопатия возникала в 3 раза чаще у женщин, получавших ААБ, в 7 раз чаще при добавлении к безантрациклиновым режимам трастузумаба и в 10 раз чаще при назначении обоих препаратов. Более того, к возрастанию риска развития ЗСН приводит одновременное назначение ААБ и трастузумаба в сравнении с их последовательным применением.

Целая серия исследований в последующем позволила оценить вклад трастузумаба в развитие ЗСН как при метастатическом РМЖ (мРМЖ), так и в случае включения его в режимы адъювантной терапии. Так, например, Slamon с соавторами в рамках мультицентрового исследования III фазы, объединившего 469 больных мРМЖ, сравнили частоту кардиотоксичности между двумя группами пациенток. Первая из них получала комбинацию химиотерапии с трастузумабом, а вторая группа лишь аналогичный режим химиотерапии. Период наблюдения составил 2,5 года [13]. Оказалось, что частота кардиотоксичности в группе сочетанной терапии составила

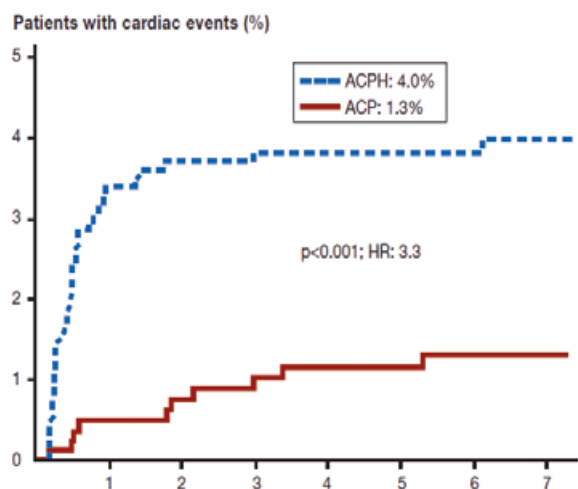


Рисунок 2.

Кумулятивная заболеваемость согласно КИ NSABP B-31*

*Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C: Cardiotoxicity and oncological treatments. Dtsch Arztebl Int. 2014; 111: 161–8.

Figure 2.

The cumulative incidence according to KI NSABP B-31*

*Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C: Cardiotoxicity and oncological treatments. Dtsch Arztebl Int. 2014; 111: 161–8.

27%, в то время как у больных, получавших лишь химиотерапию, этот показатель был равен 8%. Схожие результаты были получены в исследованиях, посвященных лечению ранних стадий РМЖ [14–17]. В исследованиях NSABP B-31 и N9831 ЗСН или смерть от кардиальной причины к 3 годам наблюдения регистрировались у 4,1% при включении в режим трастузумаба в сравнении с 1,3% у больных, которым трастузумаб не назначался [16, 17] (рис. 2). В международном исследовании III фазы среди 1694 женщин с ранними стадиями РМЖ в течение года наблюдения снижение ФВЛЖ зарегистрировано в 7,1% при назначении трастузумаба и лишь в 2,2% среди 1693 женщин, которые его не получали [14]. Еще в одном известном исследовании HERA авторы сообщили о необходимости отмены трастузумаба у 5,1% больных, вследствие развития у них кардиальной патологии [18].

Все эти данные дают четкое понимание того, что необходимо оптимизировать применяемую лекарственную терапию с целью снижения кардиотоксического воздействия используемых препаратов. Это обусловлено прежде всего тем, что в связи с эффективностью этой терапии большее число больных стали доживать до развития таких отсроченных осложнений как кардиомиопатия и ЗСН. В этом смысле очень впечатляющими являются результаты исследования III фазы CLEOPATRA, в котором больные мРМЖ получают анти-HER2 терапию (пертузумаб + трастузумаб) в сочетании с доцетакселом [19, 20]. Медиана выживаемости без прогрессирования в этой группе превысила 1,5 года и составила 18,7 месяцев, а у больных с метастазами в головном мозге — 15 месяцев. При 3-летней медиане наблюдения медиана общей продолжительности жизни пациенток с метастатическим поражением головного мозга составила 34,4 месяца, а среди всей популяции к настоящему времени не достигнута. Шестьдесят шесть процентов женщин пережили 3-летний рубеж. Необходимо отметить, что 47% больных, включенных в это исследование, ранее получали неоадъювантную/адъювантную химиотерапию, а 11% из них также получали трастузумаб. Конечно, в этом случае риск развития кардиальной патологии существенно возрастает.

Как же можно попытаться минимизировать кардиальные риски у больных, у которых существуют показания к назначению антрациклинов с возможным добавлением трастузумаба? Ответом на этот вопрос могут быть результаты пяти исследований, в которых в качестве партнера для трастузумаба был избран пегилированный липосомальный доксорубин [21–25].

Но вначале необходимо ответить на другой вопрос: не приведет ли замена доксорубина на его липосомальную форму к снижению эффективности проводимой терапии? Эта проблема была изучена O'Brien с коллегами [26], которые в рамках III фазы рандомизированного мультицентрового международного исследования назначали в качестве 1 линии терапии мРМЖ доксорубин 60 мг/м² 1 раз в 3 недели или пегилированный липосомальный доксорубин (ПЛД) 50 мг/м² 1 раз в 4 недели. Все пациентки (n = 509) имели нормальную сердечную функцию, допускалась предшествующая терапия антрациклинами в кумулятивной дозе ≤300 мг/м². Первичной

целью исследования являлись время до прогрессирования заболевания и частота кардиотоксичности. Авторами были получены схожие результаты с точки зрения общего ответа на терапию (38 и 33% для доксорубина и ПЛД соответственно) и времени до прогрессирования болезни (7,8 мес и 6,9 мес), так и общей продолжительности жизни, медиана которой составила 22 и 21 месяца соответственно. А вот частота развития кардиотоксичности существенно различалась между группами. Так, снижение ФВЛЖ практически в 5 раз чаще регистрировалось при использовании доксорубина в сравнении с его пегилированной липосомальной формой (19% vs 4%). Важным также является тот факт, что частота развития кардиотоксичности значительно возрастала у больных, ранее получавших терапию антрациклинами. При использовании доксорубина частота кардиотоксичности возросла до 38%. В случае же назначения ПЛД у данной подгруппы кардиотоксичность зафиксирована лишь в 2,7% наблюдений. Таким образом, один из важнейших выводов, сделанных авторами исследования, продемонстрировал равную противоопухолевую эффективность обеих лекарственных форм.

Возвращаясь к возможности безопасной комбинации ПЛД с трастузумабом, обратимся к двум упомянутым ранее исследованиям II фазы: E. Stickeler [24] и C. Christodolou [25] с соавторами. В первом из них, небольшом, объединившем 16 больных мРМЖ, которые получали комбинацию еженедельного трастузумаба с ПЛД 40 мг/м² 1 раз в 4 недели, оценивалась эффективность и кардиотоксичность использованного режима. Была отмечена высокая эффективность такой комбинации — полный ответ зарегистрирован у 50,0% больных, частичного ответа удалось достичь у 33,3%. Таким образом, общий объективный ответ превысил 80%. Дополнительно у 16,6% пациенток зафиксирована стабилизация процесса. То есть, клиническая эффективность данного режима оказалась равной 100%! Медиана жизни без прогрессирования составила почти 10 месяцев, а медиана общей продолжительности жизни больных превысила 16 месяцев. С точки зрения кардиальных нежелательных явлений режим оказался безопасен: снижение ФВЛЖ составило 2% (медиана ФВЛЖ до терапии — 66,1 ± 8,68%, медиана ФВЛЖ после 6 циклов — 64,4 ± 7,61%). Столь же показательными являются результаты второго исследования, в рамках которого 37 пациенток в качестве 1 линии терапии получали трастузумаб 1 раз в 3 недели в комбинации с нестандартным режимом ПЛД 30 мг/м² также 1 раз в 3 недели. Непосредственный эффект оказался несколько скромнее — общий ответ составил 22%, стабилизация отмечена в 41% наблюдений, медиана времени до прогрессирования заболевания оказалось 6,5 месяцев, однако при этом медиана общей продолжительности жизни превысила полтора года — 18,7 месяцев. Авторы особо отмечают, что кардиотоксичность не превысила 1-й степени и наблюдалась лишь у 2% больных. 2-я, 3-я и 4-я степени не были отмечены (рис. 3).

Еще более безопасным вариантом терапии больных HER2-позитивным мРМЖ является комбинация ПЛД с лапатинибом. Кардиотоксичность лапатиниба оценивалась

в ряде исследований. Доступны данные анализа исследований I–III фазы, объединившие 1674 больных мРМЖ, которым лапатиниб назначался в монорежиме либо в комбинациях с другими противоопухолевыми средствами (596 монотерапия, 1078 в комбинации с капецитабином, летрозолом, паклитакселом) [27]. Оказалось, что при использовании лапатиниба снижение ФВЛЖ фиксировалось лишь в 1,6% (1,4% бессимптомное, 0,2% клинические проявления — одышка, сердцебиение, сердечная недостаточность). Помимо этого не отмечено кумулятивной токсичности, влияния предшествующего лечения антрациклинами и трастузумабом. В тех же редких случаях, когда кардиотоксичность регистрировалась, она была обратимой (II типа — *не за счет гибели кардиомиоцитов*) и полное восстановление наблюдалось через 7,3 недели после завершения лечения.

В этом году стали доступны результаты исследования II фазы Pircher M. с соавторами, которые изучали эффективность и безопасность комбинации лапатиниба с ПЛД [28]. В этом небольшом исследовании ($n = 24$) пациенткам с мРМЖ, HER2-позитивным, которые прогрессировали на терапии трастузумабом, в качестве 2 линии лечения назначали ПЛД 40 мг/м² 1 раз в 4 недели (максимально 6 циклов) в сочетании с лапатинибом 1250 мг ежедневно (до прогрессии). Необходимо отметить, что

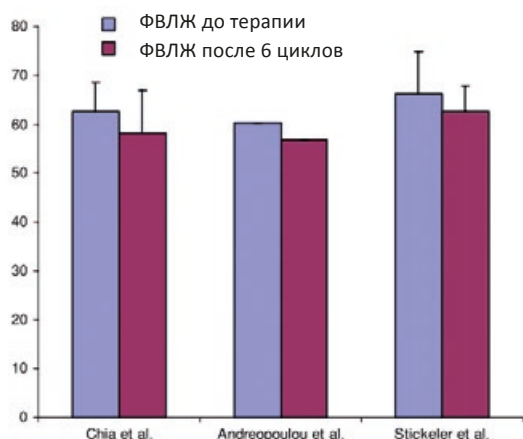


Рисунок 3. Снижение фракции выброса левого желудочка в клинических исследованиях ПЛД + трастузумаб*

- Медиана ФВЛЖ (до терапии) — $66,1 \pm 8,68\%$
- Медиана ФВЛЖ (после 6 циклов) — $64,4 \pm 7,61\%$

*Stickeler E. и др. Breast Cancer Res Treat. 2009; 117 (3): 591–598
Chia S. и др J. Clin Oncol. 2006; 24 (18): 2773–2778
Andreopoulou E. и др Clin Breast Cancer. 2007; 7 (9): 690–696.

Figure 3. A reduced ejection fraction of the left ventricle in clinical studies PLD + trastuzumab*

- The median of EFLV (before therapy) — $66.1 \pm 8.68\%$
- The median of EFLV (after 6 courses) — $64.4 \pm 7.61\%$

*Stickeler E. и др. Breast Cancer Res Treat. 2009; 117 (3): 591–598
Chia S. и др J. Clin Oncol. 2006; 24 (18): 2773–2778
Andreopoulou E. и др Clin Breast Cancer. 2007; 7 (9): 690–696.

у трети больных наблюдались метастазы в головном мозге. Основанием для ожидания эффекта у этой категории больных была способность проникновения через гемато-энцефалический барьер обоих препаратов. Общий эффект составил 54,2% (ПО 4,2%, ЧО 50%). Медиана времени до прогрессирования оказалась равна 5,8 месяцев, 27% больных пережили годичный рубеж без прогрессирования болезни. Медиана общей продолжительности жизни вплотную приблизилась к 2 годам (23,3 месяца), а год пережили три четверти (76%) больных, включенных в исследование. Чрезвычайно важным является то, что признаков кардиотоксичности не было зарегистрировано ни в одном случае. Таким образом, данная комбинация лекарственных препаратов представляется весьма перспективной, в том числе у такой сложной категории больных, как пациентки с метастатическим поражением головного мозга, а также безопасной с точки зрения влияния на миокард.

Однако помня то, что кардиальная токсичность часто развивается спустя месяцы и годы после завершения терапии, крайне важным и целесообразным представляется включение кардиобезопасных форм антрациклинов в режимы индукционной терапии при местно-распространенных, изначально нерезектабельных или условно резектабельных формах РМЖ, когда эффективное лечение позволит добиться стойкой ремиссии заболевания и рассчитывать на длительную продолжительность жизни пациенток.

Позиция кардиолога относительно проблем антрациклиновой кардиомиопатии

На сегодняшний день очевидна необходимость ведения онкологических больных, получающих лекарственную терапию, химиотерапевтами в содружестве с кардиологами. При этом на кардиолога возлагаются следующие обязанности:

1. оценка риска кардиотоксического действия противоопухолевых препаратов;
2. составление плана наблюдения за больным во время химиотерапии и после ее завершения;
3. профилактика и лечение дисфункции сердца, связанной с противоопухолевыми препаратами.

Практически все противоопухолевые препараты негативно влияют на сердце, и наиболее грозным осложнением являются систолическая дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность [29]. Систолическая дисфункция и сердечная недостаточность — родственные, но не идентичные понятия. Систолическая дисфункция описывает нарушение сократительной функции сердца, в то время как сердечная недостаточность — это клинический синдром с характерными симптомами и признаками: быстрой утомляемостью, одышкой, отеками и т.д. Несомненно, в основе сердечной недостаточности всегда лежит систолическая дисфункция, однако в ряде случаев систолическая дисфункция протекает бессимптомно.

«Противоопухолевую» систолическую дисфункцию условно подразделяют на два основных типа. Прототипом дисфункции I-го типа (иначе дисфункции повреждения) как раз и является антрациклиновая кар-

диомиопатия. Прототипом дисфункции II-ого типа (или «функциональной» дисфункции) являются изменения в сердце, связанные с введением трастузумаба — моноклональных антител к рецепторам ErbB2.

При дисфункции I-го типа повреждение миокарда сопровождается гибелью кардиомиоцитов и выделением в кровотока биологических маркеров кардионекроза; при этом кардиотоксический эффект четко зависит от дозы. Изменения в миокарде обычно необратимы, хотя в ряде случаев удается стабилизировать течение заболевания и хотя бы частично восстановить функцию сердца. Тем не менее, даже при полном восстановлении функции сердца повторное назначение антрациклинов категорически запрещено, поскольку вероятность повторного развития дисфункции сердца не просто исключительно высока, но и в случае возникновения протекает крайне агрессивно и плохо поддается лечению. Антрациклиновая кардиомиопатия является наиболее агрессивной формой из всех известных кардиомиопатий: двухлетняя смертность при этом заболевании превышает 50% и зачастую выше, чем при тех онкологических заболеваниях, по поводу которых антрациклины были назначены [30]. Совсем иначе протекает дисфункция II-ого типа. Она не сопряжена с гибелью кардиомиоцитов, и в миокарде отсутствуют сколь-нибудь заметные структурные изменения. Риск развития дисфункции сердца не зависит от дозы; изменения в миокарде обратимы, и при отмене препарата обычно полностью исчезают, причем достаточно быстро — в течение 1–3 месяцев. Повторное же назначение препарата (естественно, после восстановления функции левого желудочка и под прикрытием кардиологических препаратов) обычно не приводит к повторному снижению сократимости левого желудочка. Тем не менее, если это случилось противоопухолевый препарат должен быть навсегда отменен.

Механизм кардиотоксического действия антрациклинов, трастузумаба. Совместное применение традиционных антрациклинов и трастузумаба

Антрациклины оказывают прямое токсическое действие на сердце, приводящее к гибели кардиомиоцитов (главным образом через апоптоз) и снижению сократимости выживших кардиомиоцитов (за счет нарушения коронарной микроциркуляции — дисфункции эндотелия и уменьшения плотности капилляров на единицу массы миокарда). Антрациклины также нарушают функцию фибробластов, что замедляет заживление очагов повреждения и формирование рубца. Наконец, антрациклины снижают миграцию сердечных клеток-предшественников к очагу повреждения и препятствуют их превращению во взрослые кардиомиоциты, в результате чего поврежденное сердце становится более уязвимым к воздействию многочисленных «стрессоров»: сердечно-сосудистых заболеваний, лучевой терапии и других [31].

На внутриклеточном уровне в основе кардиотоксического действия антрациклинов лежит их связывание с ферментом топоизомеразой 2β, что приводит к повреждению ДНК и нарушению функции митохондрий. Помимо этого, доксорубин способен восстанавливать кислород до супероксидного аниона и тем самым запу-

скачать каскад реакций свободно-радикального окисления белков, липидов и нуклеиновых кислот с последующей дисфункцией и гибелью клеток [32]. Активные формы кислорода также влияют на активность и экспрессию белков, вовлеченных во внутриклеточный цикл ионов кальция (SERCA2 и Na⁺/Ca²⁺-обменника), что чревато снижением сократимости миокарда. Активные формы кислорода, образуемые в митохондриях, также могут участвовать в апоптозе клеток посредством стимуляции высвобождения из митохондрий цитохрома с — субстанции, необходимой для активизации каспазного каскада.

Вероятность возникновения дисфункции левого желудочка существенно возрастает при использовании антрациклинов одновременно с трастузумабом [33], поскольку трастузумаб замедляет восстановление клеток сердца после их «антрациклинового оглушения». Это восстановление во многом зависит от ростовых стимулов, связанных с активацией рецепторов ErbB2 на поверхности кардиомиоцитов. Рецепторы ErbB2 имеют высокое сродство к эпидермальному фактору роста, и их активация играет важнейшую роль в поддержании нормальной функции клеток сердца и их устойчивости к различным патологическим воздействиям. Установлено, что вскоре после терапии антрациклинами на поверхности кардиомиоцитов значительно повышается плотность этих рецепторов. И если в этот «уязвимый» период больному назначить трастузумаб, то он, за счет своего взаимодействия с этими рецепторами, предотвратит их активацию и тем самым затруднит восстановление клеток сердца, многие из которых в конечном счете погибнут.

Несомненно, дисфункция сердца при введении антрациклинов возникает гораздо чаще у больных с сердечными заболеваниями. У больных с плохо контролируемой артериальной гипертензией риск антрациклиновой кардиомиопатии существенно выше, чем у больных-гипертоников, у которых удалось нормализовать артериальное давление. Риск антрациклиновой кардиомиопатии выше у больных с острыми сердечными заболеваниями или обострением хронических заболеваний. Так, при остром миокардите риск будет выше, чем при хроническом миокардите. У больных с хронической сердечной недостаточностью обострение заболевания (гемодинамическая декомпенсация) сопряжено с резким увеличением риска антрациклиновой кардиомиопатии, даже если при этом фракция выброса не изменяется. В развитии антрациклиновой кардиомиопатии большое значение имеют и стандартные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений (курение, дислипидемия, малоподвижный образ жизни, пожилой возраст, сахарный диабет), особенно их сочетание. [34].

Диагностика и профилактика антрациклиновой кардиомиопатии

Основной клинической диагностики любой сердечной недостаточности, в том числе и антрациклиновой кардиомиопатии является обнаружение соответствующих симптомов, к которым относят одышку, плохую переносимость нагрузки, утомляемость, ортопноэ, ночные приступы сердечной астмы, ночной кашель, быстрое увеличение веса. Объективная диагностика антрациклиновой

кардиомиопатии основана на серийном определении фракции выброса левого желудочка. Фракция выброса показывает, какая часть объема левого желудочка выбрасывается в аорту с каждым сердечным сокращением. В норме фракция выброса превышает 53% [35]. Согласно совместным рекомендациям Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации по визуализирующим методам в кардиологии от 2014 г. критерием дисфункции сердца является снижение фракции выброса левого желудочка ниже 53% и более чем на 10% от исходной величины [36]. Снижение фракции выброса может быть обратимым, частично обратимым и необратимым.

Меры по профилактике антрациклиновой кардиомиопатии можно условно разделить на две группы: направленные на уменьшение токсического воздействия антрациклинов и направленные на защиту сердца. К первым относятся изменение режима введения антрациклинов и использование липосомных антрациклинов, ко вторым — назначение кардиопротекторных препаратов, к которым относится дексразоксан. Однако, в мета-анализе десяти рандомизированных клинических испытаний с суммарным числом больных с раком молочной железы более 1,6 тысяч, профилактическое назначение дексразоксана сопровождалось снижением риска сердечной недостаточности на 82% [37], но при этом имеются сведения о том, что препарат также может снижать и противоопухолевую эффективность антрациклинов. Поэтому на сегодняшний день он одобрен лишь на поздних стадиях рака молочной железы и лишь в тех ситуациях, когда необходимо использовать доксорубин в дозе, превышающей 300 мг/м². У больных с высоким риском антрациклиновой кардиомиопатии (пожилых, с сердечно-сосудистыми заболеваниями, со сниженной фракцией выброса) вместо обычного доксорубина лучше использовать пегилированный липосомальный доксорубин. В этой лекарственной форме препарат заключен в липосомы (медленно разрушающиеся микроскопические пузырьки из двойного слоя фосфолипидов) и выводится медленнее, чем обычный доксорубин. Липосомы гораздо крупнее обычного доксорубина и почти не проникают через эндотелиальный барьер микроциркуляторного русла нормальных тканей и органов, в том числе и сердца. Опухолевые же капилляры обладают существенно большей проницаемостью, и липосомы легко проходят через дефекты между эндотелиальными клетками, что приводит к преимущественному накоплению препарата непосредственно в опухоли [38]. Кроме того, полиэтиленгликольная оболочка защищает липосомы от распознавания фагоцитарной системой организма, что увеличивает продолжительность цирку-

ляции доксорубина в кровотоке и способствует еще большему накоплению препарата в опухоли [39]. Благодаря своим уникальным фармакокинетическим свойствам пегилированный липосомальный доксорубин гораздо реже вызывает дисфункцию левого желудочка по сравнению с обычным доксорубином, не уступая последнему по противоопухолевой эффективности [40].

У больных с исходно высоким риском развития антрациклиновой кардиомиопатии, а также у тех, у кого в ходе химиотерапии была выявлена субклиническая дисфункция левого желудочка (с положительным тестом на тропонин I или снижением показателя GLS), такие кардиологические препараты, как ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов и бета-адреноблокаторы эффективно предотвращают снижение фракции выброса и развитие сердечной недостаточности [41–45]. Что касается лечения самой антрациклиновой кардиомиопатии, то специфического лечения этого заболевания не существует, и у таких больных следует применять средства стандартного лечения хронической сердечной недостаточности: ингибиторы АПФ (или блокаторы ангиотензиновых рецепторов), бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, мочегонные, сердечные гликозиды [46, 47]. Важно, чтобы подобное лечение было назначено как можно раньше, поскольку лишь в этом случае можно рассчитывать на улучшение функции левого желудочка [47]. Если же с лечением опоздать, то шансов на полное восстановление функции сердца почти нет [44].

В заключении еще раз перечислим меры, которые необходимо предпринять по отношению к больным, которым планируется терапия антрациклинами:

- До начала лечения следует выполнить эхокардиографическое лечение и снять электрокардиограмму и провести тщательное кардиологическое обследование на предмет выявления фактов риска и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.
- В случае выявления у больного сердечно-сосудистого заболевания необходимо незамедлительно начать его адекватное лечение.
- У больных с высоким риском кардиотоксического действия антрациклинов и при обнаружении субклинической дисфункции левого желудочка (снижении показателя GLS и/или повышении уровня тропонина I) показано назначение кардиологических препаратов.
- У пожилых лиц, а также у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями вместо обычного доксорубина лучше использовать пегилированный липосомальный доксорубин — препарат, обладающий гораздо меньшим кардиотоксическим действием.

