

ISSN: 2409-2231

ISSN: 2410-1893



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

RESEARCH' n PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 3. №2

2016

ОНКОЛОГИЯ / ONCOLOGY

Москва / Moscow

Эраксис

Меняет стандарты
терапии инвазивного
кандидоза

- Достоверное превосходство над флуконазолом в терапии инвазивной кандидозной инфекции^{2,3}
- Положительная разница в выживаемости vs. флуконазол у пациентов с инвазивным кандидозом³
- Отсутствие известных лекарственных взаимодействий, требующих коррекции дозы¹
- Не требуется коррекция дозы в зависимости от функции печени¹

Краткая информация по применению препарата ЭРАКСИС

Международное непатентованное название: Анидулафунгин. **Фармакотерапевтическая группа:** Противогрибковый препарат системного применения. **Фармакологические свойства:** Анидулафунгин является полусинтетическим эхинокандином, селективно ингибирует 1,3-β-D-глицан-синтазу, важный компонент клеточной стенки грибов. Установлено, что анидулафунгин обладает фунгицидной активностью в отношении *Candida* spp., а также подавляет клеточный рост *Aspergillus fumigatus*. **Показания к применению:** Инвазивный кандидоз, включая кандидемию; Кандидоз пищевода. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к анидулафунгину или другим компонентам препарата. Повышенная чувствительность к другим препаратам класса эхинокандинов (например, к каспофунгину). **С осторожностью:** Пациенты, у которых развилась печеночная недостаточность в период терапии анидулафунгином, должны находиться под тщательным контролем, и решение о продолжении терапии анидулафунгином должно приниматься после оценки соотношения риск-польза. **Способ применения и дозы:** Лечение можно начать до получения результатов лабораторных исследований. Скорость инфузии не должна превышать 1,1 мг/мин, что эквивалентно 1,4 мл/мин для дозировки 100 мг. **Инвазивный кандидоз, включая кандидемию:** в первые сутки однократно 200 мг, далее по 100 мг/сут. Противогрибковую терапию следует продолжать не менее 14 дней после исчезновения симптомов инфекции и эрадикации возбудителя. **Кандидоз пищевода:** в первые сутки однократно 100 мг, далее по 50 мг/сут. Продолжительность лечения зависит от клинического ответа пациента и составляет не менее 14 дней и не менее 7 дней после исчезновения симптомов инфекции. Коррекция дозы у пациентов с любой степенью печеночной и почечной недостаточности не требуется. **Побочное действие:** По данным клинических исследований, нежелательные явления были слабыми или умеренными и редко приводили к отмене препарата. Связанные с инфузией препарата нежелательные явления включали сыпь, крапивницу, приливы, зуд, одышку и гипотензию. Связанные с инфузией препарата нежелательные явления включали сыпь, крапивницу, приливы, зуд, одышку, бронхоспазм и артериальную гипотензию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Анидулафунгин не является клинически важным субстратом, индуктором или ингибитором изоферментов цитохрома P₄₅₀. При совместном применении с анидулафунгином не наблюдалось никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий с циклоспорином, вориконазолом, такролимусом, липосомальным амфотерицином В, рифампицином. **Форма выпуска:** Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 100 мг. **Срок годности:** Лиофилизат – 3 года. Восстановленный раствор – не более 24 часов. Раствор для инфузий – не более 48 часов.

Полная информация по препарату Эраксис содержится в инструкции по медицинскому применению.¹

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эраксис, ЛП 001066-24.12.13. 2. Glockner A, Steinbach A, Vahreschild JJ, Cornely OA. Mycoses. 2009;52(6):476-486. 3. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al; N Engl J Med. 2007;356(24):2472-2482.



ООО «Пфайзер»
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00

Эраксис
(анидулафунгин в/в)
ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕЗ ОГРАНИЧЕНИЙ

WRUXXAD15012

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

Дорогие друзья!



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

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

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

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

**7
ПРИЧИН**

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



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

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

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

RESEARCH'n PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

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

EDITOR-IN-CHIEF

Kaprin A.
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

Petrov L.,
Ph.D., Moscow, Russia

Salnikova L.
Dr. Sci. (Biol.), Moscow, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

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

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

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 25.06.2016

EDITORIAL BOARD

Abramov A.,
Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia
Abuzarova G.,
Dr. Sci. (Med.), Ass Prof, Moscow, Russia
Alekseev B.,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia
Galkin V.,
Dr. Sci. (Med.), Prof, Moscow, Russia
Gridnev O.,
Dr. Sci. (Med.), 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
Romikh V.,
Moscow, Russia
Tulina I.,
Ph.D., Moscow, Russia
Val'kov M.,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Arkhangelsk, Russia
Vuksanovic A.,
Dr. Sci. (Med.), Prof., N. Beograd, Serbia
Yumatov E.,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia

Registered by the Federal Service
for Supervision of Communications,
Information Technology and
Communications.

PI № FS 77-58913, 05.08. 2014, print
EL №FS 77-58914, 05.08. 2014 online

Circulation of 1000 copies, quarterly.
Free price.

Founders:
Kaprin A.
Kostin A.
Kazmenko E.

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.



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

Петров Л.О.,
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.
д.м.н., Москва, Россия
Абузарова Г.Р.
д.м.н., доцент, Москва, Россия
Алексеев Б.Я.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Вальков М.Ю.,
д.м.н., профессор, Архангельск, Россия
Виксанович А.
д.м.н., проф., Белград, Сербия
Галкин В.Н.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Гриднев О.В.
д.м.н., Москва, Россия
Моргунов Л.Ю.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Райенмюллер Р.
д.м.н., проф., Грац, Австрия
Рожкова Н.И.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Романко Ю.С.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Ромих В.В.,
Москва, Россия
Тулина И.А.,
к.м.н., 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 25.06.2016

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

Тираж 1000 экз, ежеквартально.
Цена свободная.

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

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



www.rpmj.ru



CONTENTS

Original Articles

- Prediction of the incidence of prostate cancer in the Ural economic region of the Russian Federation
Ilyin K. A., Zamyatin A. V., Bystray G. P., Okhotnikov S. A.
..... 8

- Prediction and prevention of liver failure after major liver primary and metastatic tumors resection
Kaprin A. D., Sidorov D. V., Rubtsova N. A., Leontyev A. V., Lozhkin M. V., Petrov L. O., Grishin N. A., Lazutina T. N., Pylova I. V., Isaeva A. G.
..... 13

- Intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure (IACUP) – an innovative method of treatment of patients with peritoneal carcinomatosis
Kaprin A. D., Khomyakov V. M., Ryabov A. B., Bolotina L. V., Ivanov A. V., Utkina A. B., Cheremisov V. V., Kolobaev I. V., Chaika A. V., Sobolev D. D., Koroleva L. A.
..... 22

- Prognostic significance of nm23 protein in the tumors of patients with colorectal cancer
Golovkov D. A., Moshurov I. P., Delektorskaya V. V., Sukhovkov D. V., Bykovtsev M. B., Moshurov R. I., Petrov L. O.
..... 31

Reviews, lectures

- Current opportunities for combination treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia in men
Kasyan G. R., Konovalov I. V.
..... 37

- Is it possible to use bevacizumab biosimilar in all indications registered for original drug?
Orlov S. V., Shimanovskii N. L., Fogt S. N.
..... 45

- On the problem of the treatment of genital lichen planus
Molochkova Yu. V.
..... 53

- Some aspects of development of hospital pharmacy abroad
Miroshnichenko Y. V., Umarov S. Z.
..... 61

- Photodynamic therapy of condylomata acuminata
Galkin V. N., Molochkov A. V., Molochkov V. A., Korenev S. V., Sukhova T. E., Kuntcevic Zh. S., Romanko Yu. S.
..... 66

- Modern possibilities of application of preparation Navelbine® in the treatment of metastatic breast cancer
Bolotina L. V.
..... 71

- Bisphosphonates in prophylaxis of skeletal-related adverse events in patients with castration-refractory prostate cancer
Safronova E. Yu., Sergienko S. A., Kalpinskiy A. S., Vorobyev N. V., Kostin A. A., Kaprin A. D.
..... 78

Health Organization

- Access to health care in the outpatient clinics of St. Petersburg at the present stage
Karayanov M. G., Rusev I. T.
..... 84

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оригинальные статьи

Прогнозирование заболеваемости раком предстательной железы в Уральском экономическом районе Российской Федерации Ильин К. А., Замятин А. В., Быстрый Г. П., Охотников С. А.	8
--	---

Прогнозирование и профилактика острой печеночной недостаточности после обширных резекций печени по поводу первичных и метастатических опухолей Каприн А. Д., Сидоров Д. В., Рубцова Н. А., Леонтьев А. В., Ложкин М. В., Петров Л. О., Гришин Н. А., Лазутина Т. Н., Пылова И. В., Исаева А. Г.	13
--	----

Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД) – инновационный метод лечения больных с перитонеальным канцероматозом Каприн А. Д., Хомяков В. М., Рябов А. Б., Болотина Л. В., Иванов А. В., Уткина А. Б., Черемисов В. В., Колобаев И. В., Чайка А. В., Соболев Д. Д., Королева Л. А.	22
--	----

Прогностическая значимость содержания белка nm23 в опухолях больных колоректальным раком Головков Д. А., Мошуров И. П., Делекторская В. В., Суховерков Д. В., Быковцев М. Б., Мошуров Р. И., Петров Л. О.	31
--	----

Обзоры, лекции

Современные возможности комбинированной терапии симптомов нижних мочевыводящих путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин Касян Г. Р., Коновалов И. В.	37
---	----

Возможно ли использование биоаналога бевацизумаба при всех показаниях, зарегистрированных для оригинального препарата? Орлов С. В., Шимановский Н. Л., Фогт С. Н.	45
--	----

К проблеме лечения генитального красного плоского лишая Молочкова Ю. В.	53
--	----

Некоторые аспекты развития госпитальной фармации за рубежом Мирошниченко Ю. В., Умаров С. З.	61
---	----

Фотодинамическая терапия остроконечных кондилом Галкин В. Н., Молочков А. В., Молочков В. А., Корнев С. В., Сухова Т. Е., Кунцевич Ж. С., Романко Ю. С.	66
--	----

Современные возможности применения препарата Навельбин в лечении метастатического рака молочной железы Болотина Л. В.	71
--	----

Бифосфонаты в профилактике развития костных осложнений у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы Сафронова Е. Ю., Сергиенко С. А., Калпинский А. С., Воробьев Н. В., Костин А. А., Каприн А. Д.	78
--	----

Организация здравоохранения

Доступность медицинской помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях Санкт-Петербурга на современном этапе Карайланов М. Г., Русев И. Т.	84
---	----



ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УРАЛЬСКОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ РАЙОНЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Ильин К.А.¹, Замятин А.В.¹, Быстрая Г.П.², Охотников С.А.^{2,3}

¹ ГБУЗ «Свердловский областной онкологический диспансер» (Екатеринбург, Россия) 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, 29

² ГОУ ВПО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н.Ельцина» (Екатеринбург, Россия) 620083, Россия, Екатеринбург, пр-кт Ленина, 51

³ Центр экономической безопасности Института экономики УрО РАН (Екатеринбург, Россия) 620014, Россия, Екатеринбург, ул. Московская, 29

Ключевые слова:

время достоверного прогноза, заболеваемость, модернизированный метод Хёрста, прогноз, рак предстательной железы

Keywords:

time of the reliable forecast, incidence, upgrade Hurst method, prediction, prostate cancer

DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-1



Для корреспонденции:

Ильин Кирилл Алексеевич – к.м.н., врач онколог (онкоуролог) ГБУЗ «Свердловский областной онкологический диспансер» Адрес: 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, 29 E-mail: ilyink-39@yandex.ru Статья поступила 03.02.2016, принята к печати 20.06.2016

For correspondence:

Kirill A. Ilyin – PhD, oncologist (oncurologist), SBON "Sverdlovsk Regional Oncology Center" Address: 29, ul. Soboleva, Ekaterinburg, 620036, Russia E-mail: ilyink-39@yandex.ru The article was received 03.02.2016, accepted for publication 20.06.2016

Резюме

Цель. Дать количественную оценку и выполнить прогноз динамики регистрируемой заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) в Уральском экономическом районе.

Материал и методы. В работе использованы данные официальной статистики по заболеваемости РПЖ в Российской Федерации за период с 2004 по 2013 гг. включительно. Для расчета прогноза использовался модернизированный метод Хёрста, называемый также методом нормированного размаха или R/S методом и применяющийся для анализа временных рядов. Суть метода заключается в установлении временной зависимости от длины интервала нормированного размаха (R/S). Все вычисления и построенные на их основе графики выполнены с помощью специализированного программного продукта.

Результаты. На основании имеющихся данных статистики за указанный период времени были построены графики показателя регистрируемой заболеваемости РПЖ для каждого субъекта Уральского экономического района и для России в целом. После 2013 г. графики построены на основании расчетных данных прогноза. Прогноз строился с учетом предположения о неизменности в дальнейшем действующих факторов, обуславливающих выявление больных РПЖ на рассмотренной территории. Полученные результаты свидетельствуют о неоднородной статистике показателя на рассмотренной территории с учетом субъектного экономического деления. В целом, на территории Уральского экономического района ожидается продолжение роста заболеваемости РПЖ. Показатель заболеваемости по РФ характеризуется стабильным ростом, что ожидается и в дальнейшем (прогноз составлен до 2018 г.).

Выводы. За последние годы развитие медицинских технологий привело к расширению арсенала диагностических и лечебных возможностей при РПЖ, вплоть до появления альтернативного выбора мероприятий при составлении индивидуального плана лечения больного с вновь установленным диагнозом. Увеличение доли затрат в данном разделе онкологии связано как с ростом абсолютного количества выявляемых случаев заболевания, так и с изменением качества оказываемой помощи. В связи с этим, наблюдаемый и прогнозируемый рост регистрируемой заболеваемости РПЖ закономерно ставит вопрос о сохранении в дальнейшем доступности качественной медицинской помощи при данном виде онкопатологии. Планирование и регулирование затрат по оказанию помощи должно осуществляться с учетом полученных данных о прогнозе заболеваемости РПЖ.

PREDICTION OF THE INCIDENCE OF PROSTATE CANCER IN THE URAL ECONOMIC REGION OF THE RUSSIAN FEDERATION

Ilyin K.A.¹, Zamyatin A.V.¹, Bystray G.P.², Okhotnikov S.A.^{2,3}

¹ SBOH "Sverdlovsk Regional Oncology Center" (Ekaterinburg, Russia). 29, ul. Soboleva, Ekaterinburg, 620036, Russia

² SEO HPO "B.N. Eltsyn Ural Federal University" (Ekaterinburg, Russia). 51, prospect Lenina, Ekaterinburg, 620083, Russia

³ The center for economic security, Institute of Economics, UrO RAS (Ekaterinburg, Russia). 29, ul. Moskovskaya, Ekaterinburg, 620014, Russia

Abstract

Objective. To quantify and to forecast the dynamics of registered cases of prostate cancer (PC) in the Ural economic region.

Material and methods. The study used official statistics on the incidence of prostate cancer in the Russian Federation for the period since 2004 to 2013, inclusive. For the predictive calculation we used the upgraded Hurst method, which is also called the method of normalized range (R/S). All calculations and the resulting graphs are made with specialized software.

Results. Based on available statistic data for a specified period of time, we constructed the graphs of the figure of registered cases of prostate cancer for each subject the Ural economic region and for Russia as a whole. After 2013, graphics were built on the basis of the calculated forecast data. The forecast was built with the assumption of constant further factors contributing to identifying patients with prostate cancer in the study area. The results indicate the inhomogeneous statistics of the indicator for the study area is subject to subjective economic division. Overall, on the territory of

the Ural economic region the increase of the incidence of prostate cancer is expected. The incidence rate in Russia is characterized by stable growth, which is expected in the future (a projection until 2018).

Conclusions. In recent years, the development of medical technology has led to the expansion of the arsenal of diagnostic and therapeutic opportunities in prostate cancer leading to the emergence of alternative choice of activities in the preparation of individual treatment plan of the patient with newly diagnosed. The increase in the share of the costs in this section of Oncology is due both to the increase in the absolute number of detected cases of the disease, and with changes in the quality of aid. In this regard, the observed and projected increase in the recorded incidence of prostate cancer naturally raises the question of the continued availability of quality medical care in this type of pathology. Planning and controlling costs for aid should be based on the received data about the forecast of the incidence of prostate cancer.

Применение в клинической практике онкологического маркера простатического специфического антигена (ПСА) обеспечило возможность выявления ранее недоступных диагностике опухолей, что привело к росту регистрируемой заболеваемости. В 2012 г. в Российской Федерации (РФ) зарегистрировано 29 082 вновь выявленных случаев заболевания РПЖ. Прирост абсолютного числа заболевших с 2007 по 2012 гг. составил 43,8% – первое ранговое место по динамике прироста стандартизованных показателей онкологической заболеваемости в России за этот период времени [1]. Накопление контингента больных РПЖ закономерно ставит вопрос не только о рациональной медицинской помощи, но и об оценке экономических затрат на диагностику, лечение и наблюдение пациентов. Также нельзя не учитывать продолжающиеся изменения в численно-возрастной структуре населения РФ, а именно его «постарение», что вносит свой вклад в рост «грубого» показателя заболеваемости РПЖ [2]. Таким образом, РПЖ является медицинской, социальной и экономической проблемой требующей постоянной оценки и прогнозирования.

На примере других стран отмечено, что применение новых технологий диагностики РПЖ сначала приводит к пиковому росту регистрируемой заболеваемости, с последующим выходом на плато или на незначительный ежегодный прирост [3, 4]. Стабилизация показателя регистрируемой заболеваемости РПЖ на территории может свидетельствовать о наступившем равновесии между процессами оказания медицинской помощи с одной стороны, и демографическими процессами в рас-

сматриваемой популяции, с другой. По предварительным данным в настоящий момент в РФ такое равновесие не наблюдается.

Цель исследования – дать количественную оценку и прогноз динамики регистрируемой заболеваемости РПЖ в Уральском экономическом районе.

Материал и методы

В работе использованы данные официальной статистики по онкологической заболеваемости в РФ за временной интервал с 2004 по 2013 гг. включительно. Для прогноза использовался стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ на территориях субъектов Уральского экономического района. Данные обрабатывались с применением модернизированного метода Хёрста, называемого также методом нормированного размаха или R/S методом и применяющегося для анализа временных рядов. Суть метода заключается в установлении временной зависимости от длины интервала нормированного размаха (R/S). Прогностическая точность метода зависит от сохранения в дальнейшем ныне действующих условий изучаемого процесса.

В соответствии с методом Хёрста в классической теории [5] для имеющегося временного ряда $\xi(t)$ вычисляется среднее значение $\langle \xi(t) \rangle$ на интервале времени t :

$$\langle \xi(t) \rangle_t = \frac{1}{t} \cdot \sum_{i=1}^t \xi(i), \quad (1)$$

где t – текущее время. Затем рассчитывается зависимость накопленного отклонения $X(t, t)$ на интервале

накопления τ , по которому вычисляется функция абсолютного размаха R

$$X(t, \tau) = \sum_{u=1}^t \{ \xi(u) - \langle \xi(t) \rangle_\tau \}, \quad (2)$$

$$R(\tau) = \max_{1 \leq t \leq \tau} X(t, \tau) - \min_{1 \leq t \leq \tau} X(t, \tau).$$

Размах зависит от времени накопления τ и может расти с ее увеличением. Далее вычисляется зависимости безразмерной функции R/S от длины временного интервала τ делением R на стандартное отклонение S ряда $\xi(t)$:

$$S(\tau) = \sqrt{\frac{1}{\tau} \cdot \sum_{t=1}^{\tau} \{ \xi(t) - \langle \xi(t) \rangle_\tau \}^2}. \quad (3)$$

По результатам исследования многих природных процессов Хёрстом установлена эмпирическая связь между нормированным размахом R/S и длиной интервала τ через показатель H (показатель Хёрста) [5]:

$$R/S \sim (\tau/2)^H, \quad H = \frac{\ln(R(\tau)/S(\tau))}{\ln \tau - \ln 2}, \quad (4)$$

где H может принимать значения от 0 до 1. Если отсутствует долговременная статистическая зависимость (случайный ряд), данное значение должно асимптотически приближаться к $H = 0,5$ при стремлении длины выборки к бесконечности. Значения же $H > 0,5$ характеризуют сохранение тенденции ряда к росту или убыванию, как в прошлом, так и в будущем (персистентное поведение – сохранение структуры). Если $H < 0,5$ – это означает склонность ряда к смене тенденции (смена одной простой структуры на другую): рост сменяется убыванием и наоборот.

Модернизированный метод Хёрста. Уравнение (4) для подстановки знака точного равенства требует введения размерного коэффициента A , что и было сделано в работах по модернизации метода Хёрста [6–8]. Такой коэффициент призван обеспечить совпадение размерностей в левой и правой частях выражения (4):

$$R/S = A \cdot (\tau)^H. \quad (5)$$

В работах [6, 7] показано, что если сделать предположение о зависимости показателя Хёрста H в уравнении (4) от временного масштаба τ и определить функцию $H(\tau)$ из производной функции R/S по τ , то для удобства численного дифференцирования функции R/S в виде временного ряда выражение для нахождения зависимости $H(\tau)$ примет следующий вид:

$$H = \frac{\ln(R(\tau_{k+1})/S(\tau_{k+1})) - \ln(R(\tau_k)/S(\tau_k)) - \ln A}{\ln(\tau_{k+1}) - \ln(\tau_k)}, \quad (6)$$

где k -шаг итерации при численном вычислении. Все вычисления (на основе формулы (6)) и построенные на их основе графики выполнены с помощью специализированного программного продукта [9].

Результаты и обсуждение

Оценка эффективности противораковых мероприятий предусматривает изучение статистических показателей по онкозаболеваемости на разных территориях. В связи с территориальной обширностью РФ применя-

ется районирование – выделение меньших по размеру территорий, сохраняющих общие признаки. Экономическое районирование РФ основано на относительной общности объективных условий хозяйствования, природных условий, жизнедеятельности населения в пределах рассматриваемой территории, а также имеет исторические корни. Уральский экономический район является одним из 12 выделяемых в РФ, состоит из 7 субъектов Федерации. На рисунке 1 представлены графики заболеваемости РПЖ по субъектам экономического района, а также по России в целом.

Графики построены на данных официальной статистики по заболеваемости РПЖ до 2013 г. включительно. После 2013 г. графики построены на основании расчетных данных прогноза. Графические показатели отнесены к середине рассматриваемого года, им соответствуют числовые данные статистики на конец рассматриваемого годового периода.

Статистика рассмотренного временного периода в наибольшей степени отражает динамику изменений стандартизованного показателя заболеваемости РПЖ. При этом взятые временные ряды относятся к коротким рядам, что требует оценки достаточности количества точек для описания системы и построения прогноза. Метод Хёрста оценивает фрактальность короткого ряда, выявляет наличие тренда, то есть дает понимание того, что набор данных не случаен и подчиняется некой закономерности. Это дает возможность оценивать время достоверного прогноза, которое равно времени забывания начальных условий системой и проводить расчеты на коротких рядах. Длина полученных прогнозных интервалов различна (максимальная – до 2018 г.), так как время достоверного прогноза зависит от фрактальной структуры ряда исходных данных. В конечных точках тренда приведены соответствующие им числовые значения показателя заболеваемости. Для Удмуртской республики он составил 36,5/100 тыс., для Башкортостана и Курганской области соответственно 37,4 и 37,5/100 тыс., для Пермского края 39,5/100 тыс., в Оренбургской области – 40,4/100 тыс. мужского населения. Наиболее высокие прогнозные показатели получены для Свердловской и Челябинской областей – 49,41 и 66,8/100 тыс. соответственно. Для Российской Федерации прогноз заболеваемости РПЖ на 2018 год составляет 49,4/100 тыс.

На территории Челябинской и Курганской областей наблюдается и прогнозируется в дальнейшем устойчивый рост показателя заболеваемости РПЖ. Свердловская, Оренбургская области, Пермский край имеют колебания показателя с трендом положительного роста, который сохранится в дальнейшем. В Удмуртской республике и республике Башкортостан при сохранении прежнего уровня интенсивности диагностического процесса возможно замедление темпов роста показателя.

В целом, на территории Уральского экономического района ожидается продолжение роста заболеваемости РПЖ. Показатель заболеваемости по РФ также характеризуется стабильным ростом, тенденции выхода показателя на плато не отмечается.

Ведущей причиной наблюдаемого роста выявляемости РПЖ послужило улучшение ранней диагностики,

что привело к росту доли локализованных форм заболевания. Больные с локализованным в пределах органа РПЖ в случае применения радикального хирургического или лучевого методов лечения имеют шансы на полное излечение или длительную ремиссию заболевания [10, 11]. Данные методы связаны с использованием дорогостоящих приборов и инструментов, длительным пребыванием больного в стационаре и с другими экономически затратными технологиями. При этом сохраняется ряд вопросов, связанных с оценкой эффективности скрининговых программ при РПЖ и выбору оптимальной тактики по отношению к больным с индолентными формами этого заболевания, особенно в старшей возрастной группе [12].

Возможности лекарственного лечения метастатического и кастрационно-резистентного РПЖ в последние годы также расширились за счет применения ряда новых химиотерапевтических и гормональных агентов, ведется дальнейший поиск эффективных средств и оптимальных режимов терапии. Сохранение и повышение качества медицинской помощи при РПЖ на фоне роста заболеваемости, таким образом, является многозадачной проблемой, требующей научно обоснованного подхода.

Заключение

Динамика заболеваемости РПЖ сложное явление, детерминированное многими факторами – наличием или отсутствием программ скрининга, улучшившимися возможностями ранней диагностики, демографическими и социальными изменениями, а также другими, в том числе, возможно, и неизвестными в настоящее время причинами, недоучет которых может оказывать влияние на точность прогноза. На территории Уральского экономического района наблюдается неоднородная динамика регистрируемой заболеваемости РПЖ. Показатели заболеваемости, фактический и прогнозируемый имеют положительный рост, как для данной рассмотренной территории, так и для России в целом. В связи с беспрецедентным в онкологии ростом показателя регистрируемой заболеваемости РПЖ, а также с расширением арсенала современных методов лечения требуется рациональное планирование мероприятий по оказанию качественной медицинской помощи при данной онкопатологии.

Исследование выполнено частично за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14–18–00574 «Информационно-аналитическая система «Антикризис»: диагностика регионов, оценка угроз и сценарное прогнозирование с целью сохранения и усиления экономической безопасности и повышения благосостояния России»).

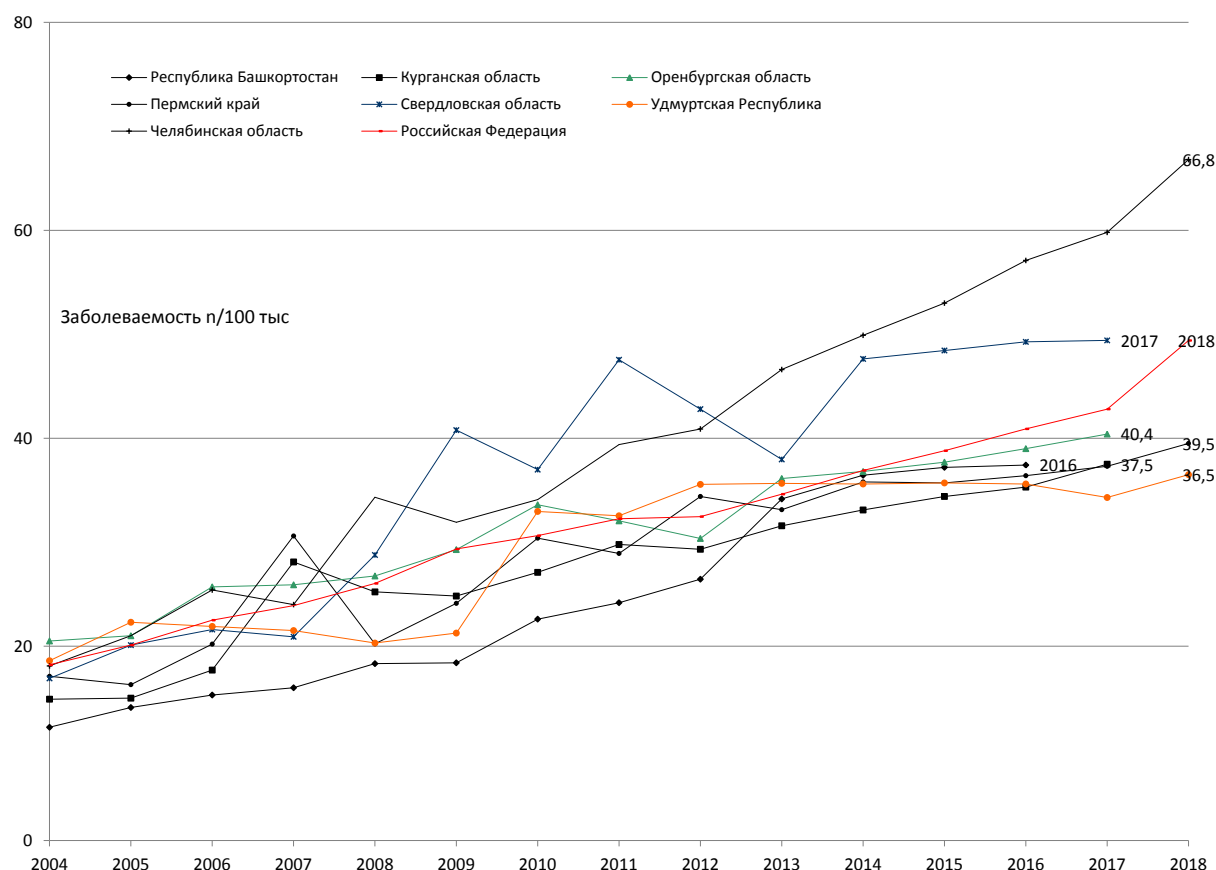


Рисунок 1. Динамика заболеваемости раком предстательной железы (на 100 тыс. мужского населения) в Уральском экономическом районе РФ (2004–2013 гг. – данные официальной статистики, стандартизованный показатель; 2014–2018 гг. – прогнозные показатели)
Figure 1 Dynamics of standardized incidence rate of prostate cancer (per 100 thousand male population) in the Ural economic region of the Russian Federation (2004–2013 – data of official statistics; 2014–2018 forecast indicators)

Список литературы

1. Под ред. Давыдова М.И., Аксель Е.М.. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014.
2. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В.. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. Доступно: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2013.pdf (дата обращения: 21.01.2016)
3. Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Thun M.J. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin. 2007; 57(4): 43-46.
4. Wilding G., Remington P. Period analysis of prostate cancer survival. J Clin Oncol. 2005; 23(3): 407-409.
5. Федер Е. Фрактали. Пер. с англ. М.: Мир, 1991.
6. Быстрай Г.П. Термодинамика необратимых процессов в открытых системах. М.–Ижевск: НИЦ Регулярная и хаотическая динамика, 2011.
7. Быстрай Г.П., Коршунов Л.А., Лыков И.А., Никулина Н.Л., Охотников С.А. Методы нелинейной динамики в анализе и прогнозировании экономических систем регионального уровня. Журнал экономической теории. 2010; 3: 103-114.
8. Быстрай Г.П., Васильева А.В., Лыков И.А. Прогнозирование демографического развития России. Вестник УрФУ. Серия: Экономика и управление. 2012; 6: 61-72.
9. Быстрай Г.П., Лыков И.А. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2012615414 «Оценка рисков, нелинейный анализ и прогнозирование для длинных временных рядов экономических показателей». Роспатент. Зарегистрировано 15 июня 2012 г.
10. Алексеев Б., Нюшко К. Расширенная тазовая лимфаденэктомия при хирургическом лечении рака предстательной железы. Врач. 2010; 11: 63-64.
11. Нюшко К.М., Алексеев Б.Я., Крашенинников А.А., Каприн А.Д. Хирургическое лечение больных раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования. Онкоурология. 2014; 2: 38-45. doi:10.17650/1726-9776-2014-10-2-38-45
12. Mahal B.A., Cooperberg M.R., Aizer A.A., Ziehr D.R., Hyatt A.S., Choueiri T.K., et al. Who bears the greatest burden of aggressive treatment of indolent prostate cancer? Am J Med. 2015; 128(6): 609-616. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.12.030. Epub 2015 Jan 30.

References

1. Ed by Davydov M.I., Aksel' E.M.. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranah SNG v 2012 g. Moscow: "Izdatek'skaja gruppa RONG" Publ., 2014. (Russian).
2. Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V.. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: P. Hertsen MORI, 2015. (Russian). Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2013.pdf (Accessed: 21.01.2016)
3. Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Thun M.J. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin. 2007; 57(4): 43-46.
4. Wilding G., Remington P. Period analysis of prostate cancer survival. J Clin Oncol. 2005; 23(3): 407-409.
5. Feder E. Fraktaly. Per. s angl. Moscow: "Mir" Publ., 1991. (Russian).
6. Bystrai G.P. Termodinamika neobratimyykh protsessov v otkrytykh sistemakh. Moscow-Izhevsk: "NITS Regulyarnaya i khaoticheskaya dinamika", 2011. (Russian).
7. Bystrai G.P., Korshunov L.A., Lykov I.A., Nikulina N.L., Okhotnikov S.A. Metody nelineinoi dinamiki v analize i prognozirovaniy ekonomicheskikh sistem regional'nogo urovnya. Zhurnal ekonomicheskoi teorii. 2010; 3: 103-114. (Russian).
8. Bystrai G.P., Vasilieva A.V., Lykov I.A. Orecasting demographic development of Russia. Bulletin of Ural Federal University. Series Economics and Management. 2012; 6: 61-72. (Russian).
9. Bystrai G.P., Lykov I.A. Svidetel'stvo o gosudarstvennoi registratsii programmy dlya EVM №2012615414 «Otsenka riskov, nelineinyi analiz i prognozirovaniye dlya dlinnykh vremennykh ryadov ekonomicheskikh pokazatelei». Rospatent. Zaregistrirvano 15.06.2012 (Russian).
10. Alekseev B., Nyushko K. Extended pelvic lymphadenectomy during surgical treatment for prostate cancer. Vrach (The Doctor). 2010; 11: 63-64. (Russian).
11. Nyushko K.M., Alekseev B.Ya., Krashennnikov A.A., Kaprin A.D. Surgical treatment of patients with prostate cancer at high risk of progression. Cancer Urology. 2014; 2: 38-45. doi:10.17650/1726-9776-2014-10-2-38-45 (Russian).
12. Mahal B.A., Cooperberg M.R., Aizer A.A., Ziehr D.R., Hyatt A.S., Choueiri T.K., et al. Who bears the greatest burden of aggressive treatment of indolent prostate cancer? Am J Med. 2015; 128(6): 609-616. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.12.030. Epub 2015 Jan 30.

Информация об авторах:

1. Ильин Кирилл Алексеевич – к.м.н., врач онколог (онкоуролог) ГБУЗ «Свердловский областной онкологический диспансер»
2. Замятин Александр Викторович – к.м.н., врач онколог (онкоуролог) ГБУЗ «Свердловский областной онкологический диспансер»
3. Быстрай Геннадий Павлович – д.ф.-м.н., профессор кафедры общей и молекулярной физики ГОУ ВПО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н.Ельцина»
4. Охотников Сергей Александрович – ведущий экономист Центра экономической безопасности Института экономики УрО РАН; ассистент ГОУ ВПО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н.Ельцина»

Information about authors:

1. Kirill A. Ilyin – PhD, oncologist (oncurologist), SBOH "Sverdlovsk Regional Oncology Center"
2. Aleksandr V. Zamyatin – PhD, oncologist (oncurologist), SBOH "Sverdlovsk Regional Oncology Center"
3. Gennadiy P. Bystray – doctor of physico-mathematical Sciences, Professor, Department of General and molecular physics, SEO HPO "B.N. Eltsyn Ural Federal University"
4. Sergey A. Okhotnikov – leading economist of The center for economic security, Institute of Economics, UrO RAS RF; assistant of SEO HPO "B.N. Eltsyn Ural Federal University"

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Ильин К.А., Замятин А.В., Быстрай Г.П., Охотников С.А. Прогнозирование заболеваемости раком предстательной железы в Уральском экономическом районе Российской Федерации. Исследования и практика в медицине. 2016; 3 (2): 8-12. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-1

Ilyin K. A., Zamyatin A. V., Bystray G. P., Okhotnikov S. A. Prediction of the incidence of prostate cancer in the Ural economic region of the Russian Federation. Issled. prakt. Med. 2016; 3 (2): 8-12. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-1

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



ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕ ОБШИРНЫХ РЕЗЕКЦИЙ ПЕЧЕНИ ПО ПОВОДУ ПЕРВИЧНЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ

Каприн А.Д.¹, Сидоров Д.В.¹, Рубцова Н.А.¹, Леонтьев А.В.¹, Ложкин М.В.¹,
Петров Л.О.¹, Гришин Н.А.¹, Лазутина Т.Н.¹, Пылова И.В.¹, Исаева 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 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Ключевые слова:

резекции печени,
пострезекционная печеночная
недостаточность,
функциональные тесты

Keywords:

liver resection, liver failure,
liver function tests

DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-2



Для корреспонденции:

Петров Леонид Олегович –
к.м.н., старший научный сотрудник отделения
абдоминальной онкологии 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 11.04.2016,
принята к печати 20.06.2016

For correspondence:

Leonid O. Petrov –
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
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd,
Moscow, 125284, Russia
E-mail: leonid_petrov@mail.ru
The article was received 11.04.2016,
accepted for publication 20.06.2016

Резюме

Цель. Улучшение результатов лечения больных первичным и метастатическим раком печени за счет снижения риска развития пострезекционной печеночной недостаточности (ПРОПН) на основании оценки функциональных резервов печени.

Материалы и методы. Исследование включало две независимые выборки пациентов, оперированных по поводу первичного или метастатического поражения печени в отделении абдоминальной онкологии МНИОИ им. П. А. Герцена. В первую группу были включены 53 пациента, которым помимо стандартного алгоритма обследования проводились ¹³C-метацетиновый дыхательный тест и динамическая сцинтиграфия печени на предоперационном этапе. Больные 2-й группы (n = 35) проходили стандартное клиническое и лабораторное обследование, пациентам не проводилась предоперационная оценка функционального резерва печени, при этом показатели общего билирубина, альбумина и протромбинового времени не выявили снижения функции печени. Пострезекционная печеночная недостаточность устанавливалась на основании критерия 50/50 при оценке на 5-й день после операции.

Результаты. Анализ операционных характеристик функциональных тестов показал абсолютную чувствительность метацетинового дыхательного теста (SE = 100%), высокую специфичность (SP ≥ 67%) сцинтиграфии печени и прогностическую ценность отрицательного результата –VP=100%) при комплексном применении двух диагностических методов. Частота возникновения ПРОПН в исследуемой группе была достоверно в 2 раза ниже аналогичного показателя в контрольной группе – 15,1% и 26,8% соответственно (p < 0,001).

Заключение. Сочетание предоперационной динамической сцинтиграфии печени с проведением ¹³C-метацетинового дыхательного теста позволяет провести комплексную оценку функционального резерва печени и может значительно улучшить предоперационную оценку и послеоперационные результаты анатомических резекций у больных с первичным и метастатическим поражением печени.