Список литературы/References

1. Bardia A., Arieas E.T., Zhang Z., Defilippis A., Tarpinian K., Jeter S., Nguyen A., Henry N.L., Flockhart D.A., Hayes D.F., Hayden J., Stornio A.M., Armstrong D.K., Davidson N.E., Fetting J., Ouyang P., Wolff A.C., Blumenthal R.S., Ashen M.D., Stearns V. Comparison of breast cancer recurrence risk and cardiovascular disease incidence risk among postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 131 (3): 907–914.
2. ESMO Guidelines Breast Cancer, 2014.
3. Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E., Kaufman P.A., Martino S., Dakhil S.R., Ingle J.N., Rodeheffer R.J., Gersh B.J., Jaffe A.S. Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on

- left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Inter-group Adjuvant Trial. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 3700–3704.
4. Michael S. Ewer, Edward T.H. Yeh. *Cancer and the Heart*, Second Edition, PMPH-USA, 2013.
 5. Barrett-Lee P.J., Dixon J. M., Farrell C., Jones A., Leonard R., Murray N., Palmieri C., Plummer C.J., Stanley A., Verrill M. W. Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk. *Ann Oncol*. 2009; 20: 816–827.
 6. Bryant J., Picot J., Baxter L., Levitt G., Sullivan I., Clegg A. Clinical and cost-effectiveness of cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. *British Journal of cancer*. 2007; 96 (2): 226–230.
 7. Jensen B. V., Skovsgaard T., Nielsen S. L. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol*. 2002; 13: 699–709.
 8. James L. Speyer, Michael D. Green, Anne Zeleniuch-Jacquotte et al. ICRF-187 Permits Longer Treatment With Doxorubicin in Women With Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1992; 10 (1): 117–127.
 9. Rowinsky E. K., Eisenhauer E. A., Chaudhry V., Arbuck S. G., Donehower R. C. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol*. 1993; 4 (3): 1–15.
 10. Meinardi M. T., Gietema J. A., van der Graaf W. T., van Veldhuisen D. J., Runne M. A., Sluiter W. J., de Vries E. G., Willemse P. B., Mulder N. H., van den Berg M. P., Koops H. S., Sleijfer D. T. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2000; 18 (8): 1725–1732.
 11. Oh J. H., Baum D. D., Pham S. Long-term complications of platinum-based chemotherapy in testicular cancer survivors. *Med Oncol*. 2007; 24 (2): 175–181.
 12. Du X. L., Xia R., Burau K., Liu C. C. Cardiac risk associated with the receipt of anthracycline and trastuzumab in a large nationwide cohort of older women with breast cancer, 1998–2005. *Med Oncol*. 2011; 28: 80–90. DOI 10.1007/s12032-010-9717-7.
 13. Slamon D. J., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H., Paton V., Bajamonde A., Fleming T., Eiermann W., Wolter J., Pegram M., Baselga J., Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpressed HER2. *N Engl J Med*. 2001; 344: 783–792.
 14. Piccart-Gebhart M. J., Procter M., Leyland-Jones B., Goldhirsch A., Untch M., Smith I., Gianni L., Baselga J., Bell R., Jackisch C., Cameron D., Dowsett M., Barrios C. H., Steger G., Huang C. S., Andersson M., Inbar M., Lichinitser M., Láng I., Nitz U., Iwata H., Thomssen C., Lohrisch C., Suter T. M., Rüschhoff J., Suto T., Gatrex V., Ward C., Strahle C., McFadden E., Dolci M. S., Gelber R. D. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Herceptin adjuvant (HERA) trial study team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1659–1672.
 15. Romond E. H., Perez E. A., Bryant J., Suman V. J., Geyer C. E. Jr, Davidson N. E., Tan-Chiu E., Martino S., Paik S., Kaufman P. A., Swain S. M., Pisansky T. M., Fehrenbacher L., Kutteh L. A., Vogel V. G., Visscher D. W., Yothers G., Jenkins R. B., Brown A. M., Dakhil S. R., Mamounas E. P., Lingle W. L., Klein P. M., Ingle J. N., Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1673–1684.
 16. Tan-Chiu E., Yothers G., Romond E., Geyer C. E. Jr, Ewer M., Keefe D., Shannon R. P., Swain S. M., Brown A., Fehrenbacher L., Vogel V. G., Seay T. E., Rastogi P., Mamounas E. P., Wolmark N., Bryant J. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-over-expressing breast cancer: NSABP B31. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 7811–7819.
 17. Perez E. A., Suman V. J., Davidson N. E., Sledge G. W., Kaufman P. A., Hudis C. A., Martino S., Gralow J. R., Dakhil S. R., Ingle J. N., Winer E. P., Gelmon K. A., Gersh B. J., Jaffe A. S., Rodeheffer R. J. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel with or without Trastuzumab in the north central cancer treatment group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 1231–1238.
 18. Procter M., Suter T. M., de Azambuja E., Dafni U., van Dooren V., Muehlbauer S., Climent M. A., Rechberger E., Liu W. T., Toi M., Coombes R. C., Dodwell D., Pagani O., Madrid J., Hall M., Chen S. C., Focan C., Muschol M., van Veldhuisen D. J., Piccart-Gebhart M. J. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 3422–3428.
 19. Baselga J., Cortés J., Kim S. B., Im S. A., Hegg R., Im Y. H., Roman L., Pedrini J. L., Pienkowski T., Knott A., Clark E., Benyunes M. C., Ross G., Swain S. M.; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2011; 366 (2): 109–119.
 20. Swain S. M., Kim S. B., Cortés J., Ro J., Semiglazov V., Campone M., Ciruelos E., Ferrero J. M., Schneeweiss A., Knott A., Clark E., Ross G., Benyunes MC, Baselga J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013; 14 (6): 461–471. doi: 10.1016/S1470-2045 (13)70130-X.
 21. Wolff A. C., Wang M., Li H., Pins M. R., Pretorius F. J., Rowland K. M., Sparano J. A., Davidson N. E. Phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel with and without trastuzumab in metastatic breast cancer: Eastern Cooperative Oncology Group trial E3198. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 121: 111–120.
 22. Chia S., Clemons M., Martin L. A., Rodgers A., Gelmon K., Pond G. R., Panasci L. Pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2773–2778.
 23. Andreopoulou E., Gaiotti D., Kim E., Volm M., Oratz R., Freedberg R., Downey A., Vogel C. L., Chia S., Muggia F. Feasibility and cardiac safety of pegylated liposomal doxorubicin plus trastuzumab in heavily pretreated patients with recurrent HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2007; 7: 690–696.
 24. Stickler E., Klar M., Watermann D., Geibel A., Földi M., Hasenburger A., Gitsch G. Pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab as 1st and 2nd line therapy in her2/neu positive metastatic breast cancer: a multicenter phase II trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 117 (3): 591–598. doi: 10.1007/s10549-008-0306-9.
 25. Christodoulou C., Kostopoulos I., Kalofoinos H. P., Lianos E., Bobos M., Briassoulis E., Gogas H., Razis E., Skarlos D. V., Fountzilas G.; Study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. Trastuzumab combined with pegylated liposomal doxorubicin in patients with metastatic breast cancer: phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) with biomarker evaluation. *Oncology*. 2009; 76: 275–285.
 26. O'Brien M. E., Wigler N., Inbar M., Rosso R., Grischke E., Santoro A., Catane R., Kieback D. G., Tomczak P., Ackland S. P., Orlandi F., Mellars L., Alland L., Tondler C.; CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2004; 15 (3): 440–449.
 27. Perez E. A., Koehler M., Byrne J., Preston A. J., Rappold E., Ewer M. S. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clinic Proc*. 2008; 83 (6): 679–686.
 28. Pircher M., Mlineritsch B., Fridrik M. A., Ditttrich C., Lang A., Petru E., Weltermann A., Thaler J., Hufnagl C., Gampenrieder S. P., Rinnerthaler G., Ressler S., Ulmer H., Greil R. Lapatinib-plus-pegylated liposomal doxorubicin in advanced her2-positive breast cancer following trastuzumab: a phase II trial. *Anticancer Res*. 2015; 35 (1): 517–522.
 29. Yeh E. T., Tong A. T., Lenihan D. J., Yusuf S. W., Swafford J., Champion C., Durand J. B., Gibbs H., Zafarmand A. A., Ewer M. S. Car-

- diovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004; 109: 3122–3131.
30. Felker G. M., Thompson R. E., Hare J. M., Hruban R. H., Clemenson D. E., Howard D. L., Baughman K. L., Kasper E. K. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1077–1084.
 31. Chen M., Colan S., Diller L. Cardiovascular disease: cause of morbidity and mortality in adult survivors of childhood cancers. *Circ Res*. 2011; 108: 619–628.
 32. Sawyer D., Lenihan D. Managing heart failure in cancer patients. In: Mann D., Felker G. Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease, 3d ed. Philadelphia, Elsevier. 2016.
 33. Tan-Chiu E., Yothers G., Romond E., Geyer C. E. Jr, Ewer M., Keefe D., Shannon R. P., Swain S. M., Brown A., Fehrenbacher L., Vogel V. G., Seay T. E., Rastogi P., Mamounas E. P., Wolmark N., Bryant J. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 7811–7819.
 34. Swain S., Whaley F., Ewer M. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003; 97: 2869–2879.
 35. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F. A., Foster E., Goldstein S. A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M. H., Rietzschel E. R., Rudski L., Spencer K. T., Tsang W., Voigt J. U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28: 1–39.
 36. Plana J. C., Galderisi M., Barac A., Ewer M. S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I. A., Agler D. A., Badano L. P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCaro J. M., Edvardsen T., Flamm S. D., Force T., Griffin B. P., Jerusalem G., Liu J. E., Magalhães A., Marwick T., Sanchez L. Y., Sicari R., Villarraga H. R., Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult cancer patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014; 27: 911–939.
 37. van Dalen E. C., Caron H. N., Dickinson H. O., Kremer L. C. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 6: CD003917. doi: 10.1002/14651858.CD003917.pub4.
 38. Orditura M., Quaglia F., Morgillo F., Martinelli E., Lieto E., De Rosa G., Comunale D., Diadema M. R., Ciardiello F., Catalano G., De Vita F. Pegylated liposomal doxorubicin: pharmacologic and clinical evidence of potent antitumor activity with reduced anthracycline-induced cardiotoxicity (review). *Oncology reports*. 2004; 12: 549–556.
 39. O'Shaughnessy J. Pegylated Liposomal Doxorubicin in the Treatment of Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2003; 4: 318–328.
 40. O'Brien M. E., Wigler N., Inbar M., Rosso R., Grischke E., Santoro A., Catane R., Kieback D. G., Tomczak P., Ackland S. P., Orlandi F., Mellars L., Alland L., Tendler C.; CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2004; 15: 440–449.
 41. Cardinale D., Colombo A., Sandri M. T., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., Martinelli G., Veglia F., Fiorentini C., Cipolla C. M. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006; 114: 2474–2481.
 42. Kalay N., Basar E., Ozdogru I., Er O., Cetinkaya Y., Dogan A., Inanc T., Oguzhan A., Eryol N. K., Topsakal R., Ergin A. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 2258–2262.
 43. Georgakopoulos P., Roussou P., Matsakas E., Karavidas A., Anagnostopoulos N., Marinakis T., Galanopoulos A., Georgiakis F., Zimeras S., Kyriakidis M., Ahimastos A. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol*. 2010; 85: 894–896.
 44. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., De Giacomi G., Rubino M., Veglia F., Fiorentini C., Cipolla C. M. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 213–220.
 45. Lipshultz S. E., Lipsitz S. R., Sallan S. E., Simbre V. C. 2nd, Shaikh S. L., Mone S. M., Gelber R. D., Colan S. D. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 4517–4522.
 46. Tallaj J. A., Franco V., Rayburn B. K., Pinderski L., Benza R. L., Pamboukian S., Foley B., Bourge R. C. Response of doxorubicin-induced cardiomyopathy to the current management strategy of heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 2196–2201.
 47. Jensen B., Skovsgaard T., Nielsen S. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol*. 2002; 13: 699–709.

Информация об авторах:

1. Болотина Лариса Владимировна – д.м.н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Овчинников Артем Германович – д.м.н., заведующий лабораторией функциональной диагностики НДО НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Information about authors:

1. Bolotina Larisa Vladimirovna – PhD, MD, head of the chemotherapy Department of P. Hertsen MORI
2. Ovchinnikov Artem Germanovich – PhD, MD, head of department of functional diagnostics, SDD A.L.Myasnikov cardiological RC FSBO RCCPC HM RF

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Болотина Л.В., Овчинников А.Г. Проблемы сердечно-сосудистых осложнений, индуцированных химиотерапией и таргетными препаратами. *Исследования и практика в медицине*. 2015; 2(4): 106–114. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-77

Bolotina L.V., Ovchinnikov A.G. Cardiovascular complications caused by chemotherapy and targeted agents. *Issled. prakt. Med*. 2015; 2(4): 106–114. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-77

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



Ключевые слова:

ВИЧ-инфекция, острый простатит, острый пиелонефрит, острый эпидидимит, эмпирическая антимикробная терапия

Keywords:

HIV-infection, acute prostatitis, acute pyelonephritis, acute epididymitis, empirical antimicrobial therapy

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-115-122



Для корреспонденции:

Яровой Сергей Константинович – д.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, врач-клинический фармаколог Городской клинической больницы №57 Департамента здравоохранения г. Москвы
Адрес: 105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4
E-mail: yarovoy.sk@yandex.ru
Статья поступила 13.08.2015, принята к печати 20.11.2015

For correspondence:

Yarovoy Sergey Konstantinovich – Phd, MD, leading researcher of N.Lopatkin SRIUIR, clinical pharmacologist in SCH №57 Department of health of Moscow
Address: ul. 3rd Parkovaya 51/4, Moscow, 105425, Russia
E-mail: yarovoy.sk@yandex.ru
The article was received 13.08.2015, accepted for publication 20.11.2015

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ – НОВАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ УРОЛОГИИ

Яровой С.К.

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Россия)
105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4

Резюме

В статье отражены результаты ретроспективного анализа оказания урологической помощи 352 ВИЧ-инфицированным больным в городской клинической урологической больнице №47 Департамента здравоохранения города Москвы за период 1996–2012 гг.

Выполнена оценка динамики поступлений ВИЧ-инфицированных пациентов в урологический стационар, изучено распределение этих больных по урологическим нозологиям и по стадиям ВИЧ-инфекции. Отмечено преобладание острых инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы, требующих немедленного начала антибактериальной терапии в эмпирическом режиме, в ряде случаев и экстренных оперативных вмешательств. Выявленная предрасположенность к острым инфекционно-воспалительным заболеваниям органов мошонки является особенностью ВИЧ-инфицированных пациентов. Статья дополнена анализом эффективности основных фармакологических групп антибактериальных препаратов для лечения неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы на фоне ВИЧ-инфекции.

DISEASES OF THE GENITOURINARY SYSTEM IN HIV INFECTION – A NEW PROBLEM OF MODERN UROLOGY

Yarovoy S.K.

N.Lopatkin SRIUIR (Moscow, Russia)
ul. 3rd Parkovaya 51/4, Moscow, 105425, Russia

Resume

The article presents the results of a retrospective analysis of the provision of urological care 352 HIV-infected patients in the Urological City Clinical Hospital №47 of Moscow Health Department for the period 1996–2012.

We estimated of income dynamics of HIV-infected patients in urological hospital, studied the distribution of these patients for urological nosology and stage of HIV infection. We noted the predominance of acute infectious and inflammatory diseases of the genitourinary system, that require immediate initiation of antibiotic therapy in the empirical mode, and in some cases, emergency surgery. We detected the predisposition to acute infectious and inflammatory diseases of the scrotum is a feature of HIV-infected patients.

Article is supplemented with analysis of the effectiveness of the main pharmacological groups of antibacterial drugs for the treatment of nonspecific infectious and inflammatory diseases of the urogenital system in patients with HIV infection.

В настоящее время, инфекция вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения. Достаточно отметить, что в результате инфекционного процесса, обусловленного ВИЧ, у больного в среднем через 12 лет после заражения развивается фатальный синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) [1].

На сегодняшний день создалась крайне благоприятная ситуация для распространения этой «медленной» инфекции. В естественных условиях основным

сдерживающим фактором распространения «медленных» инфекций являются инфекции «быстрые», жизненный цикл которых успевает завершиться до формирования иммунного ответа. В случае отсутствия адекватного иммунного ответа у заболевшего значительно увеличиваются шансы погибнуть и тем самым прекратить распространение возбудителя «медленной» инфекции. Подавляющее большинство «быстрых» инфекций превосходно лечатся антимикробными средствами, некоторые из них легко предотвращаются вакцинопрофилактикой. Причем при классических инфекционных болезнях достаточно редко возникает проблема антибиотикорезистентности. Из «естественных врагов» ретровирусов, к которым относится и ВИЧ, в настоящее время достойна упоминания только микобактерия туберкулеза. Однако и она неплохо поддается медикаментозной терапии, причем даже в условиях иммуносупрессии и приобретенного иммунодефицита. Все это сочетается со сравнительно малопродуктивными противозидемическими мероприятиями. Например, в РФ нет прямого запрета на немедицинское применение наркотических средств, а это один из важнейших путей инфицирования. В результате число ВИЧ-инфицированных больных прогрессивно растет, а сам возбудитель уже давно вышел за пределы групп риска в общую популяцию.

В России ВИЧ-инфекция впервые была выявлена в 1987 г., с 1996 г. заболеваемость приняла характер эпидемии [2]. Количество больных ВИЧ-инфекцией в стране за период с 1987 по 2008 гг. превысило 400 тыс. человек [3]. По данным, опубликованным ВОЗ/ЮНЭЙДС (2010), реальное количество случаев ВИЧ-инфекции в России приближается к одному миллиону [4]. Ориентировочное число зарегистрированных за 2011 г. новых случаев ВИЧ-инфекции составляет более 62 тыс. [5] и превосходит почти в 2 раза прогнозные значения этого показателя, указанное в 2007 г. [6]. Несмотря на доказанную корреляцию между высокой частотой новообразований и выраженностью иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией, основной причиной смерти ВИЧ-инфицированных являются генерализованные инфекционные процессы [7–9].

Иммунодефицит, обусловленный вирусом иммунодефицита человека, создает предпосылки для развития инфекционно-воспалительных процессов с атипичной клинической картиной и широким спектром возможных возбудителей [7]. Для любого выраженного иммунодефицита характерны микобактериозы, в том числе и туберкулез. Возможны грибковые и вирусные поражения.

В Российской Федерации традиционно используется классификация ВИЧ-инфекции, предложенная В. И. Покровским (2001), согласно которой, заболевание, обусловленное ВИЧ-инфекцией последовательно проходит 5 стадий: инкубации, стадия первичных проявлений, латентная стадия, стадия вторичных заболеваний, терминальная стадия.

Урологическая помощь ВИЧ-инфицированным больным

В связи с резким ростом числа ВИЧ-инфицированных возник вопрос об организации монопрофильной медицинской помощи этой специфической категории

больных. Причем эта проблема затрагивает не только врачей-инфекционистов, непосредственно проводящих антиретровирусную терапию, но и специалистов смежных дисциплин. Так согласно приказу № 404 Департамента Здравоохранения г. Москвы от 28.06.96 «О дополнительных мерах по совершенствованию профилактики ВИЧ-инфекции в г. Москве» специализированную урологическую помощь ВИЧ-инфицированным больным оказывала городская урологическая больница № 47. В связи с ее реорганизацией и сменой профиля функции городского учреждения по оказанию урологической помощи ВИЧ-инфицированным больным с 01.09.2012 переданы ГКБ № 70.

Серьезный интерес к указанной проблеме в урологической среде появился только в 2009–2010 гг., когда популяция ВИЧ-инфицированных выросла настолько, что обращаться за стационарной урологической помощью они стали регулярно, и число их поступлений составило не менее 60–70 в год. Эта цифра свидетельствует о том, что каждый врач клиники в среднем за год пролечивал, в том числе и хирургическими методами, не менее 2 ВИЧ-инфицированных больных. Если раньше поступление ВИЧ-инфицированного было настолько редким явлением, что определение тактики его лечения обычно оценивалось консилиумом смежных специалистов, то в последнее время подобные вопросы решаются на уровне лечащего врача, заведующего отделением и службы клинической фармакологии.

Одновременно стала вероятной и ситуация, когда ВИЧ-инфицированный пациент по витальным показаниям госпитализируется в другую урологическую клинику. Действующее законодательство обязывает специализированные отделения оказывать экстренную урологическую помощь всем больным, не зависимо от наличия сопутствующих заболеваний. Поэтому в современных условиях вопрос о лечении ВИЧ-инфицированного пациента может быть поставлен перед каждым практикующим врачом-урологом.

На сегодняшний день у автора накоплен достаточно большой клинический материал по проблеме урологических заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции, насчитывающий 352 пациента, что позволяет проводить обобщения и делать выводы.

Оказание урологической помощи ВИЧ-инфицированным имеет свои особенности. Если техника выполнения хирургических вмешательств у этой категории больных существенных изменений не претерпевает, то терапевтическая составляющая меняется радикально. Мало кто из практикующих врачей-урологов в состоянии внятно ответить на вопросы: «Как меняется клиническая картина урологических заболеваний в зависимости от степени выраженности иммунодефицита и как это отражается на медикаментозной терапии? Каковы возможные лекарственные взаимодействия между препаратами, направленными на подавление ВИЧ и средствами, применяемыми для лечения урологических заболеваний? и т. д.»

Для практической работы необходимо отметить следующие ключевые моменты, касающиеся ВИЧ-инфицированных пациентов любого профиля (не только урологического):

1. ВИЧ-инфицированный вне зависимости от стадии инфекционного процесса и клинических проявлений является больным — носителями ВИЧ не бывает.
2. Латентная стадия ВИЧ-инфекции — это не аналог ремиссии — на протяжении этой стадии происходит размножение вируса и постепенное подавление иммунитета до определенного критического уровня, по достижению которого при естественном течении заболевания происходит гибель пациента от инфекционно-воспалительных, реже опухолевых процессов вследствие неадекватного иммунного ответа, что носит название СПИД.
3. Антиретровирусная терапия существенно замедляет прогрессирование заболевания, но остановить его развитие и добиться излечения пациента она не в состоянии. Препараты антиретровирусной терапии обладают сравнительно высокой токсичностью, чаще печеночной или костномозговой, в разы, а иногда и в десятки раз превосходящей токсичность средств, применяемых в урологии. Заболевания органов мочеполовой системы не являются показанием к отмене антиретровирусной терапии, поэтому актуальной становится проблема лекарственных взаимодействий.
4. В виду сниженной реактивности организма сильно меняется клиническая картина и течение сопутствующих заболеваний. Можно отметить:
 - выраженную тенденцию к затяжному течению с малой активностью;
 - повышенный риск инфекционно-воспалительных осложнений;
 - актуальность редких и атипичных возбудителей, практически не встречающихся у больных с условно нормальным иммунитетом (например, острый пиелонефрит, обусловленный зеленым стрептококком или гонококком, кандидоз мочевого пузыря, мочеточника и даже почечной лоханки, актиномикоз почки и т. д.);
 - низкую информативность общепринятых критериев эффективности терапии (например, ВИЧ-инфицированный может иметь субфебрильную лихорадку, изменения в анализах крови и мочи на протяжении недель и месяцев, и это зачастую никак не связано с его простатитом или пиелонефритом).
5. ВИЧ-инфицированный вне зависимости от стадии инфекционного процесса и клинических проявлений представляет потенциальную опасность для окружающих, в том числе, для персонала ЛПУ. Опасность эта тем актуальнее, что ВИЧ-инфекция не излечивается, а медикаментозная профилактика не гарантирует предотвращение заражения при травмах, нанесенных загрязненным инструментарием, хотя и существенно снижает его риск.
6. ВИЧ крайне нестоек во внешней среде, чувствителен ко всем дезинфектантам и, наоборот, феноменально устойчив в биологических жидкостях — крови, лимфе и т. д., что в сочетании с неизлечимостью заболевания, им обусловленного, предъявляет особые требования к дезинфекции и мерам безопасности. При травмах, нанесенных загрязненным инструментарием, наиболее принципиальное требование к профилактическим мероприятиям — кратчайшие сроки их начала. Если риск заражения был признан высоким и принято решение о медикаментозной профилактике, то начинать ее необходимо в течение первых суток с момента возможного контакта с ВИЧ.
7. Для адекватной монопрофильной помощи ВИЧ-инфицированным клиника должна обладать персоналом, имеющим опыт ведения таких больных, соответствующее лекарственное обеспечение (в частности, средствами заместительной иммунной терапии, резервными антибактериальными и противогрибковыми препаратами), а также возможностью экстренной консультации инфекционистом — специалистом по ВИЧ-инфекции. При отсутствии всего вышеперечисленного возможна лишь экстренная помощь, преимущественно небольшого объема. В этой ситуации нецелесообразно браться за оперативные вмешательства большого объема, особенно, реконструктивные — даже при безупречной оперативной технике результаты часто неудовлетворительны вследствие высокого риска инфекционно-воспалительных осложнений и их стойкости к медикаментозной терапии.

Анализ урологической заболеваемости ВИЧ-инфицированных пациентов

Изучены статистические данные за 2010–2012 гг., когда наметился резкий рост числа этих больных. За указанный период пролечено 153 ВИЧ-инфицированных пациентов с урологическими заболеваниями.

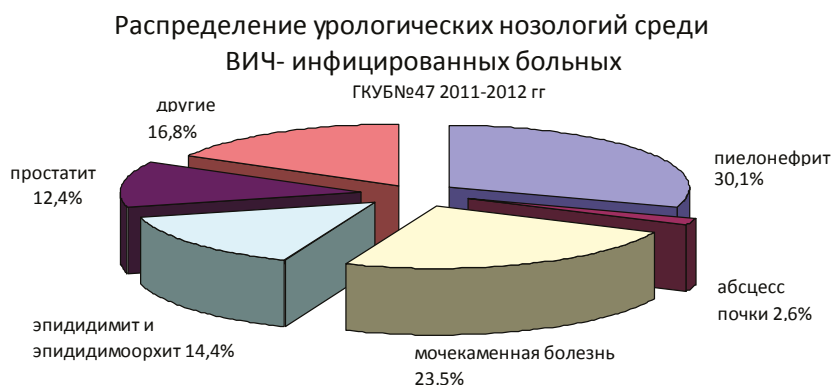


Рисунок 1.

Распределение урологических нозологий среди ВИЧ-инфицированных больных ГКУБ №47 2011–2012 гг.

Figure 1.

Distribution of urological nosology among HIV-infected patients of UCCN №47 2011–2012

Основная причина обращения ВИЧ-инфицированных пациентов за стационарной урологической помощью — острые инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовых органов — 59,5% поступлений.

При этом частоты встречаемости острых воспалительных поражений почек и мужских половых органов примерно одинаковы — 26,8% и 32,7% соответственно. Существенное место в структуре урологической заболеваемости ВИЧ-инфицированных занимает мочекаменная болезнь без клинических проявлений острого воспалительного процесса (почечная колика), частота которой составляла 23,5% (рис. 1).

Несмотря на доказанное увеличение частоты новообразований на фоне иммунодефицита, опухоли органов мочеполовой системы, как доброкачественные, так и злокачественные у ВИЧ-инфицированных встречаются нечасто. На долю аденомы простаты приходится всего 2,6% от общего числа поступивших ВИЧ-инфицированных. Рак мочевого пузыря и простаты на фоне ВИЧ-инфекции представлен единичными наблюдениями. Малая частота новообразований мочеполовых органов может быть объяснена тем, что большинство больных не доживают до этой патологии, погибая от генерализованных инфекционных процессов или хронических интоксикаций (многие пациенты продолжали принимать наркотические средства вплоть до момента госпитализации) [1, 11].

Важным является факт, что 92,2% пациентов были госпитализированы по экстренным показаниям с экстренной урологической патологией. В плановом порядке госпитализировано всего 12 человек (7,8%). Показаниями к плановой госпитализации послужили мочекаменная болезнь, аденома простаты, гидронефроз. Указанные заболевания при определенных условиях (острая задержка мочеиспускания, гематурия) также могут повлечь за собой экстренную госпитализацию.

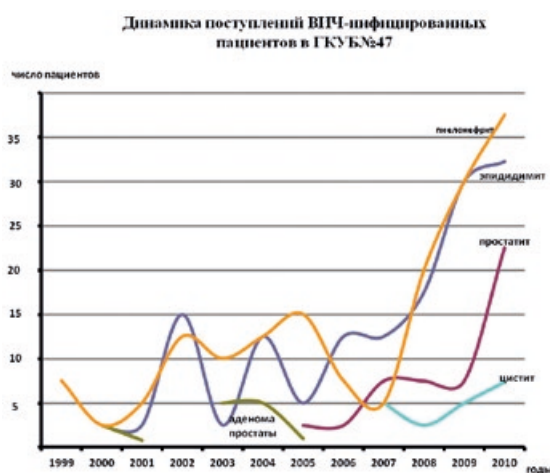


Рисунок 2.
Динамика поступлений ВИЧ-инфицированных пациентов в ГКБ №47
Figure 2.
Dynamics of revenue of HIV-infected patients in UCCH №47

Учитывая большую социальную значимость и недостаточную изученность целесообразно подробнее остановиться на заболеваниях нижних мочевых путей и мужских половых органов на фоне ВИЧ-инфекции.

С 1996 года по май 2011 года урологическая помощь была оказана 159 ВИЧ-инфицированным пациентам, страдающим заболеваниями нижних мочевых путей и мужских половых органов.

Распределение урологических нозологий в изучаемой группе пациентов имеет принципиальные отличия по сравнению с общей популяцией больных. У ВИЧ-инфицированных доминируют острые инфекционно-воспалительные заболевания органов мошонки, на долю которых приходится 51% поступлений, что в 2,15 раза превышает частоту острого простатита (23,7%). Согласно данным НИИ урологии за 2011 г., в общей популяции частота «первичного», то есть не связанного с инвазивными вмешательствами, острого простатита в 2,7 раза превышает частоту «первичного» острого эпидидимита и орхоэпидидимита вместе взятых. Таким образом, можно отметить выявленную склонность ВИЧ-инфицированных к острым инфекционно-воспалительным заболеваниям мошонки.

Также целесообразно обратить внимание на сравнительно небольшой вклад острого цистита в структуру урологической заболеваемости на фоне иммунодефицита, обусловленного ВИЧ.

На рис. 2. отражена динамика числа поступлений ВИЧ-инфицированных больных по наиболее актуальным у этой категории пациентов урологическим нозологиям, которая наглядно демонстрирует ранее отмеченные тенденции. Рост числа ВИЧ-инфицированных лиц, требующих урологической помощи, происходит главным образом за счет острых инфекционно-воспалительных нозологий — пиелонефрита, эпидидимита и эпидидимоорхита, в меньшей степени простатита.

Таким образом, основная проблема лечения урологических больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией — это назначение адекватной эмпирической антимикробной терапии и оказание экстренной хирургической помощи.

Распределение урологических пациентов по стадиям ВИЧ-инфекции

На сегодняшний день вопрос взаимосвязи между стадией ВИЧ-инфекции и особенностями течения урологических заболеваний все еще остается дискуссионным и требует дальнейшего изучения. По мнению ведущего отечественного специалиста по проблеме ВИЧ-инфекции В.В. Покровского, «развитие у ВИЧ-инфицированных какого-либо заболевания, даже в тяжелой форме, не означает, что эта болезнь как-то связана с ВИЧ-инфекцией и указывает на нее. Лишь четко определенные клинические формы весьма ограниченной группы заболеваний являются достоверными признаками снижения иммунитета, вызванного ВИЧ-инфекцией, и то лишь в том случае, если исключены другие факторы, угнетающие иммунную систему» [1]. Эти, указанные автором, «определенные клинические формы» носят официальное название «Определенно индикаторные для СПИДа».

болезни». Урологические заболевания в данный список не входят.

Однако для практической работы необходимо знать, что «Клиническая классификация ВИЧ-инфекции», предложенная В.И. Покровским (2001), относит «повторные или стойкие бактериальные поражения внутренних органов без диссеминации» к стадии 4 б, а при наличии генерализации 4 в.

Урологических пациентов, находящихся инкубационном периоде ВИЧ-инфекции и острой фазе заболевания, мы не наблюдали. Основная масса ВИЧ-инфицированных, обращающихся за стационарной урологической помощью, находится в бессимптомной фазе (стадия 3) и стадии вторичных проявлений (4 а и 4 б) — 43,9%, 26,7%, 20,2% соответственно. Терминальные пациенты, имеющие диссеминированные микробные или опухолевые поражения, обусловленные тяжелым иммунодефицитом (стадии 4 в и 5) в поле зрения уролога попадают редко (7,8 и 0,8% от общего числа поступлений ВИЧ-инфицированных соответственно).

Таким образом, не менее 43,9% обратившихся за урологической помощью ВИЧ-инфицированных пациентов имели выраженный, но нетерминальный, нефатальный иммунодефицит (стадии 4 а и 4 б), который оказывал влияние на характер течения урологических заболеваний, особенно инфекционно-воспалительных поражений органов мочеполовой системы.

Эффективность эмпирической антибактериальной терапии неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы у ВИЧ-инфицированных пациентов

Иммунодефицит, обусловленный ВИЧ, создает предпосылки для развития инфекционно-воспалительных процессов с атипичной клинической картиной и очень широким спектром возможных возбудителей. Свою роль играет и внутривенная наркомания значительной доли пациентов, которая является отдельным фактором риска гематогенных инфекций, в том числе и органов мочеполовой системы. Для любого выраженного иммунодефицита характерны микобактериозы, в том числе и туберкулез, а также грибковые и вирусные поражения [1, 11].

Таким образом, наиболее принципиальным требованием к эмпирической антибактериальной схеме является широкий спектр действия. При этом, если больной не принимал антибактериальные препараты в течение длительного времени, не подвергался оперативным вмешательствам и инвазивным методам исследования, то наличие полирезистентной микрофлоры маловероятно.

Вопросы эмпирической терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы на фоне ВИЧ-инфекции вплоть до настоящего времени во многом остаются дискуссионными [11–13]. Отсутствие регламентирующей документации, а также общепринятого научным сообществом единого мнения по этому вопросу привело к бесконтрольному применению самых разнообразных антибактериальных средств. В результате сейчас мы имеем данные по практически всем фармакологическим группам антибактериальных препаратов, которые возможно применять для лечения

неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Был проведен ретроспективный анализ эффективности различных антибактериальных препаратов, назначаемых в эмпирическом режиме, для лечения острого пиелонефрита, острого простатита и острых эпидидимита и эпидидимоорхита на фоне ВИЧ-инфекции.

- Критерием включения в анализ был факт установления диагноза одного из вышеуказанных заболеваний у пациента, имеющего документальное подтверждение сопутствующей ВИЧ-инфекции.
- Критериями исключения из исследования послужили сопутствующие инфекционно-воспалительные заболевания другой локализации, требующие антибактериальной терапии, а также тяжелые гнойно-деструктивные поражения, являющиеся показаниями к немедленному хирургическому удалению органа.

За период с июня 1996 года по май 2012 года указанным критериям ответили 212 пациентов с пиелонефритом на фоне ВИЧ-инфекции, 28 больных простатитом и 54 мужчины, страдавших острым эпидидимитом или эпидидимоорхитом.

Лекарственное средство считалось эффективным, если на фоне его применения удалось подавить активность инфекционно-воспалительного процесса и достичь излечения (снятия диагноза) в случае острого заболевания или ремиссии в случае хронического заболевания.

Результаты

При эмпирической антибактериальной терапии пиелонефрита на фоне ВИЧ-инфекции наиболее высокую эффективность продемонстрировали антибактериальные препараты резерва — карбапенемы и антисинегнойные цефалоспорины — 81,8% и 76,5% соответственно (рис. 3).

Из нерезервных антибактериальных средств практически одинаковую эффективность показали фторхино-

Эффективность эмпирической антибактериальной терапии пиелонефрита на фоне ВИЧ-инфекции

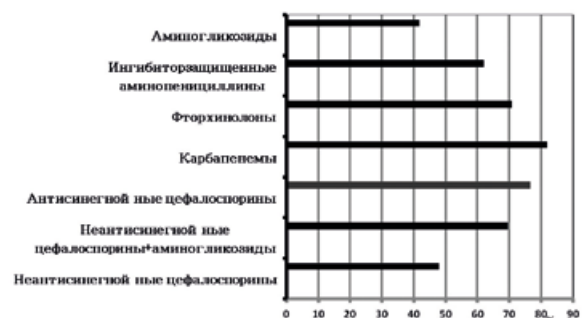


Рисунок 3.

Эффективность эмпирической антибактериальной терапии пиелонефрита на фоне ВИЧ-инфекции
Figure 3.

The effectiveness of empirical antibiotic therapy of pyelonephritis in HIV-infected patients

лоны (70,7%) и комбинированная схема, включающая неантисинегнойный цефалоспориин III поколения и аминогликозид (69,4%). На монотерапии ингибиторзащищенными аминопенициллинами положительная динамика отмечена только у 61,9% пациентов. Результаты раздельного применения неантисинегнойных цефалоспоринов III поколения и аминогликозидов II–III поколения еще хуже — 47,8% и 41,7% соответственно.

При лечении острого простатита на фоне ВИЧ-инфекции эффективность антибактериальных средств в целом аналогичная — 100% у карбапенемов, 83,3% у антисинегнойных цефалоспоринов, 80% у комбинированной схемы, включающей неантисинегнойный цефалоспориин III поколения и аминогликозид, 71,4% у фторхинолонов, 66,7% у аминогликозидов в режиме монотерапии, 50% у неантисинегнойных цефалоспоринов III поколения и 33,3% у аминогликозидов II–III поколения (рис. 4).

При оценке результатов лечения острых инфекционно-воспалительных заболеваний органов мошонки на фоне ВИЧ-инфекции обращает на себя внимание в целом более низкая эффективность лекарственной терапии, не превышающая 75% даже при стартовом назначении антибиотиков резерва — карбапенемов (рис. 5).

Антисинегнойные цефалоспорины практически равноэффективны фторхинолонам и ингибиторзащищенным аминопенициллинам (68,8%, 70%, 66,7% соответственно). Использование антибактериальных средств других групп приводит к положительной динамике в еще меньшем проценте случаев — 45,5% при одновременном применении неантисинегнойных цефалоспоринов III поколения и аминогликозидов, 37,5% и 50% соответственно при раздельном назначении вышеупомянутых антибиотиков.

Заключение

Анализ результатов лечения неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний органов

мочеполовой системы на фоне ВИЧ-инфекции в целом подтверждает ранее выдвинутые предположения о необходимости назначения антибактериальных средств возможно более широкого спектра действия. Наблюдавшиеся единичные неудачи при стартовом применении карбапенемов и антисинегнойных цефалоспоринов по всей вероятности связаны с энтерококковой инфекцией. Вместе с тем широкое применение указанных антибактериальных средств нецелесообразно по эпидемиологическим соображениям, из необходимости предотвращения селекции госпитальных полирезистентных штаммов возбудителей [3]. Неприемлемо низкая эффективность антиграмотрицательных препаратов (неантисинегноных цефалоспоринов и, особенно, аминогликозидов) также наводит на мысль о частой грамположительной инфекции.

Из нерезервных препаратов удовлетворительный эффект продемонстрировали фторхинолоны и сочетание неантисинегнойных цефалоспоринов с аминогликозидами. В обоих случаях, несмотря на ярко выраженную антиграмотрицательную направленность, имеется клинически значимая активность в отношении грамположительной флоры — стафилококка у фторхинолонов, стрептококка и в меньшей мере стафилококка у комбинированной схемы, включающей цефалоспориин и аминогликозид (в последнем случае наблюдается эффект синергизма между двумя препаратами) [14].

Отсутствие явных преимуществ фторхинолонов перед бета-лактамами позволяет предположить о незначительном вкладе внутриклеточных возбудителей в структуру экстренной урологической заболеваемости на фоне ВИЧ-инфекции.

Теоретически еще более эффективным сочетанием должно являться одновременное назначение ингибиторзащищенных аминопенициллинов и аминогликозидов, особенно амикацина. Здесь в спектре практически вся негоспитальная флора, как грамположительная, так

Эффективность эмпирической антибактериальной терапии простатита на фоне ВИЧ-инфекции

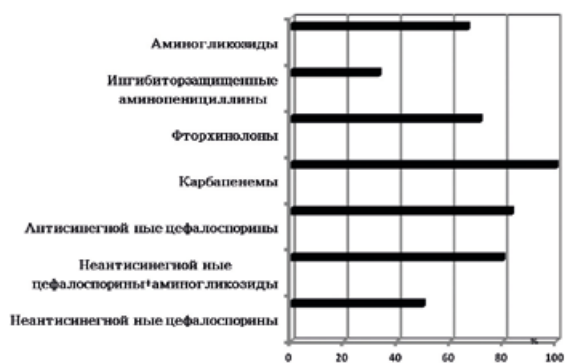


Рисунок 4.

Эффективность эмпирической антибактериальной терапии простатита на фоне ВИЧ-инфекции

Figure 4.

The effectiveness of empirical antibiotic therapy of prostatitis in HIV-infected patients

Эффективность эмпирической антибактериальной терапии эпидидимита и эпидидимоорхита на фоне ВИЧ-инфекции

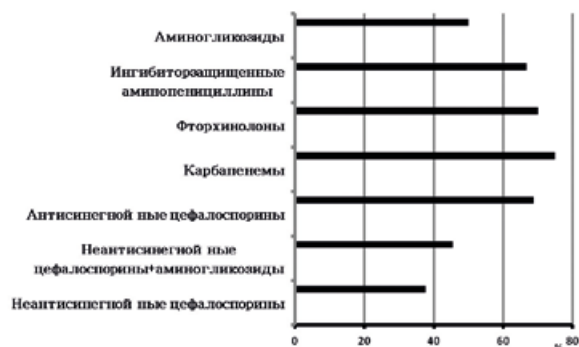


Рисунок 5.

Эффективность эмпирической антибактериальной терапии эпидидимита и эпидидимоорхита на фоне ВИЧ-инфекции

Figure 5.

The effectiveness of empirical antibiotic therapy of epididymo-orchitis and epididymitis in HIV-infected patients

и граммотрицательная. Однако, на наш взгляд, основная ценность ингибиторзащищенных аминопенициллинов для урологической клиники заключается в их высокой активности в отношении энтерококка, который иногда выступает в роли возбудителя суперинфекции, особенно у тяжелых и осложненных пациентов [15, 16]. Поэтому от широкого применения ингибиторзащищенных аминопенициллинов для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы целесообразно воздержаться.

Таким образом, анализ урологической заболеваемости ВИЧ-инфицированных пациентов продемонстриро-

вал, что наиболее частой причиной обращения ВИЧ-инфицированных пациентов за урологической помощью являются острые неспецифические инфекционно-воспалительные заболевания органов мочеполовой системы, а также мочекаменная болезнь. Среди воспалительных заболеваний доминируют пиелонефрит и эпидидимит (эпидидимоорхит). ВИЧ-инфицированные пациенты урологического профиля в большинстве случаев имеют латентную стадию ВИЧ-инфекции или начальные проявления стадии вторичных заболеваний. Тяжелый приобретенный вторичный иммунодефицит (СПИД) для ВИЧ-инфицированных урологических пациентов нехарактерен.

Список литературы

1. Покровский В. В., Юрин О. Г., Беляева В. В. Клиническая диагностика и лечение ВИЧ инфекции. М.: ГЭОТАР-Медицина. 2000.
2. Онищенко Г. Г. Эпидемия ВИЧ-инфекции на современном этапе и основные задачи по противодействию ее распространению. Материалы III Российской научно-практической конференции по вопросам ВИЧ-инфекции и парентеральных гепатитов. Суздаль. 2003, С. 2–5.
3. Покровский В. В. Современная ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации. Материалы выступления на слушаниях в Общественной палате Российской Федерации 30 марта 2012 г. (дата обращения: 30.07.15). URL: <http://www.oprf.ru/files/dok2012/pokrovskiy30032012.pps>
4. Абашина В. Л., Хомичук Т. Ф., Гребенькова Л. К., Евдокимова Л. П., Смирнова Н. Р., Семейкина Л. М. Эпидемиологические аспекты заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2010; 1–2 (41–42): 114–116.
5. Справка. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2011 г. Федеральный научно-методический Центр по профилактике и борьбе со СПИДом, 2011. (дата обращения: 31.07.15). URL: <http://www.hivrussia.ru/stat/2011.shtml>
6. Краткая характеристика действующей и (или) планируемой бюджетной целевой программы, в части, касающейся отчетного периода: ФЦП «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 годы)»: Приложение № 4 к Докладу о результатах и основных направлениях деятельности Минздравсоцразвития России на 2008 год и на период до 2010 года. (дата обращения: 30.07.15). URL: <http://www.minzdravsoc.ru/ministry/budget>
7. Lee L. K., Dinneen M. D., Ahmad S. The urologist and the patient infected with human immunodeficiency virus or with acquired immunodeficiency syndrome. BJU Int. 2001; 88: 500–510.
8. Francum B. S., Savdie E. HIV and Renal Disease. Managing HIV. Ed. G. Stewart, 1997.
9. UNAIDS/WHO. Report of Global HIV/AIDS Epidemics. Geneva, 1994.
10. Center for Disease Control and Prevention. 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted disease. Morbidity Mortality Weekly Report 1998; 47: 1–116.
11. Marin B., Thiébaud R., Bucher H. C., Rondeau V., Costagliola D., Dorrucchi M., Hamouda O., Prins M., Walker S., Porter K., Sabin C., Chêne G. Non-AIDS defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. Aids. 2009; 23 (13): 1743–1753.
12. Breyer B. N., Van Den Eeden S. K., Horberg M. A., Eisenberg M. L., Deng D. Y., Smith J. F., Shindel AW. HIV status is an independent risk factor for reporting lower urinary tract symptoms. J Urol. 2011; 185 (5): 1710–1715.
13. Wyatt M. Ch., Morgello S., Katz- Malamed R., Wei C., Klotman M. E., Klotman P. E., D'Agati V. D. The spectrum of kidney disease with AIDS in the era of antiretroviral therapy. Kidney Int. 2009; 75 (4): 428–434.
14. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л. С., Белоусова Ю. Б., Козлова С. Н. Смоленск: МАКМАКС, 2007.
15. Яровой С. К., Шимановский Н. Л., Карева Е. Н. Эмпирическая терапия пиелонефрита. Урология. 2011; 2: 67–73.
16. Максимов В. А., Яровой С. К., Странадко М. В., Мисякова О. А. Эмпирическая антибактериальная профилактика в урологии. Экспериментальная и клиническая урология. 2012; 1: 76–84.
1. Pokrovskiy V. V., Yurin O. G., Belyaeva V. V. Klinicheskaya diagnostika i lechenie VICH infektsii. Moscow: «GEOTAR-Meditsina» Publ., 2000. (Russian).
2. Onishchenko G. G. Epidemiya VICH-infektsii na sovremennoy etape i osnovnye zadachi po protivodeystviyu ee rasprostraneniya. Materialy III Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii po voprosam VICH-infektsii i parenteral'nykh gepatitov. Suzdal'. 2003, pp. 2–5. (Russian).
3. Pokrovskiy V. V. Sovremennaya situatsiya po VICH-infektsii v Rossiyskoy Federatsii. Materialy vystupleniya na slushaniyakh v Obshchestvennoy palate Rossiyskoy Federatsii 30 marta 2012 g. (accessed 30.07.15). Available at: <http://www.oprf.ru/files/dok2012/pokrovskiy30032012.pps> (Russian).
4. Abashina V. L., Khomichuk T. F., Greben'kova L. K., Evdokimova L. P., Smirnova N. R., Semeykina L. M. Epidemiologicheskie aspekty zabolevaemosti VICH-infektsiy. Zdorov'ye. Meditsinskaya ekologiya. Nauka. 2010; 1–2 (41–42): 114–116. (Russian).
5. Sправка. VICH-infektsiya v Rossiyskoy Federatsii v 2011 g. Federal'nyy nauchno-metodicheskii Tsentr po profilaktike i bor'be so SPIDom, 2011. (accessed 31.07.15). Available at: <http://www.hivrussia.ru/stat/2011.shtml> (Russian).
6. Kratkaya kharakteristika deystvuyushchey i (ili) planiruemoy byudzhethnoy tselevoy programmy, v chasty, kasayushcheysya otchetnogo perioda: FTsP «Preduprezhdenie i bor'ba s sotsial'no znachimymi zabolevaniyami (2007–2011 gody)»: Prilozhenie № 4 k Dokladu o rezul'tatakh i osnovnykh napravleniyakh deyatel'nosti Minzdravsotsrazvitiya Rossii na 2008 god i na period do 2010 goda. (accessed 31.07.15). Available at: <http://www.minzdravsoc.ru/ministry/budget> (Russian).