PREDICTION AND PREVENTION OF LIVER FAILURE AFTER MAJOR LIVER PRIMARY AND METASTATIC TUMORS RESECTION

Kaprin A.D.¹, Sidorov D.V.¹, Rubtsova N.A.¹, Leontyev A.V.¹, Lozhkin M.V.¹,
Petrov L.O.¹, Grishin N.A.¹, Lazutina T.N.¹, Pylova I.V.¹, Isaeva A.G.²

¹ P. Hertsen MORI (Moscow, Russia)

3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

² SBEO HPE «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health» (Moscow, Russia)

8-2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Purpose of the study. Improvement of results of treatment in patients with primary and metastatic liver cancer by decreasing the risk of post-resection liver failure on the basis of the evaluation of the functional reserves of the liver.

Materials and Methods. The study included two independent samples of patients operated about primary or metastatic lesions of the liver at the Department of abdominal Oncology, P. A. Hertsen MORI. The first group included 53 patients who carried out ¹³C-breath test metallimovie and dynamic scintigraphy of the liver in the preoperative stage in addition to the standard algorithm of examination. Patients of the 2nd group (n=35) had a standard clinical and laboratory examination, the patients were not performed the preoperative evaluation of the functional reserve of the liver, the incidences of total bilirubin, albumin and prothrombin time did not reveal a reduction of liver function. Post-resec-

tion liver failure have been established on the basis of the 50/50 criterion in the evaluation on day 5 after surgery.

Results. Analysis of operating characteristics of the functional tests showed the absolute methacin breath test sensitivity (SE≥100%), high specificity (SP≥67%) of scintigraphy of the liver and the negative predictive value of outcome (VP≥100%) at complex use of two diagnostic methods. The incidence of PROPS in the study group was significantly 2 times higher in the control group –15,1% and 26.8%, respectively (p<0.001).

Conclusion. The combination of preoperative dynamic scintigraphy of the liver with carrying out ¹³C-breath methacin test allows you to conduct a comprehensive evaluation of the liver functional reserve and can significantly improve preoperative evaluation and postoperative results of anatomic resection in patients with primary and metastatic liver lesions.

Обширные резекции печени (ОРП) – единственно радикальный метод лечения больных первичными и метастатическими злокачественными опухолями печени [1]. Мультицентровые исследования ОРП в Азии, Европе и США показали 3-, 5-и 10-летнюю выживаемость на уровне 38–67%, 36–41% и 14% соответственно [2–4]. В небольших отдельных работах сообщают об уровне 5-летней выживаемости 40–50% [5–10] и 10-летней выживаемости – 8–17% [7, 11, 12]. Так, у пациентов с первичным раком печени (гепатоцеллюлярный рак печени, ГЦР) без цирроза выполнение ОРП сопровождается летальностью менее 5% и 5-летней выживаемостью 30–50% [13]. ОРП в сочетании с современными режимами химиотерапии у больных с метастатическим колоректальным раком являются наиболее эффективными методами лечения с 5-летней продолжительностью жизни в 20–58% наблюдений [14, 15] и безрецидивной выживаемостью, равной 22–42% [16, 17].

Проведение дооперационной оценки функционального состояния печени перед выполнением резекций является необходимым условием, учитывая которое, опытный хирург будет иметь минимальные шансы получить у пациента в послеоперационном периоде тяжелые осложнения. М. Shoup с соавт. пришли к выводу, что для предотвращения развития послеоперационной печеночной недостаточности, остаточный объем печени (RLV,

remnant liver volume) должен составлять не менее 25% для пациентов с нормальной функцией печени и не менее 40% – с нарушенной [18]. В ситуациях, когда злокачественное новообразование в печени занимает всю правую, или обе доли печени, или присутствует фоновое заболевание печени, необходимо произвести комплексную оценку функционального состояния печени. Эта оценка складывается из волюметрии и функциональных тестов ферментативной активности печени.

Материалы и методы

Исследование включало две независимые выборки пациентов, оперированных по поводу первичного или метастатического поражения печени в отделении абдоминальной онкологии МНИОИ им. П. А. Герцена. В основную группу были включены 53 пациента, которым на дооперационном этапе выполнялась сцинтиграфия печени в сочетании с метацетиновым дыхательным тестом. Возраст больных колебался от 24 до 76 лет, средний возраст составил $57,8 \pm 1,3$, при медиане 59 лет. В группе было 26 женщин и 27 мужчин. Всем пациентам планировалось выполнение анатомических резекций печени по поводу первичных или метастатических опухолей. Преобладали больные с метастазами колоректального рака в печени – 48 (90,6%) пациентов, 5 (9,4%) больных были обследованы по поводу первичного рака печени (табл. 1).

Таблица 1. Показания к проведению резекции печени в исследуемой группе

Table 1. Indications for liver resection in the study group

	n	%
Гепатоцеллюлярная карцинома	3	5,7
Саркома печени	1	1,9
Рак внепеченочных желчных протоков	1	1,9
MTS колоректального рака в печень	48	90,5
Всего:	53	100

Все больные проходили стандартное клиническое и лабораторное обследование, при этом показатели общего билирубина, альбумина и протромбинового времени не выявили снижения функции печени.

Для сравнения эффективности результатов комплексного лечения у пациентов с первичным и метастатическим раком печени в исследование включена контрольная группа ($n = 35$). В период с 2005 по 2009 гг. пациенты контрольной группы наблюдались и проходили лечение по поводу первичного и вторичного рака печени. Всем больным было выполнено стандартное клиническое и лабораторное обследование, пациентам не проводилась предоперационная оценка функционального резерва печени, при этом показатели общего билирубина, альбумина и протромбинового времени не выявили снижения функции печени. Пациентам выполнены обширные резекции печени (23 (66%) человека перенесли гемигепатэктомии, 11 (31%) – анатомические бисегментэктомии, 1 пациенту сделаны множественные атипичные резекции печени). В контрольной группе пациентов применялся традиционный воротный доступ. После выполнения сосудистой изоляции резецируемой части печени (в подавляющем большинстве случаев – доли печени) производилась диссекция паренхимы в пределах ишемизированной зоны (5–10 мм от линии демаркации). В случае невозможности достижения адекватного гемостаза непосредственно в момент диссекции паренхимы – применялся маневр Прингла.

Предоперационная профилактика пострезекционной печеночной недостаточности (ПРОПН) в исследуемой (основной) группе

При планировании анатомических резекций печени в алгоритм обследования пациентов основной группы была включена динамическая сцинтиграфия печени и метацетиновый дыхательный тест. Исследование проводилось в рамках научного протокола. Динамическая сцинтиграфия позволяет оценить количественно как общую, так и локальную функцию печени в остаточном объеме по результатам волюметрии. Поглощение РФП остаточным объемом печени (FRL-F) просчитывается

путем деления поглощения внутри очерченного остаточного объема на общепеченочное и представления полученного результата в виде процента в минуту на площадь ($\%/мин/м^2$).

Дыхательный метацетиновый тест является динамическим экскреционным методом оценки функционального объема печени, как у пациентов со здоровой печенью, так и у пациентов с ЗНО печени при наличии сопутствующего заболевания печени. Тест дает результат через 60 минут и позволяет получить сведения о функции гепатоцитов и функциональном резерве печени [19].

Определение ПРОПН

Пострезекционная печеночная недостаточность устанавливалась как отношение: протромбиновый индекс $<50\%$ и общий билирубин >50 ммоль/л, при оценке на 5 день после операции.

Техника оперативных вмешательств

Резекции печени в исследуемой группе производились с использованием модифицированного воротного доступа, прицельным выделением и обработкой глссоновых ножек. В ходе выполнения обширных анатомических резекций печени, ключевыми моментами операции является выделение гилловых и глссоновых элементов (в том числе, интрапаренхиматозно), а также последующее уверенное, но деликатное разделение паренхимы печени по линии резекции. Выполнение сегментарных резекций по истинным анатомическим границам сегментов также невозможно без выделения и интрапаренхиматозной обработки отдельных глссоновых пучков. Диссекция паренхимы печени производилась в плоскости глссоновой ножки резецируемой доли печени. При необходимости выполнения сегментных резекций печени осуществлялся доступ к секторальным ножкам. Маневр Прингла не применялся.

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась с применением Statistical Package for Social Sciences (version 20.02; SPSS Inc.) и STATISTICA 12.5. Для сравнения неоднородных данных была использована унифицированная шка-

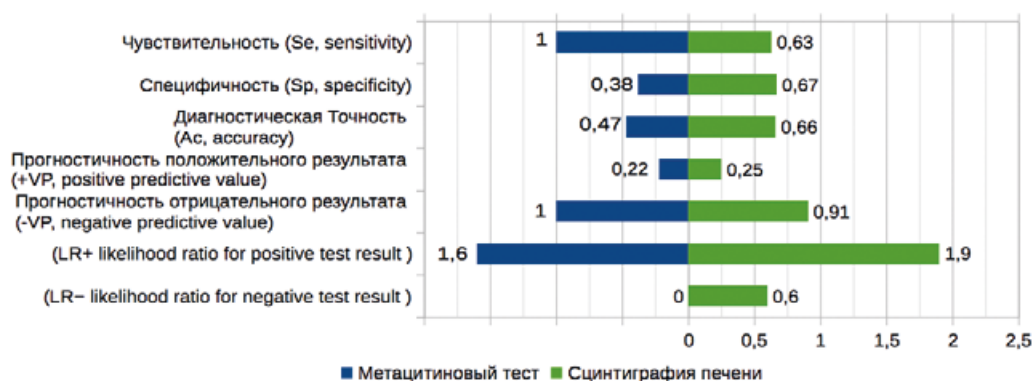


Рисунок 1. Информативность диагностических методов в оценке риска возникновения пострезекционной печеночной недостаточности
Figure 1. The informative value of diagnostic methods in the assessment of the risk of post-resection liver failure

ла оценки результатов сцинтиграфии печени и метацистинового дыхательного теста в баллах. Для определения эффективности диагностических методов использовался анализ характеристической кривой (Receiver Operating Characteristic curve). Количественная оценка характеристических кривых произведена расчетом площади под ней (Area Under Curve, AUC). Для оценки корреляции между переменными использовался коэффициент кор-

реляции Пирсона. Двусторонняя корреляция считалась значимой на уровне $p \leq 0,01$. Согласованность измерений описана с помощью метода Д. Блэнда и Дж. Алтмана. Характеристики пациентов отражены как значение $\pm$ стандартное отклонение и сравнивались U-критерием Манна-Уитни и простым t-критерием Стьюдента (после проверки на нормальность распределения), значимость критериев на уровне $p \leq 0,05$.

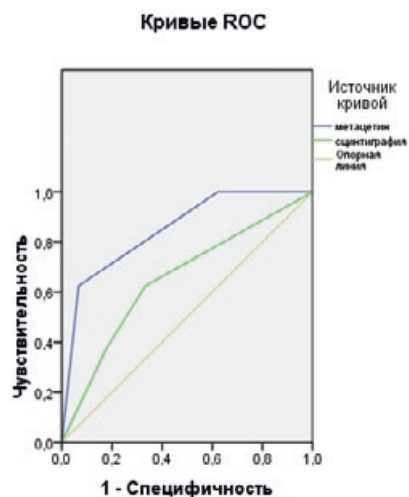


Рисунок 2. Характеристическая кривая (Receiver Operating Characteristic curve) метацистинового дыхательного теста и сцинтиграфии печени в прогнозировании ПРОПН (площадь под кривой: метацистиновый тест – 0,85, 95% ДИ (доверительный интервал) 0,7–0,98; сцинтиграфия печени – 0,7, 95% ДИ 0,5–0,86)

Figure 2. Characteristic curve (Receiver Operating Characteristic curve) methacin breath test and scintigraphy of the liver in predicting PROPН (area under curve: methacin test – 0,85; scintigraphy of the liver was 0.7. 95% confidence interval of 0.7–0,98; 0,5–0,86, respectively)

Таблица 2. Сравнение пост- и интраоперационных параметров у пациентов без и с пострезекционной печеночной недостаточностью в исследуемой группе

Table 2. Comparison of post- and intraoperative parameters in patients without and with post-resection liver failure in the study group

	Пациенты с ПРОПН (n = 8)	Пациенты без ПРОПН (n = 45)	p-value
Пол (мужской : женский)	4 : 4	23 : 22	-
Возраст	59,6 ± 3,2	57,5 ± 10,3	0,76
ИМТ	30,2 ± 6	27 ± 4,8	0,09
Тип Резекции:			
Правосторонняя гемигепатэктомия	7	15	–
Левосторонняя гемигепатэктомия	0	3	–
Анатомическая бисегментэктомия	0	12	–
Медианная резекция печени	0	1	–
Атипичные резекции печени	1	11	–
Пострезекционные лабораторные показатели:			
Общий билирубин	56,9 ± 29,4	17,3 ± 14,9	0,009
Протромбиновый индекс	34,1 ± 11,4	64,3 ± 14,2	0,003
Интраоперационные показатели:			
Кровопотеря, мл	950 ± 714	762 ± 784	0,2
Время операции, мин	340 ± 56	275,8 ± 95,1	0,23
Маневр Прингла (да/нет)	0/8	0/45	–

Результаты и обсуждение

По результатам оценки функционального резерва печени в исследуемой группе у 31 (58,5%) пациента было выявлено снижение по данным ^{13}C -метацетинового теста. Результаты сцинтиграфии обнаружили нарушение выделительно-поглощительной функции печени у 23 (43,4%) обследованных. Следует отметить, что у всех 7 (13,2%) пациентов со стойким снижением аккумуляции РФП и признаками ПГ по данным сцинтиграфии, было выявлено значительное снижение кумулятивной дозы ^{13}C -метацетинового теста. Не выявлено снижение функционального резерва печени у 20 (37,7%) пациентов по данным обоих исследований.

Статистическая обработка выявила прямую высокую корреляционную зависимость ($r = 0,706$; $p \leq 0,001$) между показателями ^{13}C -метацетинового дыхательного теста и результатами динамической сцинтиграфии печени у больных с первичными и метастатическими злокачественными опухолями печени.

Анализ операционных характеристик функциональных тестов показал абсолютную чувствительность метацетинового дыхательного теста ($\text{SE} = 100\%$), высокую специфичность ($\text{SP} \geq 67\%$) сцинтиграфии печени, и прогностическую ценность отрицательного результата ($-\text{VP} = 100\%$) при комплексном применении двух диагностических методов (рис. 1).

Сравнение результатов тестов методом Блэнда-Алмана показало, что средняя разность между измерениями равна всего лишь $-0,02$, что говорит об отсутствии систематического расхождения. Оценки функционального резерва печени, полученные обоими способами, хорошо согласуются друг с другом.

Исходя из значений чувствительности и специфичности, построена ROC-кривая, которая показывает соотношение количества верно установленных случаев снижения выделительно-поглощительной функции печени и количества неверно диагностированных отрицательных случаев. Количественная оценка характеристической кривой путем расчета площади под ней продемонстрировала высокое и хорошее качество метацетинового теста и сцинтиграфии печени ($\text{AUC} = 0,85$ и $0,7$ соответственно) (рис. 2).

Послеоперационный период

В послеоперационном периоде в исследуемой группе у 8 (15,1%) из 53 человек установлена пострезекционная печеночная недостаточность. Пациенты с печеночной недостаточностью имели достоверно более высокий уровень общего билирубина ($p = 0,009$) и низкий протромбиновый индекс ($p = 0,003$) на 5-е сутки после операции. Возникновение ПРОПН не было ассоциировано

Таблица 3. Пост- и интраоперационные параметры у пациентов контрольной группы

Table 3. Post- and intraoperative parameters in patients of the control group

	Пациенты (n = 35)
Пол (мужской : женский)	19 : 16
Возраст	58,6 ± 10,1
ИМТ	27,0 ± 3,9
Тип Резекции:	
Правосторонняя гемигепатэктомия	19
Левосторонняя гемигепатэктомия	4
Анатомическая бисегментэктомия	11
Медианная резекция печени	0
Множественные атипичные резекции печени	1
Пострезекционные лабораторные показатели:	
Общий билирубин	50,7 ± 28,7
Протромбиновый индекс	40,9 ± 21,2
МНО	1,3 ± 0,2
Критерий 50/50	10 (28,6%)
Интраоперационные показатели:	
Кровопотеря, мл	5203,0 ± 5521,4
Время операции, мин	402,0 ± 116,4
Маневр Прингла (да/нет)	11/35

с индексом массы тела (ИМТ) и возрастом обследованных пациентов ($p = 0,09$).

По данным van den Broek с соавт. к факторам, достоверно влияющим на пострезекционную печеночную недостаточность, относят также продолжительность операции и увеличенный объем кровопотери [20]. Представленное исследование выявило отсутствие зависимости ПРОПН от интраоперационной кровопотери и длительности операции у наблюдаемой когорты ($p = 0,009$) (табл. 2).

В контрольной группе пострезекционная печеночная недостаточность развилась у 10 (28,6%) из 35 пациентов (табл. 3).

Частота возникновения ПРОПН в исследуемой группе достоверно в 2 раза ниже аналогичного показателя в контрольной (15,1 и 26,8% соответственно). При анализе влияния техники выполнения анатомических резекций печени на объем интраоперационной кровопотери зафиксировано статистически значимое снижение среднего объема объема кровопотери в группе больных, оперированных по модифицированной методике (табл. 4). Кроме того, в группе больных, оперированных с применением модифицированного воротного доступа, удалось исключить использование маневра Прингла по сравнению с контрольной группой пациентов (31,4%).

В связи с полученными результатами, был разработан алгоритм хирургического лечения пациентов первич-

ным и метастатическим раком печени (рис. 3), первым этапом которого является комплексная предоперационная оценка как анатомической, так и функциональной состоятельности остающейся паренхимы печени с дальнейшей выработкой стратегии хирургического лечения.

Методами интраоперационной «хирургической» профилактики возникновения печеночной недостаточности являются: 1) выбор в пользу анатомических сегментарных резекций печени (сегментэктомии, бисегментэктомии) с возможностью онкологически оправданной редукции объема резекции печени у пациентов со сниженным функциональным резервом и 2) выполнение двухэтапных резекций печени с лигированием/эмболизацией правой ветви воротной вены (PVL/PVE) и ALPPS («*in situ split*») резекций у пациентов с недостаточным объемом остающейся паренхимы печени для предотвращения развития послеоперационной печеночной недостаточности при нормальной и нарушенной функции печени.

Выводы

В ходе исследования убедительно показано наличие прямой высокой корреляции между показателями ^{13}C -мет-ацетинового дыхательного теста и результатами динамической сцинтиграфии печени у больных с первичными и метастатическими злокачественными опухолями пе-

Таблица 4. Сравнение пост- и интраоперационных параметров у пациентов в исследуемой и контрольной группе
Table 4. Comparison of post- and intraoperative parameters in patients in study and control group

Пострезекционные лабораторные показатели:	P-value
Общий билирубин	0,02
Протромбиновый индекс	0,76
МНО	0,6
Интраоперационные показатели:	
Кровопотеря, мл	<0,001
Время операции, мин	<0,001
Маневр Прингла (да/нет)	–
ПРОПН (критерий 50/50)	<0,001

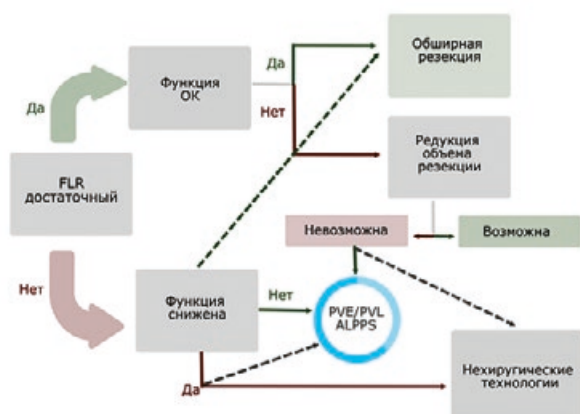


Рисунок 3. Стратегия хирургического лечения пациентов с первичным и метастатическим раком печени

Figure 3. Strategy of surgical treatment of patients with primary and metastatic liver cancer

чени. Оценка информативности ^{13}C -метацетинового дыхательного теста и результатов динамической сцинтиграфии печени показала высокое качество данных диагностических методов. Продemonстрировано повышение уровней специфичности, диагностической точности и прогностической ценности при комплексном проведении ^{13}C -метацетинового дыхательного теста и динамической сцинтиграфии печени. Это позволяет считать оба метода равносильными и рекомендовать применение их сочетания в качестве компонента предоперационной оценки риска развития

пострезекционной печеночной недостаточности при планировании анатомических резекций печени.

Начало активного использования диагностических тестов оценки функционального резерва печени, постоянное стремление к выполнению «сегмент-ориентированных» резекций печени с интрапаренхиматозной обработкой гилссоновых пучков привели к значительному снижению частоты возникновения пострезекционной печеночной недостаточности у больных с первичным и метастатическим раком печени.

Список литературы

- Lin T. Y., Lee C. S., Chen C. C., Liao K. Y., Lin W. S. Regeneration of human liver after hepatic lobectomy studied by repeated liver scanning and repeated needle biopsy. *Ann Surg.* 1979; 190 (1): 48–53.
- Esnaola N. F., Mirza N., Lauwers G. Y., Ikai I., Regimbeau J. M., Belghiti J., et al. Comparison of clinicopathologic characteristics and outcomes after resection in patients with hepatocellular carcinoma treated in the United States, France, and Japan. *Ann Surg.* 2003; 238 (5): 711–719.
- Wayne J. D., Lauwers G. Y., Ikai I., Doherty D. A., Belghiti J., Yamaoka Y., et al. Preoperative predictors of survival after resection of small hepatocellular carcinomas. *Ann Surg.* 2002; 235: 722–730; discussion 730–731.
- Ng K. K., Vauthey J. N., Pawlik T. M., Lauwers G. Y., Regimbeau J. M., Belghiti J., et al. Is hepatic resection for large or multinodular hepatocellular carcinoma justified? Results from a multi-institutional database. *Ann Surg Oncol.* 2005; 12: 364–373.
- Cha C., Fong Y., Jarnagin W. R., Blumgart L. H., DeMatteo R. P. Predictors and patterns of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2003; 197 (5): 753–758.
- Poon R. T., Fan S. T., Lo C. M., Liu C. L., Wong J. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg.* 1999; 229 (2): 216–222.
- Shimozawa N., Hanazaki K. Longterm prognosis after hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2004; 198 (3): 356–365.
- Ercolani G., Grazi G. L., Ravaioli M., Del Gaudio M., Gardini A., Cescon M., et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. *Ann Surg.* 2003; 237 (4): 536–543.
- Hanazaki K., Kajikawa S., Shimozawa N., Shimada K., Hiraguri M., Koide N., et al. Hepatic resection for large hepatocellular carcinoma. *Am J Surg.* 2001; 181 (4): 347–353.
- Grazi G. L., Ercolani G., Pierangeli F., Del Gaudio M., Cescon M., Cavallari A., et al. Improved results of liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis give the procedure added value. *Ann Surg.* 2001; 234 (1): 71–78.
- Belghiti J., Regimbeau J. M., Durand F., Kianmanesh A. R., Dondero F., Terris B., et al. Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases. *Hepatogastroenterology.* 2002; 49 (43): 41–46.
- Vauthey J. N., Lauwers G. Y., Esnaola N. F., Do K. A., Belghiti J., Mirza N., et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 1527–1536.
- Teh S. H., Christein J., Donohue J., Que F., Kendrick M., Farnell M., et al. Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Model of End-Stage Liver Disease (MELD) score predicts perioperative mortality. *J Gastrointest Surg.* 2005; 9 (9): 1207–15; discussion 1215.
- Vauthey J. N., Ellis L. M., Ellis V., Pollock R., Broglio K. R., Hess K., et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2004; 239 (6): 818–25; discussion 825–7.
- Pawlik T. M., Schulick R. D., Choti M. A. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist.* 2008; 13 (1): 51–64. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0142.
- De Haas R. J., Wicherts D. A., Flores E., Azoulay D., Castaing D., Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg.* 2008; 248 (4): 626–37. doi: 10.1097/SLA.0b013e31818a07f1.
- Donohue J. H., Que F. G., Farnell M. B., Schleck C. D., Ilstrup D. M., Nagorney D. M. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? *Ann Surg.* 2007; 246 (2): 183–191.
- Shoup M., Gonen M., D'Angelica M., Jarnagin W. R., DeMatteo R. P., Schwartz L. H., et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg.* 2003; 7 (3): 325–330.
- Сидоров Д. В., Рубцова Н. А., Леонтьев А. В., Ложкин М. В., Петров Л. О., Лазутина Т. Н., Пылова И. В., Королев П. А., Исаева А. Г. Методы оценки функционального статуса печени при планировании анатомических резекций по поводу первичных и метастатических опухолей: современное состояние проблемы, собственный опыт и перспективы. *Исследования и практика в медицине.* 2015; 2 (1): 13–20. DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-1-13-20.
- Van den Broek M. A., Olde Damink S. W., Dejong C. H., Lang H., Malago M., Jalan R., et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2008; 28 (6): 767–780.

References

- Lin T. Y., Lee C. S., Chen C. C., Liao K. Y., Lin W. S. Regeneration of human liver after hepatic lobectomy studied by repeated liver scanning and repeated needle biopsy. *Ann Surg.* 1979; 190 (1): 48–53.
- Esnaola N. F., Mirza N., Lauwers G. Y., Ikai I., Regimbeau J. M., Belghiti J., et al. Comparison of clinicopathologic characteristics and outcomes after resection in patients with hepatocellular carcinoma treated in the United States, France, and Japan. *Ann Surg.* 2003; 238 (5): 711–719.
- Wayne J. D., Lauwers G. Y., Ikai I., Doherty D. A., Belghiti J., Yamaoka Y., et al. Preoperative predictors of survival after resection of small hepatocellular carcinomas. *Ann Surg.* 2002; 235: 722–730; discussion 730–731.

4. Ng K. K., Vauthey J. N., Pawlik T. M., Lauwers G. Y., Regimbeau J. M., Belghiti J., et al. Is hepatic resection for large or multinodular hepatocellular carcinoma justified? Results from a multi-institutional database. *Ann Surg Oncol*. 2005; 12: 364–373.
5. Cha C., Fong Y., Jarnagin W. R., Blumgart L. H., DeMatteo R. P. Predictors and patterns of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2003; 197 (5): 753–758.
6. Poon R. T., Fan S. T., Lo C. M., Liu C. L., Wong J. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg*. 1999; 229 (2): 216–222.
7. Shimozaawa N., Hanazaki K. Longterm prognosis after hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2004; 198 (3): 356–365.
8. Ercolani G., Grazi G. L., Ravaioli M., Del Gaudio M., Gardini A., Cescon M., et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. *Ann Surg*. 2003; 237 (4): 536–543.
9. Hanazaki K., Kajikawa S., Shimozaawa N., Shimada K., Hiraguri M., Koide N., et al. Hepatic resection for large hepatocellular carcinoma. *Am J Surg*. 2001; 181 (4): 347–353.
10. Grazi G. L., Ercolani G., Pierangeli F., Del Gaudio M., Cescon M., Cavallari A., et al. Improved results of liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis give the procedure added value. *Ann Surg*. 2001; 234 (1): 71–78.
11. Belghiti J., Regimbeau J. M., Durand F., Kianmanesh A. R., Dondero F., Terris B., et al. Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases. *Hepatogastroenterology*. 2002; 49 (43): 41–46.
12. Vauthey J. N., Lauwers G. Y., Esnaola N. F., Do K. A., Belghiti J., Mirza N., et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 1527–1536.
13. Teh S. H., Christein J., Donohue J., Que F., Kendrick M., Farnell M., et al. Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Model of End-Stage Liver Disease (MELD) score predicts perioperative mortality. *J Gastrointest Surg*. 2005; 9 (9): 1207–15; discussion 1215.
14. Vauthey J. N., Ellis L. M., Ellis V., Pollock R., Broglio K. R., Hess K., et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004; 239 (6): 818–25; discussion 825–7.
15. Pawlik T. M., Schulick R. D., Choti M. A. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist*. 2008; 13 (1): 51–64. doi: 10.1634/theoncologist.2007–0142.
16. De Haas R. J., Wicherts D. A., Flores E., Azoulay D., Castaing D., Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg*. 2008; 248 (4): 626–37. doi: 10.1097/SLA.0b013e31818a07f1.
17. Donohue J. H., Que F. G., Farnell M. B., Schleck C. D., Ilstrup D. M., Nagorney D. M. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? *Ann Surg*. 2007; 246 (2): 183–191.
18. Shoup M., Gonen M., D'Angelica M., Jarnagin W. R., DeMatteo R. P., Schwartz L. H., et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg*. 2003; 7 (3): 325–330.
19. Sidorov D. V., Rubtsova N. A., Leontyev A. V., Lozhkin M. V., Petrov L. O., Lazutina T. N., Pylova I. V., Korolev P. A., Isaeva A. G. Methods of evaluation of the functional status of the liver in the planning of anatomical resections about primary and metastatic tumors: current state of the problem, their own experience and perspectives. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2015; 2 (1): 13–20. (In Russ.) DOI:10.17709/2409–2231–2015–2–1–13–20
20. Van den Broek M. A., Olde Damink S. W., Dejong C. H., Lang H., Malago M., Jalan R., et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2008; 28 (6): 767–780.

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. Сидоров Дмитрий Владимирович – д.м.н., руководитель отделения абдоминальной онкологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
3. Рубцова Наталья Алефтиновна – д.м.н., руководитель отделения рентгенодиагностики МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
4. Леонтьев Алексей Викторович – к.м.н., врач-радиолог, заведующий отделением радионуклидной диагностики МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
5. Ложкин Михаил Владимирович – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
6. Петров Леонид Олегович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
7. Гришин Николай Александрович – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
8. Лазутина Татьяна Николаевна – к.м.н., врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
9. Пылова Ирина Валентиновна – к.м.н., врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
10. Исаева Аиша Гасановна – студентка 6 курса, лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»

Information about authors:

1. Andrey D. Kaprin – 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. Dmitriy V. Sidorov – 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
3. Natalia A. Rubtsova – MD, head of the Department of X-ray diagnostic, 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. Aleksey V. Leontyev – PhD, the radiologist, head of the Department of radionuclide diagnostics 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. Mikhail V. Lozhkin – 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
 6. Leonid O. Petrov – 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
 7. Nikolay A. Grishin 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
 8. Tatyana N. Lazutina – PhD, the radiologist, Department of radionuclide diagnostics, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
 9. Irina V. Pylova – PhD, the radiologist, Department of radionuclide diagnostics, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
 10. Aisha G. Isaeva – student of the 6th course, medical faculty of SBEO HPE «I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health»

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Каприн А.Д., Сидоров Д.В., Рубцова Н.А., Леонтьев А.В., Ложкин М.В., Петров Л.О., Гришин Н.А., Лазутина Т.Н., Пылова И.В., Исаева А.Г. Прогнозирование и профилактика острой печеночной недостаточности после обширных резекций печени по поводу первичных и метастатических опухолей. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(2): 13-21. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-2

Kaprin A.D., Sidorov D.V., Rubtsova N.A., Leontyev A.V., Lozhkin M.V., Petrov L.O., Grishin N.A., Lazutina T.N., Pylova I.V., Isaeva A.G. Prediction and prevention of liver failure after major liver primary and metastatic tumors resection. Issled. prakt. Med. 2016; 3(2): 13-21. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-2

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



Ключевые слова:

АХД, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия, выживаемость при ВАХД, канцероматоз брюшины, XELOX, оценка безопасности химиотерапии, рак желудка, перитонеальный канцероматоз, химиотерапия под давлением

Keywords:

IACUP, intraperitoneal aerosol chemotherapy, the survival rate at IACUP, peritoneal carcinomatosis, XELOX, the safety assessment of chemotherapy, gastric cancer, peritoneal carcinomatosis, chemotherapy, pressure

DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-3



Для корреспонденции:

Хомяков Владимир Михайлович – к.м.н., руководитель торакоабдоминального отделения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3
E-mail: vladimirkhom@mail.ru
Статья поступила 13.03.2016, принята к печати 20.06.2016

For correspondence:

Vladimir M. Khomyakov – PhD, head of thoraco-abdominal department of the P. Hertsen MORI
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia
E-mail: vladimirkhom@mail.ru
The article was received 13.03.2016, accepted for publication 20.06.2016

ВНУТРИБРЮШНАЯ АЭРОЗОЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПОД ДАВЛЕНИЕМ (ВАХД) – ИННОВАЦИОННЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ КАНЦЕРОМАТОЗОМ

Каприн А.Д., Хомяков В.М., Рябов А.Б., Болотина Л.В., Иванов А.В., Уткина А.Б., Черемисов В.В., Колобаев И.В., Чайка А.В., Соболев Д.Д., Королева Л.А.

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

Резюме

Распространенный перитонеальный канцероматоз при раке желудка, по сути, является терминальной стадией заболевания. Медиана выживаемости больных не превышает 3–6 месяцев. Разработка различных методов внутрибрюшной химиотерапии позволяет улучшить прогноз этого тяжелого контингента больных.

Цель. Оценить эффективность и безопасность внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (ВАХД) у больных раком желудка с перитонеальным канцероматозом.

Материалы и методы. Лечебный протокол включал в себя лапароскопию или лапаротомию с целью стадирования опухолевого процесса, 3–4 курса системной химиотерапии по схеме XELOX с последующим проведением не менее 3 сеансов внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (ВАХД) с интервалом 6 недель на фоне продолжения химиотерапии. В случае прогрессирования больной исключался из исследования. В настоящее время в исследование включено 27 пациентов с диссеминированным раком желудка, которым выполнено 46 процедур ВАХД. Мужчин было 8, женщин – 19. Средний возраст больных составил 50,6 года.

Результаты. В рамках оценки безопасности проведения ВАХД было зафиксировано 3 случая развития нежелательных явлений. Двое больных (7,4%) отмечали тошноту в течение первых 2 суток после выполнения сеанса ВАХД. У одного больного произошла ятрогенная перфорация диафрагмы во время взятия биопсии брюшины с развитием карбокситорака. Медиана выживаемости составила 11 месяцев. Годичная выживаемость (по Kaplan-Meier) – 50,7%. 14 пациентов живы и продолжают участие в исследовании в течение первого года наблюдения.

Заключение. Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД) является простым, малоинвазивным и безопасным методом паллиативного лечения больных с распространенным канцероматозом при раке желудка. Разработанный лечебный протокол позволил добиться годичной выживаемости более чем у половины больных.

INTRAPERITONEAL AEROSOL CHEMOTHERAPY UNDER PRESSURE (IACUP) – AN INNOVATIVE METHOD OF TREATMENT OF PATIENTS WITH PERITONEAL CARCINOMATOSIS

Kaprin A.D., Khomyakov V.M., Ryabov A.B., Bolotina L.V., Ivanov A.V., Utkina A.B., Cheremisov V.V., Kolobaev I.V., Chaika A.V., Sobolev D.D., Koroleva L.A.

P. Hertsen MORI (Moscow, Russia)
3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Widespread peritoneal carcinomatosis in gastric cancer, in fact, is the end-stage of the disease. The survival median of patients is no more than 3–6 months. Development of various methods of intraperitoneal chemotherapy can improve the prognosis of this category of patients.

Objective. To evaluate the efficacy and safety of intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure (IACUP) in patients with gastric cancer with peritoneal carcinomatosis.

Materials and methods. The treatment Protocol consisted of a laparotomy or laparoscopy for the staging of the tumor process, 3–4 courses of systemic chemotherapy scheme XELOX followed by conducting at least 3 sessions of intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure (IACUP) with an interval of 6 weeks on the background of chemotherapy. In the case of progression the patient was excluded from the study. Currently, the study included 27 patients with disseminated gastric cancer who underwent 46 procedures of IACUP. There were 8 men and 19 women. The average age of patients was 50.6 years.

Results. In the framework of the safety assessment of IACUP there were 3 cases of adverse effects. Two patients (7,4%) noted nausea for the first 2 days after running the session of IACUP. In one patient the iatrogenic perforation of the diaphragm during biopsy of the peritoneum with the development of carbonetworks occurred. The survival median was 11 months. One-year survival rate (by Kaplan-Meier) was 50.7%. 14 patients are alive and continue to participate in the study during the first year of observation.

Conclusion. Intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure (IACUP) is a simple, minimally invasive and safe method for the palliative treatment of patients with disseminated carcinomatosis of gastric cancer. We developed the treatment Protocol that allows us to achieve one-year survival of more than half of patients.

Согласно последним статистическим данным России, рак желудка занимает 4-е место в структуре злокачественных новообразований с общей 5-летней выживаемостью около 25% [1, 2]. До 40% больных раком желудка на этапе обследования имеют перитонеальный канцероматоз, при котором показатель общей 5-летней выживаемости снижается до 5% [3–5]. На сегодняшний день перитонеальная диссеминация является одним из наиболее неблагоприятных факторов прогрессирования и рецидивирования злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с медианой выживаемости 3–6 месяцев [6]. Одним из основных методов лечения больных с канцероматозом является системная химиотерапия, однако она позволяет лишь незначительно увеличить медиану выживаемости [7].

Следует отметить, что самостоятельное хирургическое лечение диссеминированных поражений брюшины также малоэффективно, поскольку во время операции происходит диссеминация и реимплантация опухолевых клеток, а выделяемые в ходе мобилизационного этапа факторы роста способствуют последующему прогрессированию. К потенциально эффективному методу лечения больных раком желудка с изолированным канцероматозом брюшины можно отнести комбинированный подход, включающий выполнение циторедуктивной операции в сочетании с гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапией. Внутрибрюшное введение химиопрепарата воздействует непосредственно на клетки опухолевой ткани, при этом гематоперитонеальный барьер способствует ограничению резорбции цитостатиков в системный кровоток, что в свою очередь обеспечивает высокую эффективность по сравнению с системной химиотерапией и снижает токсическое воздействие. Данный подход предоставил возможность улучшить результаты медианы выживаемости у данной группы больных от 12,6 до 22,3 месяцев [8]. Применение комбинированного подхода показало высокую эффективность при таких диссеминированных формах злокачественных опухолей, как псевдомиксома брюшины (рак червеобразного отростка), колоректальный рак, рак яичников. Эффективность применения гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиоте-

рапии (ГИВХ) у больных с верифицированным канцероматозом при раке желудка в целом существенно ниже, что обусловлено особенностями метастазирования и отсутствием высокоэффективных цитостатиков [9,10]. Опыт МНИОИ им. П.А. Герцена по использованию ГИВХ у больных раком желудка с ПК продемонстрировал ограниченную эффективность данного метода при распространенном перитонеальном канцероматозе (P3) и перитонеальном раковом индексе (PCI > 12), что вынуждает к поиску новых подходов к лечению данного контингента больных. Одним из инновационных методов паллиативного лечения больных с перитонеальным канцероматозом рака желудка является внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (Pressured Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy – PIPAC) [11].

В ноябре 2011 г. в Германии автором метода профессором Марком Рэймондом (Marc André Reymond) проведен первый сеанс внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии. Методика основана на свойствах газов, находящихся под высоким давлением. Для выполнения процедуры применяют низкие дозы цисплатина и доксорубицина (10% от стандартных доз, применяемых для интраперитонеального введения), что определяется меньшим объемом вводимого раствора (200 мл против 2 л и более). Кроме того, данный метод допускает повторение проведения сеансов с целью оценки PCI, морфологической верификации канцероматоза [12]. В исследованиях на животных были показаны преимущества распыления цитостатика в условиях карбоксиперионеума с точки зрения равномерности распределения препарата и глубины его проникновения в ткань брюшины по сравнению с перитонеальным лаважем. Показано, что повышенное внутрибрюшное давление усиливает захват препарата опухолевыми клетками. В опытах *ex vivo* с фрагментами пораженной брюшины человека, использование карбоперитонеума приводило к более равномерному распределению препарата и к более глубокому проникновению в опухолевые узлы, в сравнении с обычной внутрибрюшной химиотерапией (примерно в 200 раз).