References

7. Lee L.K., Dinneen M.D., Ahmad S. The urologist and the patient infected with human immunodeficiency virus or with acquired immunodeficiency syndrome. *BJU Int.* 2001; 88: 500–510.
8. Francum B.S., Savdie E. HIV and Renal Disease. *Managing HIV.* Ed. G. Stewart, 1997.
9. UNAIDS/WHO. Report of Global HIV/AIDS Epidemics. Geneva, 1994.
10. Center for Disease Control and Prevention. 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted disease. *Morbidity Mortality Weekly Report* 1998; 47: 1–116.
11. Marin B., Thiébaud R., Bucher H.C., Rondeau V., Costagliola D., Dorrucci M., Hamouda O., Prins M., Walker S., Porter K., Sabin C., Chêne G. Non-AIDS defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *Aids.* 2009; 23 (13): 1743–1753.
12. Breyer B.N., Van Den Eeden S.K., Horberg M.A., Eisenberg M.L., Deng D.Y., Smith J.F., Shindel AW. HIV status is an independent risk factor for reporting lower urinary tract symptoms. *J Urol.* 2011; 185 (5): 1710–1715.
13. Wyatt M.Ch., Morgello S., Katz- Malamed R., Wei C., Klotman M.E., Klotman P.E., D'Agati V.D. The spectrum of kidney disease with AIDS in the era of antiretroviral therapy. *Kidney Int.* 2009; 75 (4): 428–434.
14. *Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoy khimioterapii.* Strachunskiy L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. (ed). Smolensk: «МАКМАКС» Publ., 2007. (Russian).
15. Yarovoi S.K., Shimanovsky N.L., Kareva E.N. Empiric treatment of pyelonephritis. *Urology.* 2011; 2: 67–73. (Russian).
16. Maksimov V.A., Yarovoy S.K., Stranadko M.V., Misyakova O.A. Empirical antibacterial prophylaxis in urology. *Experimental and Clinical Urology.* 2012; 1: 76–84. (Russian).

Информация об авторе:

1. Яровой Сергей Константинович – д.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, врач-клинический фармаколог Городской клинической больницы №57 Департамента здравоохранения г. Москвы

Information about author:

1. Yarovoy Sergey Konstantinovich – Phd, MD, leading researcher of N.Lopatkin SRIUIR, clinical pharmacologist in SCH №57 Department of health of Moscow

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Яровой С.К. Заболевания органов мочеполовой системы на фоне ВИЧ-инфекции – новая проблема современной урологии. *Исследования и практика в медицине.* 2015; 2(4): 115–122. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-115-122

Yarovoy S.K. Diseases of the genitourinary system in HIV infection - a new problem of modern urology. *Issled. prakt. Med.* 2015; 2(4): 115–122. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-115-122

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



Ключевые слова:

пелоидотерапия, бальнеолечение, озеро «Лечебное», грязь «Тинакская», Астраханская область

Keywords:

peloidotherapy, balneotherapy, lake "Therapeutic", mud "Tinakskaya", Astrakhan region

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-123-127



Для корреспонденции:

Степанян Лусине Вардановна – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач акушер-гинеколог Областного перинатального центра ГБУЗ АО «Александр-Мариинская областная клиническая больница»
Адрес: 414000, Россия, Астрахань, ул. Татищева, 2
E-mail: lus-s84@mail.ru
Статья поступила 16.09.2015, принята к печати 20.11.2015

For correspondence:

Stepanyan Lusine Vardanovna – PhD, assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Therapeutics, SBEU HPE «Astrakhan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, obstetrician-gynecologist, Regional Perinatal Center, SBOH AO «Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinic Hospital»
Address: ul. Bakinskaya 121, Astrakhan, 414000, Russia
E-mail: lus-s84@mail.ru
The article was received 16.09.2015, accepted for publication 20.11.2015

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГРЯЗИ «ТИНАКСКАЯ» В МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Цуригова З.А.¹, Черникина О.Г.¹, Эльдерова К.С.¹, Степанян Л.В.^{1,2}, Синчихин С.П.¹

¹ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (Астрахань, Россия) 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121

²ГБУЗ АО «Александр-Мариинская областная клиническая больница» (Астрахань, Россия) 414000, Россия, Астрахань, ул. Татищева, 2

Резюме

В статье представлены литературные данные о лечебных свойствах грязи «Тинакская». Кроме того, приведены данные об использовании природных факторов озера «Лечебное» в медицине.

THE USE OF MUD "TINAKSKAYA" IN MEDICINE (LITERATURE REVIEW)

Tsurigova Z.A.¹, Chernikina O.G.¹, Elderova K.S.¹, Stepanyan L.V.^{1,2}, Sinchikhin S.P.¹

¹SBEU HPE «Astrakhan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Astrakhan, Russia) ul. Bakinskaya 121, Astrakhan, 414000, Russia

²SBOH AO «Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinic Hospital» (Astrakhan, Russia) ul. Tatischeva 2, Astrakhan, 414000, Russia

Abstract

This review summarizes the published data on the therapeutic properties of the mud "Tinakskaya". In addition, data on the use of natural factors lake "Therapeutic" in medicine is performed.

Еще с древних времен было известно, что различные методы физиотерапии способствуют повышению адаптационных возможностей организма, улучшают эффект базисного лечения и имеют минимальное число нежелательных эффектов [1–4].

Пелоидотерапия имеет тысячелетнюю историю. Так, в Древнем Египте врачи лечили больных «Священным илом», полученным после разлива реки Нил для лечения от разных нервных болезней, от бесплодия, от мужского бессилия. Древнеримский врач Клавдий Гален (II век до н.э.) об этом способе лечения писал в своих рукописях. В древнеегипетских манускриптах упоминались горячие грязевые обертывания, о целебных свойствах которых писал древнегреческий историк Геродот [5].

Бальнеотерапию на Руси начали применять еще в XIII веке. Со времен господства ханов монголо-татарского феодального государства — использовали тинакские грязи вблизи Астрахани и Бахчисарая (грязи крымских озер). А в начале XIX в. бальнеотерапия стала ведущей процедурой курортного лечения в России. Первые грязелечебницы открылись в Тинаках и Одессе (1820) [6].

Лечебные грязи по содержанию органических веществ бывают 4 видов: иловая, торфяная, сапропелевая и сопочная. В курортной практике чаще других используют иловую грязь. В составе грязи выделяют органическую, минеральную и газовую части. Разложившееся органическое вещество (гумус, аморфный детрит и водорастворимые соединения) составляет 80–90% массы пелоидов. Минеральная (зольная) часть лечебных грязей состоит из многочисленных нерастворимых в воде минералов и соединений, трудно- и легко растворимых солей. Газы в пелоидах содержатся в небольшом количестве и образуются как за счет биологических процессов, так и в результате химических реакций. Чаще это сероводород, углекислый газ, метан, азот, кислород и др. [6–8].

Значимость пелоидов, с точки зрения лечебного эффекта, выражается тепловыми свойствами и механическим давлением грязи на определенные участки тела, что способствует более глубокому проникновению тепла. Действенность химического фактора обусловлена содержанием больших количеств сульфидов железа, минерализацией грязевого раствора, содержащего йод, бромную кислоту, бишофит и бром и др. Биологические факторы, связанные с грязевой микрофлорой, способствуют подавлению патогенной и грибковой микрофлоры [9–12].

Действие химического фактора лечебной грязи обусловлено кожной проницаемостью для всех ее химических ингредиентов [7, 13].

Однако в литературе указывается и то, что поступление в организм химических компонентов бальнеофакторов, их распределение и действие изучены недостаточно, что объясняется многообразием вовлекаемых в ответную реакцию организма звеньев сосудистой, нервной, эндокринной и иммунной систем [4, 5, 8, 14].

По мнению современных исследователей, лечебные грязи не только оказывают локальное воздействие, но и способствуют регуляции системных процессов [2, 8, 15]. Лечебный эффект грязей реализуется за счет их термических, механических и биологических свойств. Механизм воздействия заключается в саногенном, очищающем, регенерирующем, и энергизирующем свойствах. Протеазы грязи расщепляют клеточные оболочки грибов, а также патогенных анаэробных микроорганизмов. Воздействуя на клетки, биологически-активные вещества грязи способствуют замедлению процессов атрофии, стимулируют регенерацию и активизируют рациональное использование клеточных энергетических, кислородных и белковых ресурсов. Биоактивные компоненты положительно влияют на гемодинамику, микроциркуляцию, лимфоток и нейрогуморальную систему, улучшают оксигенацию, трофику тканей, гармонизируют процессы метаболизма, оказывают очищающий, пиллинговый и микромассажный эффекты, способствуют уменьшению отека тканей и оттоку венозной крови. Кроме того, они содействуют росту новых капилляров, усиливая и уплотняя капиллярную сеть [6, 16–19]. При влагалищном использовании грязь бактерицидно воздействует на патогенные микроорганизмы и положительно влияет на биоценоз влагалища, а также усиливает клеточную резистентность слизистых и обладает противовоспалительными, десенсибилизирующими и регенерирующими свойствами [2, 4, 20].

Бактерицидные свойства, в частности, сульфидных грязей, зависят от минерализации и наличия микроорганизмов. При использовании насыщенных грязей рост микрофлоры подавляется за счет большого содержания солей, а при использовании грязей высокой и средней минерализации бактериостатический и бактерицидный эффекты обеспечивают сапрофитные микробы-антагонисты и бактериофаги, способные лизировать дизентерийную, кишечную палочку, стафилококки и протей. Сульфидные иловые грязи, к которым относится и грязь «Тинакская», стоят на первом месте по способности адсорбировать патогенную микрофлору [2, 6, 21].

В 8 км от поселка Прикаспийский Наримановского района, на территории Астраханской области, расположено озеро «Лечебное». Грязевая залежь данного озера относится к среднесульфидным иловым соленасыщенным бромным лечебным грязям и представляет собой мягкую пластичную массу с сильным запахом сероводорода. Объемный вес грязи составляет 1,62–1,72 г/м², влажность 39,5–49,0%, сопротивление сдвигу 6400–11700 дин/см², содержание сульфидов железа 0,15–0,40%, pH 6,1–6,6, засоренность частицами размером более 0,25 мм не превышает допустимые для лечебных грязей и колеблется в пределах 0,15–3,4%. Минерализация грязевого раствора в среднем составляет 334,0 г/л. Содержание тяжелых металлов и радионуклидов не достигает природного фона. Кристаллический скелет представлен глинистым остовом, гипсом, карбонатами кальция и магния. Преобладает в кристаллическом скелете гнилостый остов, на который приходится 20%. В отношении санитарно-бактериологического загрязнения и содержания вредных для человека химических компонентов грязи месторождения озера «Лечебное» благополучны, особенно по санитарно-бактериологическим показателям, что вполне объяснимо высокой соленостью лечебных грязей и отдаленностью расположения месторождения [14, 21].

Лечебная грязь «Тинакская» также характеризуется относительно низкой микробиологической активностью и большими титрами коли, перфрингенса, синегнойной палочки и стафилококка. Содержание тяжелых металлов (свинца, ртути, меди, цинка и других) в лечебной грязи значительно ниже кларковых значений. То же самое можно отметить и в отношении радионуклидов. По наличию пестицидов грязи данного месторождения можно признать экологически чистыми [6, 22].

Бальнеологическая ценность грязи озера «Лечебное» подтверждена многочисленными исследованиями и по всем показателям рекомендуется для использования в виде грязевых аппликаций, тампонов, электрогрязевых процедур в оздоровительных и лечебных целях.

Реабилитационным центром «Тинаки» в настоящее время запущено производство пакетированной продукции грязи, что расширяет возможности ее использования в других лечебно-профилактических учреждениях [21].

Е.И. Руденко, профессор Астраханского государственного медицинского института, внес большой вклад в изучение грязи Нижнего Поволжья, изучив ее химический состав и лечебные свойства [23]. За последние десять лет другими сотрудниками Астраханского медицинского университета был проведен ряд научных исследований по применению грязей озера «Лечебное» при различных заболеваниях [1, 11, 24].

Так, И.А. Кирилук (2006) показала эффективность лечебной грязи «Тинакская» в сочетании с минеральной водой «Тинакская» в комплексном лечении больных экземой в условиях санаторно-курортного лечения [13].

В диссертационной работе М.В. Бредихина (2006) указано на высокоэффективное лечебное действие иловой грязи озера «Лечебное» в сочетании с минеральными ваннами на функциональное состояние предстательной железы и течение хронического простатита [1].

И. А. Ерина (2009) установила, что у больных с сопутствующим диагнозом «Псориаз», получавших лечение на курорте «Тинаки» (климат, минеральная вода, лечебная грязь), по основному заболеванию (сердечно-сосудистой, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата и т. д.) разрешался также кожный процесс [11].

О. А. Лазарева (2010) отметила, что применение программ кинезо- и бальнеотерапии на основе лечебной грязи и минеральной воды «Тинакская» у больных с ишемическим инсультом позволяет повысить эффективность реабилитации при отсутствии негативных влияний на сердечно-сосудистую систему [17].

Необходимо отметить, что пелоидотерапия, среди различных методов естественных физических факторов, является самым распространенным в гинекологии. Она улучшает гемо- и лимфодинамику органов малого таза, снижает активность экссудативного и инфильтративного процессов, размягчает спаечные структуры, а также усиливает гормональную функцию яичников [8, 10, 18].

Вместе с тем, имеются лишь единичные работы, где приведены данные о влиянии курортных факторов центра реабилитации «Тинаки» на состояние фетоплацентарного комплекса у беременных, а также их положительное влияние на репродуктивную функцию у женщин с хроническими заболеваниями органов малого таза [22, 25].

В своей работе М. А. Кузьмина (2008) доказала положительный эффект от использования сульфидно-иловой грязи и йодобромных вод в комплексной терапии женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, осложненных синдромом тазовой боли. Предложенное лечение оказывает выраженное противовоспалительное, анальгетическое, вазотропное и антистрессовое действие и может рассматриваться как этап восстановительной терапии после традиционного лечения [22].

Некоторые исследования показали, что пелоиды оказывают положительное влияние на микрофлору влагалища при бактериальном вагинозе. В работах Г. Б. Дикке и соавт. (2007), В. Е. Радзинский (2011), М. А. Царькова (2014) показали положительное воздействие геля на основе грязи Мертвого моря при комплексном лечении бактериального вагиноза [2, 26, 27].

С. А. Шаповаленко, Г. А. Флак, Г. С. Кузьменко (2010) для лечения женщин с бактериальным вагинозом использовали местно (влагалищные грязевые тампоны) Балдонскую грязь, что привело к восстановлению микрофлоры влагалища и бактерицидному воздействию на патогенные микроорганизмы [20].

М. А. Царькова (2014) в своей работе указывает

на снижение количества рецидива бактериального вагиноза после использования у пациенток геля на основе грязи Мертвого моря [27].

В литературе также большое внимание уделяется вопросам комплексного применения пелоидотерапии с бальнеолечением [6, 15, 22, 28].

Воздействие компонентов минеральных вод на периферические рецепторы сосудистой и нервной систем, на иммунокомпетентные клетки нормализует состояние слизистой влагалища. Проникшие в ткани компоненты минеральных вод способны влиять на активность окислительно-восстановительных ферментов, регуляцию трофических процессов, содержание биологически активных веществ. Минеральные воды дезактивируют ферменты, реализующие патогенетический механизм при бактериальном вагинозе [29].

Л. В. Цаллагова и соавт. (2014) отметили, что комплексное применение пелоидотерапии с бальнеолечением у женщин с нарушением микробиоценоза влагалища в предгравидарной подготовке, приводит к нормализации флоры влагалища [4].

Э. М. Минбаева (2007) отметила высокий клинический эффект при лечении женщин с бактериальным вагинозом, используя бальнеотерапию с включением гинекологических орошений минеральными водами [30].

Лечебная минеральная вода месторождения «Тинакская», выводимая двумя скважинами с глубины 310 метров, по составу является йодобромной, рассольной, хлоридной натриевой с повышенным содержанием железа и органических веществ, слабокислой реакции среды. В соответствии с методическими указаниями Минздрава России № 2000/34 «Классификация минеральных вод и лечебных грязей для целей их сертификации», вода относится к высокоминерализованным хлоридным натриевым йодо-бромным минеральным водам, которые могут использоваться для отпуска наружных бальнеологических процедур. Химический состав воды уникален. Общая минерализация составляет 30–40 г/л, рН — 6,7–6,9. По температурному признаку относится к группе теплых вод. Минеральные воды подобного состава являются ценным природным лечебно-профилактическим средством и широко используются в курортной бальнеотерапии.

Таким образом, вышеизложенное показывает положительное влияние пелоидотерапии, в частности, лечебной грязи «Тинакская», при лечении различных заболеваний. Учитывая свойства среднесульфидной иловой соленасыщенной грязи, следует считать целесообразным использование ее в медицине, в частности, для коррекции биоценоза влагалища.

Список литературы

1. Бредихин М. В. Лазерная доплерофлоуметрия в оценке эффективности санаторно-курортного лечения хронического простатита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.40/ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет». М., 2006.
2. Дикке Г. Б., Кира Е. Ф., Маев Э. З., Аполихин О. И., Курчишвили В. И. Клиническое применение соли и грязей Мертвого моря в лечении хронических заболеваний и половых органов у женщин и мужчин: руководство для врачей. М.: Медиабюро Status Praesens, 2007.
3. Стругацкий В. М. Физические факторы в акушерстве и гинекологии. М.: Медицина, 1981.
4. Цаллагова А. В., Майсурадзе А. В., Магаева Ф. Ю., Алборов Д. К., Кабулова И. В. Роль современных немедикаментозных технологий в предгравидарной подготовке женщин. Кубанский научный медицинский вестник. 2014; 144 (2): 118–122.

5. Федотченко А.А. Грязелечение. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2010; 97 (6): 273–276.
6. Андреева И.Н., Степанова О.В., Поспеева Л.А. Лечебное применение грязей. Астрахань: Изд-во АГМА, 2004.
7. Дикке Г.Б. Природные и преформированные физические факторы в восстановительном лечении репродуктивного здоровья женщин. Обзор основных научных исследований в Томском НИИ курортологии и физиотерапии за 10 лет (к 80-летию Томского НИИ курортологии и физиотерапии). Сибирский медицинский журнал (Томск). 2001; 16 (3–4): 94–100.
8. Евсеева М.М. Пелоидотерапия в современной гинекологической практике. Вестник восстановительной медицины. 2008; 1: 54–59.
9. Болбатовский Г.Н., Мазур Н.В., Пирогова Л.А. Инновационные технологии в использовании природных лечебных грязей. Медицинские новости. 2014; 8: 63–67.
10. Гордон К.В. (ред.) Восстановительное лечение больных с хроническими воспалительными болезнями женских тазовых органов. Сочи: Изд-во ГДОН. 2002.
11. Ерина И.А. Лечение больных псориазом в Центре реабилитации «Тинаки»: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11/ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет». М., 2009.
12. Коробов С.А. Термоадапционные реакции в механизме действия аппликаций лечебного пелоида: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.34/Одес. НИИ курортологии и мед. реабилитации. Одесса, 1990.
13. Кирилук И.А. Влияние факторов курорта Тинаки на клинические проявления и функциональное состояние кожи у больных экземой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11/ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет». М., 2006.
14. Кутлусурун Е.С. Оценка бальнеоресурсов аридной зоны (на примере Астраханской области): Автореф. дис. ... канд. географ. наук: 25.00.36/Астраханский государственный университет. Астрахань, 2012.
15. Минибаева С.А., Гильмутдинова Л.Т. Физические методы в восстановительном лечении больных гинекологического профиля. Башкирский химический журнал. 2006; 13 (5): 66–67.
16. Золотарева Т.А., Олешко А.Я. О роли теплового и химического факторов иловой сульфидной лечебной грязи в реализации ее антиокислительного действия в эксперименте. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2004; 2: 25–27.
17. Лазарева О.А. Кардиocereбральная реабилитация больных с инсультом на курорте «Тинаки–2»: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11/ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет». Саратов, 2010.
18. Стругацкий В.М., Маланова Т.Б., Арсланян К.Н. Физиотерапия в практике акушера-гинеколога. М.: МЕДпресс-информ, 2005.
19. Шустов Л.П. Экстракты иловой сульфидной грязи и обоснование их применения в клинической практике. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 1999; 6: 35–37.
20. Шаповаленко С.А., Флакс Г.А., Кузьменко Г.С. Современное лечение бактериального вагиноза. Журнал Российского общества акушера-гинекологов. 2010; 1: 43–48.
21. Брынцева И.А., Самотруева М.А., Цибизова А.А. Рациональное использование астраханской сульфидно-иловой грязи месторождения «Озеро «Лечебное»». Международный журнал экспериментального образования. 2013; 11 (1): 183–184.
22. Кузьмина М.А. Курортные факторы в системе восстановительного лечения больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, осложненными синдромом тазовой боли: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01/ГОУ ВПО «Московский государственный медицинский стоматологический университет». М., 2009.
23. Руденко Е.И. Минеральные воды и лечебные грязи Нижнего Поволжья. Волгоград: Нижне-Волжское книжное издательство, 1975.
24. Рассказов Н.И., Ерина И.А., Тимошин С.А., Думченко В.В., Рассказов Д.И. Использование местных курортных факторов для лечения больных псориазом. Астраханский медицинский журнал. 2009; 4 (3): 32–36.
25. Наврузова З.Т. Комплексная оценка эффективности реабилитации беременных с фетоплацентарной недостаточностью в условиях санатория «Тинаки»: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01/Волгогр. гос. мед. ун-т. Волгоград, 2010.
26. Радзинский В.Е. (ред.) Пелоидотерапия: реальные возможности и перспективы применения в гинекологии. М.: Медиабюро, Status Praesens. 2011.
27. Царькова М.А. Комплексное лечение и профилактика рецидивов бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста. Медицинский совет. 2014; 2: 68–72.
28. Боголюбов В.М., Улаших В.С. Комбинирование и сочетание лечебных физических факторов. Физиотерапия, бальнеология, и реабилитация. 2004; 5: 39–46.
29. Дурпалова К.М. Использование местных бальнеологических факторов в лечении бактериального вагиноза у многорожавших женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01/Моск. гос. мед.-стоматолог. ун-т. М., 2010.
30. Минибаева С.А. Оптимизация восстановительного лечения больных с бактериальным вагинозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.51/ФГУ «Российский научный центр восстановительной медицины и курортологии». М., 2007.