Первый опыт клинического применения ВАХД у больных с диссеминированным раком желудка показал обнадеживающие результаты. У 25% больных зафиксирован

полный морфологический ответ, частичный ответ или стабилизация отмечены у 34% [13].

В августе 2013 г. в России проведена первая процедура в условиях МНИОИ им. П.А. Герцена в соответствии с разработанным научным клиническим протоколом. В данной статье представлен опыт первых 46 процедур у 27 больных с диссеминированным раком желудка.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности и безопасности внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (ВАХД) у больных раком желудка с перитонеальным канцероматозом.

Материалы и методы

Лечебный протокол

В соответствии с принятым клиническим протоколом больным раком желудка, на начальном этапе лечения выполняются диагностическая лапароскопия или лапаротомия (если канцероматоз не был выявлен на дооперационном этапе) с оценкой PCI и морфологической верификацией. На первом этапе проводят 4 курса системной химиотерапии по схеме XELOX. Далее проводят 3 сеанса ВАХД с интервалом 6 недель и двумя курсами системной химиотерапии по схеме XELOX между сеансами. В случае прогрессирования опухолевого процесса на фоне проводимого лечения (нарастание PCI, отсутствие лечебного патоморфоза, нарастание специфического асцита, появление отдаленных лимфогенных и гематогенных метастазов, urgentных осложнений) больной выбывает из исследования (рис. 1).

Инструментальное обследование проводили по окончании первых 4 курсов системной химиотерапии, в последующем перед каждым сеансом ВАХД. Обследование включало ЭГДС, КТ грудной и брюшной полости,

онкомаркеры, стандартные лабораторные показатели (ОАК, биохимический анализ крови, ОАМ).

Методика внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением

Процедура осуществляется посредством лапароскопического доступа. В соответствии с принятой методикой, выполняют пункцию брюшной полости в параумбиликальной зоне, с наложением карбоксиперитонеума 12 мм рт. ст. Устанавливают два троакара размером 10 мм (рис. 2).

Проводят тщательную ревизию органов брюшной полости с оценкой индекса перитонеального канцероматоза (PCI) и заполнением специализированной карты, согласно методике, предложенной P. Sugarbaker [14] (рис. 3).

Производят многоточечную биопсию брюшины (не менее 3 анатомических зон) с целью верификации канцероматоза и оценки лечебного патоморфоза. Эвакуируют асцитическую жидкость, объем которой регистрируют в карте (рис. 4).

Подключают форсунку-распылитель к ангиографическому инжектору высокого давления и вводят ее в один из троакаров (рис. 5).

Проверяют герметичность брюшной полости. Начинают подачу растворов химиопрепаратов: цисплатин в дозе 7,5 мг/м² вводится в растворе NaCl 0,9% общим объемом 150 мл; доксорубин в дозе 1,5 мг/м² в растворе NaCl 0,9% общим объемом 50 мл. Введение осуществляют со скоростью 30 мл/мин, максимальное давление 200 psi. Процесс введения препаратов контролируют по видеомонитору. В брюшной полости при прохождении через форсунку растворы преобразуются в аэрозоль, находящийся под давлением (рис. 6).

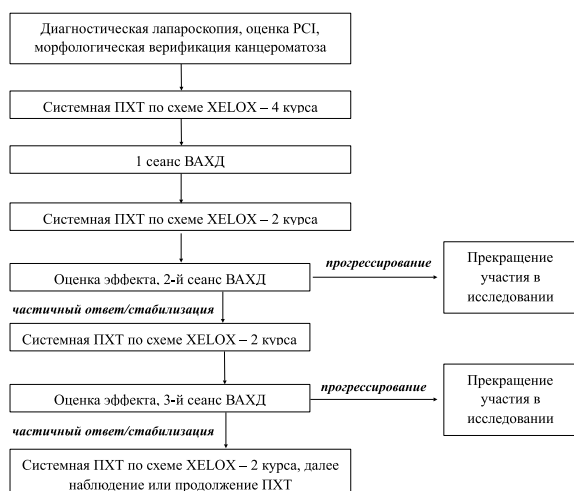


Рисунок 1. Лечебный протокол (схема)

Figure 1. Treatment Protocol (scheme)



Рисунок 2. Схема установки троакаров

Figure 2. The scheme of installation of trocars

Ф.И.О. _____ № истории _____
Дата операции _____ Диагноз _____

Индекс перитонеального канцероматоза

Зона	Балл	Баллы	Определение
0 Центр		IS0	Нет элементов опухоли
1 Правый купол диафрагмы		IS1	Образования до 5 мм
2 Звездный		IS2	Образования до 25 мм
3 Левый купол диафрагмы		IS3	Более 25 мм или сливающиеся
4 Левый латеральный канал			
5 Левая полулунная область			
6 Малый таз			
7 Правая полулунная область			
8 Правый латеральный канал			
9 Проксимальная часть толстой кишки			
10 Дистальная часть толстой кишки			
11 Проксимальная часть подвздошной кишки			
12 Дистальная часть подвздошной кишки			
PCI			

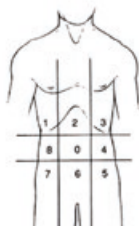



Рисунок 3. Регистрационная карта оценки PCI (по P. Sugarbaker)
Figure 3. Registration card assessment PCI (P. Sugarbaker)



Рисунок 4. Видеореви́зия: а – наличие асцитической жидкости; б – выполнение биопсии
Figure 4. Videorevision: a – the presence of ascites; b – biopsy

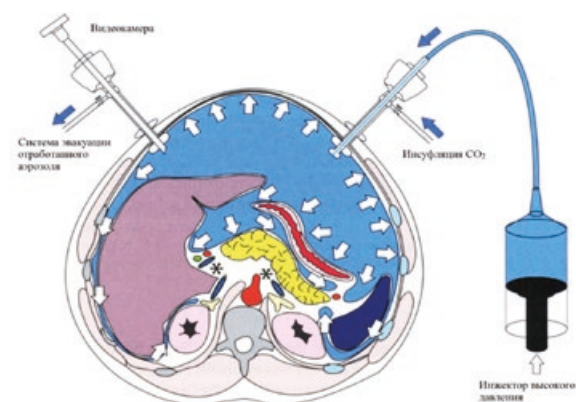


Рисунок 5. Схема проведения внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением
(Источник картинки – Marc A. Reymond, Wiebke Solass PIPAC: Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy – Cancer Under Pressure, 2014)
Figure 5. The scheme of the intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure
(Source image – Marc A. Reymond, Wiebke Solass PIPAC: Pressurized Intraperitoneal Aerosol chemotherapy is – Cancer Under Pressure, 2014)

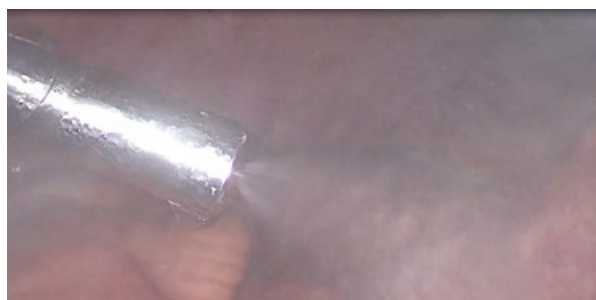


Рисунок 6. Процесс распыления цитостатиков в брюшной полости
Figure 6. The atomization process of cytostatic drugs in the abdominal cavity

Карбоксиперитонеум поддерживается в течение 30 минут при 37 градусах [15]. Процедуру проводят в операционной, оборудованной ламинарной системой вентиляции. По окончании сеанса аэрозоль эвакуируют отсосом в закрытую систему сброса медицинских газов через 2 последовательно установленных микропористых фильтра. Троякары удаляют с ушиванием мест проколов. Дренирование брюшной полости не проводят.

Оценка эффективности и безопасности

На 1-е и 3-и сутки после выполнения сеанса проводят оценку безопасности послеоперационного периода посредством физикального осмотра и лабораторных исследований. Критериями эффективности применения внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением оценивали на основании двух критериев – уровня PCI и лечебного патоморфологического заключения по данным повторных биопсий.

Клинические наблюдения

По состоянию на апрель 2016 г. в исследование включено 27 пациентов. Среди них мужчин было 8, женщин – 19. Средний возраст больных составил 50,6 года. У 21 больного верифицирован первичный рак желудка с перитонеальным канцероматозом, у 6 больных диагностировано прогрессирование заболевания после ранее проведенного хирургического лечения. У 20 пациентов канцероматоз был верифицирован по данным диагностической лапароскопии, у 7 – во время explorative лапаротомии.

Результаты исследования

В соответствии с принятым планом исследования на первом этапе всем больным выполняли диагностическое вмешательство с целью верификации канцероматоза и оценки PCI. В зависимости от распространенности процесса больные были условно разделены на 3 группы: PCI < 9 баллов был выявлен у 9 (33,3%) больных, от 10 до 20 баллов – у 11 (40,7%), > 20 – у 7 (26%). По морфологической структуре (Lauren) преобладающей формой (26 больных) явился диффузный тип рака, интестинальный тип опухоли был диагностирован у одного больного. Асцит был выяв-

лен у 11 (40,7%) больных, стеноз, потребовавший эндоскопического стентирования у 5 (19,2%).

Всего выполнено 46 процедур внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением у 27 больных. По 1-му сеансу проведено 15 (55,6%) больным, по 2-сеанса – 6 (22,2%), по три сеанса – 5 (18,5%), одной больной (3,7%) выполнено четыре сеанса. При этом 14 из 27 больных находятся в процессе лечения, ожидая повторных процедур. Основными причинами досрочного выбывания из клинического исследования явились прогрессирование опухолевого процесса или резкое ухудшение общего состояния на фоне распространенного процесса.

При оценке безопасности было зафиксировано 3 случая развития нежелательных явлений. У двух пациентов (7,4%) была отмечена тошнота без позывов на рвоту в течение первых 2 суток после выполнения ВАХД. У одного больного на интраоперационном этапе диагностирована перфорация диафрагмы во время взятия биопсии брюшины с развитием карбокситоракса, что потребовало дополнительного дренирования плевральной полости. Средний срок пребывания в стационаре составил 3 дня.

Лечебный патоморфоз по данным биопсии был оценен у 11 больных, получивших как минимум один сеанс ВАХД и повторную биопсию. У 3 больных из 11 (27,3%) зафиксирован полный патоморфологический ответ (отсутствие клеток, принадлежащих к раку на фоне фиброзной ткани), у 5 больных – частичный ответ (на фоне фиброзной ткани определяются единичные клетки рака, с выраженными дистрофическими изменениями), отсутствие эффекта отмечено в 3 наблюдениях (комплексы раковых клеток). Медиана выживаемости составила 11 месяцев. Годичная выживаемость (Kaplan-Meier) – 50,7% (рис. 7).

При этом 14 пациентов живы и продолжают участие в исследовании в течение первого года наблюдения.

Обсуждение

На сегодняшний день первый опыт применения внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением в России насчитывает 46 процедур у 27 больных с верифицированным перитонеальным канцероматозом рака желудка. Наличие канцероматоза брюшины является существенным фактором, влияющим на показатели отдаленной выживаемости больных раком ЖКТ. Первичный диссеминированный рак желудка наблюдается у 14 до 43% больных и составляет 35% от всех синхронных метастазов [16, 17]. Как известно, перитонеальный канцероматоз длительное время рассматривался как терминальная стадия заболевания с небольшой продолжительностью жизни и плохим терапевтическим ответом. Одним из ведущих методов лечения больных с канцероматозом является системная химиотерапия. Однако ее эффективность весьма ограничена, что обусловлено наличием гемато-перитонеального барьера, который не позволяет добиться высокой концентрации химиопрепаратов в брюшине [18]. Это послужило толчком к развитию так называемого локорегионарного лечения, включающего различные варианты внутрибрюшной химиотерапии [19]. Однако, несмотря на доказанную эффективность, использование данного подхода до сих пор является предметом дискуссии. Метод содержит

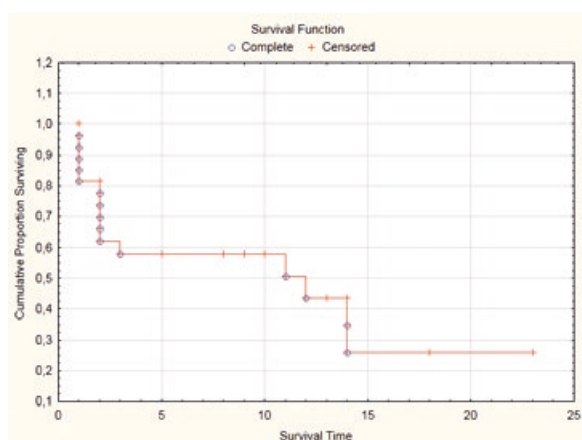


Рисунок 7. Кривая общей выживаемости больных (Kaplan-Meier)
Figure 7. Curve of overall survival of patients (Kaplan-Meier)

ряд ограничений, обусловленный прежде всего, ограничением распространения химиопрепаратов по брюшной полости и малой глубиной проникновения в брюшину и опухолевые узлы [20]. Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (Pressured Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy – PIPAC) является новым методом лечения больных с ПК. У больных раком желудка с распространенным канцероматозом, ожидаемая продолжительность жизни которых ограничена несколькими месяцами, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД) является простым, малоинвазивным и безопасным методом паллиативного лечения. Инновационный подход к доставке химиопрепаратов в опухолевую ткань позволяет существенно повысить глубину проникновения цитостатиков и их концентрацию в тканях [21]. Было показано, что введенный таким образом химиопрепарат способен эффективно воздействовать на опухолевые клетки, достигая высоких концентраций в брюшине. Следует отметить, что требуемая концентрация химиопрепаратов, используемых при PIPAC, составляет только 1/10 часть препарата [22]. В рамках исследования, после проведения сеанса PIPAC с применением доксорубина, зафиксирована не только высокая концентрация препаратов в опухолевых узлах брюшины, но и его следы в ядрах клеток, вплоть до клетчатки забрюшинного пространства. Разработанный метод предполагает использование внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (ВАХД) в сочетании с системной химиотерапией у больных раком желудка с распространенным перитонеальным канцероматозом [23]. Кроме того, данный метод позволяет выполнять повторные диагностические лапароскопии с целью объективной оценки PCI, также морфологической верификации процесса, что было едва возможно по сей день.

На момент публикации выполнено 46 процедур внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением 27 больным с диссеминированным раком желудка. Случаями досрочного выбывания из клинического исследования и последующего участия, явились прогрессирование опухолевого процесса или ухудшение общего соматического статуса больных. У 11 больных по данным повторной диагностической лапароскопии с мультифокальной биопсией оценен лечебный патоморфоз. Частичный и полный ответ зарегистрирован у 5 и 3 больных, соответственно (72%). Несмотря на малое число наблюдений, метод представляется перспективным и многообещающим.

Согласно протоколу клинического исследования, с целью оценки ближайших и отдаленных результатов лечения проводится мониторинг, как на этапе лечения, так и после его завершения или досрочного выбывания из исследования. Сроки наблюдения за больными варьируют от 1 до 18 месяцев. Медиана выживаемости в исследуемой группе составила 11 месяцев, что гораздо выше усредненных показателей для данного контингента больных, приводимых в отечественной и зарубежной литературе (3–6 месяцев). [6]. Регистрируемые единичные случаи послеоперационной тошноты могут быть как следствием системного действия химиопрепаратов, так и возможной реакцией на общую анестезию. У одного

больного интраоперационно во время взятия биопсии брюшины произошла микроперфорация диафрагмы. С целью разрешения пневмоторакса, больному дополнительно выполнена пункция и дренирование плевральной полости, что привело к незначительной пролонгации госпитализации.

Низкая частота осложнений, отсутствие системных токсических реакций, дает возможность применять данную методику у ослабленных больных.

Процедура внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением выполняется в закрытом варианте, посредством лапароскопического доступа. До начала проведения процедуры проводят тщательную проверку герметичности системы. Производят заполнение рабочих шприцов ангиографического инжектора через одноразовые системы магистралей. Химиопрепараты доставляют в операционную после полной подготовки к реализации распыления в готовых герметичных емкостях. После распыления аэрозоля в брюшной полости, герметичность контура сохраняется на протяжении всего времени экспозиции, после чего газ из брюшной полости с остатками аэрозоля эвакуируют в центральную систему вакуума через два последовательно соединенных микропористых фильтра [24]. Процедуру выполняют только в операционных, оснащенных ламинарной системой вентиляции.

Первый опыт применения методики PIPAC в Германии был осуществлен всем больным в качестве 3-й линии терапии, на фоне прогрессирования после нескольких линий системной химиотерапии. Разработанный в нашем институте клинический протокол предполагает применение внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (ВАХД) в сочетании с системной химиотерапией в качестве 1-й линии терапии у больных раком желудка с распространенным перитонеальным канцероматозом, что является уникальным для этого метода лечения. Полученные нами предварительные результаты, свидетельствуют о перспективности метода ВАХД в качестве паллиативного лечения больных с распространенным канцероматозом брюшины, которым не показано выполнение циторедукции с ГИВХ. Метод ВАХД находится на этапе становления и разработки, открывая широкие перспективы для дальнейшего научного поиска в плане усовершенствования технического обеспечения, увеличения доз химиопрепаратов и их рациональных сочетаний.

Заключение

Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (Pressured Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy-PIPAC) является новым, простым, малоинвазивным и безопасным методом паллиативного лечения у больных с распространенным канцероматозом при раке желудка. Медиана выживаемости больных составила 11 месяцев, годовичная выживаемость 50,7%, что превышает аналогичные показатели при проведении паллиативной системной химиотерапии. Предполагается дальнейший набор клинического материала с целью уточнения показаний и противопоказаний к данному методу лечения у больных с диссеминированным раком желудка.

Список литературы

- Berretta M., Fisichella R., Borsatti E., Lleshi A., Ioffredo S., Meneguzzo N., et al. Feasibility of intraperitoneal Trastuzumab treatment in a patient with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18 (5): 689–692.
- Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61 (2): 69–90. doi: 10.3322/caac.20107. Epub 2011 Feb 4.
- Sarela A., Miner T., Karpeh M., Coit D., Jaques D., Brennan M. Clinical outcomes with laparoscopic stage M1, unresected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2006; 243 (2): 189–195.
- Brenner H., Rothenbacher D., Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol.* 2009; 472: 467–477. doi: 10.1007/978-1-60327-492-0_23.
- Cappellani A., Zanghi A., Di Vita M., Zanet E., Veroux P., Caccopardo B., et al. Clinical and biological markers in gastric cancer: update and perspectives. *Front Biosci (Schol Ed)* 2010; 2: 403–412.
- Каприн А.Д., Соболев Д.Д., Хомяков В.М., Болотина Л.В., Рябов А.Б., Хороненко В.Э. и др. Опыт лечения местнораспространенного рака желудка (Cyt+) с применением гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2015; (1): 67–70. doi:10.17116/onkolog20154167-70
- Johanna B., Harry H.Y., Panos F. Systemic therapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer. Feb 2016. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-locally-advanced-unresectable-and-metastatic-esophageal-and-gastric-cancer> (дата обращения: 02.03.2016).
- Verwaal V., van Ruth S., de Bree E., van Sloothen G., van Tinteren H., Boot H., et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Oct 15; 21 (20): 3737–3743.
- Jacquet P., Stuart O., Chang D., Sugarbaker P. Effects of intra-abdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration. *Anti-Cancer Drugs.* 1996; 7 (5): 596–603. doi:10.1097/00001813-199607000-00016.
- Esquis P., Consolo D., Magnin G., Pointaire P., Moretto P., Ynsa M.D., et al. High Intra-abdominal Pressure Enhances the Penetration and Antitumor Effect of Intraperitoneal Cisplatin on Experimental Peritoneal Carcinomatosis. *Annals of Surgery.* 2006; 244 (1): 106–112. doi:10.1097/01.sla.0000218089.61635.5f.
- Tempfer C., Celik I., Solass W., Buerkle B., Pabst U.G., Zieren J., et al. Activity of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in women with recurrent, platinum-resistant ovarian cancer: Preliminary clinical experience. *Gynecologic Oncology.* 2014; 132 (2): 307–311. doi:10.1016/j.ygyno.2013.11.022.
- Wiebke S., Reinhold K., Thomas M., Urs Giger-Pabst, Dirk S., Clemens T., et al. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21 (2): 553–559.
- Solass W., Kerb R., Mürdter T., Buerkle B., Pabst U.G., Zieren J., et al. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Annals of Surgical Oncology.* 2013; 21 (2): 553–559. doi:10.1245/s10434-013-3213-1.
- Jacquet P., Sugarbaker P. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996; 82: 359–374.
- Elias D., Souadka A., Fayard F., Mauguen A., Dumont F., Honore C., et al. Variation in the peritoneal cancer index scores between surgeons and according to when they are determined (before or after cytoreductive surgery). *Eur J Surg Oncol.* 2012; 38 (6): 503–508.
- Thomassen I., van Gestel Y., van Ramshorst B., Luyer M., Bosscha K., Nienhuijs S., et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer.* 2014; 134 (3): 622–628.
- Abbasi S., Taani H., Saad A., Badheeb A., Addasi A. Advanced gastric cancer in Jordan from 2004 to 2008: a study of epidemiology and outcomes. *Gastrointest Cancer Res.* 2011; 4 (4): 122–127.
- Griffiths R., Zee Y., Evans S., Mitchell C., Kumaran G., Welch R., et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer.* 2011; 21 (1): 58–65.
- Macri A., Fortugno A., Saladino E. Rationale and techniques of cytoreductive surgery and peritoneal chemohyperthermia. *World J Gastrointest Oncol.* 2011; 3 (12): 169–174.
- Sugarbaker P., Ryan D. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach? *Lancet Oncol.* 2012 Aug; 13 (8): e362–369.
- Dedrick R., Flessner M. Pharmacokinetic Problems in Peritoneal Drug Administration: Tissue Penetration and Surface Exposure. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 1997; 89 (7): 480–487. doi:10.1093/jnci/89.7.480.
- Jacquet P., Stuart O., Chang D., Sugarbaker P. Effects of intra-abdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration. *Anticancer Drugs.* 1996; 7 (5): 596–603.
- Solass W., Hetzel A., Nadiradze G., Sagynaliev E., Raymond M. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device. *Surg Endosc.* 2012; 26 (7): 1849–1855. doi: 10.1007/s00464-012-2148-0. Epub 2012 May 12.
- Solass W., Giger-Pabst U., Zieren J., Raymond M. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (pipac): occupational health and safety aspects. *Annals of Surgical Oncology.* 2013; 20 (11): 3504–3511. doi:10.1245/s10434-013-3039-x.
- Brenner H., Rothenbacher D., Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol.* 2009; 472: 467–477. doi: 10.1007/978-1-60327-492-0_23.
- Cappellani A., Zanghi A., Di Vita M., Zanet E., Veroux P., Caccopardo B., et al. Clinical and biological markers in gastric cancer: update and perspectives. *Front Biosci (Schol Ed)* 2010; 2: 403–412.
- Kaprin A., Soboлев D., Khomyakov V. et al. Experience with hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy in the treatment of locally advanced gastric cancer (Cyt+). *Onkologiya*

References

- Berretta M., Fisichella R., Borsatti E., Lleshi A., Ioffredo S., Meneguzzo N., et al. Feasibility of intraperitoneal Trastuzumab treatment in a patient with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18 (5): 689–692.
- Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61 (2): 69–90. doi: 10.3322/caac.20107. Epub 2011 Feb 4.
- Sarela A., Miner T., Karpeh M., Coit D., Jaques D., Brennan M. Clinical outcomes with laparoscopic stage M1, unresected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2006; 243 (2): 189–195.
- Brenner H., Rothenbacher D., Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol.* 2009; 472: 467–477. doi: 10.1007/978-1-60327-492-0_23.
- Cappellani A., Zanghi A., Di Vita M., Zanet E., Veroux P., Caccopardo B., et al. Clinical and biological markers in gastric cancer: update and perspectives. *Front Biosci (Schol Ed)* 2010; 2: 403–412.
- Kaprin A., Soboлев D., Khomyakov V. et al. Experience with hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy in the treatment of locally advanced gastric cancer (Cyt+). *Onkologiya*

- Zhurnal imeni P. A. Gerzena. 2015; (1):67–70. 2015; (1):67–70. doi: 10.17116/onkolog20154167–70 (Russian).
7. Johanna B., Harry H.Y., Panos F. Systemic therapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer. Feb 2016. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-locally-advanced-unresectable-and-metastatic-esophageal-and-gastric-cancer> (Accessed: 02.03.2016)
 8. Verwaal V., van Ruth S., de Bree E., van Sloothen G., van Tinteren H., Boot H., et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Oct 15; 21 (20): 3737–3743.
 9. Jacquet P., Stuart O., Chang D., Sugarbaker P. Effects of intra-abdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration. *Anti-Cancer Drugs.* 1996; 7 (5): 596–603. doi:10.1097/00001813-199607000-00016.
 10. Esquis P., Consolo D., Magnin G., Pointaire P., Moretto P., Ynsa M.D., et al. High Intra-abdominal Pressure Enhances the Penetration and Antitumor Effect of Intraperitoneal Cisplatin on Experimental Peritoneal Carcinomatosis. *Annals of Surgery.* 2006; 244 (1): 106–112. doi:10.1097/01.sla.0000218089.61635.5f.
 11. Tempfer C., Celik I., Solass W., Buerkle B., Pabst U.G., Zieren J., et al. Activity of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in women with recurrent, platinum-resistant ovarian cancer: Preliminary clinical experience. *Gynecologic Oncology.* 2014; 132 (2): 307–311. doi:10.1016/j.ygyno.2013.11.022.
 12. Wiebke S., Reinhold K., Thomas M., Urs Giger-Pabst, Dirk S., Clemens T., et al. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21 (2): 553–559.
 13. Solass W., Kerb R., Mürdter T., Buerkle B., Pabst U.G., Zieren J., et al. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Annals of Surgical Oncology.* 2013; 21 (2): 553–559. doi:10.1245/s10434-013-3213-1.
 14. Jacquet P., Sugarbaker P. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996; 82: 359–374.
 15. Elias D., Souadka A., Fayard F., Mauguen A., Dumont F., Honore C., et al. Variation in the peritoneal cancer index scores between surgeons and according to when they are determined (before or after cytoreductive surgery). *Eur J Surg Oncol.* 2012; 38 (6): 503–508.
 16. Thomassen I., van Gestel Y., van Ramshorst B., Luyer M., Bosscha K., Nienhuijs S., et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer.* 2014; 134 (3): 622–628.
 17. Abbasi S., Taani H., Saad A., Badheeb A., Addasi A. Advanced gastric cancer in Jordan from 2004 to 2008: a study of epidemiology and outcomes. *Gastrointest Cancer Res.* 2011; 4 (4): 122–127.
 18. Griffiths R., Zee Y., Evans S., Mitchell C., Kumaran G., Welch R., et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer.* 2011; 21 (1): 58–65.
 19. Macri A., Fortugno A., Saladino E. Rationale and techniques of cytoreductive surgery and peritoneal chemohyperthermia. *World J Gastrointest Oncol.* 2011; 3 (12): 169–174.
 20. Sugarbaker P., Ryan D. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach? *Lancet Oncol.* 2012 Aug; 13 (8): e362–369.
 21. Dedrick R., Flessner M. Pharmacokinetic Problems in Peritoneal Drug Administration: Tissue Penetration and Surface Exposure. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 1997; 89 (7): 480–487. doi:10.1093/jnci/89.7.480.
 22. Jacquet P., Stuart O., Chang D., Sugarbaker P. Effects of intra-abdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration. *Anticancer Drugs.* 1996; 7 (5): 596–603.
 23. Solaß W., Hetzel A., Nadiradze G., Sagynaliev E., Raymond M. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device. *Surg Endosc.* 2012; 26 (7): 1849–1855. doi: 10.1007/s00464-012-2148-0. Epub 2012 May 12.
 24. Solaß W., Giger-Pabst U., Zieren J., Raymond M. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (pipac): occupational health and safety aspects. *Annals of Surgical Oncology.* 2013; 20 (11): 3504–3511. doi:10.1245/s10434-013-3039-x.

Информация об авторах:

1. Каприн А. Д. – д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, член-корреспондент РАО, генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Хомяков Владимир Михайлович – к. м. н., руководитель торакоабдоминального отделения МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
3. Рябов Андрей Борисович – д. м. н., руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии 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. Иванов Андрей Владимирович – врач-онколог, аспирант торакоабдоминального отделения МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
6. Уткина Анна Борисовна – врач-онколог, аспирант торакоабдоминального отделения МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
7. Черемисов Вадим Владимирович – к. м. н., с. н. с. торакоабдоминального отделения МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
8. Колобаев Илья Владимирович – к. м. н., с. н. с. торакоабдоминального отделения МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
9. Чайка Анна Валентиновна – к. м. н., с. н. с. торакоабдоминального отделения МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
10. Соболев Дмитрий Дмитриевич – к. м. н., с. н. с. торакоабдоминального отделения МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
11. Королева Людмила Алексеевна – к. м. н. отделения химиотерапии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Information about authors:

1. Andrey D. Kaprin – PhD, MD, professor, corresponding member of RAS corresponding member of RAO, General director of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
2. Vladimir M. Khomyakov – PhD, head of thoraco-abdominal department of the P. Hertsen MORI
3. Andrey B. Ryabov – MD, head of thoraco-abdominal surgical division of the P. Hertsen MORI
4. Larisa V. Bolotina – MD, head of department of chemotherapy of the P. Hertsen MORI
5. Andrey V. Ivanov – oncologist, postgraduate of thoraco-abdominal department of the P. Hertsen MORI
6. Anna B. Utkina – oncologist, postgraduate of thoraco-abdominal department of the P. Hertsen MORI
7. Vadim V. Cheremisov – PhD, senior researcher of thoraco-abdominal department of the P. Hertsen MORI
8. Ilya V. Kolobaev – PhD, senior researcher of thoraco-abdominal department of the P. Hertsen MORI
9. Anna V. Chaika – PhD, researcher of thoraco-abdominal department of the P. Hertsen MORI
10. Dmitriy D. Sobolev – PhD, junior researcher of thoraco-abdominal department of the P. Hertsen MORI
11. Ludmila A. Koroleva – PhD, oncologist, department of chemotherapy of the P. Hertsen MORI

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Каприн А. Д., Хомяков В. М., Рябов А. Б., Болотина Л. В., Иванов А. В., Уткина А. Б., Черемисов В. В., Колобаев И. В., Чайка А. В., Соболев Д. Д., Королева Л. А. Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД) – инновационный метод лечения больных с перитонеальным канцероматозом. Исследования и практика в медицине. 2016; 3 (2): 22-30. DOI: 10.17709/2409–2231–2016–3–2–3

Kaprin A. D., Khomyakov V. M., Ryabov A. B., Bolotina L. V., Ivanov A. V., Utkina A. B., Cheremisov V. V., Kolobaev I. V., Chaika A. V., Sobolev D. D., Koroleva L. A. Intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure (IACUP) – an innovative method of treatment of patients with peritoneal carcinomatosis. Issled. prakt. Med. 2016; 3 (2): 22-30. DOI: 10.17709/2409–2231–2016–3–2–3

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



ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ БЕЛКА nm23 В ОПУХОЛЯХ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Головков Д.А.¹, Мошуров И.П.^{1,2}, Делекторская В.В.³, Суховерков Д.В.¹, Быковцев М.Б.¹, Мошуров Р.И.¹, Петров Л.О.⁴

¹ БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер» (Воронеж, Россия)

394036, Россия, Воронеж, ул. Вайцеховского, 4

² ИПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» (Воронеж, Россия)

394036, Россия, Воронеж ул. Студенческая, 10

³ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, 23

⁴ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Ключевые слова:

белок nm23, метастазы, прогноз, рак толстой кишки

Keywords:

protein nm23, metastasis, prognosis, colorectal cancer

DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-4



Для корреспонденции:

Головков Дмитрий Анатольевич – д.м.н., заведующий колопроктологическим отделением БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»
Адрес: 394036, Россия, Воронеж, ул. Вайцеховского, 4
E-mail: dagolov@mail.ru
Статья поступила 28.01.2016, принята к печати 20.06.2016

For correspondence:

Dmitriy A. Golovkov – MD, head of coloproctological department of BOH «Voronezh regional clinical oncological dispensary»
Address: 4, ul. Vaitsekhovskogo, Voronezh, 394036, Russia
E-mail: dagolov@mail.ru
The article was received 28.01.2016, accepted for publication 20.06.2016

Резюме

Цель. Изучение экспрессии белка nm 23 в первичных и вторичных очагах РТК с учетом клинико-морфологических особенностей заболевания и возможности прогнозирования риска отдаленного метастазирования.

Материал и методы. В исследование включен послеоперационный материал 264 больных РТК I–IV стадий опухолевого процесса. Иммуногистохимическое окрашивание выполнено биотин-стрептавидиновым иммунопероксидазным методом на парафиновых срезах ткани первичных опухолей толстой кишки и их метастазов в лимфатических узлах и печени с использованием антител к белку nm23 (H-1 и H-2) («Dako», Дания). Результаты оценивались полуколичественным способом с учетом интенсивности окрашивания и количества антиген-позитивных клеток и локализации иммунореактивности в раковых клетках.

Результаты. При иммуногистохимическом исследовании первичных опухолей толстой кишки повышенное накопление белка nm23 наблюдалось в 53,4% (141/264) исследованных случаев. В метастазах РТК сохранялись основные закономерности экспрессии маркера, свойственные соответствующим первичным опухолям. Кривые выживаемости, вычисленные по методу Kaplan-Meier, показывают, что пациенты с nm23-позитивным окрашиванием опухолей демонстрируют более низкий показатель 5-летней общей выживаемости, чем больные с негативной иммунореактивностью в опухоли. Показатели БРВ у больных РТК также ухудшались при nm23-негативном статусе опухолей по сравнению с nm23-позитивным статусом.

Заключение. Гиперэкспрессия белка nm 23 часто выявлялась в первичных метастазирующих опухолях ТК и их метастазах в печени и была связана с высоким риском развития отдаленных метастазов, а также с неблагоприятным исходом заболевания и с ухудшением послеоперационной общей и безрецидивной выживаемости больных РТК. Высокий уровень экспрессии данного маркера являлся признаком неблагоприятного прогноза для больных РТК.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF nm23 PROTEIN IN THE TUMORS OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

Golovkov D.A.¹, Moshurov I.P.^{1,2}, Delektorskaya V.V.³, Sukhoverkov D.V.¹, Bykovtsev M.B.¹, Moshurov R.I.¹, Petrov L.O.⁴

¹ BOH «Voronezh regional clinical oncological dispensary» (Voronezh, Russia)

4, ul. Vaitsekhovskogo, Voronezh, 394036, Russia

² Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko (Voronezh, Russia)

10, ul. Studencheskaya, Voronezh, 394036, Russia

³ FSBO "N.N. Blokhin ROSC" of Ministry of Health, Russian Federation (Moscow, Russia)

23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

⁴ P. Hertsen MORI (Moscow, Russia)

3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Purpose. Study of expression of protein nm 23 in primary and secondary foci of colorectal cancer (CRC) taking in consideration the clinical and morphological features of the disease and the possibility of predicting the risk of distant metastases.

Material and methods. The study included postoperative material of 264 CRC patients with I–IV stages of cancer. Immunohistochemical staining performed by biotin-streptavidin immunoperoxidase method on the paraffin tissue sections of primary colon tumors and their metastases in lymph nodes and liver using antibodies against nm23 protein (H-1 and H-2) ("Dako", Denmark). The results were evaluated by semiquantitative method based on the staining intensity and the number of antigen-positive cells and localization of immunoreactivity in cancer cells.

Results. During the immunohistochemical study of primary tumors of the colon the increase of the accumulation of nm23 protein was observed in 53.4% (141/264) studied

cases. In nmtastasis of CRC the main patterns of expression of a marker characteristic of the corresponding primary tumors was preserved. Survival curves, computed according to the method of Kaplan-Meyer showed that patients with nm23-positive staining of tumors show a lower 5-year overall survival than patients with negative immunoreactivity in the tumor. Indicators of disease-free survival in patients with CRC also deteriorated in nm23-negative status of tumors compared to nm23-positive status.

Conclusion. The overexpression of nm 23 protein were frequently detected in metastasizing primary tumors of colon and their liver metastases and was associated with a high risk of developing distant metastases, and poor outcome of the disease and the deterioration of the postoperative overall and disease-free survival of CRC patients. A high expression level of this marker is a sign of unfavorable prognosis for CRC patients.

Механизмы прогрессии злокачественных новообразований человека связаны с нарушениями молекулярно-биологических характеристик опухолевых клеток, в том числе с изменениями экспрессии белка nm 23, который является потенциально важным маркером метастазирования и вовлечен также в процессы клеточной пролиферации и дифференцировки [1–5].

Белок nm23 (nonmetastatic cells protein) представлен двумя формами nm23 H-1 и nm23 H-2 (молекулярная масса 17,143 и 17,294 кДа, соответственно), которые идентичны субъединицам А и В нуклеозиддифосфаткиназы (NDPK) и имеют 88% гомологии в аминокислотной последовательности [6]. В опухолевых клетках белки локализованы в эндоплазматическом ретикулуме, иногда, в ядрах, и могут влиять на клеточный цикл, связываясь с нуклеиновыми кислотами и функционируя как транскрипционные факторы [6].

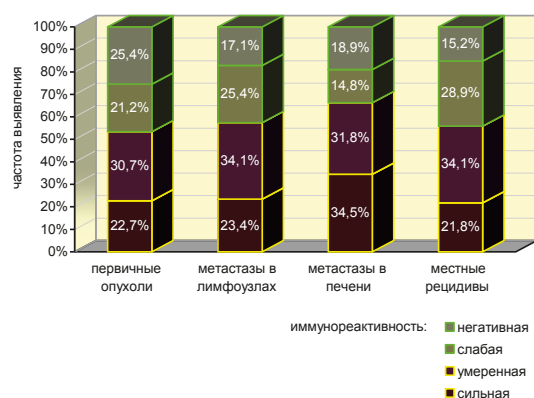


Рисунок 1. Частота выявления экспрессии белка nm 23 в клетках первичных и вторичных очагов опухолевого поражения у больных РТК.

Figure 1. The incidence of nm 23 protein expression in the cells of the primary and secondary foci of neoplastic lesions in CRC patients.

Клинические исследования, посвященные изучению прогностической значимости белка nm23 в опухоли, в том числе его роли в инвазивном поведении клеток РТК, имеют крайне противоречивый характер [7–10].

Цель исследования – изучение экспрессии белка nm 23 в первичных и вторичных очагах РТК с учетом клинико-морфологических особенностей заболевания и возможности прогнозирования риска отдаленного метастазирования.