References

1. Bredikhin M. V. Lazernaya doppleroflometriya v otsenke effektivnosti sanatorno-kurortnogo lecheniya khronicheskogo prostatita: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.40/ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет». Moscow, 2006. (Russian).
2. Dikke G. B., Kira E. F., Maev E. Z., Apolikhin O. I., Kurchishvili V. I. Klinicheskoe primeneniye soli i gryazei Mertvogo morya v lechenii khronicheskikh zabolevaniy i polovyykh organov u zhenshchin i muzhchin: rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: "Status Praesens" Publ., 2007. (Russian).
3. Strugatskii V. M. Fizicheskie faktory v akusherstve i ginekologii. Moscow: "Meditsina" Publ., 1981. (Russian).
4. Tsallaqova L. V., Maisuradze L. V., Magaeva F. U., Alborov D. K., Kabulova I. V. Modern non — medicament technologies of the pregravidar preparation of women. Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik. 2014; 144 (2): 118–122. (Russian).
5. Fedotchenko A. A. Fangotherapy. Siberian Journal of Medicine. 2010; 97 (6): 273–276. (Russian).
6. Andreeva I. N., Stepanova O. V., Pospeeva L. A. Lechebnoe primeniye gryazei. Astrakhan': "AGMA" Publ., 2004. (Russian).
7. Dikke G. B. Prirodnye i preformirovannye fizicheskie faktory v vosstanovitel'nom lechenii reproduktivnogo zdorov'ya zhenshchin. Obzor osnovnykh nauchnykh issledovaniy v Tomskom NII kurortologii i fizioterapii za 10 let (k 80-letiyu Tomskogo NII kurortologii i fizioterapii). Sibirskii meditsinskii zhurnal (Tomsk). 2001; 16 (3–4): 94–100. (Russian).
8. Evseeva M. M. Peloidoterapiya v sovremennoi ginekologicheskoi praktike. Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny. 2008; 1: 54–59. (Russian).
9. Bolbatovski G. N., Mazur N. V., Pirogova L. A. Innovative technologies in the use of natural therapeutic mud. Meditsinskii novosti. 2014; 8: 63–67. (Russian).
10. Gordon K. V. (red.) Vosstanovitel'noe lechenie bol'nykh s khronicheskimi vospalitel'nymi boleznyami zhenskikh tazovykh organov. Sochi: "GDON" Publ., 2002. (Russian).
11. Erina I. A. Lechenie bol'nykh psoriазom v Tsentre reabilitatsii «Tinaki»: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.11/ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет». Moscow, 2009. (Russian).
12. Korobov S. A. Termoadaptatsionnye reaktsii v mekhanizme deistviya applikatsii lechebnogo peloida: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.34/Odes. NII kurortologii i med. reabilitatsii. Odessa, 1990. (Russian).
13. Kirilyuk I. A. Vliyanie faktorov kurorta Tinaki na klinicheskie

- proyavleniya i funktsional'noe sostoyanie kozhi u bol'nykh ekzemoi: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.11/GOU VPO «Rossiiskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet». Moscow, 2006. (Russian).
14. Kutlursin E. S. Otsenka bal'neoresursov aridnoi zony (na primere Astrakhanskoi oblasti): Avtoref. dis. ... kand. geograf. nauk: 25.00.36/Astrakhanskii gosudarstvennyi universitet. Astrakhan', 2012. (Russian).
 15. Gilmudinova L. T., Minibaeva S. A. Physical methods in medical treatment of the gynaecological patients. Bashkir Chemical Journal. 2006; 13 (5): 66–67. (Russian).
 16. Zolotareva T. A., Oleshko A. Ya. The role of heat and chemical factors of sulphide mud in its antioxidant action in experiment. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. 2004; 2: 25–27. (Russian).
 17. Lazareva O. A. Kardiotserebral'naya reabilitatsiya bol'nykh s insultom na kurorte «Tinaki-2»: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.01.11/GOU VPO «Saratovskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet». Saratov, 2010. (Russian).
 18. Strugatskii V. M., Malanova T. B., Arslanyan K. N. Fizioterapiya v praktike akushera-ginekologa. Moscow: "MEDpress-inform" Publ., 2005. (Russian).
 19. Shustov L. P. Ekstrakty ilovoi sul'fidnoi gryazi i obosnovanie ikh primeneniya v klinicheskoy praktike. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. 1999; 6: 35–37. (Russian).
 20. Shapovalenko S. A., Flaks G. A., Kuz'menko G. S. Sovremennoe lechenie bakterial'nogo vaginoza. Zhurnal Rossiiskogo obshchestva akusher-ginekologov. 2010; 1: 43–48. (Russian).
 21. Bryntseva I. A., Samotruieva M. A., Tsibizova A. A. Ratsion al'noe ispol'zovanie astrakhanskoi sul'fidno-ilovoi gryazi mestorozhdeniya «Ozero "Lechebnoe"». Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya. 2013; 11 (1): 183–184. (Russian).
 22. Kuz'mina M. A. Kurortnye faktory v sisteme vosstanovitel'nogo lecheniya bol'nykh khronicheskimi vospalitel'nymi zabolevaniyami organov malogo taza, oslozhnennymi sindromom tazovoi boli: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.01/GOU VPO «Moskovskii gosudarstvennyi mediko-stomatologicheskii universitet». Moscow, 2009. (Russian).
 23. Rudenko E. I. Mineral'nye vody i lechebnye gryazi Nizhnego Povolzh'ya. Volgograd: Nizhne-Volzhskoe knizhnoe izdatel'stvo, 1975. (Russian).
 24. Rasskazov N. I., Erina I. A., Timoshin S. A., Dumchenko V. V., Rasskazov D. I. Ispol'zovanie mestnykh kurortnykh faktorov dlya lecheniya bol'nykh psoriazom. Astrakhanskii meditsinskii zhurnal. 2009; 4 (3): 32–36. (Russian).
 25. Navruzova Z. T. Kompleksnaya otsenka effektivnosti reabilitatsii beremennykh s fetoplatsentarnoi nedostatochnost'yu v usloviyakh sanatoriya «Tinaki»: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.01.01/Volgogr. gos. med. un-t. Volgograd, 2010. (Russian).
 26. Radzinskii V. E. (ed.) Peloidoterapiya: real'nye vozmozhnosti i perspektivy primeneniya v ginekologii. Moscow: "Status Praesens" Publ., 2011. (Russian).
 27. Tsarkova M. A. Multimodal treatment and prevention of recurrent bacterial vaginosis in women of reproductive age. Medical Council. 2014; 2: 68–72. (Russian).
 28. Bogolyubov V. M., Ulashchikh V. S. Kombinirovanie i sochetanie lechebnykh fizicheskikh faktorov. Fizioterapiya, bal'neologiya, i reabilitatsiya. 2004; 5: 39–46. (Russian).
 29. Durpalova K. M. Ispol'zovanie mestnykh bal'neologicheskikh faktorov v lechenii bakterial'nogo vaginoza u mnogorozhavshikh zhenshchin: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.01.01/Mosk. gos. med.-stomatolog. un-t. Moscow, 2010. (Russian).
 30. Minibaeva S. A. Optimizatsiya vosstanovitel'nogo lecheniya bol'nykh s bakterial'nym vaginomom: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.51/FGU «Rossiiskii nauchnyi tsentr vosstanovitel'noi meditsiny i kurortologii». Moscow, 2007. (Russian).

Информация об авторах:

1. Цуригова Зарема Альбиевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России
2. Черникина Ольга Геннадьевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России
3. Эльдерова Каринэ Сагыевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России
4. Степанян Лусине Вардановна — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач акушер-гинеколог Областного перинатального центра ГБУЗ АО «Александр-Мариинская областная клиническая больница»
5. Синчихин Сергей Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

Information about authors:

1. Tsurigova Zarema Albievna — Postgraduate of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Therapeutics, SBEO HPE «Astrakhan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation
2. Chernikina Olga Gennadyevna — Postgraduate of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Therapeutics, SBEO HPE «Astrakhan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation
3. Elderova Karine Sagiyevna — Postgraduate of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Therapeutics, SBEO HPE «Astrakhan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation
4. Stepanyan Lusine Vardanovna — PhD, assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Therapeutics, SBEO HPE «Astrakhan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, obstetrician-gynecologist, Regional Perinatal Center, SBOH AO «Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinic Hospital»
5. Sinchikhin Sergey Petrovich — PhD, MD, professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Therapeutics, SBEO HPE «Astrakhan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Цуригова З.А., Черникина О.Г., Эльдерова К.С., Степанян Л.В., Синчихин С.П. Использование грязи «Тинакская» в медицине (обзор литературы). Исследования и практика в медицине. 2015; 2(4): 123-127. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-123-127

Tsurigova Z.A., Chernikina O.G., Elderova K.S., Stepanyan L.V., Sinchikhin S.P. The use of mud "Tinakskaia" in medicine (literature review). Issled. prakt. Med. 2015; 2(4): 123-127. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-123-127

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



Ключевые слова:

почечно-клеточный рак, лекарственная терапия рака почки, тирозинкиназный ингибитор, mTOR ингибитор

Keywords:

renal cell carcinoma, medical treatment, tyrosine kinase inhibitor, mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-128-131



Для корреспонденции:

Попов Александр Михайлович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 249031, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10
E-mail: apopov@mrrc.obninsk.ru
Статья поступила 10.10.2015 г., принята к печати 20.11.2015 г.

For correspondence:

Popov Aleksandr Mikhailovich – PhD, senior researcher of department of radical and surgical treatment of urological diseases with group of brachytherapy of prostate cancer, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: ul. Marshalla Zhukova 10, Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russia
E-mail: apopov@mrrc.obninsk.ru
The article was received 10.10.2015, accepted for publication 20.11.2015

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА В 2014–2015 ГГ.

Попов А.М.¹, Карякин О.Б.¹, Каприн А.Д.²

¹ МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Россия)
249031, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

² ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Россия)
249036, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Королёва, 4

Резюме

За последнее десятилетие произошли значительные изменения в подходах к лекарственному лечению почечно-клеточного рака. В клинической практике появилась группа таргетных препаратов, назначение которых позволило увеличить продолжительность жизни больных распространенным раком почки. Проведенные исследования посвящены изучению последовательности назначения таргетных агентов, их комбинации, изучению новых препаратов и выявлению прогностических факторов.

RESULTS OF CLINICAL TRIALS OF MEDICAL TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA IN 2014–2015

Popov A.M.¹, Karyakin O.B.¹, Kaprin A.D.²

¹ A. Tsyb MRRC (Obninsk, Russian Federation)
ul. Marshalla Zhukova 10, Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russia

² NMRR (Obninsk, Russia)
ul. Korolyeva 4, Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russia

Abstract

Over the last decade there have been significant changes in the approaches to the drug treatment of renal cell carcinoma. In clinical practice, there was a group of targeted drugs, the purpose of which has increased the life expectancy of patients with advanced kidney cancer. The studies devoted to the study of the sequence of destination targeted agents, combinations, studies of new drugs and to identify prognostic factors, are held.

За последнее десятилетие произошли значительные изменения в подходах к лекарственному лечению почечно-клеточного рака (ПКР). Для лечения распространенного рака почки с успехом используются таргетные препараты.

Продолжаются дискуссии по поводу назначения адъювантной терапии после радикального хирургического лечения ПКР. Проведено исследование III фазы, посвященное изучению эффективности таргетных препаратов в адъювантном режиме у больных ПКР с промежуточным и высоким риском развития рецидива заболевания после нефрэктомии [1]. В исследование включено 1943 пациента ПКР. После хирургического лечения больные рандомизированы по трем группам. В двух из них назначались сунитиниб или сорафениб в стандартных режимах и в третьей — плацебо. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группах сунитиниба, сорафениба и плацебо составила 53,5, 52,5 и 55,8% соответственно. Таким образом, эффективное адъювантное лечение для больных ПКР в настоящее время по-прежнему отсутствует.

Наибольшее количество исследований посвящено лекарственному лечению распространенного ПКР. Наиболее эффективным представляется последовательное назначение таргетных препаратов. В многоцентровом ретроспективном исследовании, проведенном в Италии, выживаемость без прогрессирования (ВБП) у больных метастатическим ПКР (мПКР) при последовательном использовании сорафениб-сунитиниб (Со-Су) составила 17,2 месяца против 11,7 месяцев при назначении сунитиниб-сорафениб (Су-Со) [2].

В этом году опубликованы результаты рандомизированного исследования SWITCH с подобным дизайном, целью которого являлось улучшение ВБП при использовании последовательности Со-Су [3]. Изучение общей выживаемости (ОВ) в группах являлось второй задачей исследования. Смена препарата выполнялась в случае прогрессирования заболевания или развития непереносимости. Цель исследования не была достигнута, медиана ВБП при назначении Со-Су составила 12,5 месяца и 14,9 месяцев в группе Су-Со. Показатели медианы ОВ также достоверно не отличались: 31,5 и 30,2 месяца при назначении Со-Су и Су-Со, соответственно. Таким образом, полученные данные не подтвердили преимуществ использования сорафениба в первой линии терапии у больных благоприятным и промежуточным прогнозом мПМКР.

Годом ранее, были продемонстрированы результаты исследования II фазы рандомизированного исследования RECORD-3, в котором сравнивались последовательности эверолимус-сунитиниб (Эве-Су) и сунитиниб-эверолимус (Су-Эве) у больных мПМКР [4]. Предполагалось, что эффективность Эве-Су не хуже, чем Су-Эве. Однако, медианы ВБП и ОВ при назначении Эве-Су и Су-Эве составили 21,1 месяца против 25,8 месяца и 22,4 месяца против 32 месяцев соответственно. Последовательное назначение Су-Эве остается одним из стандартных подходов в лечении мПМКР.

Продолжается поиск путей снижения токсичности таргетных препаратов. В исследовании RAINBOW, проведен многоцентровой ретроспективный анализ назначения сунитиниба в режимах 2/1 (2 недели — прием, 1 неделя — перерыв) и 4/2 (4 недели — прием, 2 недели — перерыв) у больных мПМКР [5]. В исследуемой группе, состоявшей из подгруппы 1 (208 пациентов), в которой назначалось лечение по стандартной схеме 4/2 с последующим изменением режима приема на 2/1, в связи с развитием неблагоприятных явлений (НЯ), и подгруппы 2 (41 пациент), находящихся по мнению лечащего врача в неоптимальном клиническом состоянии, лечение сразу начинали в режиме — 2/1. Группу сравнения составили из 211 больных мПМКР, которым проводилось лечение по стандартной схеме 4/2. В подгруппе 1 изменение режима приема препарата с 4/2 на 2/1 позволило снизить количество неблагоприятных явлений III–IV степени с 45,7% до 8,2% ($p < 0,001$). Статистически достоверное снижение неблагоприятных явлений III–IV степени произошло в отношении утомляемости, мукозитов, диареи, артериальной гипертензии, ладонно-подошвенного синдрома, тромбоцитопении. Количество НЯ III–IV степени в подгруппе 2, начинавшим лечение по схеме 2/1 и контрольной группе было сопоставимо — 26,8% и 29,4% соответственно. Медиана ВБП в подгруппах 1, 2 и группе контроля составила 30,2 месяца, 10,4 месяца и 9,7 месяцев соответственно. Однако, следует отметить, что эти группы различались по распространенности заболевания, статусу активности, гистологической форме опухоли и прогностическим факторам.

Сравнение эффективности сунитиниба в режимах 4/2 и 2/1 проведено в рандомизированном исследовании II фазы RESTORE [6]. В работу включено 76 пациентов светлоклеточным мПМКР. Показатели медианы ВБП

в группах 2/1 и 4/2 составили 12,1 месяца и 10,1 месяца соответственно. Так же, как и в исследовании RAINBOW, отмечено достоверное улучшение профиля токсичности сунитиниба при назначении в режиме 2/1. Возможность модификации режима приема препарата отражена в международных рекомендациях [7].

В исследовании II фазы EVERSUN изучалась возможность преодоления раннего развития резистентности к таргетной терапии путем поочередного назначения препаратов с различным механизмом действия [8]. Использовался 12-недельный цикл таргетного лечения: сунитиниб 4/2 — эверолимус 5/1. Эффективность такого режима оказалась ниже предполагаемых показателей. Медиана ВБП составила 8 месяцев, а медиана ОВ — 17 месяцев. Авторы сделали вывод о нецелесообразности такого режима лечения и необходимости продолжения первой линии таргетной терапии до развития прогрессирования заболевания или непереносимости препарата.

В исследовании RECORD-1 была продемонстрирована эффективность и безопасность применения эверолимуса во второй-третьей линиях терапии мПМКР [9]. В этом году доложены результаты исследования II фазы RECORD-4 с последующим подгрупповым анализом, в которых отражена активность эверолимуса во второй линии терапии после сунитиниба, после иной анти-VEGF терапии, после цитокинов [10, 11]. Медиана ВБП в общей популяции из 134 больных составила 7,8 месяца, после сунитиниба — 5,7 месяца, после другой анти-VEGF терапии — 7,8 месяца, после цитокинов — 12,9 месяца.

Эффективность и безопасность использования эверолимуса после назначения схемы бевацизумаб + ИНФ альфа изучалась в исследовании AVATOR [12]. В ретроспективном анализе группы из 42 больных мПМКР, которым последовательно назначались бевацизумаб + ИНФ альфа или только бевацизумаб и затем эверолимус, медиана ВБП составила 17 месяцев, медиана ОВ не достигнута. Побочные эффекты эверолимуса соответствовали известному профилю токсичности препарата. Высокая активность эверолимуса после применения бевацизумаба с ИНФ-альфа или без последнего была продемонстрирована и в Российском многоцентровом проспективном исследовании [13]. Медиана ВБП 37 больных светлоклеточным мПМКР на фоне терапии эверолимусом составила 11,5 месяца. Можно утверждать, что эверолимус эффективен во второй линии терапии независимо от предшествующего лекарственного препарата.

Изучение эффективности темзиролимуса во второй линии терапии после сунитиниба проводилось в рандомизированном исследовании III фазы INTORSECT [14]. В группе сравнения во второй линии назначался сорафениб. Достоверных различий в медиане ВБП выявлено не было, данный показатель составил 4,3 месяца и 3,9 месяца при использовании темзиролимуса и сорафениба, соответственно. А медиана ОВ оказалась выше в группе сорафениба — 16,6 месяца против 12,3 месяца ($p < 0,01$). Темзиролимус не подходит для применения во второй линии терапии после сунитиниба. Мета-анализ данных литературы проведенный Iacovelli R. и соавт. [15], продемонстрировали неравнозначность ингибиторов mTOR во второй линии терапии мПМКР. Эверолимус

обладает большей эффективностью в этой ситуации, снижая риск смерти на 26%, по сравнению с темзиролимусом.

Выбор оптимальной последовательности таргетных препаратов остается одним из актуальных вопросов терапии мПКР. Выполнен подгрупповой анализ рандомизированного исследования III фазы AXIS, в котором проводилось сравнение эффективности акситиниба и сорафениба во второй линии терапии после сунитиниба или цитокинов [16]. Полученные данные показали, что эффективность препаратов после использования сунитиниба не зависела от ответа заболевания, зарегистрированного в первой линии терапии. Также не было отмечено различий в эффективности акситиниба в зависимости от длительности терапии сунитинибом. В проспективном исследовании Bergmann L. и соавт., эверолимус назначался во второй линии терапии [17]. Проведен подгрупповой анализ 257 больных мПКР, которым в первой линии — назначалась VEGF-направленная терапия. Полученные данные не выявили различий в эффективности эверолимуса в зависимости от длительности предшествующего лекарственного лечения. То есть, при назначении акситиниба или эверолимуса не следует ориентироваться на ответ заболевания в первой линии терапии и ее длительность.

Эффективность таргетных препаратов у больных несветлоклеточным мПКР остается предметом изучения. Целью рандомизированного исследования ESPN являлось сравнение эффективности сунитиниба и эверолимуса у 108 больных с несветлоклеточными формами мПКР [18]. Медиана ВБП при назначении сунитиниба была достоверно выше и составила 8,3 месяца против 5,6 месяца — в группе эверолимуса. При подгрупповом анализе эффективность эверолимуса оказалась выше у больных с хромофобным мПКР и при неблагоприятном прогнозе. В проспективном исследовании II фазы SUPAP подтверждена активность сунитиниба у больных папиллярным раком I и II типов [19]. Медианы ВБП и ОВ 15 больных папиллярным мПКР I типа и 46 — папиллярным мПКР II типа составили 6,6 месяца и 5,5 месяца, 17,8 месяца и 12,4 месяца соответственно.

Список литературы/References

- Hass N.B., Manola J., Uzzo R.G., et al. Initial results from AS-SURE (E2805): Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase III trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33 Suppl 7; abstr 403.
- Porta C., Procopio G., Carteni G., Sabbatini R., Bearz A., Chiappino I., Ruggeri E.M., Re G.L., Ricotta R., Zustovich F., Landi L., Cal-cagno A., Imarisio I., Verzoni E., Rizzo M., Paglino C., Guadalupe V., Bajetta E. Sequential use of sorafenib and sunitinib in advanced renal-cell carcinoma: an Italian multicenter retrospective analysis of 189 patient cases. *BJU Int* 2011; 108 (8): E250–257.
- Eichelberg C., Vervenne W.L., De Santis M., Fischer von Weikersthal L., Goebell P.J., Lerchenmüller C., Zimmermann U., Bos M.M., Freier W., Schirrmacher-Memmel S., Staehler M., Pahernik S., Los M., Schenck M., Flörcken A., van Arkel C., Hauswald K., Indorf M., Gottstein D., Michel M.S. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. *Eur Urol* 2015; 68 (5): 837–847.
- Motzer R.J., Barrios C.H., Kim T.M., Falcon S., Cosgriff T., Har-ker W.G., Srimuninnimit V., Pittman K., Sabbatini R., Rha S.Y., Flaig T.W., Page R., Bavbek S., Beck J.T., Patel P., Cheung F.Y., Yadav S., Schiff E.M., Wang X., Nilot J., Sellami D., Anak O., Knox J.J. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014; 32 (25): 2765–2772.
- Bracarda S., Iacovelli R., Boni L., Rizzo M., Derosa L., Rossi M., Galli L., Procopio G., Sisani M., Longo F., Santoni M., Morelli F., Di Lorenzo G., Altavilla A., Porta C., Camerini A., Escudier B.; Rainbow Group. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: The RAINBOW analysis. *Ann Oncol.* 2015; 26 (10): 2107–13.
- Lee J.L., Kim M.K., Park I., Ahn J.H., Lee D.H., Ryoo H.M., Song C., Hong B., Hong J.H., Ahn H. Randomized phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off versus Two weeks on and One week off in metastatic clear-cell type REnal cell carcinoma: RESTORE trial. *Ann of Oncol* 2015; 26 (11): 2300–2305.

Опубликованы результаты рандомизированного исследования III фазы, сравнивающего эверолимус и ниволумаб у больных светлоклеточным мПКР после неудачи атиангиогенной терапии [20]. Ниволумаб — моноклональное антитело, блокирующее рецептор PD-1 (programmed death 1) на поверхности активированных Т-лимфоцитов, препятствует связыванию PD-1 с соответствующим лигандом PD-L1, обеспечивая восстановление клеточного иммунитета. Результаты исследования выявили достоверное преимущество ниволумаба в отношении ОВ. Данный препарат пока не зарегистрирован в РФ, однако в настоящее время иницирована программа расширенного доступа к препарату, которая позволяет проводить лечение ниволумабом пациентам с мПКР, у которых выявлено прогрессирование на фоне таргетной терапии. Эта программа стартовала в нескольких клиниках, в том числе и в Национальном медицинском исследовательском радиологическом центре Минздрава России.

Продолжается поиск прогностических маркеров. Изучена корреляция уровня экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани из парафиновых блоков и эффективности ингибиторов тирозинкиназ [21]. Образцы опухоли взяты из рандомизированного исследования III фазы COMPARZ, в котором проводилось сравнение эффективности сунитиниба и пазопаниба у больных мПКР. Отмечено, что высокий уровень экспрессии PD-L1 был ассоциирован с более короткой ОВ. Результаты были схожи для пазопаниба и сунитиниба. Последующие исследования позволяют оценить возможность использования данного показателя в качестве маркера таргетной терапии.

Таргетная терапия прочно заняла свое место в лечении больных мПКР. Однако, сохраняются вопросы по выбору оптимальной последовательности препаратов. Возобновлен интерес к иммунотерапии, одним из представителей этой группы является ниволумаб, уже продемонстрировавший свою эффективность. Продолжающиеся исследования новых таргетных средств вероятно внесут коррективы в алгоритм лекарственного лечения больных мПКР.

7. Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S., Dabestani S., Hofmann F., Hora M., Kuczyk M.A., Lam T., Marconi L., Merseburger A.S., Mulders P., Powles T., Staehler M., Volpe A., Bex A. Guidelines on renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2015; 67 (5): 913–924.
8. Davis I.D., Long A., Martin A., et al. EVERSUN: A phase II trial of everolimus alternating with sunitinib as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma (aRCC) (ANZUP trial 0901). *J Clin Oncol.* 2014; 32 Suppl 4 (abstr 438).
9. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S., Hutson T.E., Porta C., Bracarda S., Grünwald V., Thompson J.A., Figlin R.A., Hollaender N., Urbanowitz G., Berg W.J., Kay A., Lebwohl D., Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008; 372 (9637): 449–456.
10. Motzer R.J., Alyasova A., Ye D., et al. Phase 2 trial of second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma (RECORD-4). *ASCO.* 2015; abstr. 4518
11. Alekseev B., Yang L., Alyasova A., et al. RECORD-4 Multicenter phase II trial of second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma: pooled anti-VEGF cohort subanalysis. *ESMO.* 2015; abstr. 2620
12. Thierry-Vuillemin A., Theodore C., Jacobasch L., Schmitz J., Papandreou C., Guillot A., Emmanouilides C., Slimane K., Kelkoul N., Kim S., Nguyen Tan Hon T. Efficacy and Safety of Sequential Use of Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Previously Treated With Bevacizumab With or Without Interferon Therapy: Results From the European AVATAR Study. *Clin Genitourin Cancer.* 2015; 13 (3): 231–238.
13. Tsimafeyeu I., Snegovoy A., Varlamov S., Safina S., Varlamov I., Gurina L., Manzuk L. Everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with bevacizumab: a prospective multicenter study CRAD001LRU02T. *Targ Oncol.* 2015; 10 (3): 423–427.
14. Hutson T.E., Escudier B., Esteban E., Bjarnason G.A., Lim H.Y., Pittman K.B., Senico P., Niethammer A., Lu D.R., Hariharan S., Motzer R.J. Randomized Phase III Trial of Temsirolimus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy After Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014; 32 (8): 760–767.
15. Iacovelli R., Santoni M., Verzoni E., Grassi P., Testa I., de Braud F., Cascinu S., Procopio G. Everolimus and temsirolimus are not the same second-line in metastatic renal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis of literature data. *Clin Genitourin Cancer.* 2015; 13 (2): 137–141.
16. Escudier B., Michaelson M.D., Motzer R.J., Hutson T.E., Clark J.I., Lim H.Y., Porfiri E., Zalewski P., Kannourakis G., Staehler M., Tarazi J., Rosbrook B., Cisar L., Hariharan S., Kim S., Rini B.I. Axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomised phase III trial. *BJC* 2014; 110 (12): 2821–2828.
17. Bergmann L., Kube U., Doehn C., Steiner T., Goebell P.J., Kindler M., Herrmann E., Janssen J., Weikert S., Scheffler M.T., Schmitz J., Albrecht M., Staehler M. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma after failure of initial anti-VEGF therapy: final results of a noninterventional study. *BMC Cancer* 2015; 15: 303.
18. Armstrong A., et al. Presented at: 2015 ASCO annual meeting; 29 May–2 June 2015; Chicago, IL. Abstract 4507
19. Ravaud A., Oudard S., De Fromont M., Chevreau C., Gravis G., Zanetta S., Theodore C., Jimenez M., Sevin E., Laguerre B., Rolland F., Ouali M., Culine S., Escudier B. First-line treatment with sunitinib for type I and type II locally advanced or metastatic papillary renal cell carcinoma: a phase II study (SUPAP) by the French Genitourinary Group (GETUG). *Ann of Oncol.* 2015; 26 (6): 1123–1128.
20. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F., George S., Hammers H.J., Srinivas S., Tykodi S.S., Sosman J.A., Procopio G., Pli-mack E.R., Castellano D., Choueiri T.K., Gurney H., Donskov F., Bono P., Wagstaff J., Gauler T.C., Ueda T., Tomita Y., Schutz F.A., Kollmannsberger C., Larkin J., Ravaud A., Simon J.S., Xu L.A., Waxman I.M., Sharma P.; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373 (19): 1803–1813.
21. Choueiri T.K., Figueroa D.J., Fay A.P., Signoretti S., Liu Y., Gagnon R., Deen K., Carpenter C., Benson P., Ho T.H., Pandite L., de Souza P., Powles T., Motzer R.J. Correlation of PD-L1 Tumor Expression and Treatment Outcomes in Patients with Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib or Pazopanib: Results from COMPARZ, a Randomized Controlled Trial. *Clin Cancer Res.* 2015; 21 (5): 1071–1077.

Информация об авторах:

1. Попов Александр Михайлович — к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Карякин Олег Борисович — д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
3. Каприн Андрей Дмитриевич — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН, генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Information about authors:

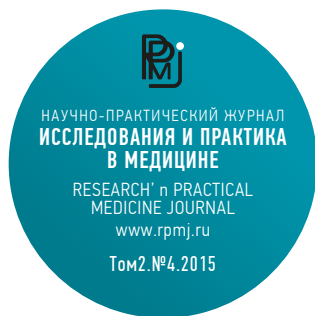
1. Popov Aleksandr Mikhailovich – PhD, senior researcher of department of radial and surgical treatment of urological diseases with group of brachytherapy of prostate cancer, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
2. Karyakin Oleg Borisovich – PhD, MD, professor, head of department of radial and surgical treatment of urological diseases with group of brachytherapy of prostate cancer, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
3. Kaprin Andrey Dmitrievich – corr. Member of RAS, Phd, MD, Prof.; Corr. member of the Russian Academy of Education; Honored Physician of the Russian Federation; General Director of National Medical Research Radiological Centre, Head of Department of Urology with Course of Urological Oncology, Faculty for Postgraduate Training, Peoples' Friendship University of Russia

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Попов А.М., Карякин О.Б., Каприн А.Д. Результаты клинических исследований лекарственного лечения почечно-клеточного рака в 2014–2015 гг. *Исследования и практика в медицине.* 2015; 2(4): 128–131. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-128-131

Popov A.M., Karyakin O.B., Kaprin A.D. Results of clinical trials of medical treatment of renal cell carcinoma in 2014–2015. *Issled. prakt. Med.* 2015; 2(4): 128–131. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-128-131

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



Ключевые слова:

бевацизумаб, биоаналог, «Авегра®», рак легкого, НМРЛ, антиангиогенные препараты, блокада VEGF, Vascular endothelial growth factor

Keywords:

bevacizumab, bioequivalent, "Avegra®", lung cancer, NSCLC, antiangiogenic drugs, blockade of the VEGF, Vascular endothelial growth factor

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-132-136



Для корреспонденции:

Шустова Мария Станиславовна –
Медицинский эксперт III категории,
Направление «Онкология», ЗАО «БИОКАД»
Адрес: 198515, Россия, Санкт-Петербург,
п. Стрельна, ул. Связи, 34, лит. А
E-mail: shustova@biocad.ru
Статья поступила 08.10.2015,
принята к печати 20.11.2015

For correspondence:

Shustova Maria Stanislavovna –
medical expert of second category, direction
"Oncology", CJSC "Biocad"
Address: 34-A, p. Strelina,
Petrodvortsovyi rayon, Saint Petersburg,
Russia, 198515
E-mail: shustova@biocad.ru
The article was received 08.10.15,
accepted for publication 20.11.2015

УСПЕШНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО БИОАНАЛОГА БЕВАЦИЗУМАБА – НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НЕПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ НЕМЕЛКОЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Орлов С.В.¹, Фогт С.Н.², Шустова М.С.²

¹ ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»
Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

² ЗАО «Биокад», (Санкт-Петербург, Россия)
198515, Россия, Санкт-Петербург, Петродворцовый район, п. Стрельна, ул. Связи, 34, литер А

Резюме

Бевацизумаб — один из хорошо себя зарекомендовавших препаратов в лекарственной терапии поздних стадий НМРЛ. Российской биофармацевтической компанией BIOCAD был разработан отечественный биоаналог бевацизумаба — препарат «Авегра®». С целью изучения эффективности и безопасности препарата «Авегра®» по сравнению с препаратом «Авастин®», было проведено международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование, в рамках которого препараты бевацизумаба применялись в сочетании с паклитакселом и карбоплатином, в качестве терапии первой линии у больных распространенным неоперабельным или метастатическим НМРЛ.

В исследование было включено 138 больных мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет с впервые выявленным распространенным неоперабельным или метастатическим НМРЛ (за исключением плоскоклеточного НМРЛ), соответствующих критериям отбора. Лечение проводилось по следующей схеме: «Авегра®» или «Авастин®», 15 мг/кг, внутривенно в течение 90 минут, сразу после карбоплатина в день 1 каждого 3-недельного цикла + паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в течение 3 часов в день 1 каждого 3-недельного цикла + карбоплатин в дозе, необходимой для достижения AUC 6 мг/мл×мин, внутривенно в течение 15–30 минут, сразу после паклитаксела, в первый день каждого трехнедельного цикла. Лечение продолжалось в течение шести циклов по три недели или до прогрессирования, или до развития непереносимых токсических явлений.

Эффективность терапии на основании оценки КТ (по критериям RECIST 1.1) по первичной конечной точке (ОЧО) составила 42,59% (95% ДИ 30,33–55,83%) в группе препарата «Авегра®» и 39,29% (95% ДИ 27,58–52,27%) в группе препарата «Авастин®». Разница показателя в группе исследуемой терапии и в группе препарата сравнения составила 3,30% с 95% ДИ –14,96–21,40% (p = 0,874, критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса). Нижняя граница рассчитанного 95% ДИ (–14,96%) превышает установленную границу не меньшей эффективности, что свидетельствует о не меньшей эффективности препарата «Авегра®» по сравнению с препаратом «Авастин®». Статистически значимых различий не было выявлено и при сравнении прочих параметров оценки эффективности. На протяжении исследования частота нежелательных явлений, в том числе тяжелых (3–4-й степени при оценке по СТCAE), связанных с применением исследуемого препарата или препарата сравнения, не имела значимых статистических различий.

Препарат «Авегра®» в прямом сравнении с препаратом «Авастин®» продемонстрировал не меньшую эффективность, аналогичный профиль безопасности и иммуногенности, эквивалентность фармакокинетических свойств. На основании результатов проведенного клинического исследования первый биоаналог бевацизумаба — препарат «Авегра®» — был успешно зарегистрирован в ноябре 2015 года и может быть рекомендован для применения в клинической практике.

SUCCESSFUL REGISTRATION OF DOMESTIC BIOANALOGUE OF BEVACIZUMAB – NEW OPPORTUNITIES FOR EFFECTIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-SQUAMOUS CELL NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Orlov S.V.¹, Fogt S.N.², Shustova M.S.²

¹ SBEО HPE «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia)

6-8, ul. Lva Tolstogo, Saint Petersburg, Russia, 197022

² CJSC «Biocad», (Saint Petersburg, Russia)

34-A, p. Strelina, Petrodvortsoviy rayon, Saint Petersburg, Russia, 198515

Abstract

Comparison of the efficacy and safety of drugs "Avegra®" and "Avastin®" used in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in patients with locally inoperable or metastatic NSCLC.

The study included 138 patients, male and female aged 18 to 75 years with newly diagnosed inoperable or widespread metastatic NSCLC (except squamous cell NSCLC), relevant eligibility criteria. After passing screening, patients were centrally randomized in one of the study groups in a 1:1 ratio. Treatment was carried out according to the following scheme: "Avegra®" or "Avastin®", 15 mg/kg intravenously over 90 minutes immediately after carboplatin on day 1 of each 3-week cycle + paclitaxel 175 mg/m² intravenously over 3 hours on day 1 of each 3-week cycle + carboplatin dose required to achieve AUC 6 mg/ml×min, intravenously over 15–30 minutes, immediately following paclitaxel, on the first day of each three-week cycle. The treatment lasted for six cycles of three weeks or until progression or until the development of intolerable toxic effects.

Based on CT scan assessment performed by an independent specialist, the overall response rate (ORR, partial re-

sponse rate + complete response rate) defined as a primary endpoint was 42.59% (95% CI 30.33–55.83%) in "Avegra®" arm and 39.29% (95% CI 27.58–52.27%) in "Avastin®" arm, respectively. The difference in ORR between study drug and comparator was 3.30% with 95% CI –14.96–21.40% (p = 0.874, the Pearson χ^2 test with Yates correction). The lower limit of calculated 95% CI (-14.96%) exceeds the specified non-inferiority margin and it is indicating the non-inferiority of "Avegra®" efficacy compared to "Avastin®".

During the study period the incidence of adverse events, including severe adverse events (grade 3–4 according to CTCAE) related with the investigational drugs, did not have statistically significant differences in both study arms.

The drug "Avegra®" in direct comparison to "Avastin®" demonstrated equal efficacy, similar safety and immunogenicity profile, equal pharmacokinetic characteristics. Based on the results of the clinical study the first biosimilar of bevacizumab — drug "Avegra®" was successfully registered in Russian Federation in November 2015 and can be recommended for use in clinical practice.

На сегодняшний день рак легкого является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире и характеризуется неблагоприятным исходом для пациента, в связи с чем, остается одной из актуальных проблем в современной онкологии [1, 2].

Поздняя диагностика заболевания является одной из ключевых проблем, ассоциированных со значительным ухудшением прогноза для пациента. К моменту установления диагноза 30,5% всех больных раком легкого, взятых на учет в 2014 г., имели III стадию заболевания, еще 39,8% случаев заболевания выявлено на IV стадии [3]. При этом с увеличением степени распространенности рака легкого на момент постановки диагноза пятилетняя выживаемость прогрессивно уменьшается.

На продвинутых стадиях заболевания особую роль играет лекарственная терапия, позволяющая увеличить общую и безрегрессивную выживаемость, а также улучшить качество жизни больных.

Бевацизумаб — один из хорошо себя зарекомендовавших препаратов в лекарственной терапии поздних стадий НМРЛ, который представляет собой гуманизированное антитело против VEGF (Vascular endothelial growth factor). Блокада VEGF обеспечивает нарушение кровоснабжения опухолевых клеток и, как следствие, приводит к замедлению или прекращению роста новообразования, уменьшению метастазирования.

Оригинальным препаратом бевацизумаба является «Авастин®» (производство Ф. Хоффманн-Ля Рош, Лтд., Швейцария), который одобрен для медицинского применения с 2004 года. Несмотря на существенную эффективность терапии бевацизумабом распространенного и метастатического рака легкого, применение данного препарата в рутинной клинической практике ограничивается его высокой стоимостью.

Учитывая успешность использования оригинального препарата у онкологических больных, высокую потребность в данном препарате, в настоящее время активно ведется разработка биоаналогов бевацизумаба. Клинические исследования 3 фазы в популяции пациентов с НМРЛ проводят такие крупнейшие фармацевтические компании как Pfizer (США), Amgen (США), Boehringer Ingelheim (Германия) [4]. Решение о разработке отечественного биоаналога бевацизумаба было принято и российской биофармацевтической компанией BIOCAD. Новый препарат получил название «Авегра®»^{1,2}.

Стоит отметить, что комплекс исследований российского биоаналога разрабатывался с учетом рекомендаций Европейского агентства по лекарственным препара-

1 AVEGRA происходит от: A – Attero ([лат.] уничтожать, ослаблять, уменьшать); VEG – Vascular Endothelial Growth ([англ.] рост эндотелия сосудов); R – recombinant ([англ.] рекомбинантное); A – antibody ([англ.] антитело).

2 В данный момент лекарственный препарат носит название бевацизумаб. В настоящее время вносятся изменения в регистрационное досье по присвоению торгового наименования «Авегра®».

там (European Medicines Agency, EMA) по исследованиям биоаналогов моноклональных антител.

К концу 2011 г. завершился полный цикл сравнительных доклинических испытаний. В проведенных исследованиях были охарактеризованы физико-химические свойства разрабатываемого биоаналога, а также функциональная активность молекулы в сравнении с оригинальным препаратом «Авастин®». Получены данные, что бевацизумаб производства компании BIOCAD (далее — «Авегра®») аналогичен препарату «Авастин®» по первичной, вторичной и третичной структуре, чистоте, гомогенности и родству к VEGF. Аналогичные результаты получены при сравнении фармакокинетики и токсичности препаратов на лабораторных животных (яванских макаках). Биоаналог не имел отличий от оригинального препарата по фармакокинетическим параметрам, характеризовался хорошей переносимостью и низкой токсичностью.

Доказанная в доклинических исследованиях аналогичность биологических свойств стала основанием для проведения клинического исследования с целью оценки фармакокинетики, эффективности и безопасности препаратов «Авегра®» и «Авастин®» в сочетании с химиотерапией (паклитаксел и карбоплатин) у пациентов с распространенным неоперабельным или метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ. По своему дизайну исследование было многоцентровым двойным слепым рандомизированным. В нем приняли участие 138 пациентов из 19 центров в России, 6 — в Украине, 1 — в Беларуси.

Популяция пациентов с неоперабельным или метастатическим НМРЛ была выбрана для исследования в связи с тем, что эта категория больных характеризуется высокой чувствительностью к терапии бевацизумабом. В рамках регистрационных исследований оригинального препарата показано, что размер эффекта (превосходство над плацебо) в отношении выбранной первичной конечной точки (общая частота ответов [ОЧО]) был самым высоким при применении бевацизумаба для лечения НМРЛ при сравнении с другими нозологиями [5].

Исследование проводилось в два этапа. Целью первого из них было сравнение фармакокинетических показателей препаратов «Авегра®» и «Авастин®» после однократного применения. Эта часть исследования включала 28 человек. По завершении набора пациентов в первый этап исследования оно было приостановлено для первичного анализа фармакокинетики и безопасности препарата у больных НМРЛ. После установления эквивалентности фармакокинетических показателей был начат второй этап исследования, целью которого было сравнение эффективности и безопасности препаратов «Авегра®» и «Авастин®» в более многочисленной популяции пациентов (138 человек). По окончании второго этапа исследования больные с полным или частичным ответом, или стабилизацией заболевания, по решению врача-исследователя, переводились в период поддерживающего лечения и наблюдения, в рамках которого им проводилась открытая терапия бевацизумабом.

После скринингового обследования все пациенты были рандомизированы в одну из двух групп в соотношении 1:1. Стратификация проводилась в зависимости от общего физического состояния больного (оценка

по шкале ECOG 0–1 или 2), наличия метастазов НМРЛ в ЦНС и стадии заболевания (IIIb/IV). Включенным в исследование пациентам лечение проводилось по следующей схеме: «Авегра®» или «Авастин®», 15 мг/кг, внутривенно в течение 90 минут, сразу после карбоплатина в день 1 каждого 3-недельного цикла + паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в течение 3 часов в день 1 каждого 3-недельного цикла + карбоплатин в дозе, необходимой для достижения AUC 6 мг/мл × мин, внутривенно в течение 15–30 минут, сразу после паклитаксела, в первый день каждого трехнедельного цикла. Лечение продолжалось в течение шести циклов по три недели или до прогрессирования, или до развития непереносимых токсических явлений.

Эффективность терапии оценивалась путем определения ОЧО (частичный ответ + полный ответ) на терапию по данным компьютерной томографии (КТ) с использованием критериев RECIST 1.1. Данная первичная конечная точка для оценки эффективности соответствовала основным требованиям в отношении сравнения свойств биоаналога и оригинального препарата, а именно — отражала непосредственную «активность» препарата и была менее подвержена влиянию внешних факторов. Оценка безопасности производилась стандартным методом — на основании данных о регистрации нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ). Для анализа фармакокинетики препаратов на втором этапе у всех больных, включенных в исследование, проводилась оценка концентраций препарата в определенные временные точки на первом и шестом циклах химиотерапии. Дополнительно исследовалась иммунотоксичность лекарственных средств.

Обе исследуемые группы, включенные в анализ эффективности, были уравновешены по исходным демографическим характеристикам пациентов. Так, медианы возраста больных, включенных в группу препарата «Авегра®», составили 60,5 [54,0; 64,8] года, в группу сравнения — 60,0 [54,9; 63,0] года. Группы были сопоставимы по весу и росту, половому составу ($p > 0,05$).

Результаты оценки общего состояния по шкале ECOG также были сопоставимы: в группах препаратов «Авегра®» и «Авастин®» оценка по ECOG составила 0 баллов у 15 (27,78%) и 8 (13,64%) пациентов ($p > 0,05$), 1 балл — у 39 (72,22%) и 45 (80,36%) ($p > 0,05$), соответственно. Только у 3 (5,36%) пациентов из группы препарата «Авастин®» балл по ECOG составил 2 ($p > 0,05$).

У большинства пациентов на момент включения была диагностирована IV стадия НМРЛ: 49 (90,74%) и 46 (82,14%) больных в группах препаратов «Авегра®» и «Авастин®», соответственно ($p > 0,05$). У остальных обследованных была диагностирована стадия IIIb. Обе группы также были уравновешены по другим изученным характеристикам основного заболевания (продолжительность времени с момента постановки диагноза, предшествующая терапия, морфологическая характеристика опухоли, число и локализация отдаленных метастазов).

В анализ эффективности были включены все больные, получившие хотя бы одно введение препарата бевацизумаб, у которых представлялось возможным оце-

нить достигнутый ответ: 54 пациента (78,26%) в группе препарата «Авегра®» и 56 (81,20%) пациентов в группе препарата «Авастин®».

На основании данных КТ ОЧО, которая являлась первичной конечной точкой, в группе препарата «Авегра®» составила 42,59% (95% ДИ 30,33–55,83%), а в группе препарата «Авастин®» — 39,29% (95% ДИ 27,58–52,27%), соответственно. Разница показателя в группе исследуемой терапии и в группе препарата сравнения составила 3,30% с 95% ДИ –14,96–21,40% ($p = 0,874$, критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса). Нижняя граница рассчитанного 95% ДИ (–14,96%) превышает установленную границу не меньшей эффективности, а, следовательно, принимается гипотеза о не меньшей эффективности препарата «Авегра®» по сравнению с препаратом «Авастин®». Отношение шансов (OR) для ОЧО составило 1,145 (95% ДИ 0,500–2,629), что также указывает на отсутствие статистически значимых различий в эффективности между группами терапии.

Статистически значимых различий не было выявлено и при сравнении прочих параметров оценки эффективности.

В анализ безопасности были включены все больные, получившие хотя бы одно введение препаратов «Авегра®» или «Авастин®» ($n = 134$). Оба препарата продемонстрировали благоприятные профили безопасности и переносимости. Среди НЯ, наиболее часто встречались явления гематологической токсичности, включавшие нейтропению, лейкопению, лимфопению, анемию и тромбоцитопению. Несколько реже регистрировались отклонения ряда биохимических показателей в крови: гипергликемия, гиперурикемия, повышение уровней лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, мочевины. Среди прочих НЯ наиболее распространены были алопеция, нарушения со стороны скелетно-мышечной системы (артралгии, миалгии, оссалгии, боль в спине), со стороны пищеварительной системы (тошнота, рвота, диарея, стоматит), нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия), слабость, головная боль, а также нарушения со стороны органов дыхания (легочное кровотечение, кровохарканье, одышка, кашель). Статистически значимых различий между группами не было выявлено ни по одному из зарегистрированных НЯ.

СНЯ были выявлены в общей сложности у 22 пациентов: у 14 (20,59%) в группе препарата Авегра® (у 2 из них было зарегистрировано по 2 СНЯ) и у 8 (12,12%) паци-

ентов в группе сравнения. В большинстве случаев СНЯ были обусловлены наличием сопутствующей патологии, воздействием химиопрепаратов, применяемых в рамках комбинированной химиотерапии, либо другими не связанными с исследуемой терапией причинами. Группы не имели статистически значимую разницу по частоте встречаемости любых СНЯ ($p > 0,05$).

Проведенный анализ фармакокинетических параметров показал, что как после однократного, так и после многократного введения препаратов «Авегра®» и «Авастин®» концентрации бевацизумаба в крови пациентов изменяются аналогичным образом.

Исследование иммуногенности выявило по одному случаю появления связывающих антител к бевацизумабу в каждой группе, их нейтрализующая активность была подтверждена у обоих пациентов. Таким образом, оба препарата характеризовались низкой иммуногенностью.

По результатам проведенного клинического исследования, препараты «Авегра®» и «Авастин®» продемонстрировали аналогичные характеристики фармакокинетики, эффективности и безопасности, что подтверждает их эквивалентность. На основании результатов проведенного клинического исследования первый биоаналог бевацизумаба — препарат «Авегра®» — был успешно зарегистрирован в ноябре 2015 г. Данные, полученные в ходе проведенных испытаний, позволяют рекомендовать применение препарата «Авегра®» в широкой клинической практике.

Высокая стоимость оригинальных лекарственных средств, особенно препаратов таргетной терапии, является серьезной проблемой современного здравоохранения, при этом биоаналоги за счет более низкой цены позволяют увеличить доступность терапии для пациентов. Разработка и внедрение биоаналогов в клиническую практику является общей международной тенденцией, отвечающей как интересам системы здравоохранения, так и интересам пациентов.

Появление препарата «Авегра®» существенно повышает доступность терапии, направленной на блокирование патологического неоангиогенеза в злокачественных опухолях, так как его цена будет значительно ниже зарубежного аналога. Это преимущество позволит обеспечить большее количество онкологических больных современными схемами терапии, включающими бевацизумаб, что приведет к улучшению клинического течения заболеваний и качества жизни пациентов.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. Москва, 2013.
2. American Cancer Society. SEER CDC Cancer facts and figures — 2015. URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf> (дата обращения: 02.07.2015).
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. Москва, 2013.
4. Pivotal clinical trials for bevacizumab biosimilars. URL: http://gabionline.net/Reports/Pivotal-clinical-trials-for-bevacizumab-biosimilars?utm_source=GONL4&utm_campaign=81e59cdacbgONL+V15118-4&utm_medium=email&utm_term=0_c68e980169-81e59cdacbg-127160209 (дата обращения 27.09.2015).
5. Sandler A., Gray R., Perry M. C., Brahmer J., Schiller J. H., Dowlati A., Lilienbaum R., Johnson D. H. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355 (24): 2542–2550.

References

1. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2012 godu. A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. (Ed). Moscow, 2013. (Russian).
2. American Cancer Society. SEER CDC Cancer facts and figures — 2015. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf> (accessed 02.07.2015).
3. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 godu. A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. (Ed). Moscow, 2013. (Russian).
4. Pivotal clinical trials for bevacizumab biosimilars. Available at: http://gabionline.net/Reports/Pivotal-clinical-trials-for-bevacizumab-biosimilars?utm_source=GONL4&utm_campaign=-81e59cdacb-GONL+V15I18-4&utm_medium=email&utm_term=0_c68e980169-81e59cdacb-127160209 (accessed 27.09.2015).
5. Sandler A., Gray R., Perry M. C., Brahmer J., Schiller J. H., Dowlati A., Lilienbaum R., Johnson D. H. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006; 355 (24): 2542–2550.