Материал и методы

В исследование включен послеоперационный материал 264 больных РТК I–IV стадий опухолевого процесса. В 135 случаях у пациентов развились отдаленные метастазы, включая синхронные или метасинхронные метастазы в печени, метастазы в легком, надпочечнике и яичнике. У 34 больных выявлены местные рецидивы. В 110 наблюдениях метастазы были удалены оперативно (метастатическая группа). В 129 случаях отдаленные метастазы и местные рецидивы в течение 3-летнего периода наблюдения выявлены не были (контрольная группа).

При гистологическом исследовании материала у всех больных были диагностированы аденокарциномы различной степени дифференцировки.

Иммуногистохимическое окрашивание выполнено биотин-стрептавидиновым иммунопероксидазным методом на парафиновых срезах ткани первичных опухолей толстой кишки и их метастазов в лимфатических узлах и печени с использованием антител к белку nm23 (H-1 и H-2) ("Dako", Дания). Результаты оценивались полуколичественным способом с учетом интенсивности окрашивания и количества антиген-позитивных клеток (специфическая реакция отсутствует/слабая –/+; умеренная/сильная ++/+++ и локализации иммунореактивности в раковых клетках (цитоплазматическая, ядерная).

Статистическую обработку данных и определение достоверности проводили с использованием критерия χ^2 (различия считались статистически значимыми при p

Таблица 1. Экспрессия белка nm 23 в первичных опухолях и метастазах РТК с учетом клинко-морфологических параметров заболевания

Table 1. The expression of nm 23 protein in primary tumors and metastases of CRC, taking into account clinical and morphological parameters of the disease

Признак		nm23 в первичных опухолях, n = 264			nm23 в метастазах в печени, n = 110		
		Высокая n = 141	Низкая n = 123	p	Высокая n = 73	Низкая n = 37	p
Возраст (лет)	>60	88	81	0,651	38	19	0,895
	≤60	53	42		35	18	
Пол	м	68	59	0,935	39	25	0,224
	ж	73	64		34	12	
Стадия	T1, T2	41	25	0,135	–	–	–
	T3, T4	100	98		73	37	
Степень дифференцировки	выс/ум	123	107	0,900	61	26	0,170
	низкая	18	16		12	11	
Метастазы в лимфоузлах (N)	+	90	88	0,229	67	29	0,091
	–	51	35		6	8	
Метастазы в печени (M)	+	89	46	0,000*	73	–	–
	–	52	77		–	–	
Стадия по Dukes'	A/B	35	42	0,127	–	–	–
	C/D	106	81		73	37	
Лимфоидная инфильтрация	+	37	41	0,261	32	16	0,885
	–	104	82		41	21	
Инвазия сосудов	+	41	50	0,065	45	17	0,172
	–	100	73		28	20	
	–	72	125		0,065	23	

Примечание: *статистически значимые различия $p < 0,05$.Note: *Statistically significant differences $p < 0.05$

Таблица 2. Выживаемость больных РТК с учетом содержания белка nm 23 в опухолевых клетках

Table 2. The survival rate of CRC patients with regard to the content of nm 23 protein in tumor cells

Экспрессия nm 23	Позитивная	Негативная
Общая выживаемость:		
1-летняя	82,88 ± 3,32%	95,30 ± 2,05%
3-летняя	48,43 ± 4,83%	83,30 ± 4,55%
5-летняя	30,64 ± 5,37%	63,50 ± 6,35%
Безрецидивная выживаемость		
1-летняя	85,21 ± 4,21%	87,3 ± 5,53%
3-летняя	24,73 ± 6,72%	35,23 ± 5,31%
5-летняя	25,07 ± 11,23%	29,81 ± 10,41%

$< 0,05$). Анализ прогностической значимости содержания маркера и построение кривых выживаемости проводили методом Карлан-Мейер. Из 264 больных РТК, прослеженных после хирургического лечения, анализ общей выживаемости проводили у 244 пациентов, анализ безрецидивной выживаемости – у 105 больных. Продолжительность наблюдения за пациентами (от даты операции до даты последней явки или смерти) составила от 6 до 126 месяцев. Оценивали достоверность различий в выживаемости с помощью “log-rank” теста и относительный риск развития метастазов в печени (Hazard Rate).

Результаты исследования

При иммуногистохимическом исследовании первичных опухолей толстой кишки повышенное накопление (++)/+++ белка nm23 наблюдалось в 53,4% (141/264) исследованных случаев. Из них сильная иммунореактивность (+++) отмечалась в 42,6% (60/141) позитивных наблюдений и умеренная (++) – в 57,4% (81/141) случаев. Слабое специфическое окрашивание (+) и негативная экспрессия (–) маркера фиксировались в 46,6% (123/264) наблюдений. Экспрессия маркера в опухолях определялась в виде гомогенного окрашивания цитоплазмы, иногда более интенсивного в апикальной части клеток, формирующих железистые структуры. В части случаев (42/264; 15,9%) в опухолях больных РТК на фоне цитоплазматической реакции разной интенсивности наблюдалась окраска ядер раковых клеток.

В метастазах РТК сохранялись основные закономерности экспрессии маркера, свойственные соответствующим первичным опухолям.

В клетках метастазов РТК в лимфатических узлах белок nm 23 был выявлен в 57,5% (73/127) исследованных случаев. При окраске метастазов РТК в печени выявлялись как антиген-негативные, так и антиген-позитивные опухоли. В клетках метастазов реакция отсутствовала или была очень слабой в 33,6% (37/110) случаев, высокий уровень экспрессии белка nm23 удалось выявить в 66,4% (73/110) наблюдений, при этом интенсивность

окрашивания была умеренной в 47,9% (35/73) и сильной – в 52,1% (38/73) позитивных случаев. В клетках отдаленных метастазов наблюдалось диффузное, часто гетерогенное окрашивание цитоплазмы раковых клеток и ядерная экспрессия белка (21/110; 19,1%), которая фиксировалась несколько чаще, чем в исходных опухолях. В метастазах ATK в надпочечнике наблюдалась специфическая реакция умеренной интенсивности.

Метастазы ATK в легком были nm23-негативны или демонстрировали низкий уровень экспрессии маркера. В метастазах в яичнике определялось интенсивное окрашивание большинства раковых клеток. Белок nm23 накапливался в клетках повторных метастазов в печени в 33,3% (4/12) случаев и в клетках местных рецидивов в 55,9% (19/34) наблюдений, при этом отмечался цитоплазматический характер экспрессии маркера.

Проведено сравнительное исследование особенностей накопления белка nm23 в клетках первичных и вторичных очагов опухолевого поражения (рис. 1). Наблюдалось совпадение (57/110; 51,8%), уменьшение (17/110; 15,4%) и увеличение (29/110; 26,4%) уровня экспрессии маркера в клетках метастазов в печени по сравнению с первичной опухолью, а также отсутствие реакции (7/110; 6,4%) в метастазах при выраженной экспрессии белка клетками исходной опухоли.

Не было выявлено статистически значимых различий между изменениями экспрессии белка nm 23 в клетках РТК и их метастазах и основными клинико-морфологическими параметрами заболевания (табл. 1). Иммунореактивность в опухолевых клетках усиливалась при увеличении размера опухоли (показателя T системы TNM; $p = 0,135$), глубины инвазии (стадия по Dukes'; $p = 0,127$), а также при наличии регионарных метастазов (показателя N системы TNM; $p = 0,229$), однако различия не достигали статистической значимости. Вместе с тем, наблюдалась связь повышенной экспрессии белка в первичных опухолях с развитием отдаленных метастазов РТК. Как видно из данных таблицы 1, в основной группе больных РТК с развившимися метастазами в печени частота вы-

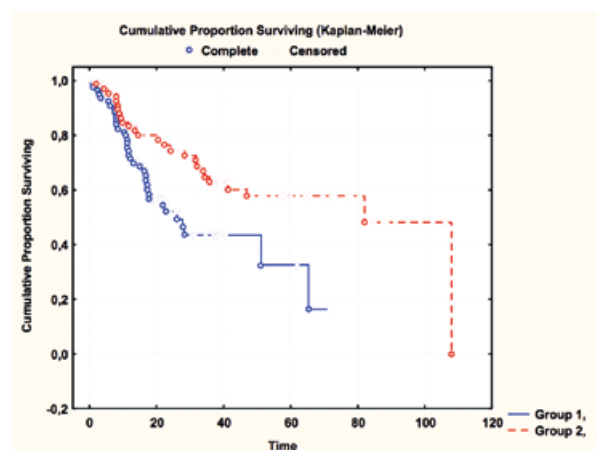
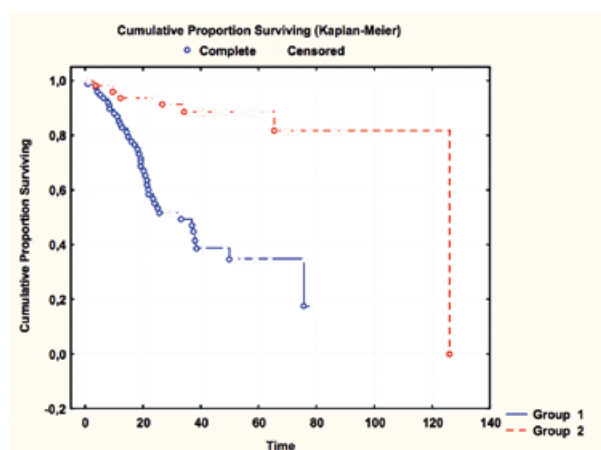


Рисунок 2. Общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость больных РТК в зависимости от содержания белка nm23 в опухолевых клетках: сравнение nm 23-позитивной и nm 23-негативной групп.

Figure 2. General (a) and relapse-free (b) survival of CRC patients depending on the protein nm23 in tumor cells: comparison of nm 23-positive and nm 23-negative groups

явления высокого уровня экспрессии белка nm 23 в цитоплазме раковых клеток первичной опухоли была достоверно выше, чем в контрольной группе пациентов без клинически выявленных отдаленных метастазов (89/135, 65,9% и 52/129, 40,3%, соответственно, $p < 0,0001$).

Nm23-иммунореактивность влияла не только на метастатический потенциал РТК, но и на клиническое течение заболевания. Неблагоприятный исход заболевания наблюдался у пациентов с антиген-позитивными опухолями чаще, чем у больных с антиген-негативными новообразованиями (71/89; 79,8% и 9/15; 60,0%, соответственно; $p = 0,027$).

Содержание белка nm 23 в клетках опухолей было связано с показателями выживаемости больных РТК (табл. 2).

Кривые выживаемости, вычисленные по методу Kaplan-Meier, показывают, что пациенты с nm23-позитивным окрашиванием опухолей демонстрируют более низкий показатель 5-летней общей выживаемости, чем больные с негативной иммунореактивностью в опухоли ($30,64 \pm 5,37\%$ и $63,5 \pm 6,35\%$; log-rank $p = 0,00001$) (рис. 2 а). Показатели БРВ у больных РТК также ухудшались при nm23-негативном статусе опухолей по сравнению с nm23-позитивным статусом ($24,73 \pm 6,72\%$ и $35,23 \pm 5,31\%$, log-rank $p = 0,005$) (рис. 2 б).

Относительный риск развития метастазов в печени (Hazard Rate) не позднее 3 лет после операции был в 3.3 раза выше при неблагоприятном высоком уровне экспрессии маркера в опухолях больных РТК по сравнению с пациентами с nm23-негативным статусом опухолей.

Заключение

Таким образом, гиперэкспрессия белка nm 23 часто выявлялась в первичных метастазирующих опухолях ТК и их метастазах в печени и была связана с высоким риском развития отдаленных метастазов, а также с неблагоприятным исходом заболевания и с ухудшением послеоперационной общей и безрецидивной выживаемости больных РТК. Высокий уровень экспрессии данного маркера являлся признаком неблагоприятного прогноза для больных РТК.

Изучение изменений экспрессии белка на поздних стадиях развития РТК свидетельствовало пользу предположения, что белок по-разному функционирует на ранних этапах канцерогенеза и в период рецидивирования и метастазирования опухоли.

Следует отметить, что экспрессия белка nm23 увеличивалась при развитии метастазов в печени вне зависимости от таких важных прогностических морфологических критериев как степень гистологической дифференцировки и размер опухоли, глубина инвазии опухоли в кишечную стенку и вовлечение регионарных лимфатических узлов.

Таким образом, в результате иммуногистохимического исследования в опухолях больных РТК выявлены изменения экспрессии белка nm 23, которые являются показателями возможного метастазирования и могут использоваться для индивидуального прогнозирования течения заболевания.

Список литературы

1. Пожариский К. М., Леенман Е. Е. Прогностическое и предсказательное значение иммуногистохимических маркеров. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Ред. Петров С. В. и Райхлин Н. Т. Казань, 2004.
2. Brenner A. S., Thebo J. S., Senagore A. J., Duepre H. J., Gramlich T., Ormsby A., et al. Analysis of both NM23-H1 and NM23-H2 expression identifies "at-risk" patients with colorectal cancer. *Am Surg*. 2003; 69 (3): 203–208.
3. Gao Q. L., Ma D., Meng L., Wang S. X., Wang C. Y., Lu Y. P., et al. Association between Nm23-H1 gene expression and metastasis of ovarian carcinoma. *Ai Zheng*. 2004; 23 (6): 650–654.
4. Garinis G. A., Manolis E. N., Spanakis N. E., Patrinos G. P., Peros G., Menounos P. G. High frequency of concomitant nm23-H1 and E-cadherin transcriptional inactivation in primary non-inheriting colorectal carcinomas. *J Mol Med*. 2003; 81 (4): 256–263.
5. Nanashima A., Yamaguchi H., Sawai T., Yamaguchi E., Kidogawa H., Matsuo S., et al. Prognostic factors in hepatic metastases of colorectal carcinoma: immunohistochemical analysis of tumour biological factors. *Dig Dis Sci*. 2001; 46 (8): 1623–1628.

6. Bosnar M. H., De Gunzburg J., Bago R., Brecevic L., Weber I., Pavelic J. Subcellular localization of A and B Nm23/NDP subunits. *Exp Cell Res*. 2004; 298 (1): 275–284.
7. Dursun A., Akyurek N., Gunel N., Yamaç D. Prognostic implication of nm23H1 expression in colorectal carcinomas. *Pathology*. 2002; 34 (5): 427–432.
8. Forte A., D'Urso A., Gallinaro L. S. NM23 expression as prognostic factor in colorectal carcinoma. *G Chir*. 2002; 23 (3): 61–63.
9. Hayer J., Engel M., Seifert M., Seitz G., Welter C. Overexpression of nm23-H4 RNA in colorectal and renal tumours. *Anticancer Res*. 2001; 21 (4A): 2821–2825.
10. Terada R., Yasutake T., Nakamura S., Hisamatsu T., Sawai T., Yamaguchi H., et al. Clinical significance of nm 23 expression and chromosome 17 numerical aberrations in primary gastric cancer. *Med Oncol*. 2002; 19 (4): 239–248.

References

1. Pozhariskii K. M., Leenman E. E. Prognosticheskoe i predskazatel'noe znachenie immunogistokhimicheskikh markerov. *Rukovodstvo po immunogistokhimicheskoi diagnostike opukholei cheloveka*. Ed by Petrov S. V. i Raikhlin N. T. Kazan', 2004. (Russian).
2. Brenner A. S., Thebo J. S., Senagore A. J., Duepre H. J., Gramlich T., Ormsby A., et al. Analysis of both NM23-H1 and NM23-H2 expression identifies "at-risk" patients with colorectal cancer. *Am Surg*. 2003; 69 (3): 203–208.

3. Gao Q. L., Ma D., Meng L., Wang S. X., Wang C. Y., Lu Y. P., et al. Association between Nm23-H1 gene expression and metastasis of ovarian carcinoma. *Ai Zheng*. 2004; 23 (6): 650–654.
4. Garinis G. A., Manolis E. N., Spanakis N. E., Patrinos G. P., Peros G., Menounos P. G. High frequency of concomitant nm23-H1 and E-cadherin transcriptional inactivation in primary non-inheriting colorectal carcinomas. *J Mol Med*. 2003; 81 (4): 256–263.
5. Nanashima A., Yamaguchi H., Sawai T., Yamaguchi E., Kidogawa H., Matsuo S., et al. Prognostic factors in hepatic metastases of colorectal carcinoma: immunohistochemical analysis of tumour biological factors. *Dig Dis Sci*. 2001; 46 (8): 1623–1628.

- ses of colorectal carcinoma: immunohistochemical analysis of tumour biological factors. *Dig Dis Sci.* 2001; 46 (8): 1623–1628.
6. Bosnar M. H., De Gunzburg J., Bago R, Brecević L., Weber I., Pavelić J. Subcellular localization of A and B Nm23/NDPK subunits. *Exp Cell Res.* 2004; 298 (1): 275–284.
 7. Dursun A., Akyurek N., Gunel N., Yamaç D. Prognostic implication of nm23H1 expression in colorectal carcinomas. *Pathology.* 2002; 34 (5): 427–432.
 8. Forte A., D'Urso A., Gallinaro L. S. NM23 expression as prognostic factor in colorectal carcinoma. *G Chir.* 2002; 23 (3): 61–63.
 9. Hayer J., Engel M., Seifert M., Seitz G, Welter C. Overexpression of nm23-H4 RNA in colorectal and renal tumours. *Anticancer Res.* 2001; 21 (4A): 2821–2825.
 10. Terada R., Yasutake T., Nakamura S., Hisamatsu T., Sawai T., Yamaguchi H., et al. Clinical significance of nm 23 expression and chromosome 17 numerical aberrations in primary gastric cancer. *Med Oncol.* 2002; 19 (4): 239–248.

Информация об авторах:

1. Головков Дмитрий Анатольевич – д. м.н., заведующий колопроктологическим отделением БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»
2. Мошуров Иван Петрович – к. м.н., главный врач БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», заведующий кафедрой онкологии ИПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко»
3. Делекторская Вера Владимировна – д. м.н., заведующая лабораторией гистохимии и электронной микроскопии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России
4. Суховерков Дмитрий Валентинович – врач-онколог БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»
5. Быковцев Максим Борисович – врач-онколог БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»
6. Мошуров Руслан Иванович – ординатор БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»
7. Петров Леонид Олегович – к. м.н., научный сотрудник абдоминального отделения МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Information about authors:

1. Dmitriy A. Golovkov – MD, head of coloproctological department of BOH «Voronezh regional clinical oncological dispensary»
2. Ivan P. Moshurov – PhD, head doctor of BOH «Voronezh regional clinical oncological dispensary», Head of department of oncology, Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko
3. Vera V. Delektorskaya – MD, head of the laboratory of histochemistry and electron microscopy, FSBO "N. N. Blokhin ROSC" of Ministry of Health
4. Dmitriy V. Sukhoverkov – oncologist of BOH «Voronezh regional clinical oncological dispensary»
5. Maxim B. Bykovtsev – oncologist of BOH «Voronezh regional clinical oncological dispensary»
6. Ruslan I. Moshurov – resident of BOH «Voronezh regional clinical oncological dispensary»
7. Leonid O. Petrov – PhD, researcher of abdominal department of P. Hertsen MORI – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Головков Д.А., Мошуров И.П., Делекторская В.В., Суховерков Д.В., Быковцев М.Б., Мошуров Р.И., Петров Л.О. Прогностическая значимость содержания белка nm23 в опухолях больных колоректальным раком. *Исследования и практика в медицине.* 2016; 3(2): 31–36. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-4

Golovkov D.A., Moshurov I.P., Delektorskaya V.V., Sukhoverkov D.V., Bykovtsev M.B., Moshurov R.I., Petrov L.O. Prognostic significance of nm23 protein in the tumors of patients with colorectal cancer. *Issled. prakt. Med.* 2016; 3(2): 31–36. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-4

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



СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СИМПТОМОВ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ НА ФОНЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН

Касян Г.Р.¹, Коновалов И.В.²

¹ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия) 125206, Россия, Москва, ул. Вучетича, 21, корп. 3

² АО «Астеллас Фарма» (Москва, Россия) 109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, 16

Ключевые слова:

альфа-блокаторы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, комбинированная терапия СНМП, М-холиноблокаторы, симптомы нижних мочевых путей

Keywords:

alpha-blockers, benign prostatic hyperplasia, combination therapy of LUTS, M-anticholinergics, lower urinary tract symptoms

DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-5



Для корреспонденции:

Коновалов Иван Владимирович – старший медицинский советник АО «Астеллас Фарма» Адрес: 109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, 16 E-mail: ivan.konovalov@astellas.com Статья поступила 07.02.2016, принята к печати 20.06.2016

For correspondence:

Ivan V. Konovalov – senior advisor of JSC "Astellas Pharma" Address: 16, ul. Marksistskaya, Moscow, 109147, Russia E-mail: ivan.konovalov@astellas.com The article was received 07.02.2016, accepted for publication 20.06.2016

Резюме

Нарушения мочеиспускания, связанные с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), являются распространенным заболеванием, особенно среди мужчин старшей возрастной группы. Считается, что симптомы нижних мочевых путей (СНМП) прямо или косвенно связаны с предстательной железой. Последние исследования показали, что тяжелые формы СНМП могут иметь различную этиологию. Например, проблемы, связанные с мочевым пузырем: гиперактивный мочевой пузырь (ГМП)/детрузорная гиперактивность или, наоборот, слабая сократительная активность детрузора. Выделяют три основные группы СНМП: симптомы накопления, симптомы опорожнения и симптомы после него. Пациенты с СНМП/ДГПЖ, у которых монотерапия альфа-блокаторами не позволяет эффективно купировать симптомы наполнения, должны получать дополнительное лечение М-холиноблокаторами (антимускариновыми препаратами) в соответствии с рекомендациями Европейской Ассоциации Урологов (EAU). Результаты исследований показывают, что до 65% пациентов с СНМП/ДГПЖ, проявляющимися ургентным и учащенным мочеиспусканием, не отмечают улучшения после 3 месяцев лечения альфа-блокаторами в режиме монотерапии. До недавнего времени альфа-блокаторы и М-холиноблокаторы назначались совместно в виде двух отдельных препаратов.

В 2015 г. в РФ был зарегистрирован комбинированный препарат Везомни®, специально разработанный для лечения смешанных симптомов на фоне ДГПЖ. Указанный препарат является комбинацией М-холиноблокатора солифенацина в дозе 6 мг и альфа-блокатора ($\alpha 1$ -блокатора) тамсулозина в форме таблетки с контролируемым высвобождением (ОКАС) в дозе 0,4 мг. Он был разработан для устранения симптомов наполнения (ургентные позывы, учащенное мочеиспускание, ургентное недержание мочи) и опорожнения, сопровождающих ДГПЖ у мужчин. Солифенацин подавляет гиперактивность детрузора и снижает выраженность симптомов, связанных с накоплением мочи. Препарат тамсулозин в форме ОКАС расслабляет гладкую мускулатуру предстательной железы, ее капсулы, простатической части мочеиспускательного канала и шейки мочевого пузыря, и устраняет большинство симптомов опорожнения и, в меньшей степени, симптомы, связанные с накоплением мочи.

CURRENT OPPORTUNITIES FOR COMBINATION TREATMENT OF LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS DUE TO BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA IN MEN

Kasyan G.R.¹, Konovalov I.V.²

¹ SBEQ HPE "A. Evdokimov Moscow State Medico-Stomatological University" (Moscow, Russia) 21-3, ul. Vucheticha, Moscow, 125206, Russia

² JSC "Astellas Pharma"

16, ul. Marksistskaya, Moscow, 109147, Russia

Abstract

Lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH) are widely presented, particularly among elderly men. It was commonly accepted that LUTS are directly or indirectly connected with the prostate. Recent studies have shown that mild and severe forms of LUTS may have a different etiology, such as, bladder related problems: overactive bladder (OAB)/detrusor overactivity or, conversely, an underactive bladder due to compromised contractions of the detrusor. There are three main groups of LUTS: storage symptoms, voiding symptoms and post-micturition symptoms. Patients with LUTS/BPH who are not sufficiently respond to monotherapy with alpha-blockers should receive additional treatment with M-anticholinergics in accordance with the European urological guidelines. Current studies show that

up to 65% of patients with LUTS/BPH with symptoms of urgency and frequency do not have sufficient reduction of symptoms after 3 months of treatment with alpha-blocker as monotherapy. Until recently, alpha-blockers and M-anticholinergic medications were prescribed in combination therapy as a two separate pills. Vesomni is a combination of antimuscarinic drug solifenacin 6 mg with α 1-blocker tamsulosin OCAS 0.4 mg in one tablet. It is developed to relieve storage (urgency and frequency) and voiding symptoms in men with LUTS/BPH. Solifenacin suppresses the overactivity of the detrusor and reduces storage symptoms. Tamsulosin OCAS relaxes smooth muscle of the prostate, prostatic urethra and bladder neck, and eliminates most voiding symptoms and, to a lesser extent, storage symptoms.

Этиология СНМП у мужчин

СНМП у мужчин часто характеризуется наличием нескольких симптомов со стороны мочевыводящих путей. Эти симптомы классифицируют как симптомы наполнения, симптомы опорожнения и симптомы после мочеиспускания [1]. Типичные симптомы, связанные с накоплением мочи, включают urgentные позывы к мочеиспусканию, учащенное мочеиспускание и ноктурию. Причиной появления симптомов, связанных с накоплением мочи, часто является гиперактивность детрузора в фазе наполнения мочевого пузыря цикла мочеиспускания. Патологические изменения в мочевом пузыре и нарушение функции детрузора, периферических чувствительных нервов и периферических двигательных нервов, в совокупности, могут вносить вклад в развитие СНМП, связанных с накоплением мочи [2, 3]. Типичными симптомами опорожнения являются затрудненное начало мочеиспускания, прерывистое выделение мочи, разделение струи/разбрызгивание мочи, необходимость в натуживании при мочеиспускании и капельное выделение мочи в конце мочеиспускания. Часто причиной симптомов, связанных с опорожнением мочевого пузыря, является инфравезикальная обструкция (ИВО) [3]. Причиной такой обструкции может быть увеличение объема предстательной железы на фоне ДГПЖ и/или усиление сокращения гладкой мускулатуры простаты, шейки мочевого пузыря и мочеиспускательного канала. На протяжении последнего десятилетия также выяснилось, что СНМП у мужчин могут быть связаны со структурными или функциональными патологическими изменениями не только предстательной железы или мочевого пузыря, но и других отделов нижних мочевыводящих путей (НМП), и/или других систем организма: центральная нервная система, сердечно-сосудистая, мочевыделительная и эндокринная системы также могут играть роль в этиологии СНМП [3].

Частота встречаемости и распространенность СНМП у мужчин

Распространенность СНМП у мужчин в общей популяции высока. В исследовании EPIC в телефонном опросе участвовали 7545 мужчин в возрасте 18 лет и старше

из 5 стран (Канада, Германия, Италия, Швеция и Великобритания), из них 62,5% сообщили о СНМП [4]. Частота встречаемости СНМП у мужчин повышалась с возрастом: 51,3% в возрасте 39 лет и младше, 62,0% в возрасте от 40 до 59 лет, и 80,7% в возрасте 60 лет и старше. Все они сообщили о каком-либо симптоме со стороны нижних мочевыводящих путей. Симптомы, связанные с накоплением мочи (51,3%) регистрировали чаще, чем симптомы опорожнения (25,7%) или возникающие после мочеиспускания (16,9%) [4]. Однако у большинства мужчин с СНМП наблюдается комбинация симптомов различных типов. Результаты опроса EpiLUTS в США, Великобритании и Швеции показали, что СНМП, связанные с накоплением мочи, мочеиспусканием и возникающие после мочеиспускания, у пациентов часто наблюдаются одновременно [5]. Около 49% мужчин с СНМП сообщили о наличии комбинации симптомов, связанных с накоплением мочи и мочеиспусканием.

Несмотря на то, что частота встречаемости СНМП у мужчин уже высока, вероятно, их число в дальнейшем, с течением времени, будет увеличиваться. Согласно оценке данных, полученных в популяционном исследовании EPIC, в 2008 г. во всем мире 1259 миллионов мужчин страдали СНМП, это число увеличилось до 1378 миллионов в 2013 г. и увеличится до 1494 миллионов в 2018 г. [6].

Беспокойство, связанное с СНМП у мужчин

СНМП у мужчин могут причинять выраженное беспокойство и оказывать значимое влияние на качество жизни пациента. Результаты опроса случайно выбранных 2301 мужчин в возрасте от 30 до 79 лет из Бостона показали, что наличие умеренных или выраженных СНМП было тесно связано с ограничением повседневной активности, а также с ухудшением качества жизни [7]. Чем больше выражена степень тяжести проявлений СНМП, тем более выражены ограничения повседневной активности и влияние на физическое и психологическое благополучие. Результаты другого опроса с участием 14 139 мужчин из США, Великобритании и Швеции по-

казали, что 34% мужчин с комбинированными СНМП, связанными с накоплением мочи, мочеиспусканием и возникающими после мочеиспускания, в основном чувствовали себя неудовлетворенными, несчастливыми или испуганными в связи с нарушением мочеиспускания [8]. В целом 36% этих мужчин испытывали клиническую тревожность и 30% сообщили о клинической депрессии. Очевидно, что СНМП являются состоянием, вызывающим проблемы и беспокойство у пациентов, влияющим на качество жизни различными путями. Часто пациенты обеспокоены тем, что их симптомы указывают на фоновое злокачественное новообразование или необходимость в хирургическом вмешательстве [9]. Кроме того, СНМП нарушают сон, влияют на социальную активность и работу, а также на взаимоотношения с окружающими.

Указанные симптомы причиняют беспокойство не только пациентам с СНМП, но и их близким [10]. Многие жены просыпаются, когда супруг встает ночью и идет в туалет. Также близкие беспокоятся, что у супруга может быть злокачественная опухоль, и что партнер страдает от беспокоящих СНМП. При рассмотрении 3 различных категорий СНМП у мужчин оказывается, что близкие считают наиболее беспокоящими симптомы, связанные с накоплением мочи [11, 12]. При опросе около 2000 мужчин из Финляндии было выявлено, что типичные симптомы, связанные с накоплением мочи, такие как urgentные позывы к мочеиспусканию, учащенное мочеиспускание в дневное время и ноктурия, причиняли большее беспокойство, чем симптомы, связанные с опорожнением, такие как необходимость в натуживании при мочеиспускании и затрудненное начало мочеиспускания, и симптомы, возникающие после мочеиспускания, такие как подкапывание мочи после мочеиспускания и ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря [12].

Симптомы, связанные с накоплением мочи, такие как urgentные позывы к мочеиспусканию и недержание мочи, могут вызывать нерешительность и нежелание проявлять социальную активность, путешествовать или посещать незнакомые места. Мочеиспускание в ночное время нарушает сон и в дневное время может стать причиной утомляемости, нарушения работоспособности, дорожно-транспортных происшествий, а также падений и переломов [13]. Оно также может иметь отдаленные последствия, такие как повышение чувствительности к заболеванию, депрессия и даже повышение риска летального исхода. Очевидно, что симптомы, связанные с накоплением мочи, могут оказывать значительное влияние на качество жизни и благополучие многих мужчин.

Методы лечения СНМП у мужчин

Как обсуждалось ранее, СНМП у мужчин могут иметь множество причин, связанных и не связанных с нижними мочевыводящими путями. По причине многофакторной этиологии данного нарушения методы лечения СНМП у мужчин следует адаптировать для конкретного пациента, учитывая степень тяжести и тип симптомов, прогрессирование симптомов, сопутствующие заболевания и качество жизни пациента [3, 14]. Кроме того, при принятии решения о методе лечения следует учитывать предпочтения пациента.

В настоящее время существует несколько методов лечения СНМП/ДГПЖ. При этом не все мужчины с СНМП нуждаются в лечении. Динамическое наблюдение является тактикой ведения пациентов с легкими СНМП без осложнений (не представляющими серьезной угрозы для здоровья), которым симптомы не причиняют беспокойства [14, 15]. У таких мужчин обучение, а также изменение образа жизни и поведения могут улучшить симптомы или отсрочить ухудшение симптомов, таким образом, предупреждая или откладывая необходимость в применении лекарственных препаратов или хирургическом вмешательстве. Для пациентов с умеренными или выраженными СНМП без показаний к хирургическому вмешательству методом терапии первой линии является монотерапия альфа-блокатором [14]. Альфа-блокаторы вызывают расслабление гладкой мускулатуры, включая мышцы предстательной железы, предстательной части мужского мочеиспускательного канала и шейки мочевого пузыря [16]. Было показано, что альфа-блокаторы уменьшают симптомы опорожнения и, в меньшей степени, симптомы, наполнения, а также сохраняют эффективность при длительном применении [17–19]. Поскольку они влияют, главным образом, на обструкцию, связанную с предстательной железой, наиболее выраженное улучшение часто наблюдается для симптомов, связанных с мочеиспусканием [16–18].

Ингибиторы 5 α -редуктазы – группа препаратов, воздействующих на метаболизм тестостерона и дигидротестостерона в тканях предстательной железы. Было показано, что ингибиторы 5 α -редуктазы (5-ARI), применяемые отдельно или в комбинации с альфа-блокаторами, уменьшают объем предстательной железы у пациентов с увеличением предстательной железы после продолжительного лечения. По этой причине возможность их применения следует рассматривать у мужчин с причиняющими беспокойство СНМП и увеличением предстательной железы [14]. 5-ARI уменьшают степень тяжести симптомов и повышают максимальную скорость потока мочи (Q_{max}) у мужчин с увеличением предстательной железы, однако, по сравнению с $\alpha 1$ -блокаторами, их действие наступает медленнее [14].

Для мужчин с причиняющими беспокойство СНМП, преимущественно связанными с накоплением мочи, следует рассмотреть возможность применения антимускариновых препаратов [14, 15]. Антимускариновые препараты блокируют связывание ацетилхолина с мускариновыми рецепторами, находящимися во всех отделах мочевого пузыря и в других участках организма, таких как эпителиальные клетки слюнных желез и нервные клетки периферической или центральной нервной системы [14]. Блокирование мускариновых рецепторов в мочевом пузыре подавляет гиперактивность детрузора и, следовательно, уменьшает симптомы, связанные с накоплением мочи, такие как учащенное мочеиспускание, urgentные позывы к мочеиспусканию и ноктурия [20]. Поскольку данные препараты влияют на мускариновые рецепторы во всем организме, антимускариновые препараты часто вызывают нежелательные явления, такие как сухость во рту и запор [14].

Если у пациента имеется только ноктурия, связанная с ночной полиурией, препаратом выбора первой линии терапии является десмопрессин, аналог вазопрессина [14].

Неудовлетворенная потребность в лечении СНМП у мужчин

Методом терапии первой линии для мужчин с умеренными или выраженными СНМП является монотерапия альфа-блокаторами. Было показано, что эти препараты уменьшают симптомы, связанные с мочеиспусканием, и, в меньшей степени, симптомы, связанные с накоплением мочи, и улучшают качество жизни, связанное с состоянием здоровья [17, 18]. Однако не у всех пациентов с СНМП достигается адекватный ответ на монотерапию $\alpha 1$ -блокатором. В исследовании с участием 68 мужчин с симптомами опорожнения и умеренными или выраженными симптомами наполнения, у 65% пациентов не был достигнут адекватный ответ на монотерапию $\alpha 1$ -блокатором (т.е., снижение числа баллов IPSS ≤ 4 баллов) [21]. Среди мужчин, не достигших адекватного ответа на монотерапию $\alpha 1$ -блокатором, у 73% наблюдалось улучшение симптомов после добавления антимускаринового препарата к монотерапии $\alpha 1$ -блокатором. На основании этого можно предположить, что для субпопуляции мужчин, в частности, с умеренными или выраженными симптомами, связанными с накоплением мочи, такими как urgentные позывы к мочеиспусканию и учащенное мочеиспускание, эти симптомы остаются в значительной степени неконтролируемыми после первой линии монотерапии $\alpha 1$ -блокатором. Поскольку именно симптомы, связанные с накоплением мочи, считаются пациентами причиняющими наибольшее беспокойство, они могут оказывать значительное влияние на качество жизни [11–13]. Без лечения СНМП/ДГПЖ могут также вызывать серьезные осложнения, включающие острую задержку мочи (ОЗМ), нарушение функции почек и почечную недостаточность, инфекции мочевыводящих путей и образование камней в мочевом пузыре [22]. Кроме того, неконтролируемые симптомы будут дополнительно приводить к увеличению затрат системы здравоохранения, поскольку пациенты будут вновь обращаться к врачам по причине недостаточного купирования симптомов. По этой причине важно поставить правильный диагноз СНМП, включая определение вида симптомов, и подобрать лечение для каждого конкретного пациента. Принимая во внимание тот факт, что монотерапия $\alpha 1$ -блокатором часто является недостаточной для мужчин с комбинированными СНМП, для этих пациентов оправдана другая стратегия лечения. Указанные вопросы дифференцированного подхода к лечению СНМП у мужчин и нерешенные вопросы медикаментозного лечения неоднократно обсуждались в работах отечественных авторов [23–26].

Обоснование целесообразности разработки препарата Везомни®

Руководство EAU содержит рекомендации, согласно которым возможна комбинация комбинированной терапии $\alpha 1$ -блокатором и антимускариновым препаратом следует рассматривать для пациентов с умеренными или выраженными СНМП, если уменьшение симптомов было недостаточным при монотерапии каждым из указанных препаратов [14]. В нескольких исследованиях было показано, что добавление антимускаринового пре-

парата к $\alpha 1$ -блокатору улучшает симптомы, связанные с накоплением мочи, которые сохранялись после монотерапии $\alpha 1$ -блокатором [27–31].

В других исследованиях было показано, что терапия первой линии с применением комбинации $\alpha 1$ -блокатора с антимускариновым препаратом может обеспечить быстрое облегчение симптомов у мужчин с симптомами наполнения и опорожнения. В 12-недельном двойном слепом, плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании 176 пациентов в возрасте 50 лет и старше с СНМП, связанными с мочеиспусканием, и умеренными или выраженными СНМП, связанными с накоплением мочи, были рандомизированы для терапии первой линии с применением $\alpha 1$ -блокатора и плацебо, или $\alpha 1$ -блокатора в комбинации с антимускариновым препаратом [32]. Как симптомы наполнения, так и качество жизни статистически значимо улучшились у мужчин, получавших комбинацию антимускаринового препарата с $\alpha 1$ -блокатором по сравнению с мужчинами, получавшими плацебо и $\alpha 1$ -блокатор. В отношении улучшения симптомов опорожнения отсутствовали статистически значимые различия между двумя группами.

В другом исследовании фазы III с участием 851 мужчины с СНМП, включая умеренные и выраженные симптомы, связанные с накоплением мочи, было показано, что после 12 недель монотерапии $\alpha 1$ -блокатором наступало статистически значимое снижение баллов по подшкале IPSS-опорожнение, но не по подшкале IPSS-наполнение по сравнению с плацебо [33]. Однако при использовании комбинированной терапии первой линии с применением антимускаринового препарата и $\alpha 1$ -блокатора происходило статистически значимое уменьшение баллов по подшкале IPSS-наполнение по сравнению с плацебо.

Препарат Везомни® был разработан для лечения как симптомов наполнения (urgentные позывы и учащенное мочеиспускание), так и симптомов опорожнения у мужчин с ДГПЖ. Препарат Везомни® является комбинацией антимускаринового препарата солифенацина и $\alpha 1$ -блокатора тамсулозина в лекарственной форме ОКАС. Солифенацин подавляет гиперактивность детрузора и уменьшает симптомы, связанные с накоплением мочи. Тамсулозин ОКАС расслабляет гладкую мускулатуру предстательной железы, капсулы, простатической части мочеиспускательного канала и шейки мочевого пузыря, и уменьшает, в основном, симптомы опорожнения и, в меньшей степени, симптомы наполнения. Таким образом, у мужчин с умеренными или выраженными симптомами наполнения (urgentные позывы и учащенное мочеиспускание) и опорожнения на фоне ДГПЖ, применение препарата Везомни® устраняет симптомы, связанные с накоплением мочи, более значимо, чем монотерапия тамсулозином ОКАС, с достижением сопоставимой эффективности в отношении уменьшения симптомов опорожнения.

Клиническая эффективность препарата Везомни®

В состав препарата Везомни® входят 2 действующих вещества, солифенацин и тамсулозин ОКАС, для которых продемонстрирована эффективность в отношении

улучшения симптомов гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) и СНМП/ДГПЖ у мужчин соответственно, и которые представлены на рынке во всем мире. Применение комбинации солифенацина с тамсулозином в качестве двух отдельных препаратов также изучали в исследованиях фазы IV в отношении уменьшения умеренных или выраженных симптомов наполнения (ургентные позывы, учащенное мочеиспускание) и опорожнения на фоне ДГПЖ у мужчин. Одной из наиболее интересных публикаций последнего времени явилось исследование VICTOR (VESIcare® In Combination With Tamsulosin in OAB Residual Symptoms) – использование Везикара в комбинации с Тамсулозином для лечения остаточных симптомов ГМП [29]. В общей сложности в исследовании приняли участие 398 пациентов 45 лет и старше, рандомизированных в две группы – прием тамсулозина + солифенацина (группа 1) и тамсулозина + плацебо (группа 2). Общим для всех пациентов явился вводный период монотерапии тамсулозином, к исходу которого все больные имели не менее 8 мочеиспусканий и не менее 1 эпизода ургентности в течение суток. При этом балл IPSS должен был быть не менее 13, балл вопросника PPBC (Patient Perception of Bladder Condition/Восприятие пациентом состояния мочевого пузыря) не менее 3, количество остаточной мочи не более 200 мл и максимальная скорость потока мочи – более 5 мл/с. Наиболее частыми побочными эффектами лечения явились сухость во рту – 7% пациентов 1-й группы и 3% во второй, головокружение – 3% и 2% в 1-й и 2-й группах соответственно. ОЗМ имела место у 7 пациентов 1-й группы. В группе комбинированной терапии через 12 недель лечения отмечено более выраженное уменьшение количества мочеиспусканий в сутки (1,05 против 0,67) и статистически более значимое снижение количества эпизодов ургентности (2,18 против 1,1).

Еще одним исследованием, подтвердившим эффективность комбинации тамсулозина и солифенацина у мужчин с ДГПЖ, стал протокол ASSIST – многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с участием 638 пациентов с СНМП, включая симптомы наполнения, которые сохранялись после ≥ 6 недель монотерапии тамсулозином 0,2 мг [30]. В данном исследовании сравнивали эффективность 12 недель монотерапии тамсулозином 0,2 мг с применением комбинации солифенацина (2,5 и 5 мг) и тамсулозина 0,2 мг в качестве однокомпонентных препаратов. Результаты исследования показали, что при применении комбинации солифенацина с тамсулозином наблюдалось статистически значимо более выраженное улучшение симптомов, связанных с накоплением мочи, по сравнению с монотерапией тамсулозином.

Применение комбинации солифенацина и тамсулозина в форме одной таблетки для приема внутрь с системой контролируемого всасывания (Везомни®) было изучено в крупном исследовании NEPTUNE [31]. Это было рандомизированное, проспективное, двойное слепое 12-недельное исследование III фазы, изучавшее безопасность и переносимость комбинированного препарата Везомни® у мужчин с симптомами накопления и опорожнения мочевого пузыря на фоне ДГПЖ у ча-

стием 1334 пациентов. Первичные критерии оценки эффективности включали (1) суммарный балл по шкале IPSS (International Prostate Symptom Scores) и (2) суммарный балл по Общей шкале императивных позывов и частоты мочеиспусканий (TUFs – Total Urgency and Frequency Score). Препарат Везомни® считался эффективным в случае демонстрации его превосходства над плацебо, демонстрации не меньшей ее эффективности по сравнению с монотерапией тамсулозином ОКАС согласно оценке по суммарному баллу по шкале IPSS, а также демонстрации его превосходства по сравнению с монотерапией тамсулозином ОКАС согласно оценке по шкале TUFs. Согласно результатам исследования более выраженное уменьшение суммарных баллов по шкалам IPSS и TUFs наблюдалось в группах «солифенацин 6 мг + тамсулозин ОКАС 0,4 мг» (соответственно, –7,0 и –8,1) и «солифенацин 9 мг + тамсулозин ОКАС 0,4 мг» (соответственно, –6,5 и –7,6), чем в группе тамсулозин ОКАС (соответственно, –6,2 и –6,7) и плацебо (соответственно, –5,4 и –4,4). Комбинация «солифенацин 6 мг + тамсулозин ОКАС 0,4 мг» отвечала всем заранее установленным критериям эффективности по обоим первичным конечным точкам, а комбинация «солифенацин 9 мг + тамсулозин ОКАС 0,4 мг» отвечала критериям эффективности в сравнении с плацебо, но не в сравнении с монотерапией тамсулозином ОКАС 0,4 мг. Применение обеих дозировок солифенацина 6 и 9 мг в комбинации с тамсулозином ОКАС 0,4 мг в виде одной таблетки вызывало улучшение показателей качества жизни, хорошо переносилось и редко сопровождалось острой задержкой мочи. Авторами был сделан вывод, что применение препарата Везомни® вызывало статистически значимое уменьшение симптомов наполнения и опорожнения, а также улучшение качества жизни в сравнении с плацебо. У мужчин с симптомами наполнения и опорожнения мочевого пузыря уменьшение симптомов накопления и улучшение качества жизни при применении данного комбинированного препарата было также статистически значимо более выраженным, чем при монотерапии тамсулозином ОКАС 0,4 мг, и при этом данный комбинированный препарат хорошо переносился.

Результаты исследования NEPTUNE были подтверждены в исследовании NEPTUNE II с более длительным периодом наблюдения (52 недели). Данное исследование представляло собой открытое, 40-недельное, многоцентровое, исследование фазы III, являющееся продолжением 12-недельного исследования NEPTUNE [32]. Пациенты, завершившие участие в исследовании NEPTUNE, которые хотели и могли заполнять дневники мочеиспусканий и опросники, могли продолжать участие в исследовании NEPTUNE II с применением препарата Везомни®. Цели исследования NEPTUNE II заключались в оценке долгосрочной безопасности и эффективности применения комбинации солифенацина 6 или 9 мг и тамсулозина ОКАС 0,4 мг для лечения умеренных или выраженных симптомов наполнения (ургентные позывы, учащенное мочеиспускание) и опорожнения, у мужчин с СНМП/ДГПЖ. По результатам исследования общий балл по шкале IPSS уменьшился по сравнению с исходным значением после 4 недель лечения комбинацией

солифенацина и тамсулозина ОКАС. После 4 недель лечения среднее изменение общего балла по шкале IPSS от исходного значения составляло минус 6,8 баллов. Данное улучшение сохранялось на протяжении до 52 недель лечения (минус 8,4 баллов) у пациентов, продолживших участие в исследовании [32]. Сходный характер начального снижения балла по шкале TUFS сохранялся до 52 недель комбинированного лечения. После 4 недель лечения среднее изменение общего балла по шкале TUFS от исходного значения составляло минус 8,7 баллов. Данное улучшение сохранялось на протяжении до 52 недель лечения (минус 10,1 баллов) у пациентов, продолживших участие в исследовании [32].

Профиль безопасности препарата Везомни® соответствовал профилям безопасности солифенацина и тамсулозина ОКАС. Не было выявлено нежелательных явлений, специфичных для указанной комбинации. Наиболее часто встречаемыми нежелательными явлениями были сухость во рту и запор. Степень тяжести большинства нежелательных явлений была легкой или умеренной, и несколько пациентов прекратили лечение по причине развития нежелательных явлений. Профиль безопасности, полученный в 12-недельном исследовании NEPTUNE, сохранялся на протяжении длительного периода времени по данным исследования NEPTUNE II (до 52 недель). Также отсутствовало клинически значимое влияние комбинированной терапии на лабораторные параметры, показатели жизненно важных функций и ЭКГ.

Отдельно оценивался риск развития ОЗМ и увеличение объема остаточной мочи при применении препарата Везомни®. По данным двух исследований NEPTUNE и NEPTUNE II при использовании комбинированной терапии наблюдалось небольшое, но не значимое с клинической точки зрения увеличение объема остаточной мочи (+3,8 мл и +10,7 мл соответственно). При этом частота возникновения ОЗМ, вызвавшей необходимость

в катетеризации, во время лечения комбинацией солифенацина и тамсулозина ОКАС была низкой (<1% пациентов) и соответствовала таковой в общей популяции мужчин с СНМП/ДГПЖ. Таким образом, по данным исследований не было получено доказательств повышения риска ОЗМ при применении комбинации солифенацина с тамсулозином ОКАС у мужчин с умеренными или выраженными симптомами, связанными с накоплением мочи (ургентные позывы, учащенное мочеиспускание) и мочеиспусканием, сопровождающимися ДГПЖ.

Заключение

Для пациентов с умеренными и выраженными симптомами наполнения (ургентные позывы к мочеиспусканию, учащенное мочеиспускание) и опорожнения, сопровождающимися СНМП/ДГПЖ, у которых не достигнут адекватный ответ на монотерапию, применение комбинации солифенацина и тамсулозина ОКАС, а именно, препарата Везомни®, является эффективным лечением. Препарат Везомни® достоверно уменьшает СНМП на фоне ДГПЖ и демонстрирует лучшую эффективность по сравнению с монотерапией тамсулозином ОКАС в отношении причиняющих беспокойство симптомов наполнения, что приводит к улучшению качества жизни пациентов. Также препарат Везомни® обладает хорошей переносимостью.

Использование комбинированного препарата в виде одной таблетки по сравнению с использованием двух разных препаратов улучшает приверженность пациентов к лечению, а соответственно и эффективность проводимой терапии.

По данным фармакоэкономических исследований применение комбинированного препарата Везомни® у больных ДГПЖ является ресурсосберегающей альтернативой в сравнении с комбинацией монопрепаратов тамсулозина и солифенацина [33].

Список литературы

1. Abrams P., Cardozo L., Fall M., Griffiths D., Rosier P., Ulmsten U., et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003; 61 (1): 37–49.
2. Chung D.E., Sandhu J.S. Overactive bladder and outlet obstruction in men. *Curr Urol Rep*. 2011; 12 (1): 77–85. doi: 10.1007/s11934-010-0157-x.
3. Speakman M.J. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): more than treating symptoms? *Eur Urol Suppl*. 2008; 7: 680–689.
4. Irwin D.E., Milsom I., Hunskaar S., Reilly K., Kopp Z., Herschorn S., et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006; 50 (6): 1306–1314.
5. Sexton C.C., Coyne K.S., Kopp Z.S., Irwin D.E., Milsom I., Aiyer L.P., et al. The overlap of storage, voiding and postmicturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA, UK and Sweden: EpiLUTS. *BJU Int* 2009; 103 (Suppl 3): 12–23. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08369.x.
6. Irwin D.E., Kopp Z.S., Agatep B., Milsom I., Abrams P. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2011; 108: 1132–1138. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09993.x. Epub 2011 Jan 13.
7. Kupelian V., Wei J.T., O'Leary M.P., Kusek J.W., Litman H.J., Link C.L., et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Arch Intern Med*. 2006; 166 (21): 2381–2387.
8. Coyne K.S., Wein A.J., Tubaro A., Sexton C.C., Thompson C.L., Kopp Z.S., et al. The burden of lower urinary tract symptoms: evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS. *BJU Int* 2009; 103 (Suppl 3): 4–11. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08371.x.
9. Emberton M., Marberger M., de la Rosette J. Understanding patient and physician perceptions of benign prostatic hyperplasia in Europe: the Prostate Research on Behaviour and Education (PROBE) Survey. *Int J Clin Pract*. 2008; 62 (1): 18–26.
10. Sells H., Donovan J., Ewings P., MacDonagh R.P. The development and validation of a quality-of-life measure to assess partner morbidity in benign prostatic enlargement. *BJU Int* 2000; 85 (4): 440–445.
11. Peters T.J., Donovan J.L., Kay H.E., Abrams P., de la Rosette J.J., Porru D., et al. The International Continence Society "Benign Prostatic Hyperplasia" study: the bothersomeness of urinary symptoms. *J Urol*. 1997; 157 (3): 885–889.
12. Häkkinen J.T., Hakama M., Huhtala H., Shiri R., Auvinen A., Tammela T.L., et al. Impact of LUTS using bother index in DAN-PSS-1 questionnaire. *Eur Urol*. 2007; 51 (2): 473–477.

13. Asplund R. Nocturia: consequences for sleep and daytime activities and associated risks. *Eur Urol.* 2005; 3 (Suppl): 24–32.
14. Gravas S., Bach T., Bachmann A., Drake M., Gacci M., Gratzke C., et al. EAU guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO) 2016. Available at: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Management-of-non-neurogenic-male-LUTS-2016.pdf> (дата обращения: 01.02.2016).
15. McVary K. T., Roehrborn C. G., Avins A. L., Barry M. J., Bruskewitz R. C., Donnell R. F., et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2011;185 (5): 1793–1803. doi: 10.1016/j.juro.2011.01.074. Epub 2011 Mar 21.
16. Roehrborn C. G. Clinical management of lower urinary tract symptoms with combined medical therapy. *BJU Int.* 2008; 102 Suppl 2: 13–17. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08088.x.
17. van Kerrebroeck P., Jardim A., Laval K. U., van Cangh P. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus alfuzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2000; 37: 306–313.
18. Chapple C. R., Al-Shukri S. H., Gattegno B., et al. Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study. *Eur Urol.* 2005; 4 Suppl: 33–44.
19. Narayan P., Evans C. P., Moon T. Long-term safety and efficacy of tamsulosin for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2003; 170: 498–502.
20. Chapple C. R., Roehrborn C. G. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol.* 2006; 49: 651–658.
21. Lee J. Y., Kim H. W., Lee S. J., Koh J. S., Suh H. J., Chancellor M. B., et al. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int.* 2004; 94 (6): 817–820.
22. McVary K. T. BPH: epidemiology and comorbidities. *Am J Manag Care.* 2006; 12: S122–128.
23. Кривобородов Г. Г. Симптомы нижних мочевыводящих путей. *Урология.* 2014; 1: 49–54.
24. Гаджиева З. К., Казиллов Ю. Б., Аляев Ю. Г., Абоян И. А., Казиллов Б. Р. Нарушения мочеиспускания. Все ли мы о них знаем? *Урология.* 2014; 1: 20–26.
25. Пушкарь Д. Ю., Раснер П. И. Опыт применения холинолитиков в лечении больных с аденомой предстательной железы с симптомами нижних мочевыводящих путей. *Урология.* 2011; 2: 80–85.
26. Велиев Е. И., Голубцова Е. Н., Дадашев Э. О. Необходимость и безопасность комбинированной лекарственной терапии пациентов с нарушениями мочеиспускания. *Урология.* 2012; 4: 92–96.
27. MacDiarmid S. A., Peters K. M., Chen A., Armstrong R. B., Orman C., Aquilina J. W., et al. Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Mayo Clin Proc* 2008; 83 (9): 1002–1058. doi: 10.4065/83.9.1002.
28. Chapple C., Herschorn S., Abrams P., Sun F., Brodsky M., Guan Z., Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers. *Eur Urol.* 2009; 56 (3): 534–541. doi: 10.1016/j.eururo.2008.11.026. Epub 2008 Nov 24.
29. Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, Fakhoury A, He W. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol.* 2009; 182 (6): 2825–2830. doi: 10.1016/j.juro.2009.08.023. Epub 2009 Oct 17.
30. Yamaguchi O., Kakizaki H., Homma Y., Takeda M., Nishizawa O., Gotoh M., et al. Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms-ASSIST, randomized controlled study. *Urology.* 2011; 78 (1): 126–133. doi: 10.1016/j.urology.2011.02.055. Epub 2011 May 23.
31. Berry S. J., Coffey D. S., Walsh P. C., Ewing L. L. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urology.* 1984; 132 (3): 474–479.
32. Van Kerrebroeck P., Chapple C., Drogendijk T., Klaver M., Sokol R., Speakman M., et al; NEPTUNE Study Group. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol.* 2013; 64 (16): 1003–1012. doi: 10.1016/j.eururo.2013.07.034. Epub 2013 Aug 3.
33. Drake M. J., Chapple C., Sokol R., Oelke M., Traudtner K., Klaver M., et al. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. *Eur Urol.* 2015; 67 (2): 262–270. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.013. Epub 2014 Jul 25.
34. Nazir J., Heemstra L., van Engen A., Hakimi Z., Ivanescu C. Cost-effectiveness of a fixed-dose combination of solifenacin and oral controlled adsorption system formulation of tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *BMC Urol.* 2015 May 9;15:41. doi: 10.1186/s12894-015-0031-8.

References

1. Abrams P., Cardozo L., Fall M., Griffiths D., Rosier P., Ulmsten U., et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology.* 2003; 61 (1): 37–49.
2. Chung D. E., Sandhu J. S. Overactive bladder and outlet obstruction in men. *Curr Urol Rep.* 2011; 12 (1): 77–85. doi: 10.1007/s11934-010-0157-x.
3. Speakman M. J. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): more than treating symptoms? *Eur Urol Suppl.* 2008; 7: 680–689.
4. Irwin D. E., Milsom I., Hunskaar S., Reilly K., Kopp Z., Herschorn S., et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol.* 2006; 50 (6): 1306–1314.
5. Sexton C. C., Coyne K. S., Kopp Z. S., Irwin D. E., Milsom I., Aiyer L. P., et al. The overlap of storage, voiding and postmicturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA, UK and Sweden: EpiLUTS. *BJU Int* 2009; 103 (Suppl 3): 12–23. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08369.x.
6. Irwin D. E., Kopp Z. S., Agatep B., Milsom I., Abrams P. World-wide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2011; 108: 1132–1138. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09993.x. Epub 2011 Jan 13.
7. Kupelian V., Wei J. T., O'Leary M. P., Kusek J. W., Litman H. J., Link C. L., et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Arch Intern Med.* 2006; 166 (21): 2381–2387.
8. Coyne K. S., Wein A. J., Tubaro A., Sexton C. C., Thompson C. L., Kopp Z. S., et al. The burden of lower urinary tract symptoms: evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS. *BJU Int* 2009; 103 (Suppl 3): 4–11. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08371.x.
9. Emberton M., Marberger M., de la Rosette J. Understanding patient and physician perceptions of benign prostatic hyperplasia in Europe: the Prostate Research on Behaviour and Education (PROBE) Survey. *Int J Clin Pract.* 2008; 62 (1): 18–26.
10. Sells H., Donovan J., Ewings P., MacDonagh R. P. The development and validation of a quality-of-life measure to assess partner morbidity in benign prostatic enlargement. *BJU Int* 2000; 85 (4): 440–445.
11. Peters T. J., Donovan J. L., Kay H. E., Abrams P., de la Rosette J. J.,

- Porru D., et al. The International Continence Society "Benign Prostatic Hyperplasia" study: the bothersomeness of urinary symptoms. *J Urol.* 1997; 157 (3): 885–889.
12. Häkkinen J. T., Hakama M., Huhtala H., Shiri R., Auvinen A., Tammela T. L., et al. Impact of LUTS using bother index in DAN-PSS-1 questionnaire. *Eur Urol.* 2007; 51 (2): 473–477.
13. Asplund R. Nocturia: consequences for sleep and daytime activities and associated risks. *Eur Urol.* 2005; 3 (Suppl): 24–32.
14. Gravas S., Bach T., Bachmann A., Drake M., Gacci M., Gratzke C., et al. EAU guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO) 2016. Available at: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Management-of-non-neurogenic-male-LUTS-2016.pdf> (Accessed: 01.02.2016).
15. McVary K. T., Roehrborn C. G., Avins A. L., Barry M. J., Bruskewitz R. C., Donnell R. F., et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2011; 185 (5): 1793–1803. doi: 10.1016/j.juro.2011.01.074. Epub 2011 Mar 21.
16. Roehrborn C. G. Clinical management of lower urinary tract symptoms with combined medical therapy. *BJU Int.* 2008; 102 Suppl 2: 13–17. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08088.x.
17. van Kerrebroeck P., Jardin A., Laval K. U., van Cangh P. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus alfuzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2000; 37: 306–313.
18. Chapple C. R., Al-Shukri S. H., Gattegno B., et al. Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study. *Eur Urol.* 2005; 4 Suppl: 33–44.
19. Narayan P., Evans C. P., Moon T. Long-term safety and efficacy of tamsulosin for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2003; 170: 498–502.
20. Chapple C. R., Roehrborn C. G. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol.* 2006; 49: 651–658.
21. Lee J. Y., Kim H. W., Lee S. J., Koh J. S., Suh H. J., Chancellor M. B., et al. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int.* 2004; 94 (6): 817–820.
22. McVary K. T. BPH: epidemiology and comorbidities. *Am J Manag Care.* 2006; 12: S122–128.
23. Krivoborodov G. G. Lower urinary tract symptoms in men. *Urologiia.* 2014; 1: 49–54.
24. Gadzhieva Z. K., Kazilov Yu. B., Alyaev Yu. G., Aboyan I. A., Kazilov B. R. Urination disorders. Do we know all about them? *Urologiia.* 2014; 1: 20–26. (Russian).
25. Pushkar D. Yu., Rasner P. I. Experience in administration of cholinolytics in the treatment of patients with prostatic adenoma and symptoms of the lower urinary tract. *Urologiia.* 2011; 2: 80–85. (Russian).
26. Veliyev E. I., Golubtsova E. N., Dadashev E. O. Necessity and safety of combined drug therapy in patients with urination disorders. *Urologiia.* 2012; 4: 92–96. (Russian).
27. MacDiarmid S. A., Peters K. M., Chen A., Armstrong R. B., Orman C., Aquilina J. W., et al. Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2008; 83 (9): 1002–1058. doi: 10.4065/83.9.1002.
28. Chapple C., Herschorn S., Abrams P., Sun F., Brodsky M., Guan Z. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers. *Eur Urol.* 2009; 56 (3): 534–541. doi: 10.1016/j.eururo.2008.11.026. Epub 2008 Nov 24.
29. Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, Fakhoury A, He W. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to -blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol.* 2009; 182 (6): 2825–2830. doi: 10.1016/j.juro.2009.08.023. Epub 2009 Oct 17.
30. Yamaguchi O., Kakizaki H., Homma Y., Takeda M., Nishizawa O., Gotoh M., et al. Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms-ASSIST, randomized controlled study. *Urology.* 2011; 78 (1): 126–133. doi: 10.1016/j.urology.2011.02.055. Epub 2011 May 23.
31. Berry S. J., Coffey D. S., Walsh P. C., Ewing L. L. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urology.* 1984; 132 (3): 474–479.
32. Van Kerrebroeck P., Chapple C., Drogendijk T., Klaver M., Sokol R., Speakman M., et al; NEPTUNE Study Group. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol.* 2013; 64 (16): 1003–1012. doi: 10.1016/j.eururo.2013.07.034. Epub 2013 Aug 3.
33. Drake M. J., Chapple C., Sokol R., Oelke M., Traudtner K., Klaver M., et al. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. *Eur Urol.* 2015; 67 (2): 262–270. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.013. Epub 2014 Jul 25.
34. Nazir J., Heemstra L., van Engen A., Hakimi Z., Ivanescu C. Cost-effectiveness of a fixed-dose combination of solifenacin and oral controlled adsorption system formulation of tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *BMC Urol.* 2015 May 9; 15:41. doi: 10.1186/s12894-015-0031-8.

Информация об авторах:

1. Касян Георгий Рудикович – д.м.н., профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
2. Коновалов Иван Владимирович – старший медицинский советник АО «Астеллас Фарма»

Information about authors:

1. Gevorg R. Kasyan – MD, professor of urological department, SBEO HPE "A. Evdokimov Moscow State Medico-Stomatological University"
2. Ivan V. Konovalov – senior advisor of JSC "Astellas Pharma"

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Касян Г.Р., Коновалов И.В. Современные возможности комбинированной терапии симптомов нижних мочевыводящих путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин. *Исследования и практика в медицине.* 2016; 3(2): 37–44. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-5

Kasyan G.R., Konovalov I.V. Current opportunities for combination treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia in men. *Issled. prakt. Med.* 2016; 3(2): 37–44. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-5

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



ВОЗМОЖНО ЛИ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОАНАЛОГА БЕВАЦИЗУМАБА ПРИ ВСЕХ ПОКАЗАНИЯХ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ДЛЯ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА?

Орлов С.В.¹, Шимановский Н.Л.², Фогт С.Н.³

¹ ГБОУ ВПО «Первый 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 ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

³ ЗАО «БИОКАД» (Санкт-Петербург, Россия)
198515, Россия, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, 34-А

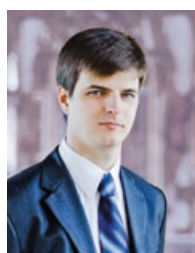
Ключевые слова:

Бевацизумаб, безопасность, биоаналог, BCD-021, немелкоклеточный рак легкого, экстраполяция показаний, эффективность

Keywords:

Bevacizumab, safety, biosimilar, BCD-021, non-small cell lung carcinoma, extrapolation of indications, efficacy

DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-6



Для корреспонденции:

Фогт Сергей Николаевич –
к.м.н., медицинский советник II категории,
направление «Онкология», ЗАО «БИОКАД»
Адрес: 198515, Россия,
Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, 34, лит. А
E-mail: fogt@biocad.ru
Статья поступила 29.03.2016,
принята к печати 20.06.2016

For correspondence:

Sergey N. Fogt –
MD, PhD, medical advisor of second category,
direction «Oncology», JSC «BIOCAD»
Address: 34-A, ul. Svyazi, Strelna,
Saint Petersburg, 198515, Russia
E-mail: fogt@biocad.ru
The article was received 29.03.2016,
accepted for publication 20.06.2016

Резюме

Возможность экстраполяции показаний для биоаналогов – один из вопросов, широко обсуждаемых в современной литературе. В настоящее время Европейское Агентство по Изучению Лекарственных Средств (ЕМА – European Medicines Agency) и Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA – Food and Drug Administration) определили специальные условия, при которых для биоаналога возможна экстраполяция показаний.

В 2015 г. был зарегистрирован первый биоаналог бевацизумаба (производства BIOCAD). В статье приводятся краткие сведения о регистрационном клиническом исследовании препарата, проведенном на пациентах с немелкоклеточным раком легкого. Приводится подробное научное обоснование для экстраполяции данных по эффективности, безопасности и иммуногенности, полученных в исследовании, на другие показания, зарегистрированные для оригинального препарата бевацизумаба.

IS IT POSSIBLE TO USE BEVACIZUMAB BIOSIMILAR IN ALL INDICATIONS REGISTERED FOR ORIGINAL DRUG?

Orlov S.V.¹, Shimanovskii N.L.², Fogt S.N.³

¹ SBEО HPE «First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of Healthcare Ministry of Russian Federation (Saint Petersburg, Russia)
6-8, ul. L'va Tolstogo, Saint Petersburg, 197022, Russia

² SBEО HPE «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of Healthcare Ministry of Russian Federation (Moscow, Russia)
1, ul. Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russia

³ JSC «BIOCAD» (Saint Petersburg, Russia)
34-A, ul. Svyazi, Strelna, Saint Petersburg, 198515, Russia

Abstract

The possibility of extrapolation of indications for biosimilars is one of the issues widely discussed in modern literature. Currently, the European Medicines Agency (EMA) and the Food and Drug Administration (FDA) have identified specific conditions under which for biosimilars extrapolation of indications is possible.

In 2015, a the first bioanalogue bevacizumab, (produced by JSC "BIOCAD"), has been registered. The article provides summary of the pivotal clinical study of Bevacizumab bioanalogue conducted in patients with non-small cell lung cancer. The article includes detailed scientific justification for the extrapolation of data on the efficacy, safety and immunogenicity obtained in the pivotal study to other indications, registered for the original bevacizumab drug.

Широкое внедрение в клиническую практику биологических препаратов на основе моноклональных антител в последнее десятилетие ознаменовало новую веху в истории медицины – появление таргетных молекул с наибольшей избирательностью действия. Возможности, связанные с их использованием, обусловили лавинообразный рост потребности в этих препаратах. Наиболее

важными препятствиями для обеспечения инновационными лекарственными средствами всех нуждающихся пациентов стали трудоемкость разработки и производства препаратов и, соответственно, их стоимость. В определенной мере данную проблему решило появление биоаналогов, разработка которых позволяет сделать препарат существенно доступнее для пациента без снижения эффективности и безопасности последнего. По данным исследований, проведенных в США, внедрение в клиническую практику биоаналогов позволит сэкономить около 44,2 млрд долларов за 10-летний период без потерь в качестве оказываемой пациентам медицинской помощи [1].

Уменьшение трудовых и финансовых затрат на разработку и внедрение в клиническую практику биоаналогов связано с несколькими факторами. Во-первых, с научной точки зрения нет необходимости в проведении всего комплекса доклинических и клинических исследований для демонстрации эффективности и безопасности молекулы, так как при разработке оригинального препарата эти свойства уже были показаны. В случае биоаналога ставится относительно более простая задача – доказать, что он обладает теми же свойствами, что и оригинал [2–4]. Для демонстрации сходной клинической эффективности и безопасности биоаналога можно ограничиться менее крупными исследованиями с чувствительными конечными точками. Во-вторых, при одинаковом механизме действия препарата во всех органах и тканях есть все основания для одобрения использования биоаналога по всем показаниям, которые были зарегистрированы для оригинального препарата [2–4].

Возможность экстраполяции показаний для биоаналогов – один из вопросов, широко обсуждаемых в современной литературе [5–8]. С одной стороны, если биоаналог имеет такие же свойства, как у оригинального препарата, нет оснований полагать, что эффективность будет различаться при разных показаниях. С другой стороны, известно, что молекула моноклонального антитела обладает, как и все биополимеры, сложным многомерным строением. При этом, даже разные серии одного и того же биопрепарата могут обнаруживать определенные отличия в структуре (микрогетерогенность, которая не затрагивает активные участки молекулы, ответственные за специфическое связывание с мишенью), поэтому говорить о строгой идентичности свойств двух биологических препаратов не представляется возможным. В этих условиях можно допустить существование ситуаций, когда отличия в молекулах оригинального препарата и его биоаналога, не имеющие значения при одном заболевании, приобретут таковое при использовании у пациентов с другими заболеваниями. Поэтому, в настоящее время, такие авторитетные регуляторы, как Европейское Агентство по Изучению Лекарственных Средств (EMA – European Medicines Agency) и Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA – Food and Drug Administration) определили специальные условия, при которых для биоаналога возможна экстраполяция показаний [2–4]. В контексте биоподобия экстраполяция данных по эффективности и безопасности для одного показания на другое является правомерной, если имеются

результаты сравнительных исследований безопасности, эффективности и иммуногенности для биоаналога и оригинального препарата при их применении при чувствительном показании, доказывающие их сходство, а также, если механизмы взаимодействия между молекулой препарата и молекулой-мишенью, обуславливавшие клиническую эффективность по изученному показанию, также вовлечены в реализацию фармакологического эффекта для экстраполируемого показания [9].

Регистрация бевацизумаба, первого биоаналога бевацизумаба, производства компании BIOCAD

В ноябре 2015 г. был зарегистрирован отечественный биоаналог бевацизумаба производства BIOCAD [10]. Основанием для регистрации последнего послужило клиническое исследование, проведенное на базе 27 аккредитованных центров РФ, Украины и Беларуси. В него было включено 138 пациентов в возрасте 18–75 лет с впервые выявленным верифицированным диагнозом распространенного неоперабельного или метастатического неплоскоклеточного НМРЛ IIIb/IV стадии. Пациенты были рандомизированы в одну из двух групп исследования в соотношении 1: 1 (по 69 пациентов в каждую группу). Стратификация проводилась в зависимости от общего физического состояния больного (оценка по шкале ECOG 0–1 или 2), наличия метастазов в ЦНС (есть/нет) и стадии заболевания (IIIb/IV). Участникам исследования проводилась комбинированная терапия в день 1 каждого 3-недельного цикла. Она включала внутривенное введение препаратов Бевацизумаб (код: BCD-021, МНН: бевацизумаб, BIOCAD, Россия) или Авастин® (МНН: бевацизумаб, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария), 15 мг/кг (в зависимости от группы, в которую был рандомизирован больной) + паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин в дозе, необходимой для достижения AUC 6 мг/мл × мин. Лечение продолжалось в течение 6 циклов по 3 недели или до прогрессирования/явлений непереносимости. Ни пациент, ни исследователь не были осведомлены, какой именно препарат (Бевацизумаб (BIOCAD) или Авастин®) используется на протяжении всего исследования.

Оценка ответа производилась независимым специалистом, закреплённым в отношении проводимой терапии, по данным компьютерной томографии (КТ) с использованием критериев RECIST 1.1. На протяжении исследования в динамике оценивалась сывороточная концентрация бевацизумаба в различные сроки после введения препарата, осуществлялся забор крови для исследования иммуногенности, а также производился тщательный контроль безопасности по числу различных нежелательных явлений согласно СТCAE, в. 4.03.

В анализ эффективности включены данные 110 пациентов, у которых представлялось возможным оценить ответ на терапию по критериям RECIST 1.1: 54 (78,26%) человека в группе препарата Бевацизумаб и 56 (81,20%) больных в группе препарата Авастин®.

Общая частота ответа (ОЧО) (полные + частичные ответы) в группе препарата составила 42,59% (95% ДИ 30,33–55,83%), а в группе препарата Авастин® – 39,29% (95% ДИ 27,58–52,27%), соответственно. Разница ОЧО

в группе исследуемой терапии и в группе препарата сравнения составила 3,30% (95% ДИ –14,96–21,40%) ($p = 0,874$, критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса). Нижняя граница рассчитанного 95% ДИ (–14,96%) превысила установленную границу не меньшей эффективности ($\delta = -20\%$), что подтверждает гипотезу о не меньшей эффективности препарата Бевацизумаб по сравнению с препаратом Авастин®. Статистически значимых различий не было обнаружено и при сравнении в исследуемых группах прочих параметров эффективности (полный, частичный ответ, стабилизация и прогрессирование).

Сравнение по всем основным фармакокинетическим параметрам (AUC_{0-504} , C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$ и C_{trough}) также показало отсутствие статистически значимых различий между группами.

В ходе исследования препараты Бевацизумаб и Авастин® продемонстрировали благоприятные профили безопасности. Статистически значимых различий между группами не было выявлено ни по одному из зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ). В большинстве случаев, развитие последних было обусловлено наличием сопутствующей патологии, воздействием химиопрепаратов, либо другими не связанными с исследуемой терапией причинами.

Анализ иммуногенности используемых в лечении препаратов моноклональных антител не обнаружил значимых различий между группами. Было выявлено по одному случаю появления связывающих антител к бевацизумабу в каждой группе: частота составила 1,47% в группе препарата Бевацизумаб и 1,52% в группе препарата Авастин® ($p = 1,000$).

Таким образом, полученные данные свидетельствовали о терапевтической эквивалентности препаратов Бевацизумаб и препарата Авастин® и послужили основанием для регистрации препарата в РФ в ноябре 2015 г.

В настоящее время бевацизумаб широко используется в клинической практике для лечения ряда онкологических заболеваний. На территории Российской Федерации для оригинального препарата Авастин® (Ф. Хоффман-Ля Рош, Швеция) зарегистрированы следующие показания [11]:

- метастатический колоректальный рак (КРР),
- местно рецидивирующий или метастатический рак молочной железы (РМЖ),
- распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ),
- распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак (ПКР),
- глиобластома (глиома IV степени злокачественности по классификации Всемирной организации здравоохранения),
- эпителиальный рак яичника (РЯ), маточной трубы (РМТ) и первичный рак брюшины (РРБ),
- персистирующий, рецидивирующий или метастатический рак шейки матки (РШМ).

Несмотря на то, что в рамках клинического исследования эффективность и безопасность препарата Бевацизумаб была продемонстрирована у пациентов с НМРЛ, экстраполяция показаний дает возможность использо-

вать препарат и при других нозологиях. Ниже в статье мы рассмотрим основания для этой процедуры в соответствии с рекомендациями EMA и FDA.

Основания для экстраполяции данных по эффективности

Особенности строения молекулы и механизма действия бевацизумаба

EMA и FDA рекомендуют обосновывать возможность экстраполяции при рассмотрении особенностей мишени, механизма действия препарата при каждом из показаний. В случае, если препарат имеет несколько мишеней, несколько механизмов действия или механизм действия не до конца изучен, требуется предоставление дополнительных данных [2–4].

Бевацизумаб является гиперхимерным (гуманизированным) антителом, представителем иммуноглобулинов класса G1 [11]. Вещества этой группы характеризуются наличием двух антиген-связывающих (Fab) и одного константного (одинакового) (Fc) фрагмента (рис. 1). Fab-участки определяют способность иммуноглобулина связываться с лигандом, при этом каждое антитело характеризуется высокой селективностью к определенному веществу. Такие механизмы действия как антитело-зависимая или комплемент-зависимая цитотоксичность (ADCC, CDC) реализуются при участии Fc-фрагмента. Последний при связывании с FcRn-рецептором также участвует в реутилизации антитела, определяющей длительный период полувыведения иммуноглобулинов класса G1 [12].

Свойства бевацизумаба определяются его строением. Антитело с высокой селективностью связывает эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) и, тем самым, блокирует его. У бевацизумаба имеется лишь одна мишень. Поскольку препарат связывает растворенный в крови VEGF и не взаимодействует со злокачественными клетками непосредственно, механизм действия препарата будет одинаковым при различных характеристиках опухоли, включая вид новообразования, гистологическое строение, локализацию, кровоснабжение, опухолевую нагрузку и т. п. [13, 14]. Локализация источника секреции VEGF

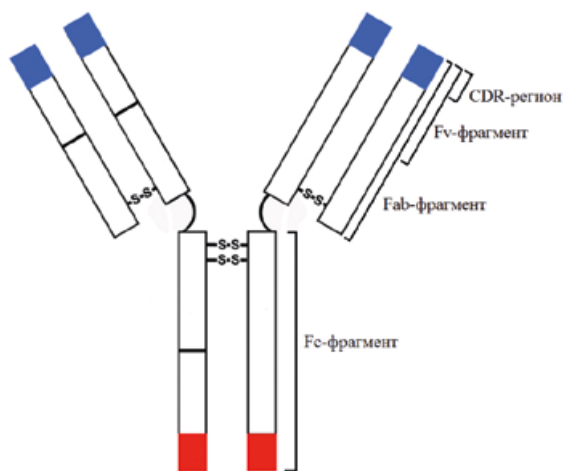


Рисунок 1. Строение иммуноглобулина класса G1
Figure 1. The structure of the immunoglobulin class G1

не имеет принципиального значения. Необходимо отметить, что основной характеристикой связи антитела с антигеном является аффинность. В рамках доклинических исследований при сравнении препаратов Бевацизумаб и Авастин® была продемонстрирована аналогичная аффинность к VEGF в условиях *in vitro*.