Информация об авторах:

1. Орлов Сергей Владимирович — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения онкологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России
2. Фогт Сергей Николаевич — медицинский советник второй категории, направление "Онкология", ЗАО «Биокад»
3. Шустова Мария Станиславовна — Медицинский эксперт III категории, Направление «Онкология», ЗАО «БИОКАД»

Information about authors:

1. Orlov Sergey Vladimirovich — PhD, MD, leading researcher, department of oncology, SBEO HPE «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of Ministry of Health
2. Fogt Sergey Nikolaevich — medical advisor of second category, direction "Oncology", CJSC «Biocad»
3. Shustova Maria Stanislavovna — medical expert of second category, direction "Oncology", CJSC «Biocad»

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Орлов С.В., Фогт С.Н., Шустова М.С. Успешная регистрация отечественного биоаналога бевацизумаба – новые возможности эффективной терапии больных неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого. Исследования и практика в медицине. 2015; 2(4): 132-136. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-132-136

Orlov S.V., Fogt S.N., Shustova M.S. Successful registration of domestic bioanalogue of bevacizumab – new opportunities for effective treatment of patients with non-squamous cell non-small cell lung cancer. Issled. prakt. Med. 2015; 2(4): 132-136. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-132-136

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



Ключевые слова:

психически больной,
психосоциальная реабилитация,
психиатрические учреждения,
Орловская область

Keywords:

mentally ill,
psychosocial rehabilitation,
psychiatric institutions,
Oryol region

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-137-142



Для корреспонденции:

Некрасов Михаил Анатольевич –
д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии
и неврологии Медицинского института ФГБОУ ВПО
«Орловский государственный университет»
Адрес: 302028, Россия,
Орел, ул. Октябрьская, 25
E-mail: nekrasovma77@yandex.ru
Статья поступила 19.10.2015,
принята к печати 20.11.2015

For correspondence:

Nekrasov Mikhail Anatolyevich –
PhD, MD, professor, head of the department of
psychotherapy and neurology Medical Institute
FSBEU HNE «Oryol State University»
Address: ul. Ostryabrskaya 25, Oryol,
302028, Russia
E-mail: nekrasovma77@yandex.ru
The article was received 19.10.2015,
accepted for publication 20.11.2015

МЕТОДЫ ПСИХОСОЦИАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В ПСИХИАТРИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ ОРГАНИЗАЦИИ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Гарданова Ж.Р.¹, Некрасов М.А.², Хритинин Д.Ф.³, Чернов Д.Н.¹

¹ ФГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

² Медицинский институт ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет» (Орел, Россия 302028, Россия, Орел, ул. Октябрьская, 25

³ ФГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

В статье рассматриваются актуальные вопросы психосоциальной реабилитации на современном этапе оказания психиатрической помощи населению орловской области.

Цель. Изучение и обобщение опыта использования методов психосоциальной реабилитации в работе ряда психиатрических учреждений Орловской области.

Материалы и методы. 1. Анализ деятельности амбулаторного звена, где разработана новая «Программа развития социореабилитационной службы ОПНД». 2. Анализ деятельности стационарной службы, где основную роль играет психосоциальная реабилитация. 3. Анализ новых форм психосоциальной реабилитации: в условиях специфики работы Орловской области – психиатрической больницы специализированного типа с интенсивным наблюдением (ОПБСТИН).

Результаты. В результате проведенного анализа были определены наиболее эффективные методы социореабилитации: на амбулаторном этапе: «Социальная карта амбулаторного больного», предназначенная для лиц, нуждающихся в социальной, психологической, юридической и других видах профессиональной помощи, позволяющая планировать и контролировать виды оказанной помощи. Создание общежития для больных на стационарном этапе, что позволило ввести «полный» реабилитационный цикл. В ОПБСТИН – внедрение полипрофессиональных бригад и «советов больных», а также открытие православной домоводной церкви иконы Божией Матери «Всех скорбящих радостей».

Выводы. Методы психосоциальной реабилитации позволили оптимизировать работу основных этапов лечебного и реабилитационного процессов, своевременно оказывать необходимую разностороннюю помощь пациентам с учетом индивидуальных потребностей психически больного на этапах проведения амбулаторной, и стационарной терапии в Орловской области.

METHODS OF PSYCHOSOCIAL REHABILITATION IN PSYCHIATRIC INSTITUTIONS OF THE ORYOL REGION AT THE MODERN STAGE OF ORGANIZATION OF PSYCHIATRIC CARE

Gardanova G.R.¹, Nekrasov M.A.², Khritinin D.F.³, Chernov D.N.¹

¹ SBEU HPE «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health» (Moscow, Russia) ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

² Medical Institute FSBEU HNE «Oryol State University», (Oryol, Russia) ul. Ostryabrskaya 25, Oryol, 302028, Russia

³ SBEU HPE «I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health» (Moscow, Russia) ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

The article considers actual issues of psychosocial rehabilitation at the present stage of psychiatric care to the population of the Oryol region.

The purpose. Study and generalize the experience of the use of methods of psychosocial rehabilitation in several psychiatric institutions of the Oryol region.

Materials and methods. 1. The analysis of activity of out-patient departments, where we developed a new "development Program of sociorehabilitation service in regional psychoneurologic dispensary". 2. Analysis of the activity of hospital services, where the main role is played by psycho-social rehabilitation. 3. The analysis of new forms of psychosocial rehabilitation: in terms of the specifics of Oryol oblast psychiatric hospital of specialized type with intensive supervision (OPHSTIO).

Results. As a result of the analysis we identified the most

effective methods of sociorehabilitation: outpatient: "Social card of the outpatient" is intended for persons in need of social, psychological, legal and other professional assistance, that allows to plan and control the types of assistance provided. The organization of a hostel for patients at the outpatient stage, which allowed to introduce a "full" recovery cycle. In OPHSTIO — implementation of multiprofessional teams and "sick tips" and the opening of an Orthodox chapel of the Mother of God icon "All grieving pleasures".

Conclusions. Methods of psychosocial rehabilitation allowed to optimize the work of the main stages of treatment and rehabilitation processes, to provide in a timely manner the necessary comprehensive care to patients based on individual needs of the mentally ill in the outpatient and inpatient therapy in the Oryol region.

В Орловской земской психиатрической больнице, начиная с ее основателя — П.И. Якобия, вопросам трудовой занятости душевнобольных всегда уделялось большое внимание. Пациенты занимались различными видами сельскохозяйственных работ, трудились в мастерских, готовили пищу, убирали палаты и отделения, сажали деревья, мостили дороги, работали в саду и т.д. В прошлом веке акцент делался, как, собственно, и во всей советской психиатрии, на трудовой реабилитации. В Орловской областной психиатрической больнице действовали ЛТМ, в которых трудилось значительное число больных, была организована работа пациентов на промышленных предприятиях (т.н. промышленная реабилитация), развита внутриотделенческая трудотерапия, существовало большое подсобное хозяйство, больные активно привлекались к различным работам на территории больницы.

К сожалению, кардинальные изменения экономической ситуации в стране и регионе, произошедшие в 90-х гг. XX в., привели к полному разрушению системы трудовой реабилитации в психиатрических учреждениях области. Ее место в конце XX — начале XXI в. постепенно начали занимать методы психосоциального воздействия на пациентов, целью которых является «интеграция психически больных в социальную реальность» [1]. Сформировалась так называемая «общественно-ориентированная психиатрия», которая обрела методологическую обоснованность, опираясь на понимание многофакторности генеза психических расстройств [2].

Формирование психореабилитационного направления в деятельности региональной службы психического здоровья требует значительных организационных изменений, создания новых нетрадиционных для классической психиатрии структур и подразделений, форм и методов работы, наполнения кадрового потенциала медицинских учреждений. Понятно, что формирование широкого поля психореабилитационной деятельности невозможно и без адекватного финансирования [3, 4].

Целью данной работы являлось изучение и обобщение опыта использования методов психосоциальной ре-

абилитации в работе ряда психиатрических учреждений Орловской области.

Материалы и методы

Анализ психореабилитационной формы работы в амбулаторном звене и стационаре; анализ новых форм работы в Орловской области — психиатрической больницы специализированного типа с интенсивным наблюдением (ОПБСТИН).

Результаты исследования

1. Внебольничная служба. В Орловском областном психоневрологическом диспансере (далее — ОПНД) разработана и активно внедряется «Программа развития социореабилитационной службы ОПНД» (далее — Программа) [5].

Основные цели программы:

- поддержка и социальная адаптация больных, страдающих психическими расстройствами;
- социальная, психологическая, юридическая и инструментальная помощь инвалидам по психическому заболеванию;
- изменение образа психически больного человека в общественном сознании (дестигматизация психиатрии).

В рамках данной Программы были созданы несколько подпрограмм, среди которых можно выделить следующие: «Программа групповой работы с пациентами, находящимися на АДН и АПНЛ»; «Программа социальной реабилитации инвалидов по психическому заболеванию»; «Программа психологического сопровождения детей с проблемами развития» и ряд других.

Для практической реализации данной Программы в ОПНД был осуществлен ряд организационных преобразований: дневной стационар был расширен до 50 мест (ранее он составлял 15 коек), создано психореабилитационное отделение и социальная служба диспансера, работающая в тесном контакте с районными центрами социальной защиты. Параллельно проходило кадровое укрепление ОПНД: были приняты на работу врачи-психиатры, психотерапевты, медицинские (клинические) психологи, социальные работники.

В качестве одного из инструментов Программы была разработана «Социальная карта амбулаторного больного», которая заполняется на весь контингент лиц, нуждающихся в социальной, психологической, юридической и других видах профессиональной помощи. Важным разделом социальной карты является блок информации о социальном статусе больного, в котором указываются социально-средовые условия, сведения о семейном и материальном положении, специальность, социальные контакты, наличие эпизодов асоциального поведения и т.д. Составляется план индивидуальной психосоциальной реабилитации и ведется дневник его выполнения с последующей оценкой результатов проведенной работы и рекомендациями.

Одно из основных направлений в комплексе амбулаторных психосоциальных воздействий – это восстановление социального статуса больного. Основные задачи данного направления:

- решение возникающих жилищных вопросов;
- реализация льгот, предоставляемых государством;
- помощь при трудоустройстве;
- социально-правовая помощь;
- контроль за выполнением опекунских обязанностей над недееспособными больными;
- решение пенсионных вопросов.

При поддержке Орловского областного управления федеральной службы занятости населения еженедельно осуществляется выборка подходящих трудовых вакансий для лиц, страдающих психическими расстройствами. Социальные работники и юрист ОПНД осуществляют первичные контакты с потенциальными работодателями, облегчая психически больным решение вопросов трудовой занятости.

Основой психореабилитационной деятельности в ОПНД является индивидуальная и групповая работа с пациентами.

Занятия в социореабилитационных группах проводятся 1–2 раза в неделю, в среднем 10–12 занятий, которые проходят с использованием релаксационных тренингов и ароматерапии, комплексного сочетания элементов игро-, сказко-, арттерапии, социодрамы. Обсуждаются различные темы, посвященные социально-бытовому, социально-средовому и социально-правовым ориентировкам больных. Акценты устанавливаются на вопросах конфликтологии и тренингах общения с формированием позитивной жизненной позиции.

В работе социо-реабилитационных групп активно используется полипрофессиональная деятельность специалистов. В ведении групп участвуют врачи-психиатры, психотерапевты, медицинские (клинические) психологи, социальные работники, юрист, специалист по художественному творчеству; привлекаются и родственники пациентов. Практика показала, что проведение реабилитационных групп с использованием бригадного подхода значительно расширило их терапевтические и коррекционные возможности.

В 2005 г. на базе ОПНД создано Орловское отделение общественной организации «Новые возможности», объединяющее пациентов, проходящих амбулаторное лечение (в настоящее время насчитывается более 50 членов

клуба). Основная задача работы клуба – самоподдержка больных и профессиональная помощь в решении различных проблем. Помощь осуществляется путем реализации следующих программ:

- психообразовательных программ для психически больных и их родственников;
- общеобразовательных программ;
- программ трудоустройства;
- православно-культурной работы с участием священнослужителей;
- досуговых программ и т.д.

Одним из направлений клубной работы является выявление творческих способностей пациентов с последующим привлечением их к работе в тематических кружках. В ОПНД на постоянной основе размещены следующие выставки: экспозиция художественных работ психически больных «Ты не один» и «Творческое самовыражение» (лепные работы, вязание, аппликации, вышивка, гербарии, изделия из бисера и т.д.), а также выставка работ учеников детской художественной школы г. Орла. В 2008 г. в виде приложения к IV тому сборника «Орловские психиатрические чтения им. П.И. Якобия» выпущен 60-ти страничный сборник стихотворных работ членов клуба «Новые возможности» [6].

2. Стационарная служба. Психосоциальная реабилитация (далее – ПР) в стационарных условиях имеет свои многочисленные особенности. Достаточно часто работа региональных психиатрических больниц в силу исторического консерватизма сконцентрирована на решении чисто госпитальных задач (среднегоспитальная занятость койки, оборот койки, длительность пребывания больного на койке, летальность и т.д.). Внедрение методов ПР в работу психиатрических отделений, в первую очередь, призвано нивелировать подобный устоявшийся стереотип.

Тормозит развитие данного направления и достаточно скудное финансирование, которое закрывает лишь защищенные статьи бюджетов психиатрических стационаров. Любые нововведения требуют привлечения внебюджетных инвестиций или использования резервов, накопленных больницами за счет реализации платных услуг.

Руководство Орловской областной психиатрической больницы (далее – ООПБ) осуществило ряд организационных и кадровых изменений для эффективного внедрения методов ПР. В ООПБ был значительно расширен штат специалистов по социальной работе (в настоящее время заполнены должности во всех отделениях), врачей-психиатров, клинических психологов. Единственным проблемным кадровым звеном являются должности врачей-психотерапевтов, которые заполнены лишь на 10%.

Из-за ограниченности объема публикации остановимся только на одном аспекте психореабилитационной работы, проводимой в ООПБ.

В 1996 г. администрацией ООПБ было выделено отдельное здание площадью около 150 кв. м для организации реабилитационного центра (далее – РЦ). В нем был оборудован театральный зал с примыкающими к нему костюмерной и библиотекой. РЦ оснащен всем необходимым реквизитом, теле- и видеоаппаратурой, звукоусилителями, осветительными приборами, музыкаль-

ми инструментами. Спортивный блок центра оснащен теннисными столами, мячами, различными настольными играми и т.д.

В РЦ действуют следующие кружки: театральный, литературный, хорового пения, музыкальный, шахматно-шашечный, теннисный и др. [7]. График работы подразделений центра настолько плотный, что не позволяет вместить всех желающих. Члены театрального и музыкального кружков выступают с концертами в реабилитационном центре и отделениях больницы. Один раз в 3 месяца проводятся соревнования среди участников спортивных секций. Участники итоговых мероприятий, а также победители конкурсов и соревнований обязательно награждаются призами. Проводимые в РЦ мероприятия многоплановые: праздничные концерты, КВНы, дискотеки, конкурсы, соревнования, чаепития и т.д.

Летом 2009 г. в реабилитационном центре ООПБ состоялся концерт, в котором приняли участие как члены клуба «Новые возможности», работающего на базе ОПНД, так и участники ряда кружков реабилитационного центра ООПБ. Данный проект достаточно оригинален – впервые психически больные, проходящие амбулаторное и стационарное лечение, получили возможность для столь тесного творческого взаимодействия.

Более активное использование РЦ тормозится его небольшой площадью. В планах администрации ООПБ – ремонт и переоборудование освободившегося двухэтажного больничного корпуса площадью более 800 кв. м, где должен разместиться реабилитационный центр, концертный зал, досуговый центр и тренажерный зал. Совместно с кафедрой психиатрии и неврологии Медицинского института ОГУ разработана концепция создания в рамках РЦ общежития для психически больных, утративших связи со своим социальным окружением. Кстати, подобное общежитие в ООПБ должно было появиться еще 20 лет назад. В соответствии с приложением №6 к Приказу Минздравмедпрома РФ №167 от 12.08.1994 г. «О мерах по обеспечению психиатрической помощью и социальной защите лиц, страдающих психическими заболеваниями» в Орловской области рекомендовалось до 01.06.1995 г. организовать одно общежитие на 50 мест. Но пресловутая недофинансированность отрасли свела на нет благие намерения.

Проблема «оседания» в клинических отделениях ООПБ психически больных с хроническими формами заболеваний, находящихся на лечении 1 год и более, стала актуальной именно в последние годы. Если в 2000 г. этот показатель составлял 2,0%, то в 2013 г. уже – 12,4% (в среднем по РФ – около 20%).

Одна из причин данного явления – улучшение условий нахождения больных в психоневрологических интернатах, что существенно затормозило динамику освобождения в них коек. Если в 2000 г. в дома-интернаты из отделений ООПБ было переведено 105 больных, в 2003 г. – 66, то в 2006 г. – уже 43, в 2010 г. – 31, а в 2013 г. – только – 14.

Дополнительно к общежитию планируется перепрофилирование двух общепсихиатрических отделений (мужское и женское) в реабилитационные отделения. И, таким образом, станет возможным «полный» реабилитационный цикл в схеме: общепсихиатрическое отделение – реабилитационное отделение – промежуточная организационная форма – общежитие для лиц, утративших связи со своим социальным окружением.

Использование методов психосоциальной реабилитации имеет свою специфику в условиях работы еще одного психиатрического стационара, находящегося на территории Орловской области – психиатрической больницы специализированного типа с интенсивным наблюдением (ОПБСТИН).

Длительное, многолетнее пребывание психически больных в ограничительных условиях психиатрического стационара специализированного типа приводит к развитию у пациентов социальной депривации и быстрому формированию явлений госпитализма. Более того, как было показано М.М. Мальцевой и В.П. Котовым (1995) [8] психически больные, признанные невменяемыми в 70% случаев совершают общественно опасные деяния (ООД) по негативно-личностным механизмам, вне психотических состояний.

Поэтому данная группа пациентов в соответствии с особенностями принудительного лечения в психиатрических стационарах специализированного типа, наряду с активной дифференцированной психофармакотерапией нуждается в длительных и разнообразных реабилитационных и психокоррекционных мероприятиях, которые должны начинаться с первых же дней нахождения больного в стационаре и продолжаться на всех этапах принудительного лечения (приемно-диагностическое, лечебное, реабилитационное отделение).

По данным Т.А. Котовой, отдел социальной реабилитации в ОПБСТИН был создан в 1993 г. на основе материалов, представленных Бродмурской психиатрической больницей с максимальным уровнем безопасности (Великобритания). С тех пор в больнице сформировался собственный подход к реабилитационным мероприятиям, который может быть обозначен следующими пунктами [9]:

1. Психодиагностическая работа, направленная на формирование индивидуальных реабилитационных программ.

2. Психокоррекция и реабилитация, которая в свою очередь подразделяется на 4 направления:

2.1. коррекция индивидуально-личностных особенностей;

- нравственно-этический уровень,
- психолого-педагогический,
- информационный,
- социально-правовой (юридический).

Большинство занятий данного направления проводятся в тренинговом формате.

2.2. повышение образовательного уровня:

- пополнение общего запаса знаний о мире,
- расширение кругозора,
- приобщение пациентов к национальным и мировым культурным ценностям,
- проведение занятий по различным предметам (например, история, география, химия)

2.3. привитие социально-бытовых навыков:

Формирование социально-бытовых и социально-средовых ориентировок в различных ситуациях осу-

ществляется по программе, разработанной И.Я. Гуровичем и А.Б. Шмуклером (2002) [10], адаптированной для применения в стационаре специализированного типа.

2.4. развитие психических функций пациентов – система занятий, направленных на развитие внимания, памяти, мышления, способствующих более успешной деятельности в повседневной жизни.

Для решения задач психосоциальной реабилитации в ОПБСТИН внедрена работа полипрофессиональных бригад, состоящих из специалистов различного профиля (врачи-психиатры, психологи, социальные педагоги, инструкторы по лечебной и трудовой терапии, культур-организаторы). При необходимости в состав бригады могут включаться и другие специалисты: юрист, арттерапевт, хореограф, библиотечарь, преподаватель музыки и т.д.

Большую роль в работе полипрофессиональных бригад играют «советы больных», созданные во всех реабилитационных отделениях. В советы входит 8–10 пациентов, которые вместе с персоналом участвуют в организации труда, быта и отдыха больных.

Для больных в одном из реабилитационных отделений открыта православная домовая церковь иконы Божией Матери «Всех скорбящих радостей».

Большое внимание в ОПБСТИН уделяется организации культурно-массовых мероприятий: настольные игры, праздничные концертные программы, литературно-тематические вечера, занятия ритмикой, арт-

терапией, создание и демонстрация видеофильмов о культурно-развлекательных мероприятиях с участием пациентов реабилитационных отделений.

В течение многих лет в ОПБСТИН функционирует и развивается такое направление реабилитации как трудотерапия. Больные имеют возможность работать в швейном, картонажном, деревообрабатывающем цехах, на звероферме, трудиться на хлебопекарне.

Выводы

Таким образом, анализ проводимой психосоциальной реабилитации в Орловской области на амбулаторном этапе с внедрением новой Программы, позволяющей всесторонне планировать и контролировать необходимые формы оказания юридической, социальной, психологической помощи, а также на стационарном этапе, который включает «полный» цикл оказания помощи с продолжением наблюдения и лечения пациентов в общегигиенической, а также в ОПБСТИН, где внедрены новые психокоррекционные программы, трудотерапия – позволил выявить эффективные методы взаимодействия с психически больными пациентами, новые формы психокоррекционной работы и индивидуализированный подход в работе психиатрической службы, достигая комплексного воздействия на пациентов методами социальной реабилитации.

Список литературы

1. Гурович И.Я., Сторожакова Я.А. Общественно-ориентированная психиатрическая служба (служба с опорой на сообщество). Социальная и клиническая психиатрия. 2003; 13 (1): 5–10.
2. Гурович И.Я. Психическое здоровье населения и психиатрическая помощь в России. Социальная и клиническая психиатрия. 2001; 11 (1): 9–15.
3. Некрасов М.А. Инновационные организационные структуры региональной службы психического здоровья и стандартизация оценки эффективности их деятельности. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2008; 5: 8–12.
4. Хритинин Д.Ф., Кучеренко В.З., Некрасов М.А. Современное состояние и пути совершенствования региональной службы психического здоровья. Москва, 2008.
5. Астахова О.А., Некрасов М.А. Социально-реабилитационная работа в Орловском областном психоневрологическом диспансере. Орловские психиатрические чтения им. П.И. Якобия. 2006; II: 54–59.

6. Орловские психиатрические чтения им. П.И. Якобия. 2007; IV: 187–247.
7. Галкина Л.М. Клуб как центр психосоциальной реабилитации пациентов психиатрического стационара. Орловские психиатрические чтения им. П.И. Якобия. 2007; IV: 162–165.
8. Мальцева М.М., Котов В.П. Опасные действия психически больных. Москва: Медицина, 1995.
9. Котова Т.А. Психосоциальная помощь в процессе принудительного лечения психически больных в Орловской ПБСТИН. Орловские психиатрические чтения им. П.И. Якобия. 2006; III: 52–56.
10. Практикум по психосоциальному лечению и психосоциальной реабилитации психически больных. Под ред. И.Я. Гуровича, А.Б. Шмуклера. М.: Медпрактика, 2002.

References

1. Gurovich I.Ya., Storozhakova Ya.A. Obshchestvenno-orientirovannaya psikhiatricheskaya sluzhba (sluzhba s oporoi na soobshchestvo). Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya. 2003; 13(1): 5-10. (Russian).
2. Gurovich I.Ya. Psikhicheskoe zdorov'e naseleniya i psikhiatricheskaya pomoshch' v Rossii. Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya. 2001; 11(1): 9-15. (Russian).
3. Nekrasov M.A. New institutions in the organizational structure of regional mental health services and standardized evaluation of their effectiveness. Problemy standartizatsii v zdravookhranении. 2008; 5: 8-12. (Russian).
4. Khritinin D.F., Kucherenko V.Z., Nekrasov M.A. Sovremennoe sostoyanie i puti sovershenstvovaniya regional'noi sluzhby psikhicheskogo zdorov'ya. Moscow, 2008. (Russian).
5. Astakhova O.A., Nekrasov M.A. Sotsial'no-reabilitatsionnaya rabota v Orlovskom oblastnom psikhonevrologicheskom dis-

- pansere. Orlovskie psikhiatricheskie chteniya im. P.I. Yakobiya. 2006; II: 54-59. (Russian).
6. Orlovskie psikhiatricheskie chteniya im. P.I. Yakobiya. 2007; IV: 187-247. (Russian).
7. Galkina L.M. Klub kak tsentr psikhosotsial'noi reabilitatsii patients psikhiatricheskogo statsionara. Orlovskie psikhiatricheskie chteniya im. P.I. Yakobiya. 2007; IV: 162-165. (Russian).
8. Mal'tseva M.M., Kotov V.P. Opasnye deistviya psikhicheskii bol'nykh. Moscow: "Meditsina" Publ., 1995. (Russian).
9. Kotova T.A. Psikhosotsial'naya pomoshch' v protsesse prinu-ditel'nogo lecheniya psikhicheskii bol'nykh v Orlovskoi PBSTIN. Orlovskie psikhiatricheskie chteniya im. P.I. Yakobiya. 2006; III: 52-56. (Russian).
10. Praktikum po psikhosotsial'nomu lecheniyu i psikhosotsial'noi reabilitatsii psikhicheskii bol'nykh. I.Ya. Gurovich, A.B. Shmukler. (Ed). Moscow: "Medpraktika" Publ., 2002. (Russian).