Fc-фрагмент не оказывает влияния на эффективность бевацизумаба, так как молекула не вызывает антитело-зависимой или комплемент-зависимой цитотоксичности [15, 16]. В рамках экспериментальных исследований на животных, а также клинического исследования параметры фармакокинетики у препаратов Бевацизумаб (BIOCAD) и Авастин® оказались аналогичными [10]. Это указывает, что у двух препаратов бевацизумаба имеет место сходная способность связываться с FcRn-рецептором. Помимо этого, аналогичная аффинность препаратов бевацизумаба к Fc-рецепторам была продемонстрирована в рамках доклинических исследований в условиях *in vitro*.

Таким образом, бевацизумаб имеет единственную мишень и обладает неизменным, хорошо изученным механизмом действия, одинаковым для всех зарегистрированных показаний.

Особенности проведенного клинического исследования препарата Бевацизумаб (BIOCAD)

Целью проведения сравнительного клинического исследования оригинального препарата и биоаналога является доказательство их аналогичности. Для получения достоверных заключений в клиническом исследовании должны быть использованы наиболее чувствительная к эффекту препарата популяция, а также наиболее чувствительная первичная конечная точка. При соблюдении этих условий помимо доказательства биоаналогичности становится возможной экстраполяция данных по эффективности исследуемого лекарственного средства, полученных при одном показании, на другие зарегистрированные для оригинального препарата показания. Эти требования изложены в руководствах как ЕМА, так и FDA [3, 4].

В клинических исследованиях оригинального препарата бевацизумаба эффективность оценивали по общей и беспрогрессивной выживаемости и общей частоте от-

ветов [14, 17–22]. Эти конечные точки традиционно используются в клинических исследованиях новых препаратов в области онкологии.

В качестве «золотого стандарта» для оценки эффективности нового препарата рассматривается общая выживаемость, так как именно этот показатель характеризует непосредственную пользу лекарственного средства для пациента. В то же время известно, что эта конечная точка характеризуется низкой чувствительностью и зависит от множества различных факторов, не связанных с действием препарата. Так, например, если эффективность исследуемого препарата в первой линии терапии метастатического рака оценивается по общей выживаемости, то последующие линии будут неизбежно влиять на измеряемый показатель. Это означает, что результаты такой оценки эффективности нельзя будет однозначно соотнести с эффектом исследуемого препарата. Помимо этого, показатель общей выживаемости зависит от сопутствующих заболеваний, естественного течения основного заболевания. Искажают результаты общей выживаемости и случаи наступления смерти пациента, не связанные с основным заболеванием. В определенной мере эти же особенности применимы и для показателя выживаемости без признаков прогрессирования [23]. Данные недостатки указанных конечных точек критичны для клинических исследований, проводимых с целью демонстрации биоаналогичности, поэтому оценка общей и беспрогрессивной выживаемости в них в качестве первичных конечных точек не используется [2]. Считается, что показатель общей частоты ответов, напротив, демонстрирует пользу для пациента достаточно грубо, однако при этом характеризуется высокой чувствительностью и отражает непосредственное влияние препарата на опухолевый процесс [24]. Таким образом, в клиническом исследовании препарата Бевацизумаб в качестве первичной конечной точки была выбран максимально чувствительный показатель общей частоты ответов, что согласуется с рекомендациями ЕМА и FDA [2–4].

Поскольку показатель общей частоты ответов оценивался почти во всех крупных исследованиях препарата Авастин®, можно сопоставить результаты применения бевацизумаба у пациентов с различными показаниями.

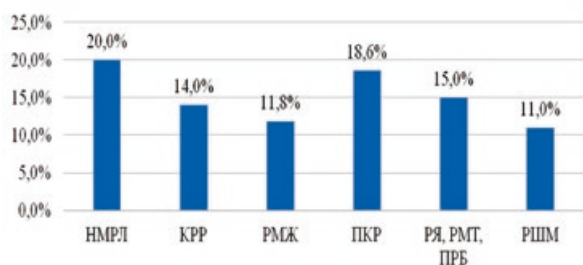


Рисунок 2. Наибольший размер эффекта по общей частоте ответов (различия по сравнению с группой плацебо) в основных исследованиях оригинального препарата бевацизумаба
Примечание: представлены результаты исследований E4599 (НМРЛ) [17], E3200 (КРР) [18], AVF3694g (РМЖ) [19], AVOREN (ПКР) [20], AURELIA (РЯ, РМТ, ПРБ) [21], GOG240 (РШМ) [22]. Крупные исследования эффективности бевацизумаба у пациентов с глиобластомой не были сравнительными, поэтому не приведены на рисунке.

Figure 2. The largest effect on the overall response rate (differences compared to placebo group) in the pivotal clinical studies of original drug bevacizumab.

Note: the results of studies E4599 (NSCLC) [17], E3200 (CRC) [18], AVF3694g (BC) [19], AVOREN (RCC) [20], AURELIA (OC, FTC, PPC) [21], GOG240 (CC) [22]. A major study of the efficacy of bevacizumab in patients with glioblastoma was not comparative, so it is not shown in the figure.

На рисунке 2 показан размер эффекта (различие показателей между группами пациентов, получавшими и не получавшими бевацизумаб) в различных исследованиях препарата Авастин®.

Из представленных данных видно, что наибольший размер эффекта наблюдался среди пациентов с НМРЛ. Это характеризует популяцию больных с этим заболеванием как наиболее чувствительную модель для демонстрации эффекта бевацизумаба. В связи с этим, клиническое исследование препарата Бевацизумаб было проведено на пациентах с НМРЛ. Стоит также отметить, что в этой популяции больных наблюдается корреляция между общей частотой ответов и показателями выживаемости пациентов [25].

Таким образом, в регистрационном клиническом исследовании препарата Бевацизумаб использовались максимально чувствительные конечная точка и популяция, что позволяет экстраполировать полученные данные по эффективности на менее чувствительные к препарату показания.

Основания для экстраполяции данных по безопасности

Согласно рекомендациям EMA и FDA данные по безопасности применения биоаналога могут быть экстраполированы на другие показания, если популяция пациентов в регистрационном клиническом исследовании репрезентативна по отношению к больным с другими заболеваниями, при которых применяется препарат [3, 4]. Дополнительные данные по безопасности биоаналога при необходимости могут быть получены на пострегистрационном этапе исследования препарата [3, 4].

Экстраполяция данных по безопасности применения препарата Бевацизумаб, полученных в клиническом исследовании у пациентов с НМРЛ, на другие показания основывается на тех же принципах, что и экстраполяция данных по эффективности. Механизм действия бевацизумаба одинаков при всех зарегистрированных показаниях, это означает, что побочные явления, связанные с препаратом, будут стереотипными. В популяции пациентов, наиболее чувствительной к действию препарата, следует ожидать наиболее репрезентативные данные по специфическим для бевацизумаба нежелательным явлениям. Вместе с тем, в поддержку возможности экстраполяции данных по безопасности препарата Бевацизумаб на другие показания следует отметить еще несколько фактов.

Режим введения бевацизумаба при различных показаниях сходный, препарат применяется в виде длительной внутривенной инфузии 1 раз в 2 или 3 недели, однако дозы его разнятся и составляют от 5 до 15 мг/кг в зависимости от заболевания [11]. Применительно к экстраполяции данных по безопасности особого внимания заслуживает тот факт, что в клиническом исследовании препарата Бевацизумаб для лечения пациентов с НМРЛ использовалась наиболее высокая рекомендованная доза препарата – 15 мг/кг 1 раз в 3 недели [10]. Данные литературы свидетельствуют о том, что риск развития некоторых нежелательных явлений (артериальная гипертензия, протеинурия) могут зависеть от дозы препарата

[11]. Использование высокой дозы в исследовании поможет лучше характеризовать профиль безопасности препарата. Таким образом, применявшийся в клиническом исследовании препарата Бевацизумаб режим введения бевацизумаба является репрезентативным в отношении режимов ведения при других одобренных показаниях.

Поскольку было проведено большое количество контролируемых исследований оригинального препарата бевацизумаба, профиль безопасности следует считать хорошо изученным. Ни в одном клиническом исследовании не было зарегистрировано значимых проблем с безопасностью, при всех зарегистрированных показаниях препарат хорошо переносился [14, 17–22]. Не получено данных за значимое лекарственное взаимодействие с препаратами и методами терапии, применяемыми в комбинации с бевацизумабом. В целом, качественных различий в составе нежелательных явлений при применении препарата при различных нозологиях не отмечено [14, 17–22]. Однако в то же время обращает на себя внимание тот факт, что с терапией бевацизумабом могут быть ассоциированы опухоль-специфические кровотечения, наибольшее внимание из которых заслуживают легочное кровотечение при НМРЛ и кишечное кровотечение при КРР.

Впервые данные о легочном кровотечении получены в исследовании второй фазы НМРЛ, в ходе которого оно развилось у 6 (9%) пациентов, из них 4 случая оказались фатальными. Пациенты с осложнением преимущественно имели полостные формы НМРЛ с очагами некроза, характеризовавшиеся в большинстве случаев плоскоклеточным гистологическим строением. В крупных исследованиях бевацизумаба, в которые не включались пациенты с плоскоклеточными формами рака, также было зарегистрировано некоторое увеличение риска этого осложнения [26]. В исследовании E4599 кровохаркание 3–4-й степени по СТCAE возникло у 3 (0,7%) пациентов, принимавших бевацизумаб, против 1 (0,2%) человека в группе химиотерапии [17]. В исследовании AVAIL легочное кровотечение $\geq$ 3-й степени по СТCAE развилось у 3 (0,9%) пациентов, получавших наряду с химиотерапией бевацизумаб в дозе 15 мг/кг, у 5 (1,5%) – при дозе 7,5 мг, у 2 (0,6%) – при приеме плацебо [27].

Другим нежелательным явлением, на которое традиционно обращают пристальное внимание при использовании бевацизумаба, является кишечное кровотечение при КРР. Однако в крупных мета-анализах было показано, что если применение бевацизумаба у пациентов с НМРЛ сопровождается небольшим, но значимым повышением риска развития фатальных нежелательных явлений, то использование препарата при КРР вероятность таких событий не увеличивает [28, 29].

Таким образом, можно заключить, что применение бевацизумаба при разных показаниях характеризуется сходным профилем безопасности, однако наиболее репрезентативной популяцией для оценки наиболее опасного нежелательного явления – легочного кровотечения – являются пациенты с НМРЛ. Данные по безопасности, полученные в популяции пациентов с НМРЛ, могут быть экстраполированы на другие одобренные показания.

Основания для экстраполяции данных по иммуногенности

В руководстве FDA указано, что объем представляемых по иммуногенности данных будет зависеть от частоты и последствий образования антител к препарату, должно быть проведено по крайней мере одно исследование, в котором изучалась иммуногенность [4]. Рекомендации ЕМА указывают, что иммуногенность может зависеть от пути введения, режима применения препарата, факторов, связанных с пациентом и заболеванием [3].

В случае бевацизумаба при всех показаниях используется один и тот же путь и режим введения препарата (медленная внутривенная инфузия) [11], все пациенты в той или иной мере характеризуются иммуносупрессией, заболевания, при которых используется бевацизумаб, обладают сходным патогенезом.

Несмотря на то, что молекула бевацизумаба включает в себя примерно 7% мышинового белка, иммуногенность препарата оказывается очень низкой. Так, из 2233 пациентов с КРП после терапии препаратом Авастин® лишь у 14 (0,63%) обнаружили антитела к бевацизумабу, из которых только в 3 (0,13%) случаях эти антитела обладали нейтрализующей в отношении бевацизумаба активностью. Клиническое значение последних не известно [30].

При подобной частоте развития нейтрализующих антител к бевацизумабу небольшие различия в патогенезе заболеваний, при которых используется бевацизумаб,

отличия в применяемой сопутствующей терапии не имеют клинического значения. Таким образом, данные об аналогичной низкой иммуногенности препаратов Бевацизумаб и Авастин® при НМРЛ, могут быть экстраполированы на другие показания [10].

Заключение

Особенности молекулы и механизма действия бевацизумаба, данные, полученные при изучении препарата Бевацизумаб, а также результаты клинических исследований препарата Авастин® позволяют экстраполировать данные, полученные при применении биоаналога бевацизумаба у пациентов с НМРЛ, на другие показания. Основанием для этой процедуры являются международные рекомендации по изучению биоаналогичных лекарственных препаратов.

В настоящее время бевацизумаб во всем мире занимает прочные позиции в стандартах терапии наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний, таких как колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточный рак, а также используется при глиобластоме, раке яичников, раке молочной железы и раке шейки матки. Регистрация российского биоаналога и экстраполяция его показаний позволят обеспечить эффективной терапией множество пациентов в нашей стране, нуждающихся в лечении бевацизумабом.

Список литературы

- Mulcahy Andrew W., Zachary Predmore and Soeren Mattke. The Cost Savings Potential of Biosimilar Drugs in the United States. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2014. <http://www.rand.org/pubs/perspectives/PE127.html> (дата обращения: 11.03.2016).
- EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues [EMA/CHMP/BMWP/403543/2010]. 2012. 16 p. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/11/WC500099361.pdf (дата обращения: 11.03.2016).
- EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues [EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1]. 2014. 13 p. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf (дата обращения: 11.03.2016).
- FDA. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Guidance for Industry. 2015. 22 p. Available at: <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/documents/document/ucm291128.pdf> (дата обращения: 11.03.2016).
- Gomollón F. Biosimilars: are they bioequivalent? Dig Dis. 2014; 32 (Suppl 1): 82–87. doi: 10.1159/000367833. Epub 2014 Dec 17.
- Feagan B. G., Choquette D., Ghosh S., Gladman D. D. Ho V., Meibohm B., et al. The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars. Biologicals. 2014; 42 (4): 177–183. doi: 10.1016/j.biologics.2014.05.005. Epub 2014 Jun 21.
- Subramanyam M. Clinical development of biosimilars: an evolving landscape. Bioanalysis. 2013; 5 (5): 575–586. doi: 10.4155/bio.13.5.
- Socinski M. A. Curigliano G., Jacobs I., Gumbiner B., MacDonald J, Thomas D. Clinical considerations for the development of biosimilars in oncology. MAbs. 2015; 7 (2): 286–293. doi: 10.1080/19420862.2015.1008346.
- Weise M., Bielsky M. C., De Smet K., Ehmann F., Ekman N., Giezen T.J., et al. Biosimilars: what clinicians should know. Blood. 2012; 120 (26): 5111–5117. doi: 10.1182/blood-2012-04-425744. Epub 2012 Oct 23.
- Орлов С.В., Фогт С.Н., Шустова М.С. Успешная регистрация отечественного биоаналога бевацизумаба – новые возможности эффективной терапии больных непилоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого. Исследования и практика в медицине. 2015; 2 (4): 132–136. doi:10.17709/2409-2231-2015-2-4-132-136
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Авастин® (ЛП-000533, 11.08.2015).
- Natsume A., Niwa R., Satoh M. Improving effector functions of antibodies for cancer treatment: Enhancing ADCC and CDC. Drug Des Devel Ther. 2009 Sep 21;3:7–16.
- Mukherji S. K. Bevacizumab (Avastin). Am J Neuroradiol. 2010; 31: 235–236.
- Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Нюшко К.М., Клименко А.А., Анжиганова Ю.В., Варламов С.А., и др. Определение факторов прогноза эффективности терапии бевацизумабом у больных метастатическим почечно-клеточным раком. Онкоурология. 2013; 3: 17–23.
- Kim K. J., Li B., Winer J., Armanini M., Gillett N, Phillips HS, Ferrara N. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. Nature. 1993; 362 (6423): 841–844.
- Ferrara N., Hillan K.J., Gerber H. P., Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nat Rev Drug Discov. 2004; 3 (5): 391–400.
- Sandler A., Gray R., Perry M. C., Brahmer J., Schiller JH, Dowlati A., et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006; 355 (24): 2542–2550.

18. Giantonio B. J., Catalano P. J., Meropol N. J., O'Dwyer P. J., Mitchell EP, Alberts SR., et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (12): 1539–1544.
19. Robert N. J., Diéras V., Glaspy J., Brufsky A. M., Bondarenko I, Lipatov ON., et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (10): 1252–1260.
20. Escudier B., Bellmunt J., Négrier S., Bajetta E. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (13): 2144–2150. doi: 10.1200/JCO.2010.28.0982. Epub 2011 Mar 7.
21. Pujade-Lauraine E., Hilpert F., Weber B. et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2004; 32: 1302–1308.
22. Tewari K. S., Sill M. W., Long H. J., Penson R. T., Huang H., Ramondetta L. M., et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014; 370 (8): 734–743. doi: 10.1056/NEJMoa1309748.
23. McKee A. E., Farrell A. T., Pazdur R., Woodcock J. The role of the U.S. Food and Drug Administration review process: clinical trial endpoints in oncology. *Oncologist.* 2010; 15 (Suppl 1): 13–18. doi: 10.1634/theoncologist.2010-S1–13.
24. George S. L. Response rate as an endpoint in clinical trials. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99: 98–99.
25. Clarke J. M., Wang X., Ready N. E. Surrogate clinical endpoints to predict overall survival in non-small cell lung cancer trials—are we in a new era? *Transl Lung Cancer Res.* 2015; 4 (6): 804–808. doi: 10.3978/j.issn.2218–6751.2015.05.03.
26. Johnson D. H., Fehrenbacher L., Novotny W. F., Herbst R. S., Nemunaitis J. J., Jablons D. M., et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 2184–2191.
27. Reck M., von Pawel J., Zatloukal P., Ramlau R., Gorbounova V., Hirsh V., et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for non-squamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (8): 1227–1234. doi: 10.1200/JCO.2007.14.5466. Epub 2009 Feb 2.
28. Huang H., Zheng Y., Zhu J., Zhang J. Chen H., Chen X. An updated meta-analysis of fatal adverse events caused by bevacizumab therapy in cancer patients. *PLoS ONE.* 2014; 9 (3): e89960. doi: 10.1371/journal.pone.0089960. eCollection 2014.
29. Dai F., Shu L., Bian Y., Wang Z., Yang Z., Chu W., et al. Safety of bevacizumab in treating metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of all randomized clinical trials. *Clin Drug Investig.* 2013; 33 (11): 779–788.
30. Avastin. Full Prescribing information (U.S.). Revised 12/2015. Available at: http://www.gene.com/download/pdf/avastin_prescribing.pdf (дата обращения: 11.03.2016).

References

1. Mulcahy Andrew W., Zachary Predmore and Soeren Mattke. The Cost Savings Potential of Biosimilar Drugs in the United States. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2014. <http://www.rand.org/pubs/perspectives/PE127.html> (Accessed: 11.03.2016).
2. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues [EMA/CHMP/BMWP/403543/2010]. 2012. 16 p. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/11/WC500099361.pdf (Accessed: 11.03.2016)
3. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues [EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1]. 2014. 13 p. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf (Accessed: 11.03.2016)
4. FDA. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Guidance for Industry. 2015. 22 p. Available at: <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/documents/document/ucm291128.pdf> (Accessed: 11.03.2016)
5. Gomollón F. Biosimilars: are they bioequivalent? *Dig Dis.* 2014; 32 (Suppl 1): 82–87. doi: 10.1159/000367833. Epub 2014 Dec 17.
6. Feagan B. G., Choquette D., Ghosh S., Gladman D. D. Ho V., Meibohm B., et al. The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars. *Biologicals.* 2014; 42 (4): 177–183. doi: 10.1016/j.biologicals.2014.05.005. Epub 2014 Jun 21.
7. Subramanyam M. Clinical development of biosimilars: an evolving landscape. *Bioanalysis.* 2013; 5 (5): 575–586. doi: 10.4155/bio.13.5.
8. Socinski M. A. Curigliano G., Jacobs I., Gumbiner B., MacDonald J, Thomas D. Clinical considerations for the development of biosimilars in oncology. *MAbs.* 2015; 7 (2): 286–293. doi: 10.1080/19420862.2015.1008346.
9. Weise M., Bielsky M. C., De Smet K., Ehmann F., Ekman N., Giezen T. J., et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood.* 2012; 120 (26): 5111–5117. doi: 10.1182/blood-2012-04-425744. Epub 2012 Oct 23.
10. 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. *Research'n Practical Medicine Journal.* 2015; 2 (4): 132–136. doi:10.17709/2409–2231–2015–2–4–132–136 (Russian).
11. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Avastin® (ЛП-000533, 11.08.2015). (Russian).
12. Natsume A., Niwa R., Satoh M. Improving effector functions of antibodies for cancer treatment: Enhancing ADCC and CDC. *Drug Des Devel Ther.* 2009 Sep 21;3:7–16.
13. Mukherji S. K. Bevacizumab (Avastin). *Am J Neuroradiol.* 2010; 31: 235–236.
14. Alekseyev B. Ya., Kalpinsky A. S., Nyushko K. M., Klimentenko A. A., Anzhiganova Yu. V., Varlamov S. A., et al. Identification of prognostic factors of the efficiency of bevacizumab therapy in patients with metastatic renal-cell cancer. *Cancer Urology.* 2013; 3: 17–23. (Russian).
15. Kim K. J., Li B., Winer J., Armanini M., Gillett N, Phillips HS, Ferrara N. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature.* 1993; 362 (6423): 841–844.
16. Ferrara N., Hillan K. J., Gerber H. P., Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2004; 3 (5): 391–400.
17. Sandler A., Gray R., Perry M. C., Brahmer J., Schiller JH, Dowlati A., et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355 (24): 2542–2550.
18. Giantonio B. J., Catalano P. J., Meropol N. J., O'Dwyer P. J., Mitchell EP, Alberts SR., et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (12): 1539–1544.

19. Robert N.J., Diéras V., Glaspy J., Brufsky A.M., Bondarenko I., Lipatov O.N., et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (10): 1252–1260.
20. Escudier B., Bellmunt J., Négrier S., Bajetta E. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (13): 2144–2150. doi: 10.1200/JCO.2010.28.0982. Epub 2011 Mar 7.
21. Pujade-Lauraine E., Hilpert F., Weber B. et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2004; 32: 1302–1308.
22. Tewari K.S., Sill M.W., Long H.J., Penson R.T., Huang H., Ramondetta L.M., et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014; 370 (8): 734–743. doi: 10.1056/NEJMoa1309748.
23. McKee A.E., Farrell A.T., Pazdur R., Woodcock J. The role of the U.S. Food and Drug Administration review process: clinical trial endpoints in oncology. *Oncologist.* 2010; 15 (Suppl 1): 13–18. doi: 10.1634/theoncologist.2010-S1–13.
24. George S.L. Response rate as an endpoint in clinical trials. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99: 98–99.
25. Clarke J.M., Wang X., Ready N.E. Surrogate clinical endpoints to predict overall survival in non-small cell lung cancer trials—are we in a new era? *Transl Lung Cancer Res.* 2015; 4 (6): 804–808. doi: 10.3978/j.issn.2218–6751.2015.05.03.
26. Johnson D.H., Fehrenbacher L., Novotny W.F., Herbst R.S., Nemunaitis J.J., Jablons D.M., et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 2184–2191.
27. Reck M., von Pawel J., Zatloukal P., Ramlau R., Gorbounova V., Hirsh V., et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for non-squamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (8): 1227–1234. doi: 10.1200/JCO.2007.14.5466. Epub 2009 Feb 2.
28. Huang H., Zheng Y., Zhu J., Zhang J. Chen H., Chen X. An updated meta-analysis of fatal adverse events caused by bevacizumab therapy in cancer patients. *PLoS ONE.* 2014; 9 (3): e89960. doi: 10.1371/journal.pone.0089960. eCollection 2014.
29. Dai F., Shu L., Bian Y., Wang Z., Yang Z., Chu W., et al. Safety of bevacizumab in treating metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of all randomized clinical trials. *Clin Drug Investig.* 2013; 33 (11): 779–788.
30. Avastin. Full Prescribing information (U.S.). Revised 12/2015. Available at: http://www.gene.com/download/pdf/avastin_prescribing.pdf (Accessed: 11.03.2016)

Информация об авторах:

1. Орлов Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России
2. Шимановский Николай Львович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П. В. Сергеева ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России
3. Фогт Сергей Николаевич – к.м.н., медицинский советник II категории, направление «Онкология», ЗАО «БИОКАД»

Information about authors:

1. Sergey V. Orlov – MD, PhD, prof., leading researcher of oncology department SBEO HPE «Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of Healthcare Ministry of Russian Federation
2. Nikolay L. Shimanovskii – MD, PhD, prof., corresponding member of RAS, head of molecular pharmacology and radiobiology department named after academician P.V. Sergeev SBEO HPE «N. I. Pirogov Russian National Research Medical University» of Healthcare Ministry of Russian Federation
3. Sergey N. Fogt – MD, PhD, medical advisor of second category, direction «Oncology», JSC «BIOCAD»

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Орлов С.В., Шимановский Н.Л., Фогт С.Н. Возможно ли использование биоаналога бевацизумаба при всех показаниях, зарегистрированных для оригинального препарата? *Исследования и практика в медицине.* 2016; 3(2): 45–52. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-6

Orlov S.V., Shimanovskii N.L., Fogt S.N. Is it possible to use bevacizumab biosimilar in all indications registered for original drug? *Issled. prakt. Med.* 2016; 3(2): 45–52. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-6



Ключевые слова:

аминолевулиновая кислота, дерматоз, дерматология, красный плоский лишай, местное применение фотосенсибилизатора, предрак, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор

Keywords:

aminolevulinic acid, dermatosis, dermatology, lichen planus, photosensitizer the topical application of the photosensitizer, precancer, photodynamic therapy

DOI:10.17709/2409-2231-2016-3-2-7



Для корреспонденции:

Молочкова Юлия Владимировна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
Адрес: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2
E-mail: yulia.molochkova@yandex.ru
Статья поступила 10.02.2016, принята к печати 20.06.2016

For correspondence:

Yuliya V. Molochkova – MD, PhD, Senior Research Fellow, Dermatovenereology and Dermatooncology Department, SBEU "M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute" Address: 61/2, ul. Shchepkina, Moscow, 129110, Russia
E-mail: yulia.molochkova@yandex.ru
The article was received 10.02.2016, accepted for publication 20.06.2016

К ПРОБЛЕМЕ ЛЕЧЕНИЯ ГЕНИТАЛЬНОГО КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ

Молочкова Ю.В.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва, Россия)
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Резюме

Красный плоский лишай представляет собой хроническое воспалительное заболевание покрытых плоским неороговевающим эпителием кожных покровов и слизистых оболочек. До настоящего времени этиология этого заболевания окончательно не ясна. Многие исследователи высказываются в пользу аутоиммунной теории возникновения красного плоского лишая. Развитие этой патологии также может быть связано с инфекционными заболеваниями, травмами, нарушениями гормонального фона и наследственной предрасположенностью.

В настоящее время стандартом ограниченного лечения красного плоского лишая является местное применение глюкокортикостероидов; при их недостаточной эффективности используют топические ингибиторы кальциневрина. При распространенном процессе проводят комплексную терапию с применением иммуносупрессантов, цитостатиков, назначают кортикостероиды. Однако эти методы лечения красного плоского лишая не только недостаточно эффективны как в отношении ближайших, так и отдаленных результатов, но и вызывают множество побочных эффектов и осложнений. В связи с этим продолжается поиск более эффективных, патогенетически обоснованных методов лечения красного плоского лишая.

На сегодня при лечении различных заболеваний хорошо зарекомендовала себя фотодинамическая терапия. Учитывая высокую эффективность фотодинамической терапии в лечении базалиомы, актинического кератоза и различных других заболеваний кожи, клиницисты стали всесторонне изучать результативность применения этого метода в лечении красного плоского лишая. В обзоре представлены данные этих исследователей, свидетельствующие о высокой эффективности фотодинамической терапии при лечении различных клинических форм красного плоского лишая.

ON THE PROBLEM OF THE TREATMENT OF GENITAL LICHEN PLANUS

Molochkova Yu.V.

SBEU "M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute" (Moscow, Russia)
61/2, ul. Shchepkina, Moscow, 129110, Russia

Abstract

Lichen planus is a chronic inflammatory disease of the coated flat nonkeratinizing epithelium of the skin and mucous membranes. Still etiology of this disease is not completely clear. At the same time, many researchers have expressed their views in favor of the theory of occurrence of autoimmune planus. The emergence of this disease may also be associated with infectious diseases, trauma, hormonal disorders, and hereditary predisposition.

Currently, standard treatment of lichen planus is topical application of corticosteroids. With the lack of effectiveness of the last clinicians suggest topical calcineurin inhibitors. That less, all treatments planus today are ineffective. Researchers continue to search for more effective treatments for this pathology.

At this point in the treatment of various diseases is well proven photodynamic therapy. Given the high efficacy of photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma, actinic keratosis and various other skin diseases, clinicians began to fully explore the impact of the use of photodynamic therapy in the treatment of lichen planus.

Одной из актуальных проблем дерматологии и стоматологии является проблема лечения красного плоского лишая (КПЛ), который представляет собой распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек, включая слизистые оболочки полости рта, глотки, вульвы, конъюнктивы глаза, ногтей [1–6].

Распространенность этой патологии среди других дерматозов оценивается в 0,5–5,0% [1, 7].

У женщин, страдающих КПЛ вульвы, его проявления сходны по клинике с таковыми при склероатрофическом лихене (краурозе вульвы): они характеризуются зудом, болью, вызывают диспареунию и серьезно снижают качество жизни [8, 9]. У мужчин генитальный КПЛ в классическом проявлении представляет собой розовые, блестящие, с плоской вершиной папулы на головке полового члена и венечной борозды. У мужчин и женщин КПЛ половых органов может приводить к рубцовым изменениям уретры и атрофическим изменениям влагалища, приводящим к нарушению половой функции [10]. В связи с возможностью тяжелого течения заболевания, злокачественной трансформации [11], а также резистентностью к терапии, в решении задачи эффективного лечения КПЛ должны участвовать дерматологи, стоматологи, гинекологи и врачи других специальностей [12].

До настоящего времени этиология КПЛ не ясна. Большинство исследователей связывают патогенез заболевания с аутоиммунным разрушением Т-клетками базальных кератиноцитов, измененных вирусными, лекарственными и другими аллергенами [5, 13]. Однако данные литературы об особенностях иммунопатогенеза типичного, атипичного, подострого и хронического КПЛ недостаточны и во многом противоречивы [13, 14]. Это препятствует повышению качества диагностики и лечения данной патологии [15]. В настоящее время первой линией лечения ограниченного КПЛ являются местные кортикостероиды [16, 17], а при их неэффективности – топические ингибиторы кальциневрина [17]. Лечение распространенной формы КПЛ проводят комплексно с использованием системных кортикостероидов, ароматических ретиноидов, циклоспорина, метотрексата, ПУВА-терапии [6, 18, 19], а также биологических препаратов (ретуксимаб, эфализумаб) [20–22]. Тем не менее, такое лечение зачастую не эффективно в отношении ближайших и/или отдаленных результатов и сопровождается развитием многочисленных, нередко тяжелых, побочных эффектов и осложнений [23, 24]. Проводятся также исследования по изучению эффективности при эрозивном генитальном КПЛ топических иммунодепрессантов [25, 26]. Несмотря на это, на сегодняшний день ни один из методов лечения КПЛ не может удовлетворить ни пациентов, ни врачей.

По данным литературы, весьма эффективным методом лечения КПЛ может стать фотодинамическая терапия (ФДТ). Эта медицинская технология в настоящее время применяется при лечении предопухолевых заболеваний, поверхностно расположенных злокачественных новообразований, множественных опухолях, у пациентов с тяжелыми сопутствующими патологиями, при лечении первичных и метастатических поражений у инкурабельных больных [27–29].

Как известно, клиническое изучение эффективности ФДТ впервые в Европе было начато в России [30]. Большое значение в развитии данной медицинской технологии имели и проведенные в нашей стране экспериментальные исследования [31–40]. Обобщение данных большого клинического материала указывает на высокую эффективность и безопасность применения ФДТ при лечении онкологических и неонкологических заболеваний различных локализаций [41–46]. В тоже время до сих пор не найден оптимальный фотосенсибилизатор (ФС), который бы удовлетворял требованиям к данному виду препаратов, вводимых внутривенно [47–52] и локально [53–60]. Оптимальный подход был найден только при ФДТ базалиомы [61–63] и предракового дерматоза – актинического кератоза [64–69].

Что касается КПЛ, то ФДТ показала себя также достаточно эффективным методом [70] даже в случаях, устойчивых ко всем другим применяющимся способам его лечения [71]. Речь при этом шла и о КПЛ вульвы. В частности, в 1999 г. были опубликованы первые результаты пилотного исследования по изучению эффективности ФДТ при лечении КПЛ вульвы у 12 женщин, которым за 4–5 часов перед проведением ФДТ на эту область наносили 10 мл 20% раствора 5-аминолевулиновой кислоты (АЛА-ФДТ) при следующих параметрах лазерного излучения: плотность мощности лазерного облучения (635 нм) составила 80 Дж/см², плотность энергии – 40–70 мВт/см². Девять женщин получили один сеанс, 2 женщины – два сеанса и 1 пациентка – три сеанса ФДТ. Эффективность лечения оценивалась по степени зуда с использованием визуальной аналоговой шкалы в течение 6–8 недель. Отдаленные результаты были прослежены в течение 3 месяцев после ФДТ. В каждом случае переносимость ФДТ была весьма удовлетворительной, и 8 пациенткам не потребовалось обезболивания. Лишь 3 женщинам во время ФДТ проводилась местная анестезия и одной – общая. Реакция на ФДТ в очаге поражения сводилась к гиперемии. Шелушения, некроза и развития рубцов не было. Характерная для внутривенного введения ФС общая и кожная фототоксичность отсутствовали. При наблюдении в сроки от 6 до 8 недель после ФДТ у 10 из 12 пациенток кожная симптоматика и зуд значительно уменьшились. Авторами был сделан вывод о том, что при использовании АЛА-ФДТ наблюдается статистически значимое облегчение симптомов КПЛ вульвы в среднем на 6,1 месяца с минимальными побочными эффектами [72].

В проведенном в 2010 г. клиническом исследовании эффективности ФДТ в лечении 100 больных гистологически подтвержденным КПЛ вульвы клинический эффект был достигнут в 89,3% случаев, причем у 37,5% больных наступило клиническое выздоровление [73]. Эффективность ФДТ в лечении КПЛ вульвы позже была подтверждена целым рядом других авторов, отмечавших не только частичный клинический эффект, но и клиническое выздоровление после ее проведения [74–79]. В 2016 г. Helgesen и соавт. изучали эффективность, безопасность и экономическую целесообразность использования ФДТ с ФС гексил 5-аминолевулинат-гидрохлоридом для лечения 40 больных с генитальным эрозивным

КПЛ (ГЭКПЛ) с поражением вульвы и влагалища. Первая группа включала женщин, получивших один сеанс АЛА-ФДТ на область вульвы и/или влагалища; 20 женщинам второй группы в течение 6 недель наносили мазь клобетазола пропионат на область вульвы и вводили гидрокортизона ацетат во влагалище. Через 6 недель всем пациенткам при необходимости разрешалось применение местных кортикостероидов. В результате были получены данные о существенно большей эффективности и безопасности при ГЭКПД метода АЛА-ФДТ, по сравнению с клобетазолом и гидрокортизоном [80]. В этом же году были представлены результаты совместной работы исследователей из Шанхайского госпиталя кожных болезней, Института фотомедицины и Медицинской школы Тунцзы Шанхайского университета, в рамках которой эффективность ФДТ изучалась у 20 больных с гистологически подтвержденным КПЛ вульвы. В первой группе применялась ФДТ (крем 10% 5-АЛА с экспозицией 3 ч; при лазерном излучении длиной волны 633 нм, при плотности энергии 100 Дж/см², плотности мощности – 100 мВт/см² (сеансы ФДТ повторяли 3 раза с 2-недельными интервалами). Во второй группе пациенткам на-

кладывали на область вульвы тонкий слой 0,05% мази клобетазола пропионата на каждую ночь в течение 8 недель. В результате у пациенток, получивших АЛА-ФДТ, в 14 (70%) случаях была отмечена полная ремиссия, в 4 (20%) – частичный и в 2 (10%) – минимальный клинический эффект. В группе больных, получавших аппликации клобетазола, только у 7 (35%) была отмечена полная ремиссия, у 6 (30%) – частичный ответ и у 7 (35%) – минимальный клинический эффект. Скорость полного ответа была значительно выше в группе больных, получавших АЛА-ФДТ.

Таким образом, представленные данные клинических исследований по разработке новых методов лечения генитального КПЛ свидетельствуют о появлении новой высокоэффективной медицинской технологии лечения этой патологии с использованием АЛА-ФДТ. Представленный обзор литературы свидетельствует о перспективности изучения эффективности ФДТ и при различных других клинических формах КПЛ, включая КПЛ слизистой оболочки полости рта, вульвовагинально-гингивальный синдром и обусловленных КПЛ предраковых поражениях кожи и слизистых оболочек.

Список литературы

- Boyd A.S., Neldner K.H. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 25 (4): 593–619.
- Dissemond J. Oral lichen planus: an overview. *J Dermatolog Treat.* 2004; 15 (3): 136–140.
- Lodi G., Giuliani M., Majorana A., Sardella A., Bez C., Demarosi F., et al. Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review. *Br J Dermatol.* 2004; 151 (6): 1172–1181.
- Meller S., Gilliet M., Homey B. Chemokines in the pathogenesis of lichenoid tissue reactions. *J Invest Dermatol.* 2009; 129 (2): 315–319. doi: 10.1038/jid.2008.251. Epub 2008 Aug 21.
- Бутов Ю.С., Васенова В.Ю., Молочков В.А. Лихены. Дерматовенерология. Национальное руководство. Под ред. Ю.К. Скрипкина. Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2011: 703–725.
- Молочков В.А., Молочков А.В., Переверзева О.Э. К совершенствованию терапии красного плоского лишая. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2011; 2: 7–10.
- Al-Hashimi I., Schifter M., Lockhart P.B., Wray D., Brennan M., Migliorati C.A., et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 103 (Suppl. S. 25): e 1–12.
- Simpson R.C., Murphy R., Bratton D.J., Sydes M.R., Wilkes S., Nankervis H., et al. Systemic therapy for vulval Erosive Lichen Planus (the 'hELP' trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2016; 4 (17): 2. doi: 10.1186/s13063-015-1133-z.
- Simonetta C., Burns E.K., Guo M.A. Vulvar Dermatoses: A Review and Update. *Mo Med.* 2015; 112 (4): 301–307.
- Zendell K. Genital lichen planus: update on diagnosis and treatment. *Semin Cutan Med Surg.* 2015; 34 (4): 182–186. doi: 10.12788/j.sder.2015.0178.
- Regauer S., Reich O., Eberz B. Vulvar cancers in women with vulvar lichen planus: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71 (4): 698–707. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.057. Epub 2014 Jul 4.
- Lewis F.M., Bogliatto F. Erosive vulval lichen planus – a diagnosis not to be missed: a clinical review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 171 (2): 214–219. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.09.038. Epub 2013 Oct 11.
- Iijima W., Ohtani H., Nakayama T., Sugawara Y., Sato E., Nagura H., et al. Infiltrating CD8+ T cells in oral lichen planus predominantly express CCR5 and CXCR3 and carry respective chemokine ligands RANTES/CCL5 and IP-10/CXCL10 in their cytolytic granules: a potential self-recruiting mechanism. *Am J Pathol.* 2003; 163 (1): 261–268.
- Giannotti B., De Panfilis G., Manara G.C., Allegra F. Macrophage T-lymphocyte interaction in lichen planus. An electron microscopic and immunocytochemical study. *Arch Dermatol Res.* 1983; 275 (1): 35–40.
- Gupta L.K., Garg A., Khare A.K., Mittal A. Lichen planus presenting as erythroderma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012; 78 (3): 409. doi: 10.4103/0378-6323.95497.
- Moyal-Barracco M., Wendling J. Vulvar dermatosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014; 28 (7): 946–958. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.07.005. Epub 2014 Jul 18.
- Schlosser B.J., Mirowski G.W. Lichen sclerosus and lichen planus in women and girls. *Clin Obstet Gynecol.* 2015; 58 (1): 125–142. doi: 10.1097/GRF.000000000000090.
- Ho V.C., Gupta A.K., Ellis C.N., Nickoloff B.J., Voorhees J.J. Treatment of severe lichen planus with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 22 (1): 64–68.
- Mehraban S., Feily A. 308nm excimer laser in dermatology. *J Lasers Med Sci.* 2014; 5 (1): 8–12.
- Cheng A., Mann C. Oral erosive lichen planus treated with efalizumab. *Arch Dermatol.* 2006; 142 (6): 680–682.
- Parmentier L., Bron B.A., Prins C., Samson J., Masouyé I., Boradori L. Mucocutaneous lichen planus with esophageal involvement: successful treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody. *Arch Dermatol.* 2008; 144 (11): 1427–1430.
- Heelan K., McAleer M.A., Roche L., McCreary C., Murphy M. Intractable erosive lichen planus treated successfully with rituximab. *Br J Dermatol.* 2015; 172 (2): 538–540. doi: 10.1111/bjd.13537. Epub 2014 Dec 17.
- Mignogna M.D., Lo Muzio L., Lo Russo L., Fedele S., Ruoppo E., Bucci E. Oral lichen planus: different clinical features in HCV-positive and HCV-negative patients. *Int J Dermatol.* 2000; 39 (2): 134–139.
- Zaraa I., Mahfoudh A., Sellami M.K., Chelly I., El Euch D., Zitoun

- na M., et al. Lichen planus pemphigoides: four new cases and a review of the literature. *Int J Dermatol*. 2013; 52 (4): 406–412. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05693.x. Epub 2013 Jan 20.
25. Wu Y., Qiao J., Fang H. Syndrome in question. *An Bras Dermatol*. 2014; 89 (5): 843–844.
 26. Deen K., McMeniman E. Mycophenolate mofetil in erosive genital lichen planus: a case and review of the literature. *J Dermatol*. 2015; 42 (3): 311–314. doi: 10.1111/1346-8138.12763. Epub 2015 Jan 13.
 27. Цыб А. Ф., Каплан М. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В. Фотодинамическая терапия. М.: МИА, 2009. 195 с.
 28. Филоненко Е. В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2014; 1: 3–7.
 29. Кузнецов В. В. Использование фотодинамической терапии в отечественной онкологии (обзор литературы). Исследования и практика в медицине. 2015; 2 (4): 98–105.
 30. Странадко Е. Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2015; 1: 3–10.
 31. 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.
 32. Каплан М. А., Никитина Р. Г., Малыгина А. И., Романко Ю. С., Бозаджиев Л. Л., Дрожжина В. В., и др. Возможности применения бенгал роз для фотодинамической терапии опухолей. Вопросы онкологии. 1999; 45 (5): 557–559.
 33. Каплан М. А., Пономарев Г. В., Баум Р. Ф., Романко Ю. С., Мардынская В. П., Малыгина А. И. Изучение специфической фотодинамической активности фотодитазина при фотодинамической терапии саркомы М-1 у крыс. Российский биотерапевтический журнал. 2003; 2 (4): 23–30.
 34. 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.
 35. 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.
 36. Романко Ю. С., Цыб А. Ф., Каплан М. А., Попучиев В. В. Влияние фотодинамической терапии с Фотодитазин на морфофункциональные характеристики саркомы М-1. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004; 138 (12): 658–664.
 37. 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 фотодитазин у экспериментальных животных с саркомой М-1. Российский биотерапевтический журнал. 2004; 3 (2): 51.
 38. 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 фотодитазин. Лазерная медицина. 2005; 9 (2): 46–54.
 39. 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.
 40. 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.
 41. Каплан М. А., Романко Ю. С. Лазерная фотодинамическая терапия (обзор, состояние проблемы и перспективы). Физioterapia, бальнеология и реабилитация. 2004; 1: 43–48.
 42. Романко Ю. С., Каплан М. А., Попучиев В. В., Молочков В. А., Сухова Т. Е., Третьякова Б. И., Таранец Т. А. Базально-клеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фотодинамической терапии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2004; 6: 6–10.
 43. 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., Челюканова М. В., Козлова Е. С. К проблеме лечения базалиом кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005; 6: 4–9.
 44. Цыб А. Ф., Каплан М. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В. Клинические аспекты фотодинамической терапии. Калуга: Издательство научной литературы Н. Ф. Бочкаревой, 2009. 204 с.
 45. Романко Ю. С., Корнев С. В., Попучиев В. В., Вайсбейн И. З., Сухова Т. Е. Основы фотодинамической терапии. Калининград: Страж Балтики, 2010. 136 с.
 46. Кузнецов В. В. Применение лазерных технологий в отечественной дерматоонкологии (обзор литературы). Радиация и риск. 2015; 24 (1): 132–144.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. 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. 41 с.
 51. 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.
 52. Галкин В. Н., Каплан М. А., Романко Ю. С. Эффективность фотодинамической терапии базальноклеточной карциномы с использованием фотосенсибилизаторов различных классов. *Biomedical Photonics*. 2015; S1: 72.
 53. Таранец Т. А., Сухова Т. Е., Романко Ю. С. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с локальным и внутривенным использованием фотосенсибилизатора хлорин нового ряда «Фотолон». Альманах клинической медицины. 2007; 15: 283–288.
 54. 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.
 55. 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.
 56. 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.
 57. Молочков В. А., Сухова Т. Е., Третьякова Б. И., Аكوпова К. В., Королева Л. П., Прокофьев А. А., Румянцев С. А., Али-

- ва П. М., Романко Ю. С., Молочков В. А. Сравнительные результаты эффективности лазероиндуцированной термотерапии и фотодинамической терапии поверхностной и микронодулярной базалиом. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012; 4: 30–36.
58. Филоненко Е. В. Флюоресцентная диагностика с аласенсом у больных раком кожи. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2015; 1: 14–17.
 59. Молочков В. А., Сухова Т. Е., Таранец Т. А., Кунцевич Ж. С., Романко Ю. С., Каплан М. А., Молочков А. В. Результаты лечения базальноклеточной карциномы с использованием фотодинамической терапии и внутритканевого введения фотосенсибилизатора фотолон. Biomedical Photonics. 2015; S1: 65–66.
 60. Молочков А. В., Сухова Т. Е., Кунцевич Ж. С., Молочков В. А., Матвеева О. В., Каплан М. А., Романко Ю. С. Результаты фотодинамической терапии базальноклеточной карциномы с внутриочаговым использованием радахлорина. Biomedical Photonics. 2015; S1: 66.
 61. Каплан М. А., Романко Ю. С. Фотодинамическая терапия как новый радикальный метод лечения у больных с рецидивными опухолями «неудобной» локализации. Вопросы онкологии. 2000; 46 (2): 238.
 62. Кацалал С. Н., Романко Ю. С. Выбор варианта фотодинамической терапии рецидивной базалиомы. Вестник эстетической медицины. 2012; 11 (1): 44–48.
 63. Кацалал С. Н., Панова О. С., Романко Ю. С. Лечение рецидивной базальноклеточной карциномы с помощью фотодинамической терапии. Biomedical Photonics. 2015; S1: 60–61.
 64. Сухова Т. Е., Молочков В. А., Романко Ю. С., Чанглия К. А., Третьякова Е. И. Фотодинамическая терапия актинического кератоза с аппликационным применением «Фотодитазина». Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010; 5: 4–8.
 65. 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.
 66. Кац О. О., Трифонов Ф. В., Кузнецов В. В. Место фототерапии и фотодинамической терапии в лечении экстрагенитального склероатрофического лишая. Исследования и практика в медицине. 2015; 2 (3): 51–58.
 67. Сухова Т. Е., Молочков А. В., Молочков В. А., Чанглия К. А., Каплан М. А., Романко Ю. С. Локальное применение фотодитазина при фотодинамической терапии актинического кератоза. Biomedical Photonics. 2015; S1: 61–62.
 68. Молочкова Ю. В., Кунцевич Ж. С., Сухова Т. Е., Дибирова С. Д., Галкин В. Н., Иванов С. А., Романко Ю. С. Фотодинамическая терапия типичной и атипичной кератоакантомы. Альманах клинической медицины. 2016; 44 (1): 64–70.
 69. Галкин В. Н., Романко Ю. С., Каплан М. А., Молочков А. В., Молочков В. А., Кунцевич Ж. С., Сухова Т. Е., Дибирова С. Д. Применение фотодинамической терапии при лечении кератоакантомы (обзор литературы). Biomedical Photonics. 2016; 2: 23–30.
 70. Wennberg A. M. Vulvovaginal photodynamic therapy for genital erosive lichen planus. Br J Dermatol. 2015; 173 (5): 1119–1120. doi: 10.1111/bjd.14181.
 71. Fistarol S. K., Itin P. H. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update. Am J Clin Dermatol. 2013; 14 (1): 27–47. doi: 10.1007/s40257-012-0006-4.
 72. Hillemanns P., Untch M., Pröve F., Baumgartner R., Hillemanns M., Korell M. Photodynamic therapy of vulvar lichen sclerosus with 5-aminolevulinic acid. Obstet Gynecol. 1999; 93 (1): 71–74.
 73. Olejek A., Stepiewska K., Gabriel A., Kozak-Darmas I., Jarek A., Kellas-Slecza S., et al. Efficacy of photodynamic therapy in vulvar lichen sclerosus treatment based on immunohistochemical analysis of CD34, CD44, myelin basic protein, and Ki67 antibodies. Int J Gynecol Cancer. 2010; 20 (5): 879–887.
 74. Biniszkievicz T., Olejek A., Kozak-Darmas I., Sieroń A. Therapeutic effects of 5-ALA induced photodynamic therapy in vulvar lichen sclerosus. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2005; 2 (2): 157–160.
 75. Romero A., Hernández-Núñez A., Córdoba-Guijarro S., Arias-Palomo D., Borbujo-Martínez J. Treatment of recalcitrant erosive vulvar lichen sclerosus with photodynamic therapy. J Am Acad Dermatol. 2007; 57 (2): 46–47.
 76. Sotiriou E., Apalla Z., Patsatsi A., Panagiotidou D. Recalcitrant vulvar lichen sclerosus treated with aminolevulinic acid-photodynamic therapy: a report of five cases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008; 22 (11): 1398–1399.
 77. Sotiriou E., Panagiotidou D., Ioannidis D. An open trial of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for vulvar lichen sclerosus. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008; 141 (2): 187–188.
 78. Olejek A., Kozak-Darmas I., Kellas-Slecza S., Stepiewska K., Biniszkievicz T., Birkner B., et al. Effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of lichen sclerosus: cell changes in immunohistochemistry. Neuro Endocrinol Lett. 2009; 30 (4): 547–551.
 79. Zawislak A. A., McCluggage W. G., Donnelly R. F., Maxwell P., Price J. H., Dobbs S. P., et al. Response of vulvar lichen sclerosus and squamous hyperplasia to photodynamic treatment using sustained topical delivery of aminolevulinic acid from a novel bioadhesive patch system. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2009; 25 (2): 111–113. doi: 10.1111/j.1600-0781.2009.00410.x.
 80. Helgesen A. L., Warloe T., Pripp A. H., Kirschner R., Peng Q., Tanbo T., et al. Vulvovaginal photodynamic therapy vs. topical corticosteroids in genital erosive lichen planus: a randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2015; 173 (5): 1156–1162. doi: 10.1111/bjd.14033. Epub 2015 Oct 16.

References

1. Boyd A. S., Neldner K. H. Lichen planus. J Am Acad Dermatol. 1991; 25 (4): 593–619.
2. Dissemmond J. Oral lichen planus: an overview. J Dermatolog Treat. 2004; 15 (3): 136–140.
3. Lodi G., Giuliani M., Majorana A., Sardella A., Bez C., Demarosi F., et al. Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review. Br J Dermatol. 2004; 151 (6): 1172–1181.
4. Meller S., Gilliet M., Homey B. Chemokines in the pathogenesis of lichenoid tissue reactions. J Invest Dermatol. 2009; 129 (2): 315–319. doi: 10.1038/jid.2008.251. Epub 2008 Aug 21.
5. Butov Yu. S., Vasenova V. Yu., Molochkov V. A. Likheny. Dermatovenerologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Ed by Yu. K. Skripkin. Yu. S. Butov, O. L. Ivanov. Moscow: «GEOTAR-Media» Publ., 2011: 703–725. (Russian).
6. Molochkov V. A., Molochkov A. V., Pereverseva O. E. To a problem of improvement of lichen planus therapy. Russian Journal of skin and venereal diseases (Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venereicheskikh boleznei). 2011; 2: 7–10. (Russian).
7. Al-Hashimi I., Schifter M., Lockhart P. B., Wray D., Brennan M., Migliorati C. A., et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007; 103 (Suppl. S. 25): e 1–12.
8. Simpson R. C., Murphy R., Bratton D. J., Sydes M. R., Wilkes S., Nankervis H., et al. Systemic therapy for vulvar Erosive Lichen Planus (the 'hELP' trial): study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2016; 4 (17): 2. doi: 10.1186/s13063-015-1133-z.
9. Simonetta C., Burns E. K., Guo M. A. Vulvar Dermatoses: A Review and Update. Mo Med. 2015; 112 (4): 301–307.

10. Zendell K. Genital lichen planus: update on diagnosis and treatment. *Semin Cutan Med Surg.* 2015; 34 (4): 182–186. doi: 10.12788/j.sder.2015.0178.
11. Regauer S., Reich O., Eberz B. Vulvar cancers in women with vulvar lichen planus: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71 (4): 698–707. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.057. Epub 2014 Jul 4.
12. Lewis F.M., Bogliatto F. Erosive vulval lichen planus – a diagnosis not to be missed: a clinical review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 171 (2): 214–219. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.09.038. Epub 2013 Oct 11.
13. Iijima W., Ohtani H., Nakayama T., Sugawara Y., Sato E., Nagura H., et al. Infiltrating CD8+ T cells in oral lichen planus predominantly express CCR5 and CXCR3 and carry respective chemokine ligands RANTES/CCL5 and IP-10/CXCL10 in their cytolytic granules: a potential self-recruiting mechanism. *Am J Pathol.* 2003; 163 (1): 261–268.
14. Giannotti B., De Panfilis G., Manara G.C., Allegra F. Macrophage – T-lymphocyte interaction in lichen planus. An electron microscopic and immunocytochemical study. *Arch Dermatol Res.* 1983; 275 (1): 35–40.
15. Gupta L.K., Garg A., Khare A.K., Mittal A. Lichen planus presenting as erythroderma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012; 78 (3): 409. doi: 10.4103/0378–6323.95497.
16. Moyal-Barraco M., Wendling J. Vulvar dermatosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014; 28 (7): 946–958. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.07.005. Epub 2014 Jul 18.
17. Schlosser B.J., Mirowski G.W. Lichen sclerosus and lichen planus in women and girls. *Clin Obstet Gynecol.* 2015; 58 (1): 125–142. doi: 10.1097/GRF.0000000000000090.
18. Ho V.C., Gupta A.K., Ellis C.N., Nickoloff B.J., Voorhees J.J. Treatment of severe lichen planus with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 22 (1): 64–68.
19. Mehraban S., Feily A. 308nm excimer laser in dermatology. *J Lasers Med Sci.* 2014; 5 (1): 8–12.
20. Cheng A., Mann C. Oral erosive lichen planus treated with efalizumab. *Arch Dermatol.* 2006; 142 (6): 680–682.
21. Parmentier L., Bron B.A., Prins C., Samson J., Masouyé I., Borradori L. Mucocutaneous lichen planus with esophageal involvement: successful treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody. *Arch Dermatol.* 2008; 144 (11): 1427–1430.
22. Heelan K., McAleer M.A., Roche L., McCreary C., Murphy M. Intractable erosive lichen planus treated successfully with rituximab. *Br J Dermatol.* 2015; 172 (2): 538–540. doi: 10.1111/bjd.13537. Epub 2014 Dec 17.
23. Mignogna M.D., Lo Muzio L., Lo Russo L., Fedele S., Ruoppo E., Bucci E. Oral lichen planus: different clinical features in HCV-positive and HCV-negative patients. *Int J Dermatol.* 2000; 39 (2): 134–139.
24. Zaraq I., Mahfoudh A., Sellami M.K., Chelly I., El Euch D., Zitouna M., et al. Lichen planus pemphigoides: four new cases and a review of the literature. *Int J Dermatol.* 2013; 52 (4): 406–412. doi: 10.1111/j.1365–4632.2012.05693.x. Epub 2013 Jan 20.
25. Wu Y., Qiao J., Fang H. Syndrome in question. *An Bras Dermatol.* 2014; 89 (5): 843–844.
26. Deen K., McMeniman E. Mycophenolate mofetil in erosive genital lichen planus: a case and review of the literature. *J Dermatol.* 2015; 42 (3): 311–314. doi: 10.1111/1346–8138.12763. Epub 2015 Jan 13.
27. Tsyb A.F., Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V. Fotodinamicheskaya terapiya. Moscow, 2009. (Russian).
28. Filonenko E.V. Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy: justification of applications and opportunities in oncology. Photodynamic therapy and photodyagnosis. 2014; 3 (1): 3–7. (In Russ.)
29. Kuznetsov V.V. The use of photodynamic therapy in the domestic oncology. (Review of the literature). *Research'n Practical Medicine Journal.* 2015; 2 (4): 98–105. doi:10.17709/2409–2231–2015–2–4–98–105. (Russian).
30. Stranadko E.F. Main stages of development of photodynamic therapy in Russia. Photodynamic therapy and photodyagnosis. 2015; 4 (1): 3–10. (Russian).
31. 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 meditsina.* 1998; 2 (2–3): 38–42. (Russian).
32. 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).
33. 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 krysa. *Russian Journal of Biotherapy.* 2003; 2 (4): 23–30. (Russian).
34. Yaroslavl'tseva-Isaeva E.V., Kaplan M.A., Romanko Ju.S., Sokol N.I. Method of photodynamic therapy of experimental tumor (sarcoma-MI) with local administration of photosensitizer. *Russian Journal of Biotherapy.* 2003; 2 (4): 19–22. (Russian).
35. 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 fotoditazina. *Russian Journal of Biotherapy.* 2004; 3 (2): 52. (Russian).
36. 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 (12): 658–664. (Russian).
37. 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. *Russian Journal of Biotherapy.* 2004; 3 (2): 51. (Russian).
38. 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 meditsina.* 2005; 9 (2): 46–54. (Russian).
39. 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).
40. 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 meditsina.* 2005; 9 (4): 41–47. (Russian).
41. Kaplan M.A., Romanko Yu.S. Laser photodynamic therapy. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation (Fizioterapiya, Bal'neologiya i Reabilitatsiya).* 2004; 1: 43–48. (Russian).
42. 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. *Russian Journal of skin and venereal diseases (Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei).* 2004; 6: 6–10. (Russian).
43. 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. *Russian Journal of skin and venereal diseases (Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei).* 2005; 6: 4–9. (Russian).
44. 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).
45. Romanko Yu.S., Korenev S.V., Popuchiev V.V., Vaisbein I.Z., Sukhova T.E. Osnovy fotodinamicheskoi terapii. Kaliningrad: "Strazh Baltiki" Publ., 2010. (Russian).

46. Kuznetsov V.V. The use of laser technology in the Russian dermatooncology. Review of the literature. *Radiation and Risk*. 2015; 24 (1):132–144. (Russian).
47. 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. *Russian Journal of skin and venereal diseases (Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei)*. 2000; 4: 4–12. (Russian).
48. Kaplan M. A., Kapinus V. N., Romanko Yu. S., Yaroslavl'tseva-Isaeva E. V. Fotoditazin – effektivnyi fotosensibilizator dlya fotodinamicheskoi terapii. *Russian Journal of Biotherapy*. 2004; 3 (2): 50. (Russian).
49. Kapinus V. K., Romanko Yu. S., Kaplan M. A., Ponomarev G. V., Sokol N. I. Effektivnost' flyuorescentnoi diagnostiki i fotodinamicheskoi terapii s fotosensibilizatorom fotoditazin u bol'nykh rakom kozhi. *Russian Journal of Biotherapy*. 2005; 4 (3): 69–75. (Russian).
50. Romanko Yu. S. Fotodinamicheskaya terapiya bazal'nokletchnogo raka kozhi (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie): Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk: 14.00.19/Med. rad. nauch. tsentr. Obninsk. 2005. (Russian).
51. Kaplan M. A., Kapinus V. N., Popuchiev V. V., Romanko Yu. S., Yaroslavl'tseva-Isaeva E. V., Spichenkova I. S., Shubina A. M., Borzul O. V., Goranskaya E. V. Photodynamic therapy: results and prospects. *Radiation and Risk*. 2013; 22 (3): 115–123. (Russian).
52. Galkin V. N., Kaplan M. A., Romanko Yu. S. Effektivnost' fotodinamicheskoi terapii bazal'nokletchnoi kartsinomy s ispol'zovaniem fotosensibilizatorov razlichnykh klassov. *Biomedical Photonics*. 2015; S1: 72. (Russian).
53. Taranets T. A., Sukhova T. E., Romanko Yu. S. Fotodinamicheskaya terapiya bazal'no-kletchnogo raka kozhi s lokal'nym i vnutrivennym ispol'zovaniem fotosensibilizatora khlorinovogo ryada «Fotolon». *Almanac of Clinical Medicine*. 2007; 15: 283–288. (Russian).
54. Sukhova T. E., Molochkov V. A., Romanko Yu. S., Matveeva O. V., Reshetnikov A. V. Lechenie bazal'nokletchnogo raka kozhi na sovremennom etape. *Almanac of Clinical Medicine*. 2008; 18: 14–21. (Russian).
55. Sukhova T. Ye., Romanko Yu. S., Matveyeva O. V. Photodynamic therapy for basal-cell carcinoma with the local application of radachlorine. *Russian Journal of skin and venereal diseases (Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei)*. 2008; 4: 41–44. (Russian).
56. Sukhova T. Ye., Romanenko Yu. S., Yaroslavl'tseva-Isaeva E. V., Korenev S. V., Prokofyev A. A. Intratissue administration of a photosensitizer during photodynamic therapy for basal-cell carcinoma (Communication 1). *Russian Journal of skin and venereal diseases (Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei)*. 2010; 2: 4–10. (Russian).
57. Molochkov A. V., Sukhova T. E., Tretyakova E. I., Akopova K. V., Koroleva L. P., Prokofyev A. A., Rumyantsev 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. *Russian Journal of skin and venereal diseases (Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei)*. 2012; 4: 30–36. (Russian).
58. Filonenko E. V. Fluorescence diagnosis with alasens in patients with skin cancer. *Photodynamic therapy and photodiagnosis*. 2015; 4 (1): 14–17. (Russian).
59. Molochkov V. A., Sukhova T. E., Taranets T. A., Kuntsevich Zh. S., Romanko Yu. S., Kaplan M. A., Molochkov A. V. Rezul'taty lecheniya bazal'nokletchnoi kartsinomy s ispol'zovaniem fotodinamicheskoi terapii i vnutritkanevogo vvedeniya fotosensibilizatora fotolon. *Biomedical Photonics*. 2015; S1: 65–66. (Russian).
60. Molochkov A. V., Sukhova T. E., Kuntsevich Zh. S., Molochkov V. A., Matveeva O. V., Kaplan M. A., Romanko Yu. S. Rezul'taty fotodinamicheskoi terapii bazal'nokletchnoi kartsinomy s vnutriochagovym ispol'zovaniem radakhlorina. *Biomedical Photonics*. 2015; S1: 66. (Russian).
61. Kaplan M. A., Romanko Ju. S. Fotodinamicheskaja terapija kak novyj radikal'nyj metod lechenija u bol'nyh s recidivnymi opuholjami «neudobnoj» lokalizacii. *Voprosy onkologii*. 2000; 46 (2): 238. (Russian).
62. Katsalap S. N., Romanko Yu. S. The choice of photodynamic therapy against recurrent basal cell carcinoma. *Vestnik esticheskoi meditsiny*. 2012; 11 (1): 44–48. (Russian).
63. Katsalap S. N., Panova O. S., Romanko Yu. S. Lechenie retsidivnoi bazal'nokletchnoi kartsinomy s pomoshch'yu fotodinamicheskoi terapii. *Biomedical Photonics*. 2015; S1: 60–61. (Russian).
64. Sukhova T. Ye., Molochkov V. A., Romanenko Yu. S., Changlyan K. A., Tretyakova Ye. I. Photodynamic therapy with application of Photoditazine for actinic keratosis. *Russian Journal of skin and venereal diseases (Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei)*. 2010; 5: 4–8. (Russian).
65. Molochkov V. A., Molochkov A. V., Sukhova T. E., Khlebnikova A. N., Kuntsevich Zh. S., Romanko Yu. S., Dibirova S. D., Bochkareva E. V. Local photodynamic therapy for keratoacanthoma. *Russian Journal of skin and venereal diseases (Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei)*. 2012; 4: 21–24. (Russian).
66. Katz O. O., Trifonov F. A., Kuznetsov V. V. Phototherapy and photodynamic therapy in the treatment of extragenital lichen sclerosis. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2015; 2 (3): 51–58. doi:10.17709/2409–2231–2015–2–3–51–58. (Russian).
67. Sukhova T. E., Molochkov A. V., Molochkov V. A., Changlyan K. A., Kaplan M. A., Romanko Yu. S. Lokal'noe primenenie fotoditazina pri fotodinamicheskoi terapii aktinicheskogo keratoza. *Biomedical Photonics*. 2015; S1: 61–62. (Russian).
68. Molochkova Y. V., Kuntsevich Z. S., Sukhova T. E., Dibirova S. D., Galkin V. N., Ivanov S. A., Romanko Y. S. Photodynamic therapy of typical and atypical keratoacanthoma. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016; 44 (1): 64–70. (Russian).
69. Galkin V. N., Romanko Yu. S., Kaplan M. A., Molochkov A. V., Molochkov V. A., Kuntsevich Zh. S., Sukhova T. E., Dibirova S. D. Primenenie fotodinamicheskoi terapii pri lechenii keratoakantomy (obzor literatury). *Biomedical Photonics*. 2016; 2: 23–30. (Russian).
70. Wennberg A. M. Vulvovaginal photodynamic therapy for genital erosive lichen planus. *Br J Dermatol*. 2015; 173 (5): 1119–1120. doi: 10.1111/bjd.14181.
71. Fistarol S. K., Itin P. H. Diagnosis and treatment of lichen sclerosis: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2013; 14 (1): 27–47. doi: 10.1007/s40257–012–0006–4.
72. Hillemanns P., Untch M., Pröve F., Baumgartner R., Hillemanns M., Korell M. Photodynamic therapy of vulvar lichen sclerosis with 5-aminolevulinic acid. *Obstet Gynecol*. 1999; 93 (1): 71–74.
73. Olejek A., Steplewska K., Gabriel A., Kozak-Darmas I., Jarek A., Kellas-Slecza S., et al. Efficacy of photodynamic therapy in vulvar lichen sclerosis treatment based on immunohistochemical analysis of CD34, CD44, myelin basic protein, and Ki67 antibodies. *Int J Gynecol Cancer*. 2010; 20 (5): 879–887.
74. Biniszkievicz T., Olejek A., Kozak-Darmas I., Sieroń A. Therapeutic effects of 5-ALA induced photodynamic therapy in vulvar lichen sclerosis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2005; 2 (2): 157–160.
75. Romero A., Hernández-Núñez A., Córdoba-Guijarro S., Arias-Palomo D., Borbujo-Martínez J. Treatment of recalcitrant erosive vulvar lichen sclerosis with photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57 (2): 46–47.
76. Sotiriou E., Apalla Z., Patsatsi A., Panagiotidou D. Recalcitrant vulvar lichen sclerosis treated with aminolevulinic acid-photodynamic therapy: a report of five cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22 (11): 1398–1399.
77. Sotiriou E., Panagiotidou D., Ioannidis D. An open trial of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for vulvar lichen sclerosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008; 141 (2): 187–188.
78. Olejek A., Kozak-Darmas I., Kellas-Slecza S., Steplewska K., Biniszkievicz T., Birkner B., et al. Effectiveness of photodynamic

therapy in the treatment of lichen sclerosus: cell changes in immunohistochemistry. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009; 30 (4): 547–551.

79. Zawislak A. A., McCluggage W. G., Donnelly R. F., Maxwell P., Price J. H., Dobbs S. P., et al. Response of vulval lichen sclerosus and squamous hyperplasia to photodynamic treatment using sustained topical delivery of aminolevulinic acid from a novel bioad-

hesive patch system. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009; 25 (2): 111–113. doi: 10.1111/j.1600-0781.2009.00410.x.

80. Helgesen A. L., Warloe T., Pripp A. H., Kirschner R., Peng Q., Tanbo T., et al. Vulvovaginal photodynamic therapy vs. topical corticosteroids in genital erosive lichen planus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2015; 173 (5): 1156–1162. doi: 10.1111/bjd.14033. Epub 2015 Oct 16.

Информация об авторе:

1. Молочкова Юлия Владимировна — к.м.н., старший научный сотрудник отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Information about author:

1. Yuliya V. Molochkova — MD, PhD, Senior Research Fellow, Dermatovenereology and Dermatooncology Department, SBEO "M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute"

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Молочкова Ю.В. К проблеме лечения генитального красного плоского лишая. *Исследования и практика в медицине.* 2016; 3(2): 53-60. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-7

Molochkova Yu.V. On the problem of the treatment of genital lichen planus. *Issled. prakt. Med.* 2016; 3(2): 53-60. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-7



Ключевые слова:

госпитальная фармация,
индивидуальная доза,
распределение лекарственных
препаратов, фармацевтический
персонал

Keywords:

hospital pharmacy,
individual doses,
distribution of drugs,
pharmaceutical staff

DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-8



Для корреспонденции:

Мирошниченко Юрий Владимирович –
д. фарм. н., профессор, заместитель начальника
ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия
имени С. М. Кирова» Министерства обороны
Российской Федерации
Адрес: 194044, Россия,
Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6
E-mail: vmeda-na@mail.ru
Статья поступила 02.03.2016,
принята к печати 20.06.2016

For correspondence:

Yuriy V. Miroshnichenko –
PharmD, professor, vice director of
Military Medical Academy named after S. M. Kirov
Address: 6, ul. Akademika Lebedeva,
Saint Petersburg, 194044, Russia
E-mail: vmeda-na@mail.ru
The article was received 02.03.2016,
accepted for publication 20.06.2016

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ГОСПИТАЛЬНОЙ ФАРМАЦИИ ЗА РУБЕЖОМ

Мирошниченко Ю.В., Умаров С.З.

ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны
Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.

Резюме

Рассмотрен ряд аспектов развития госпитальной фармации за рубежом. Выявлено, что сосредоточение усилий профессиональных фармацевтических ассоциаций в информационной и образовательной областях создает основу для создания стратегии развития госпитальной фармации. Проведен анализ динамики численности фармацевтического персонала госпитальных аптек, а также представлена развернутая характеристика видов деятельности отдельных категорий специалистов госпитальных аптек.

SOME ASPECTS OF DEVELOPMENT OF HOSPITAL PHARMACY ABROAD

Miroshnichenko Y.V., Umarov S.Z.

Federal state budgetary military educational institution of higher education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of defence of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia)
6, ul. Akademika Lebedeva, Saint Petersburg, 194044, Russia

Abstract

We considered a number of aspects of the development of hospital pharmacy abroad. It is revealed that the focus of professional pharmaceutical associations in the information and educational fields creates the basis for creation of strategy of development of hospital pharmacy. The analysis of population dynamics of pharmaceutical staff in hospital pharmacies is held, and the detailed characteristics of activities of certain categories of specialists of hospital pharmacies is presented.

Госпитальная фармация, независимо от национальных границ, играет важную роль в повышении эффективности лечебно-диагностического процесса и потому находится под пристальным вниманием специалистов. К сожалению, не всегда удается объективно оценить текущее состояние фармацевтической практики в госпитальном звене и определить формируемый тренд ее развития на перспективу. В этой связи значительный интерес представляют материалы ежегодного аналитического издания под названием «The Mirror to Hospital Pharmacy», выходящее под эгидой Американского общества госпитальных фармацевтов (American Society of Hospital Pharmacists, ASHP), которое было образовано в 1942 г. Первое издание «The Mirror to Hospital Pharmacy» вышло ровно 51 год тому назад, благодаря усилиям ASHP, сумевшему обобщить данные, полученные путем анкетирования более 3000 американских больниц, и опубликовать результаты, характеризующие состояние госпитальной фармацевтической практики [1]. В дальнейшем в ежегодных обзорах, подготовку которых осуществляла редакция, читатели смогли получить рекомендации, направленные на дальнейшее развитие госпитальных (больничных) аптек. Несмотря на существенные различия в постановке фармацевтического дела в России и США, отечественные специалисты могут извлечь определенную практическую пользу, используя опыт ASHP, оказавшей существенное влияние на развитие американских госпитальных аптек.

В самом начале своего функционирования ASHP сосредоточила усилия на информационной и образовательной деятельности. Так, обычной прак-

тикой стало проведение под эгидой ASHP два раза в год конференций с клиническим уклоном, на которых руководители здравоохранения и специалисты фармацевтического профиля совместными усилиями находили точки соприкосновения фармацевтической и клинической практик. Показательно, что по результатам проведения подобных конференций разрабатывались стратегия развития госпитальной фармации, которая в дальнейшем закладывалась в основу разработки профессиональных стандартов, руководств, методических рекомендаций и др. Для информирования практических работников вначале издавался журнал «American Journal of Hospital Pharmacy» в дальнейшем переименованный в «American Journal of Health-System Pharmacy», ставший платформой для выражения мнений ученых, практиков и непосредственно редакционной коллегии [2, 3].

Несомненную позитивную роль в развитие госпитальной фармации внесли изменения, коснувшиеся фармацевтического образования. Так, введение ученой степени доктора фармацевтических наук побудило множество специалистов-практиков обратить внимание на последипломное образование в формате резидентуры (аспирантуры) непосредственно на рабочем месте, что не только стало фактором повышения уровня профессиональной подготовки, но и способствовало повышению качества оказания медицинской помощи в целом. В свою очередь прогресс в области фармакотерапии, появление современных биотехнологических лекарственных препаратов способствовали тесному взаимодействию фармацевтической и клинической практик.

Однако ASHP в своей работе не ограничивалась только информационной и образовательной деятельностью. Весьма существенным является то, что профессиональная ассоциация на основе мониторинга фармацевтической практики постоянно генерировала новые цели

и определяла задачи, достижение которых существенно поднимало значимость госпитальной фармации [4]. Так уже в 1989 г. на научных конференциях рассматривались вопросы о роли фармации в XXI веке [5]. В 1993 г. впервые была озвучена концепция фармацевтической помощи [6]. Перспективные направления взаимодействия ASHP и системы здравоохранения были определены уже в 2003 г. В 2010 г. была начата работа над концепцией взаимодействия ASHP с госпитальными аптеками, в которой практически каждый профессионал принял самое непосредственное участие [7]. Проведенная работа позволила сформулировать основные направления развития госпитальной фармации, к числу которых относятся следующие положения.

1. Госпитальная фармация должна стать полноценной компонентой лечебно-диагностического процесса, в котором специалисты фармацевтического профиля могут реализовать свои профессиональные навыки и знания.
2. Дальнейшее укрепление и расширение функционала госпитальной аптеки, включая консультации, информирование о свойствах новых лекарственных препаратов, проведение научно-практической работы.
3. Укрепление и совершенствование управленческих аспектов фармацевтической деятельности, направленных на повышение роли руководителей госпитальных аптек в решении вопросов руководства лечебным учреждением.
4. Привлечение к работе в госпитальной аптеке наиболее подготовленных специалистов, включая получивших смежное с основным образованием.
5. Повышение заработной платы фармацевтических специалистов до уровня, обеспечивающего привлекательность профессии и удержание высокопрофессиональных кадров.

Таблица 1. Динамика численности фармацевтического персонала в госпитальных аптеках США

Table 1. Dynamics of the number of pharmaceutical staff in hospital pharmacies of USA

Коечная емкость	1957 г.				2013 г.			
	Общее число больниц	Число больниц с кол-вом фарм. специалистов более 1,0 (%)	Общее кол-во фарм. специалистов	Общее число среднего фарм. персонала	Общее число больниц	Число больниц с кол-вом фарм. специалистов более 1,0 (%)	Общее кол-во фарм. специалистов	Общее число среднего фарм. персонала
менее 50	2 409	3,5	136	19	1739	98	4000	3652
50-99	1 296	17,8	356	115	698	99	4048	3350
100-199	973	72,2	1 058	567	1 041	100	9473	9785
200-299	461	96,3	943	693	622	100	11 072	10 387
300- 399	229	99,5	650	435	358	100	10 418	8914
более 400	227	100,0	1 370	740	535	100	25 214	20 657
Итого	5 645	35	4 513	2 517	4 893	99	64 225	56 746

Примечание: по данным [10]. Note: According to [10]

6. Использование ресурсов и возможностей госпитальной аптеки для дальнейшего развития фармацевтической науки и практики [8, 9].

В дальнейшем ASHP постоянно держала в поле зрения вышеперечисленные направления, публикуя на страницах своих изданий отчеты о ходе реализации насущных проблем, таким образом, информируя специалистов о текущем состоянии госпитальной фармации. Одним из наиболее показательных результатов реализации концепции развития госпитальных аптек является количественная и качественная динамика численности фармацевтического персонала, представленная в таблице 1. Действительно, если за период с 1957–2013 гг. число американских госпиталей сократилось с 5645 до 4893, то количество специалистов фармацевтического профиля как с высшим, так и средним образованием, наоборот, выросло до 64 225 и 56 746 человек соответственно. Другими словами, к 2013 г. число госпитальных провизоров (фармацевтов по зарубежной терминологии) выросло в 14,2, а госпитальных фармацевтов (техников по зарубежной терминологии) в 22,5 раза по сравнению с 1957 г. [10].

В определенной степени это стало возможным ввиду сокращения госпиталей малой коечной емкости (менее

50 коек), однако наряду с этим в течение всего анализируемого периода шло наращивание кадрового потенциала. Если в 1957 году стационары с коечной емкостью менее 50 коек практически не имели квалифицированного фармацевтического персонала (укомплектованность специалистами составляла 3,5%), то к 2013 году этот показатель вырос до 98%. Примерно такая же картина наблюдалась и по другим стационарным лечебным учреждениям с коечной емкостью менее 200 коек. В целом количество фармацевтического персонала из расчета на 100 коек возросло от 0,71 в 1957 г. до 17,8 человек к 2013 г. [7].