Информация об авторах:

1. Гарданова Жанна Робертовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой психотерапии психолого-социального факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
2. Некрасов Михаил Анатольевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии и неврологии Медицинского института ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет»
3. Хритинин Дмитрий Федорович — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
4. Чернов Дмитрий Николаевич — к.п.н., доцент кафедры общей психологии и педагогики психолого-социального факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Гарданова Ж.Р., Некрасов М.А., Хритинин Д.Ф., Чернов Д.Н. Методы психосоциальной реабилитации в психиатрических учреждениях Орловской области на современном этапе организации психиатрической помощи. Исследования и практика в медицине. 2015; 2(4): 137-142. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-137-142

Gardanova G.R., Nekrasov M.A., Khritinin D.F., Chernov D.N. Methods of psychosocial rehabilitation in psychiatric institutions of the Oryol region at the modern stage of organization of psychiatric care. Issled. prakt. Med. 2015; 2(4): 137-142. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-137-142

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

Information about authors:

1. Gardanova Zhanna Robertovna — PhD, MD, professor, head of the department of psychotherapy of psycho-social faculty SBEO HPE «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health»
2. Nekrasov Mikhail Anatolyevich — PhD, MD, professor, head of the department of psychotherapy and neurology Medical Institute FSBO HNE «Oryol State University»
3. Khritinin Dmitriy Fedorovich — PhD, MD, professor, corresponding member of RAS the Department of psychiatry and narcology SBEO HPE «I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health»
4. Chernov Dmitriy Nikolaevich — PhD, associate professor of the department of psychotherapy of psycho-social faculty SBEO HPE «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health»



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, медицинского оборудования, 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	40702810000000001059
	ИНН получателя платежа	номер счета получателя платежа
	в ООО КБ «МИЛБАНК» г. Москва	БИК 044525304
	наименование банка получателя платежа	
	Номер кор./сч. банка получателя платежа	30101810045250000304
	Исследования и практика в медицине с №1/2016 по № 4/2016 (подписка на журнал)	
	наименование платежа	
Ф.И.О. плательщика		
Адрес плательщика		
Сумма платежа 4000 руб. 00 коп.		
Сумма платы за услуги руб. коп.		
Итого руб. коп.		
« » 20 г.		
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен.		
Подпись плательщика		

Квитанция	Форма №ПД-4	
	ООО «КВАЗАР»	
	наименование получателя платежа	
	7720500514	40702810000000001059
	ИНН получателя платежа	номер счета получателя платежа
	в ООО КБ «МИЛБАНК» г. Москва	БИК 044525304
	наименование банка получателя платежа	
	Номер кор./сч. банка получателя платежа	30101810045250000304
	Исследования и практика в медицине с №1/2016 по № 4/2016 (подписка на журнал)	
	наименование платежа	
Ф.И.О. плательщика		
Адрес плательщика		
Сумма платежа 4000 руб. 00 коп.		
Сумма платы за услуги руб. коп.		
Итого руб. коп.		
« » 20 г.		
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен.		
Подпись плательщика		

Кассир



Бактериофагия сегодня — одно из самых перспективных направлений микробиологии в мире. В России оно представлено Научно-производственным центром «МикроМир», созданным в 2010 году под патронажем А. Ю. Зурабова.

НПЦ «МикроМир» — крупнейший российский и мировой производитель средств и препаратов с бактериофагами, в котором объединились специалисты с большим опытом работы в фундаментальной и прикладной сфере вирусологии. Главная задача проекта «МикроМир» — продвижение фаготерапии и фагопрофилактики в лечебную практику и в повседневную жизнь для того, чтобы снизить объем применяемых населением антибиотиков.

Плодом работы коллектива Центра под руководством к. м. н. В. М. Поповой и к. б. н. Е. Л. Жиленкова (опыт работы которых в области бактериофагии составляет больше 35 лет) стало создание крупнейшей в стране уникальной коллекции вирулентных бактериофагов (500 ед. хранения и свыше 900 различных условно-патогенных бактерий-хозяев). Коллекция содержит охарактеризованные бактериофаги, в паспортах которых зафиксированы все важнейшие характеристики вирусов, включая их электронные фотографии. Коллекция пополняется практически ежедневно.

БАКТЕРИОФАГИ: ПРЕПАРАТЫ ПЕРВОГО ВЫБОРА

Сегодня НПЦ «МикроМир» активно продвигает в лечебную практику четыре вида сертифицированных, уникальных комплексных препаратов: ФАГОДЕНТ, ФАГОДЕРМ, ОТОФАГ и ФАГОГИН.

Работая с клиницистами, «МикроМир» пропагандирует идею максимальной защиты микробиоты человека от ее повреждения и разрушения, что, к сожалению, является обязательным побочным эффектом применения антибиотиков. Именно с последним фактором ученые связывают взрывной рост аутоиммунных заболеваний, таких как астма, диабет 1-го типа, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, различного рода аллергий.

Основной подход научно-производственного центра «МикроМир» состоит в том, чтобы сделать бактериофаговые препараты препаратами первого выбора при назначении антибактериальной терапии или профилактики. Антибиотики же следует оставить в качестве средства экстренной терапии, когда возникают жизненные показания для их применения, и вопрос сохранения нормофлоры пациента отступает на второй план. Трехлетний опыт работы и взаимодействия НПЦ «МикроМир» со стоматологами (а на докторов этой специальности падает до 15% от всего объема выписываемых антибиотиков) показал, что можно обойтись без антибиотиков в 90–95% случаев.



Контакты НПЦ «МикроМир»
www.micro-world.ru
sales@micro-world.ru
 +7 495 364 5500



БЛАГОТВОРИТЕЛЬНЫЙ ФОНД ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ МОСКОВСКОГО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА ИМЕНИ П. А. ГЕРЦЕНА

Уважаемые коллеги!

Благотворительный фонд помощи больным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена учрежден в конце 2014 года и является корпоративным фондом, старейшего научно-исследовательского института нашей страны. Фонд занимается проблемами онкологии, привлекая внимание общественности к данным вопросам, оказывает материальную помощь лечебным учреждениям, осуществляя образовательные программы для специалистов онкологов. Материальная помощь, осуществляемая Благотворительным фондом помощи больным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена является адресной и направлена на содействие в работе лечебных учреждений, оказывающих специализированное лечение онкологическим больным.

От имени Благотворительного фонда помощи больным Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена, являющегося некоммерческой социально ориентированной организацией, созданной в целях содействия деятельности в сфере профилактики и охраны здоровья граждан, а также пропаганды здорового образа жизни, улучшения морально-психологического состояния граждан, а также оказания материальной и иной помощи онкологическим больным, их семьям, лечебным и иным учреждениям, оказывающим медицинскую и иную помощь пациентам с вышеуказанными заболеваниями, обращаемся к Вам с предложением стать спонсором Всероссийской научно — практической конференции «Актуальные вопросы онкоурологии». Данная научно-практическая конференция, является совместным мероприятием Департамента здравоохранения города Севастополя и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России и посвящена борьбе с онкологическими заболеваниями.

Программа: В конференции примут участие ведущие урологи, онкологи Российской Федерации. Тематика конференции посвящена современным методам

диагностики и лечения онкологических заболеваний урологического профиля. Конференция «Актуальные вопросы онкоурологии» ставит своей целью проанализировать основные проблемы заболеваемости, диагностики и лечения онкоурологических больных в Российской Федерации в целом и в городе Севастополе, Крымском регионе в частности. В результате работы конференции посвященной «Актуальным вопросам онкоурологии» будет организована просветительская работа по борьбе с онкологическими заболеваниями в средствах массовой информации, информационная поддержка благотворительности в онкологии, а также рассмотрены инициативы граждан и организаций в содействии и помощи онкологическим больным;

Цели Программы:

- Сбор и анализ статистических данных, включающих в себя заболеваемость, выживаемость смертность, структуру онкоурологических заболеваний в Российской Федерации, городе Севастополь и Крымском регионе.
- Анализ проблем и пути решения в совершенствовании методов ранней диагностики и лечения онкоурологических заболеваний в Российской Федерации городе Севастополь и Крымском регионе.
- Вопросы лекарственного и материально-технического обеспечения онкологической службы города Севастополь и Крымского региона.
- Разработка концепции с выработкой предложений по возможным путям решения проблем диагностики, лечения и совершенствования онкологической службы города Севастополь и Крымского региона.
- Привлечение внимания общественности, органов исполнительной власти медработников к медицинским и немедицинским аспектам оказания помощи онкоурологическим больным.
- Совершенствование профилактики и здорового образа жизни и ранней диагностики онкологических заболеваний.



БЛАГОТВОРИТЕЛЬНЫЙ ФОНД ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ МОСКОВСКОГО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА ИМЕНИ П. А. ГЕРЦЕНА

Задачи проекта: Проанализировать и определить пути решения основных задач, стоящих перед онкологической службой города Севастополь и Крымского региона в целом. Осветить современные аспекты диагностики и лечения онкоурологических заболеваний. Ознакомить врачей онкоурологов с основными высокотехнологичными методами диагностики и лечения онкоурологических заболеваний. Популяризация здорового образа жизни и формирование у населения онконастороженности. Привлечение внимания общественности к значимости ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний.

Обоснование проекта: данный проект важен, так как результатом его реализации будет совершенствование методов диагностики и лечения онкоурологических заболеваний, информированность населения о здоровом образе жизни и направлениях ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний.

Стоимость проекта: В рамках мероприятия будет организована выставка продукции фармацевтических компаний и медицинского оборудования. Стоимость различных форм участия, основные формы и стоимость участия в мероприятии указаны в приложении — коммерческое приложение формы и стоимость участия в конференции: Актуальные вопросы онкоурологии.

Реквизиты организации-получателя гранта:

Полное наименование:

Благотворительный фонд помощи больным Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена.

Краткое наименование:

Благотворительный фонд помощи больным МНИОИ имени П. А. Герцена.

Юридический адрес:

121069, Москва, Новинский бульвар, д. 12

ОГРН 1147799013636,

ИНН 7704282410,

КПП 770401001

Банковские реквизиты:

Банк получателя

Акционерное общество Банк «Северный морской путь»

БИК 044583503

Счет Банка получателя 30101810300000000503

Счет получателя 40703810600330000733

Контакт для связи по данному вопросу:

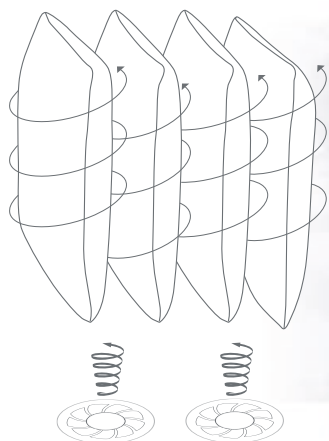
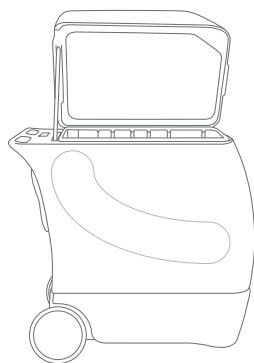
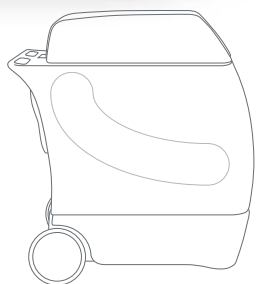
Гнатюк Александр Павлович,

тел моб.: +7 (906) 748 93 39

тел раб: +7 (499) 246 02 17

SANIPILL®

SANIPILL® — единственная в мире технология, позволяющая осуществить санитарную и дезинфекционную обработку, уничтожить максимально возможное количество вирусов и бактерий, обитающих внутри и на поверхности подушек.



Санитарная обработка показала хороший результат против грамм-отрицательных бактерий синегнойной палочки и кишечной палочки, а также против грамм-положительных бактерий энтерококков фециум.

Фактически обработка «SANIPILL» показывает уменьшение микробного титра более, чем на 99% уже после 20 минут контактного времени. Обработка показывает умеренную активность даже против грамм-положительной бактерии золотистого стафилококка, который хорошо известен средней и высокой резистентностью к оксидизирующим веществам (эффективность показана более 90% уменьшения микробного титра). За счет взаимодействия произведенного озона с воздушными потоками, создаваемых специальными вентиляторами, образуются минивихри, которые:

1. Заставляют озон полностью проходить через каждую точку подушек, что приводит к уничтожению опасных источников инфекции.
2. Производят механический эффект делителей, которые воздействуют на подушки эффектом флаттера, сбрасывая пылевого клеща и пыль на соответствующий фильтр.

В конце процесса гипервентиляции, смесь воздуха и озона, содержащаяся внутри оборудования, всасывается и транспортируется в механический фильтр, который разрушает молекулы, трансформируя озон O_3 в кислород O_2 .



SANIPILL®

121351, г. Москва, ул. Молодогвардейская, д.57, стр. 12,

телефон/факс: +7 (499) 270-33-55

E-mail: 122@andromeda.msk.ru

www.sanipill.ru



АЦЕЛЛБИЯ®

ритуксимаб



BIOCAD
Biopharmaceutical Company

198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, А biocad@biocad.ru
Телефон: +7 (812) 380 49 33 www.biocad.ru

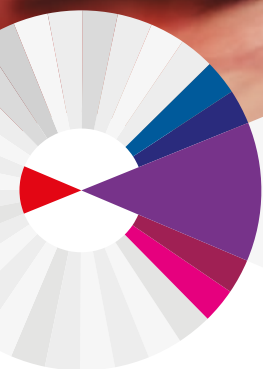
КЛЮЧЕВОЙ
КОМПОНЕНТ ТЕРАПИИ
CD20+ НХЛ И ХЛЛ



НОВАЯ ЭРА В ОБЕСПЕЧЕНИИ ГЕМОСТАЗА

**Первый артикуляционный биполяр
совместимый с 5-мм портом.**

- позволяет добиться перпендикулярного доступа к структурам за счет 110° артикуляции и полной ротации ствола на 360°
- показатель давления на разрыв сосудов, заваренных при перпендикулярном доступе, на 28% выше аналогичного показателя при доступе 45°
- позволяет одномоментно захватить большую площадь сосуда, без предварительного выделения



АРТИКУЛЯЦИОННЫЙ ЭНСИЛ Обеспечивает гемостаз, как никто другой!*

Для более подробного ознакомления с Артикуляционным Энсилем свяжитесь со своим представителем Этикан Эндо-Хирургия и Энергия

Инструменты ENSEAL®, были протестированы на 5-мм свиных сонных артериях.

У инструментов NSLG2C35A средние значения давления на разрыв были на 51% выше для сосудов, пересеченных под углом 90°, по сравнению с сосудами, пересеченными под углом 45° ($P=0.0007$).

У инструментов NSLG2S35A средние значения давления на разрыв были на 29% выше для сосудов пересеченных под углом 90° по сравнению с сосудами, пересеченными под углом 45° ($P=0.001$).

Внутреннее исследование компании Этикан Эндо-Хирургия.

* За счет применения PTC-полимера, обеспечивающего ограничение температуры нагрева ткани в пределах 100 C, а также особой конфигурации электродов инструмента, обеспечивающей минимальное латеральное термическое повреждение тканей.

ETHICON

PART OF THE *Johnson & Johnson* FAMILY OF COMPANIES

РУ № ФСЗ 2012/11598 от 14.03.2012. Товар сертифицирован.
Для медицинских специалистов.



Enseal



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



VIII Всероссийская урологическая видеоконференция

Оперативное лечение заболеваний органов мочеполовой системы

28–29 января 2016 года

Москва, Ленинский проспект, д. 158,
гостиница «Салют»

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

КАФЕДРА УРОЛОГИИ РОССИЙСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ДРУЖБЫ НАРОДОВ ПРИГЛАШАЕТ ВАС И ВАШИХ КОЛЛЕГ ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В, VIII ВСЕРОССИЙСКОЙ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ

Организатор: Кафедра урологии Российского университета дружбы народов

При поддержке: Российского общества урологов, Российского общества онкоурологов,
Московского общества урологов

Председатели:

Аляев Ю.Г., Даренков С.П., Каприн А.Д., Лоран О.Б, Матвеев В.Б., Пушкарь Д.Ю.

Сопредседатели:

Алексеев Б.Я., Бектимиров Р.Г., Велиев Е.И., Газимиев М.А., Живов А.В., Коган М.И.,
Костин А.А., Курбатов Д.Г. Медведев В.Л., Перепечай В.А., Петров С.Б.

Формат конференции – видеодоклады (7-8 минут), позволяющие изучить актуальные практические и теоретические вопросы оперативного лечения урологических заболеваний.

Основные темы:

- Оперативная андрология
- Реконструктивная урология
- Лапароскопические операции в урологии
 - Онкоурология
 - Эндоурология
 - Урогинекология

В рамках конференции пройдут:

Круглые столы, посвященные вопросам реконструктивной урологии, онкоурологии, инфекций мочеполовых путей, андрологии.

Технический организатор:

«ВИДИОМЕД»

sobilen@mail.ru, darenkov@list.ru

Информационная поддержка:

Специальное издание для урологов “Урология сегодня”

Фонд “Вместе против рака”

**Новый
Г-КСФ**

ЛОНКВЕКС (липэгфилграстим) –
новый гликопэгилированный
Г-КСФ длительного действия.

ЗАПЛАНИРОВАННЫЙ ЦИКЛ ХИМИОТЕРАПИИ



* В обеих группах пациентов с раком молочной железы, получающих г-КСФ (липэгфилграстим, пэгфилграстим), химиотерапия была проведена в полном соответствии с протоколом.¹

**Г-КСФ длительного действия
для быстрого восстановления АЧН**1**

Среднее время до восстановления АЧН после 1 цикла химиотерапии составило 5,9 дня (СО $\pm 3,4$) у 94 пациентов***, получивших 6мг липэгфилграстима в течение 24 часов от момента завершения химиотерапии.¹

** АЧН: абсолютное число нейтрофилов.

*** Популяция пациентов, выполнивших условия протокола исследования.

1. Bondarenko I, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. BMC cancer 2013;13:386.

ЛОНКВЕКС
липэгфилграстим 6мг

Препарат рецептурного отпуска

**НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛОНКВЕКС**

ТЕВА

20 лет в России
улучшая здоровье людей,
мы делаем их счастливыми

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании ООО «Тева» по адресу: Россия, 115054, Москва, ул.Валовая, д.35, Тел: +7 495 644-22-34, Факс: +7 495 644-22-35/36 www.teva.ru

ГАЗИВА® — единственное антитело с подтвержденным превосходством над препаратом МабТера® в первой линии терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ)¹

ГАЗИВА® демонстрирует увеличение медианы
выживаемости без прогрессирования (ВБП)
при применении в комбинации с хлорамбуцилом
по сравнению с МабТера® + хлорамбуцил
(29,2 месяца по сравнению с 15,4 месяца)¹



СОЗДАН ДЛЯ ПРЕВОСХОДСТВА

1. Goede V et al. N Engl J Med 2014; 370:1101–1110

Торговое наименование: Газива® (Gazyva®). **Регистрационный номер:** ЛП-002867. **Международное непатентованное название:** Обинутузумаб (Obinutuzumab). **Лекарственная форма:** Концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Показания к применению:** Хронический лимфолейкоз. В комбинации с хлорамбуцилом у пациентов с ранее нелеченным хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность (опосредуемая IgE) к обинутузумабу и к другим компонентам препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у детей не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Активный гепатит В и/или другие инфекции в активной фазе. Почечная недостаточность с КК < 30 мл/мин. **С осторожностью:** Нарушение функции печени. Хронические и рецидивирующие инфекции в анамнезе. **Способ применения и дозы:** Инфузии препарата Газива® следует проводить под тщательным наблюдением медицинского специалиста, имеющего опыт лечения анафилаксии, при наличии доступа к средствам для оказания экстренной помощи. **Препарат Газива® вводят только внутривенно (в/в) капельно, через отдельный катетер! Вводить препарат в/в струей или болюсно нельзя!** Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях, так как препарат Газива® не содержит антимикробных консервантов. Разведение препарата Газива® должно проводиться высококвалифицированным медицинским персоналом. Для введения препарата Газива® следует использовать только 0,9% раствор натрия хлорида. Не следует использовать другие растворители, в частности раствор декстрозы (5%). **Совместимость:** Препарат Газива® в виде раствора с концентрацией 0,4 мг/мл — 20 мг/мл совместим с инфузионными пакетами из поливинилхлорида, полиэтилена, полипропилена или полиолефина, с инфузионными системами из поливинилхлорида, полиуретана или полиэтилена, со встраиваемыми фильтрами из полиэфирсульфона, 3-х ходовым запорным краном из поликарбоната, с катетерами из полиэфируретана. Раствор препарата Газива® нельзя замораживать и встраивать. **Режим дозирования:** Рекомендуемая доза препарата Газива® составляет 1000 мг в/в в день 1–2, день 8 и день 15 1-го 28-дневного цикла и далее 1000 мг в/в в день 1 каждого последующего 28-дневного цикла (циклы 2–6). Введение первой дозы препарата Газива® в первом цикле терапии следует разделить на два этапа: день 1 — 100 мг, день 2 — 900 мг. В том случае, если во время первой инфузии (100 мг препарата Газива®) не потребовалось снизить скорость или прервать введение препарата, вторую инфузию (900 мг препарата Газива®) можно проводить в тот же день. Следует строго соблюдать рекомендуемую скорость инфузии и обеспечить медицинское наблюдение за пациентом. Если первую инфузию пришлось прервать или изменить ее скорость, проводить вторую инфузию в тот же день нельзя. **Длительность лечения:** 6 циклов, продолжительность каждого цикла — 28 дней. **Пропуск дозы:** При пропуске запланированной дозы необходимо ввести препарат как можно раньше; не следует ждать следующего запланированного

введения. Между введениями следует выдерживать рекомендуемый интервал. **Коррекция дозы:** Изменение дозы препарата Газива® не рекомендуется. **Побочное действие:** Ниже приведены нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях с большей частотой (разница $\geq 2\%$) на фоне терапии препаратом Газива® в комбинации с хлорамбуцилом, по сравнению с таковой на фоне терапии только хлорамбуцилом или на фоне комбинированной терапии хлорамбуцилом и ритуксимабом. Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$) и очень редкие ($< 1/10000$), включая единичные случаи. **Травмы, отравления и осложнения манипуляций:** очень часто — инфузионные реакции. **Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы:** очень часто — нейтропения, тромбоцитопения, анемия, часто — лейкопения. **Нарушения со стороны сосудов:** часто — повышение артериального давления. **Нарушения со стороны сердца:** часто — фибрилляция предсердий. **Инфекционные и паразитарные заболевания:** часто — инфекции мочевыводящих путей, герпес слизистой оболочки полости рта, ринит*, назофарингит, фарингит. **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** очень часто — повышение температуры тела. **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** часто — кашель. **Нарушения обмена веществ и питания:** часто — синдром лизиса опухоли, гиперурикемия. **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:** часто — артралгия, боль в спине, скелетно-мышечные боли в грудной клетке. **Нарушения со стороны лабораторных показателей:** часто — снижение числа лейкоцитов, снижение числа нейтрофилов, увеличение массы тела. **Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):** часто — плоскоклеточная карцинома кожи. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** очень часто — диарея; часто — запор. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** часто — алопеция.

*Частота сообщений о данных нежелательных реакциях отличалась менее чем на 2% у пациентов, получающих лечение препаратом Газива® и хлорамбуцилом, по сравнению с пациентами, получающими только хлорамбуцил или хлорамбуцил в комбинации с ритуксимабом.

Не выявлено фатальных нежелательных реакций, частота развития которых была бы выше на $\geq 2\%$ у пациентов, получающих лечение препаратом Газива® и хлорамбуцилом, по сравнению с пациентами, получающими только хлорамбуцил или хлорамбуцил в комбинации с ритуксимабом.

**ГАЗИВА®**
обинутузумаб

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