Комплектование госпитальных аптек независимо от коечной емкости лечебного учреждения позволило повысить качество процессов обращения лекарственных препаратов и, как следствие, улучшить оказание медицинской помощи в целом. В планах ASHP уделяется значительное внимание регулярному, не менее одного раза в 5 лет, мониторингу укомплектованности больничных аптек фармацевтическим персоналом. Наряду с ростом числа фармацевтических специалистов в больницах увеличивалось и количество среднего фармацевтического персонала – «техников» (по американской терминологии). При этом качественному изменению подверглись и сами функции «аптечных техников» (табл. 2). Наряду

Таблица 2. Виды деятельности, выполняемые «аптечными техниками» в американских больницах
Table 2. The activities performed by pharmacy technicians in American hospitals

Виды деятельности	Госпитали (%)
Пополнение запасов лекарственных препаратов в лечебных отделениях (кабинетах)	100%
Пополнение запасов в виде индивидуальных доз на автоматизированных постах распределения лекарственных препаратов (АПРЛП, если таковые имеются)	95%
Закупочная деятельность	94
Расфасовка и упаковка лекарственных препаратов	93%
Подготовка смесей для изготовления стерильных лекарственных препаратов	87%
Мониторинг качества лекарственных препаратов	76%
Расчеты за платные услуги	76%
Подготовка смесей для химиотерапии	69%
Проведение качественного анализа	55%
Использование ИТ-систем	38%
Руководство деятельностью подчиненных (техников)	30%
Контроль работ, выполняемых подчиненными (техниками)	16%
Подготовка документов на отпуск лекарственных препаратов (для контроля фармацевтом)	15%
Замена лекарственных препаратов (согласно утвержденного перечня)	14%
Участие в составлении программы лекарственных назначений	12%
Обработка данных результатов клинических исследований	9%
Содействие при переходе на другие способы лечения	8%
Выборочный удаленный мониторинг процесса выполнения лекарственных назначений	2%

Примечание: по данным [10].

Note: According to [10]

с вопросами, касающимися совершенствования в области штатно-должностного предназначения, большое значение придается и содержанию функций, выполняемых госпитальной аптекой.

В большинстве случаев к числу таких основных функций следует отнести: обеспечение лечебных отделений и кабинетов путем доставки лекарственных препаратов и медицинских изделий до сестринских постов, обеспечение по индивидуальным рецептам, обеспечение амбулаторных пациентов, а также изготовление экстерпоральных лекарственных средств. Кроме этого, большинство специалистов фармацевтического профиля значительное внимание уделяет функции консультирования медицинского персонала по вопросам, связанным с применением лекарственных препаратов. Более двух третей фармацевтических работников считают, что обеспечение амбулаторных пациентов является перспективным направлением, а некоторые больницы предпочитают открывать для таких пациентов отдельную аптеку [10].

Отдельного внимания заслуживают инициативы ASHP, направленные на повышение качества лекарственного обеспечения, включая вопросы безопасного применения лекарственных препаратов, улучшения качества внутриаптечной упаковки, маркировки, снижения объема неиспользуемых препаратов. Весь комплекс этих вопросов решался при помощи пилотных проектов по внедрению в госпитальную фармацевтическую практику систем лекарственного обеспечения в формате единичных (индивидуальных) доз, включая препараты в форме инъекций (инфузий). Естественно, что реализация таких достаточно сложных и дорогостоящих проектов не могла быть осуществлена одномоментно и поэтому в течение 70–80-х годов прошлого века этой проблеме уделялось повышенное внимание [11]. На рисунке 1 представлена динамика внедрения в практику больничных аптек систем распределения лекарств в формате единичных (индивидуальных) доз, а также систем подготовки препаратов для внутривенного введения. К сожалению, полная информация за период 1994 и 1996 гг. оказалась

недоступной, что соответствующим образом нашло отражение на диаграмме (рис. 1).

Процесс внедрения вышеупомянутых систем был достаточно длительным по целому ряду причин. На начальном этапе сложности возникали ввиду того, что большая часть лекарственных препаратов поступала, как правило, в госпитальной упаковке или ангро, тем самым затрудняя процесс формирования единичных (индивидуальных) доз. Однако с середины 80-х годов большинство фармацевтических производителей перешли к выпуску лекарственных средств в привычной ныне заводской упаковке, что в совокупности с интенсивной компьютеризацией аптечных процессов способствовало повсеместному распространению систем распределения лекарственных препаратов в виде единичных (индивидуальных) доз.

Более сложным оказалось внедрение систем централизованного обеспечения препаратами для внутривенного введения. Причиной тому стали: необходимость подготовки «чистых помещений» для технологического оборудования, сложность самого оборудования и процессов, а также практически полное отсутствие в учебных планах и программах подготовки фармацевтических специалистов вопросов, освещающих проблему асептического изготовления лекарственных средств в соответствии с современными требованиями. Для ликвидации этого пробела пришлось обращаться в научно-исследовательские институты и к представителям фармацевтической промышленности. Однако и до настоящего времени многие вопросы, связанные с изготовлением стерильных лекарственных средств в условиях госпитальной аптеки остаются открытыми и требуют от фармацевтических специалистов дальнейшего развития знаний в этой области.

Все вышеперечисленное позволяет говорить о возрастании роли как госпитальной фармации в целом, так и фармацевтических специалистов непосредственно в системе оказания специализированной медицинской помощи.

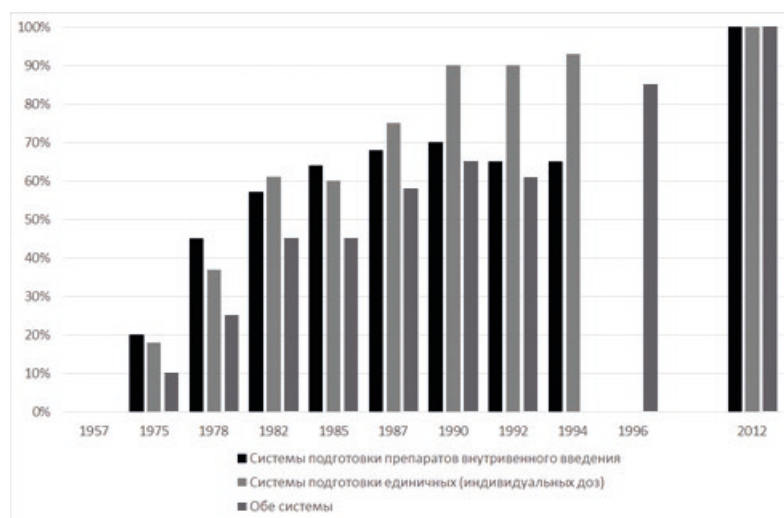


Рисунок 1. Динамика внедрения в практику больничных аптек современных систем лекарственного обеспечения пациентов стационара.

Примечание: по данным [10]

Figure 1. Dynamics of implementation of clinical pharmacy modern systems of drug supply patients in the practice.

Note: According to [10]

Список литературы / References

1. Francke D. E., Latiolais C. J., Francke G. N., Ho N. Mirror to hospital pharmacy. Francke DE, Washington, DC: American Society of Hospital Pharmacists; 1963:46
2. Stolar M. H. National survey of selected hospital pharmacy practices. Am J Hosp Pharm. 1976; 33: 225–230.
3. Santell J. P. ASHP national survey of hospital-based pharmaceutical services. 1994. Am J Health Syst Pharm. 1995; 52 (11): 1179–1198.
4. Directions for clinical practice in pharmacy: proceedings of an invitational conference conducted by the ASHP Research and Education Foundation and the American Society of Hospital Pharmacists. Am J Hosp Pharm. 1985; 42: 1287–1292.
5. Cocolas G. H. Pharmacy in the 21st Century conference: executive summary. Amer Journal of Pharmaceutical Educ. 1989; 53: 1S–5S.
6. Implementing Pharmaceutical Care. Proceedings of an invitational conference conducted by the American Society of Hospital Pharmacists and the ASHP Research and Education Foundation. Am J Hosp Pharm. 1993; 50: 1585–1656.
7. Pedersen C. A., Schneider P. J., Scheckelhoff D. J. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: dispensing and administration – 2011. Am J Health Syst Pharm. 2012; 69: 768–785. doi: 10.2146/ajhp110735.
8. Pedersen C. A., Schneider P. J., Scheckelhoff D. J. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: monitoring and patient education – 2012. Am J Health Syst Pharm. 2013; 70 (9): 787–803. doi: 10.2146/ajhp120777.
9. Pedersen C. A., Schneider P. J., Scheckelhoff D. J. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: prescribing and transcribing – 2013. Am J Health Syst Pharm. 2014; 71 (11): 924–942. doi: 10.2146/ajhp140032.
10. Scheckelhoff D. J. Fifty years of advancement in American hospital pharmacy. Am J Health Syst Pharm. 2014; 71 (22): 1947–1957. doi: 10.2146/ajhp140239.
11. The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. Am J Health Syst Pharm. 2011; 68 (12):

Информация об авторах:

1. Мирошниченко Юрий Владимирович – д.фарм.н., профессор, заместитель начальника ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
2. Умаров Сергей Закирджанович – д.фарм.н., профессор, кафедры военно-медицинского снабжения и фармации ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Information about authors:

1. Yuriy V. Miroshnichenko – PharmD, professor, vice director of Military Medical Academy named after S. M. Kirov
2. Sergey Z. Umarov – PharmD, professor, professor of department of military-medical supply and pharmacy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Мирошниченко Ю.В., Умаров С.З. Некоторые аспекты развития госпитальной фармации за рубежом. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(2): 61–65. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-8

Miroshnichenko Y.V., Umarov S.Z. Some aspects of development of hospital pharmacy abroad. Issled. prakt. Med. 2016; 3(2): 61–65. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-8



Ключевые слова:

аминолевулиновая кислота, доза излучения, лазерное излучение, остроконечная кондилома, флуоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор

Keywords:

aminolevulinic acid, the radiation dose, laser radiation, condylomata acuminata, fluorescence diagnosis, photodynamic therapy, photosensitizer

DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-9



Для корреспонденции:

Молочков Владимир Алексеевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ИПО ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Адрес: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина 61/2
E-mail: yulia.molochkova@yandex.ru
Статья поступила 08.02.2016, принята к печати 20.06.2016

For correspondence:

Vladimir A. Molochkov – MD, professor, head of Department of dermatology and venereology and dermatooncology, SBEQ "M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute", head of the Department of skin and venereal diseases, SBEQ HPE "M. Sechenov First Moscow State Medical University" Address: 61/2, ul. Shchepkina, Moscow, 129110, Russia
E-mail: yulia.molochkova@yandex.ru
The article was received 08.02.2016, accepted for publication 20.06.2016

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОКОНЕЧНЫХ КОНДИЛОМ

Галкин В.Н.¹, Молочков А.В.², Молочков В.А.^{2,3}, Корнев С.В.⁴, Сухова Т.Е.², Кунцевич Ж.С.², Романко Ю.С.^{1,3}

¹ МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Россия)

249036, Россия, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, 4

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2

³ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта» (Калининград, Россия)

236041, Россия, Калининград, ул. А. Невского, 14-А

Резюме

Достоверно установлена причинно-следственная роль вируса папилломы человека в формировании остроконечной кондиломы. У 10% людей с вирусом папилломы человека развивается остроконечные кондиломы, которые могут трансформироваться в злокачественные опухоли. Наиболее распространенным лечением остроконечной кондиломы является консервативное лечение, а именно, местное химическое или физическое разрушение патологических очагов и иммунотерапия. При неэффективности консервативной терапии прибегают к помощи хирургического иссечения. При этом традиционные методы лечения остроконечной кондиломы связаны с высокими показателями рецидивирования. Кроме того, эти процедуры часто связаны с риском значительного кровотечения, изъязвления и рубцевания.

Появление новых методов диагностики и лечения остроконечной кондиломы – флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии открыло новые возможности для повышения эффективности лечения этой патологии. Локальное применение фотосенсибилизаторов при проведении фотодинамической терапии является более удобным, менее фототоксичным, и расширило диапазон клинического применения этой медицинской технологии в дерматологии. Увеличивается количество доказательств, что фотодинамическая терапия с местным применением фотосенсибилизатора высокоэффективна при лечении различных доброкачественных кожных заболеваний, включая остроконечной кондиломы, при которых неэффективны традиционные методы лечения. Тем не менее, многие параметры проведения фотодинамической терапии этой патологии еще не оптимизировали. Необходимо проведение широкомасштабных клинических исследований по изучению эффективности фотодинамической терапии остроконечной кондиломы с целью стандартизации параметров лечения.

PHOTODYNAMIC THERAPY OF CONDYLOMATA ACUMINATE

Galkin V.N.¹, Molochkov A.V.², Molochkov V.A.^{2,3}, Korenev S.V.⁴, Sukhova T.E.², Kuntsevich Zh.S.², Romanko Yu.S.^{1,3}

¹ A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia)

10, ul. Marshalla Zhukova, Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russia

² SBEQ "M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute" (Moscow, Russia)

61/2, ul. Shchepkina, Moscow, 129110, Russia

³ SBEQ HPE "M. Sechenov First Moscow State Medical University" (Moscow, Russia)

8/2, ul. Trubeckaja, Moscow, 119991, Russia

⁴ Immanuel Kant Baltic Federal University (Kaliningrad, Russia)

14-A, ul. A.Nevskogo, Kaliningrad, 236041, Russia

Abstract

Reliably established a causal role of human papillomavirus in the formation of condylomata acuminata. In 10% of people with the human papilloma virus develops condylomata acuminata, which can be transformed into malignant tumors. The most common treatment of condylomata acuminata is a conservative treatment, namely, the local chemical or physical destruction of the lesions and immunotherapy. With the ineffectiveness of conservative treatment resort to surgical excision. At the same time the traditional methods of treatment condylomata acuminata associated with high rates of recurrence. Moreover, these treatments are often associated with significant risk of bleeding, ulceration and scarring.

The emergence of new methods of diagnosis and treatment of condylomata acuminata – fluorescence diagnosis and photodynamic therapy has opened up new opportunities to improve the treatment of this pathology.

Topical administration of photosensitizers during photodynamic therapy is more convenient and less phototoxic and broaden the range of clinical applications of this technology in the medical dermatology. An increasing amount of evidence that photodynamic therapy with topical application of the photosensitizer is highly effective in the treatment of a variety of benign skin diseases, including condylomata acuminata, for which traditional methods are ineffective treatment. However, many parameters of photodynamic therapy of this disease has not yet been optimized. It is necessary to conduct large-scale clinical studies on the effectiveness of photodynamic therapy of condylomata acuminata in order to standardize the treatment parameters.

Остроконечные кондиломы (ОК) являются распространенной ИППП, которой страдают мужчины, женщины и дети [1, 2], инфицированные слизистым типом вируса папилломы человека (ВПЧ) [3–6]. ОК передаются в основном при половом контакте с 50–80% риском заражения [7], поэтому их частота наиболее высока в самом трудоспособном возрасте – от 18 до 28 лет [8, 9]. ОК появляются после инкубационного периода, продолжительностью от 6 недель до 8 месяцев и развиваются примерно у 10% инфицированных ВПЧ, несмотря на развитие специфического клеточно-опосредованного иммунного ответа, и могут стать причиной злокачественных новообразований [10, 11].

Наиболее часто лечение ОК проводится консервативными методами, включая методы местного химического и/или физического разрушения очагов поражения и иммунотерапии [12]. Однако такие из них, как криотерапия, электрокоагуляция, удаление лучами углекислотного лазера, часто не предотвращают развития рецидивов.

Так, криодеструкция эффективна в 44–75%, но дает рецидивы в 21–42%, случаев. Рецидивы после более эффективных (почти 100% излечение) с точки зрения ближайших результатов методов – электрохирургии и использования CO₂-лазера – отмечаются еще чаще – в 22% и 19–33% случаях, соответственно; кроме того два последних метода не лишены таких недостатков как риск значительного кровотечения, изъязвления и рубцевания) [13].

Поэтому, при неэффективности консервативной терапии все чаще прибегают к хирургическому иссечению ОК [14].

Неудовлетворительные результаты традиционных методов лечения ОК стали причиной поиска новых более эффективных методов диагностики, лечения и профилактики рецидива этого заболевания. Появление в арсенале клиницистов новых методов диагностики и лечения ОК – флуоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) открыло новые возможности для улучшения ближайших и отдаленных результатов лечения этой патологии.

В Мюнхенском университете при обследовании 84 больных ОК аногенитальной области ФД проводилась

методом флуоресцентной уретроскопии, осуществлявшейся через 1 час после местного применения фотосенсибилизатора (ФС) – аминолевуленовой кислоты (АЛА). В результате селективной фотосенсибилизации, основанной на избирательном накоплении протопорфирина IX, как в видимых глазом ОК, так и в местах субклинического поражения уретры, не видимых при обычной эндоскопии, субклинические очаги ВПЧ-инфекции были обнаружены у 13 мужчин [15].

Как известно, для повреждения патологических клеток при ФДТ необходимы ФС, световая энергия и молекулярный кислород. При поглощении света клетками, в которые поступил ФС, происходит возбуждение фотосенсибилизирующих агентов и образование активных форм кислорода, что, соответственно, ведет к проявлению прямой цитотоксичности, и разрушению клеток.

Многие исследователи подчеркивают преимущества местно-активных веществ для ФДТ в дерматологии. Чаще всего с этой целью используется АЛА, которая преобразуется в клетках в протопорфирин IX, который в свою очередь активируется излучением, запуская в патологических тканях фотохимическую реакцию, селективно индуцирующую некроз и апоптоз клеток-мишеней [16].

Локальное применение ФС при ФДТ способствует избирательному воздействию на атипичные клетки без повреждения здоровых тканей.

Благодаря этому, ФДТ широко используется в лечении онкологических кожных заболеваний, таких как базалиома, актинический кератоз, плоскоклеточный рак *in situ*. Эффективность метода при дерматоонкологической патологии также связана со стимуляцией иммунной системы, а также достижением антибактериального и/или регенерирующего эффектов, важных для защиты окружающих опухоль жизнеспособных клеток. В связи с этим, ФДТ может быть полезна и для лечения доброкачественных заболеваний кожи, таких как акне, псориаз, розацеа, ОК.

В настоящем обзоре речь идет о преимуществах ФДТ с местным применением ФС при лечении ОК [17–26].

К. Chen и соавт. в рандомизированном исследовании, основанном на обследовании и лечении 65 больных ОК,

пришли к выводу о большей эффективности при этом заболевании АЛА – ФДТ, по сравнению с их удалением лучами углекислотного лазера. После одного сеанса ФДТ полный регресс высыпаний был отмечен в 95%, после двукратного – в 100% случаев и хотя при использовании лазера этот показатель также составил 100%, АЛА – ФДТ оказался более простым, эффективным и безопасным методом лечения, отличающимся меньшей частотой рецидивов [20].

В более крупном рандомизированном клиническом исследовании с участием 90 больных ОК, АЛА – ФДТ и удаление их лучами углекислотного лазера были примерно одинаково эффективны в отношении ближайших результатов, но частота рецидивов через 3 месяца после АЛА-ФДТ (9%) была существенно ниже, чем после их лазерного удаления (17%) [27].

В большом клиническом исследовании, основанном на АЛА-ФДТ 164 больных ОК мочеиспускательного канала полный регресс высыпаний был отмечен в 95% случаях, а частота рецидивов в сроки наблюдения от 6 до 24 месяца после лечения составила 5% [28].

В другом проспективном рандомизированном исследовании с участием 175 больных ОК была показана высокая эффективность комбинации АЛА-ФДТ с предварительным выпариванием ОК с использованием углекислотного лазера. Кумулятивная частота рецидивов ОК после такого лечения при 12-недельном сроке наблюдения составила 50% против 53% – при использовании только СО₂-лазера. При этом авторы отметили простоту и хорошую переносимость АЛА – ФДТ [29].

Целью следующего исследования явилось изучение эффективности комбинированного лечения ОК наружных половых органов и перианальной области с использованием СО₂-лазерной вапоризации и АЛА-ФДТ. Под наблюдением авторов находилось 119 больных, в том числе 67 с ОК половых органов и 52 с ОК перианальной области. В большинстве случаев АЛА-ФДТ проводилась однократно, в других случаях для достижения полного клинического эффекта требовалось несколько процедур ФДТ. В сроки наблюдения до 6-месяцев рецидив развился у 7,1% пациентов. Не было существенных различий в скорости наступления клинического эффекта и частоте развития рецидивов между больных с генитальными и перианальными ОК. На основании полученных данных авторами был сделан вывод о высокой эффективности при ОК метода СО₂-лазерной вапоризации с последующей АЛА-ФДТ [30].

Успешное применение ФДТ при ОК мы хотели бы подробнее проиллюстрировать на примере результатов блестяще проведенного исследования, результаты которого только что опубликованы в 2016 году [31].

Протокол этого исследования был одобрен в Шаньдунском Институте дерматологии и венерологии (Цзинань, Китай). В это рандомизированное исследование были включены мужчины с уретральными остроконечными кондиломами. До получения письменного согласия от пациентов на включение в исследование каждому мужчине были тщательно объяснены характер лечения, возможные преимущества и побочные явления. Пациенты, которые получили другие методы лечения в течение предыдущего 1 месяца до начала исследования, были исключены из протокола.

В общей сложности с 2012 по 2013 год были включены в данное исследование 76 мужчин с уретральными остроконечными кондиломами (УОК) в возрасте 16–65 лет; средний возраст составил 32,6 лет. Эти пациенты не имели каких-либо других сопутствующих заболеваний, передаваемых половым путем, в том числе инфицирования вирусом ВИЧ. Все исследуемые пациенты имели повреждения внутри мочеиспускательного канала, которые располагались на 0,5–1,5 см от наружного отверстия мочеиспускательного канала. 15 пациентов дополнительно имели поражений, расположенные в области наружного отверстия мочеиспускательного канала. Продолжительность заболевания колебалась от 1 до 9 месяцев (в среднем – 3,6 месяца).

Перед проведением АЛА-ФДТ готовили 20% АЛА в 0,9% растворе NaCl. Длинный тонкий ватный тампон, смоченный в этом растворе осторожно вставляли в уретру, чтобы сделать тесный контакт с уретральными поражениями. Экспозиция составила 3 час. Если пациент имел множественные повреждения с вовлечением наружного отверстия мочеиспускательного канала, смоченный в растворе тампон помещали на поверхность поражений. Лазерное облучение (635 нм) проводили с помощью излучающего цилиндрического полупроводникового волокна, которое осторожно вставляли в уретру. И проводили облучение в течение 20 мин при плотности мощности – 100 мВт/см². Поражения в области наружного отверстия мочеиспускательного канала были облучены с использованием светоизлучающей диодной лампы (633 нм) также в течение 20 мин при плотности мощности – 100 мВт/см². Никакие местные анестетики во время лечения не применяли. После ФДТ пациентам советовали пить много воды.

Пациенты получали ФДТ один раз в неделю в течение 4 недель. Ответ на лечение оценивали через одну неделю после каждого сеанса ФДТ. Больные находились под динамическим наблюдением в течении 3-х месяцев после окончания лечения. Рецидивом было определено любое повторное появление поражений после достижения полной ремиссии. Любые неблагоприятные события, пережитые пациентами в течении периода исследования, были зафиксированы медицинским персоналом.

После 3 сеансов ФДТ полное очищение от УОК было достигнуто у всех пациентов. 29 (38,2%) пациентам потребовался только 1 сеанс ФДТ, 42 (55,3%) необходимы были 2 сеанса и 5 (6,6%) пациентам потребовалось для полного очищения 3 сеанса ФДТ. В течении 3 месяцев динамического наблюдения рецидив УОК зарегистрировали только у 5 (6,6%) пациентов. 3 больных с рецидивами получили более 4 сеансов ФДТ, в результате проведения которых регистрировали полное очищение от ОК без развития дальнейших рецидивов в течение последующего 3-х месячного периода наблюдения. Оставшиеся два пациента отказались от ФДТ и выбрали другие виды лечения.

Побочные явления были терпимыми и преходящими. Почти все пациенты испытывали легкое жжение во время облучения. Этот дискомфорт сохранялся во время мочеиспускания в течение 1–2 дней после лечения. 7 пациентов сообщили об умеренной боли, которую купировали за счет снижения плотности мощности облучения

до 80 мВт/см². Анестетики и седативные средства не потребовались. Ни у одного из пациентов не регистрировались какие-либо другие осложнения, такие как кровотечение, инфекции, язвы, рубцы или стриктуры [31].

Заключение

Локальное применение ФС, являющееся более удобным и менее фототоксичным, расширило спектр клинического применения ФДТ в дерматологии. Существует все больше доказательств того, что ФДТ с местным при-

менением ФС высокоэффективно при лечении различных доброкачественных кожных заболеваний, включая ОК, при которых неэффективны традиционные методы лечения. Тем не менее, использование ФДТ при лечении этой патологии не оптимизировано. Необходимы более хорошо контролируемые клинические исследования по изучению ФДТ при лечении ОК с целью стандартизации параметров проведения ФДТ, а именно, типа источника излучения, длины волны, параметров и времени местного применения различных ФС.

Список литературы/References:

1. Fleischer A.B. Jr., Parrish C.A., Glenn R., Feldman S.R. Condylomata acuminata (genital warts): patient demographics and treating physicians. *Sex Transm Dis.* 2001; 28: 43–47.
2. Brentjens M.H., Yeung-Yue K.A., Lee P.C., Tyring S.K. Human papillomavirus: a review. *Dermatol Clin.* 2002; 20: 315–331.
3. Aubin F., Pr  tet J.L., Jacquard A.C., Saunier M., Carcopino X., Jaroud F., Pradat P., Soubeyrand B., Leocmach Y., Moug  n C., Riethm  ller D., EDiTH Study Group. Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a large French national study (EDiTH IV). *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 610–615.
4. Trottier H., Burchell A.N. Epidemiology of mucosal human papilloma virus infection and associated diseases. *Public Health Genomics.* 2009; 12: 291–307.
5. Forcier M., Musacchio N. An overview of human papillomavirus infection for the dermatologist: disease, diagnosis, management, and prevention. *Dermatol Ther.* 2010; 23 (5): 458–476.
6. Mehrabani D., Behzadi M.A., Azizi S., Payombarnia H., Vahdani A., Namayandeh M., Ziyaeyan M. Cervical Infection with Herpes simplex Virus, Chlamydia trachomatis, and Neisseria gonorrhoeae among Symptomatic Women, Dubai, UAE: A Molecular Approach. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2014; 2014: 347602.
7. Mu  oz N., Bosch F.X., de Sanjos   S., Herrero R., Castellsagu   X., Shah K.V., Snijders P.J., Meijer C.J., International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348: 518–527.
8. Koutsky L. Epidemiology of genital human papilloma virus infection. *Am J Med.* 1997; 102: 3–8.
9. Mao C., Hughes J.P., Kiviat N., Kuypers J., Lee S.K., Adam D.E., Koutsky L.A. Clinical findings among young women with genital human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188: 677–684.
10. Stanley M. Immune responses to human papilloma virus. *Vaccine.* 2006; 24: S16–S22.
11. Reid J.L., Wright T.C., Jr, Stoler M.H., Cuzick J., Castle P.E., Dockter J., Getman D., Giachetti C. Human papillomavirus oncogenic mRNA testing for cervical cancer screening: baseline and longitudinal results from the CLEAR study. *Am J Clin Pathol.* 2015; 144 (3): 473–483.
12. Jablonska S. Traditional therapies for the treatment of condylomata acuminata (genital warts). *Austr J Dermatol.* 1998; 39: S2–S4.
13. Rhea W.G. Jr., Bourgeois B.M., Sewell D.R. Condyloma acuminata: a fatal disease? *Am Surg.* 1998; 64 (11): 1082–1087.
14. Lacey C.J., Woodhall S.C., Wikstrom A., Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: e263–270.
15. Schneede P., M  nch P., Wagner S., Meyer T., Stockfleth E., Hofstetter A. Fluorescence urethroscopy following instillation of 5-aminolevulinic acid: a new procedure for detecting clinical and subclinical HPV lesions of the urethra. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001; 15 (2): 121–125.
16. Rai R. Phototherapy: An update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009; 75: 634–637.
17. Fehr M.K., Chapman C.F., Krasieva T., Tromberg B.J., McCullough J.L., Berns M.W., Tadir Y. Selective photosensitizer distribution in vulvar condyloma acuminatum after topical application of 5-aminolevulinic acid. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174: 951–957.
18. Ross E.V., Romero R., Kollias N., Crum C., Anderson R.R. Selectivity of protoporphyrin IX fluorescence for condylomata after topical application of 5-aminolevulinic acid: Implications for photodynamic treatment. *Br J Dermatol.* 1997; 137: 736–742.
19. Ichimura H., Yamaguchi S., Kojima A., Tanaka T., Niiya K., Takemori M., Hasegawa K., Nishimura R. Eradication and reinfection of human papillomavirus after photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Oncol.* 2003; 8:322–325.
20. Chen K., Chang B.Z., Ju M., Zhang X.H., Gu H. Comparative study of photodynamic therapy vs CO₂ laser vaporization in treatment of condylomata acuminata: A randomized clinical trial. *Br J Dermatol.* 2007; 156: 516–520.
21. Istomin Y.P., Lapzevich T.P., Chalau V.N., Shliakhtsin S.V., Trukhachova T.V. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia grades II and III with Photolon. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2010; 7: 144–151.
22. Wang J., Xu J., Chen J., He Q., Xiang L., Huang X., Ding G., Xu S. Successful photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for five cases of cervical intraepithelial neoplasia. *Arch Gynecol Obstet.* 2010; 282: 307–312.
23. Nucci V., Torchia D., Cappugi P. Treatment of anogenital condylomata acuminata with topical photodynamic therapy: Report of 14 cases and review. *Int J Infect Dis.* 2010; 14 (Suppl. 3): e280–e282.
24. Molochkov V.A., Molochkova Yu.V. Indinol Forto i Egallokhit v terapii ostrokonechnykh i gigantikh kondilom. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2014; 34: 100–105.
25. Mchepange U.O., Huang C.Y., Sun Y., Tu Y.T., Tao J. Two-step irradiance schedule versus single-dose tramadol sustained-release tablets for pain control during topical 5-aminolevulinic acid-photodynamic therapy of condyloma acuminatum in Chinese patients: a randomized comparative study. *Lasers Surg Med.* 2014; 46 (5): 389–395.
26. Zhang Z., Lu X.N., Liang J., Tang H., Yang Y.S., Zhu X.H., Du J., Shen Y.Y., Xu J.H. Evaluation of photodynamic therapy using topical aminolevulinic acid hydrochloride in the treatment of condylomata acuminata. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8 (4): 6517–6521.
27. Liang J., Lu X.N., Tang H., Zhang Z., Fan J., Xu J.H. Evaluation of photodynamic therapy using topical aminolevulinic acid hydrochloride in the treatment of condylomata acuminata: A comparative, randomized clinical trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009; 25: 293–297.
28. Wang X.L., Wang H.W., Wang H.S., Xu S.Z., Liao K.H., Hillemanns P. Topical 5-aminolevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of urethral condylomata acuminata. *Br J Dermatol.* 2004; 151: 880–885.

29. Szeimies R. M., Schleyer V., Moll I., Stocker M., Landthaler M., Karrer S. Adjuvant photodynamic therapy does not prevent recurrence of condylomata acuminata after carbon dioxide laser ablation-A phase III, prospective, randomized, bicentric, double-blind study. *Dermatol Surg.* 2009; 35: 757–764.
30. Huang J., Zeng Q., Zuo C., Yang S., Xiang Y., Lu J., Kang J., Tan L., Yu X., Xi C., Huang J., Kang L., Fan F., Chen J. The combination of CO₂ laser vaporization and photodynamic therapy in treatment of condylomata acuminata. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2014; 11 (2): 130–133.
31. Shan X., Wang N., Li Z., Hou J., Zheng R., Tian H., Zhang F. An open uncontrolled trial of topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of urethralcondylomata acuminata in male patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016; 82 (1): 65–67.

Информация об авторах:

1. Галкин Всеволод Николаевич – д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Молочков Антон Владимирович – д.м.н., профессор, зам. директора по науке и международным связям ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского
3. Молочков Владимир Алексеевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ИПО ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
4. Корнев Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, директор медицинского института ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта»
5. Сухова Татьяна Евгеньевна – д.м.н., старший научный сотрудник отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского
6. Кунцевич Жанна Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского
7. Романко Юрий Сергеевич – д.м.н., профессор, зав. научно-организационного отдела МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и радиотерапии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Information about authors:

1. Vsevolod N. Galkin – MD, professor, director of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
2. Anton V. Molochkov – MD, professor, Deputy Director for science and international Affairs of SBEO "M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute"
3. Vladimir A. Molochkov – MD, professor, head of Department of dermatology and venereology and dermatooncology, SBEO "M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute", head of the Department of skin and venereal diseases, SBEO HPE "M. Sechenov First Moscow State Medical University"
4. Sergey V. Korenev – MD, professor, director of Immanuel Kant Baltic Federal University
5. Tatyana E. Sukhova – MD, senior researcher of Department of dermatology and venereology and dermatooncology, M. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)
6. Kuntsevich Zhanna Sergeevna – docent, PhD, associate Professor of Department of dermatology and venereology and dermatooncology, SBEO "M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute"
7. Yuriy S. Romanko – MD, professor, head of Scientific management Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor, Department of oncology and radiotherapy, SBEO HPE "M. Sechenov First Moscow State Medical University"

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Галкин В.Н., Молочков А.В., Молочков В.А., Корнев С.В., Сухова Т.Е., Кунцевич Ж.С., Романко Ю.С. Фотодинамическая терапия остроконечных кондилом. *Исследования и практика в медицине.* 2016; 3(2): 66-70. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-9

Galkin V.N., Molochkov A.V., Molochkov V.A., Korenev S.V., Sukhova T.E., Kuntsevich Zh.S., Romanko Yu.S. Photodynamic therapy of condylomata acuminata. *Issled. prakt. Med.* 2016; 3(2): 66-70. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-9



Ключевые слова:

винорелбин, метастатический рак молочной железы (мРМЖ), метронуменная химиотерапия

Keywords:

vinorelbine, metastatic breast cancer (mBC), metronomic chemotherapy

DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-10



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: lbolotina@yandex.ru
Статья поступила 05.03.2016, принята к печати 20.06.2016

For correspondence:

Larisa V. Bolotina – MD, head of chemotherapeutic dept, P. Hertsen MORI – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia
E-mail: lbolotina@yandex.ru
The article was received 05.03.2016, accepted for publication 20.06.2016

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА НАВЕЛЬБИН В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Болотина Л.В.

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

Резюме

Лекарственная терапия диссеминированных форм рака молочной железы предполагает использование режимов моно- и полихимиотерапии с возможным сочетанием с препаратами таргетной терапии в различных клинических ситуациях. В статье представлены варианты выбора лечебных подходов, продемонстрирована эффективность и безопасность химиотерапевтических режимов на основе винорелбина.

MODERN POSSIBILITIES OF APPLICATION OF PREPARATION NAVELBINE® IN THE TREATMENT OF METASTATIC BREAST CANCER

Bolotina L.V.

P. Hertsen MORI (Moscow, Russia)
3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Drug therapy of disseminated forms of breast cancer involves the use of mono- and polychemotherapy with the possible combination with target-therapy in various clinical situations. The article presents the choices of treatment approaches, demonstrated the efficacy and safety of chemotherapeutic regimens on the basis of vinorelbine.

Рак молочной железы (РМЖ) остается ведущим злокачественным новообразованием у женщин, показатели заболеваемости которого различны в мире. Наибольшая частота заболеваемости регистрируется в странах Западной Европы, США, Австралии и Новой Зеландии [1]. В России на протяжении многих лет показатель заболеваемости РМЖ остается на стабильном уровне и составляет около 50 на 100 тысяч населения [2]. Благодаря мероприятиям, направленным на выявление ранних форм заболевания, существенно снизился процент больных, у которых РМЖ выявляется на стадии метастатического процесса. Однако, с течением времени, у большинства пациенток диагностируют генерализацию опухолевого процесса с появлением отдаленных очагов поражения и отсутствием возможности излечения. Понимание биологии РМЖ позволяет сегодня оценивать метастатический процесс как хроническое заболевание, основными задачами лечения которого являются увеличение продолжительности жизни, улучшение ее качества за счет снятия симптомов, что в большинстве случаев связано с достижением объективного ответа на проводимое лечение [3].

Для решения поставленных задач можно прибегнуть к использованию одной из следующих стратегий: назначить эффективные, но токсичные режимы терапии, применяемые ограниченное время, или добавить к цитостатику биологические препараты, что за счет разнонаправленной токсичности позволит использовать комбинацию длительное время. В случае лечения распространенного HER2/neu-негативного рака в настоящее время возможности биопрепаратов ограничены применением бевацизумаба. Дополнительным

подходом в лечении метастатического РМЖ (мРМЖ) может являться назначение хорошо переносимого варианта терапии, который может быть использован длительное время. Что же лучше? При каком варианте будет достигнут максимальный выигрыш?

Необходимо отметить, что выбор вида лекарственной терапии принципиально будет основан на молекулярно-генетическом подтипе, к которому принадлежит опухоль. В случае нелюминальных подтипов объем лекарственной терапии ограничен цитостатиками, которые комбинируют с анти-HER2/neu препаратами при HER2/neu-позитивном подтипе РМЖ.

При терапии HER2/neu-негативного подтипа необходимо определиться с гормональной чувствительностью опухоли. Если опухоль гормонально чувствительна, следующим важным моментом является определение распространенности болезни и наличия клинически значимых ее симптомов. При отсутствии симптомов заболевания, в частности, отсутствии нарушения функции пораженных органов, целесообразно рассмотреть вопрос о применении гормональной терапии с последовательной сменой препаратов при последующей медленной прогрессии. В случае отсутствия гормональной чувствительности опухоли или наличия большого числа метастазов с клиническими проявлениями единственным вариантом лечения могут быть лишь различные режимы химиотерапии.

По данным международных рекомендаций лечения метастатического Her2/neu-негативного рака молочной железы необходимо рассматривать применение последовательных вариантов монокимиотерапии. Необходимо оценить возможности использования антрациклинов и таксанов [4].

Назначение этих препаратов соответствует первой из возможных стратегий применения эффективных, но токсичных режимов. В случае обширной распространенности процесса может потребоваться их одновременное использование. Однако назначение этих цитостатиков возможно лишь ограниченное время, вследствие развития кумулятивной токсичности. Для антрациклинов жестким ограничением является достижение допустимой кумулятивной дозы, превышение которой ведет к неизбежному возрастанию риска развития кардиотоксичности. У части больных и антрациклины и препараты группы таксанов используются в предоперационном или послеоперационном периоде комбинированного лечения, реализуя свою эффективность на ранних этапах терапии. Применение и любых других эффективных, но токсичных комбинаций возможно лишь определенное разумное время. Токсичность выбираемых схем можно минимизировать путем включения в них препаратов с разнонаправленными спектрами токсичности и использования корректирующих средств.

Дополнительным рациональным вариантом является назначение менее токсичных форм препаратов одной группы, например, пегилированная липосомальная форма доксорубина и пегилированный паклитаксел. Снижение кумулятивной токсичности при использовании более безопасных форм цитостатиков позволят осуществлять оптимальную длительность 1 линии терапии, которая, согласно современным рекомендациям, должна

быть максимальной, так как только в этом случае можно рассчитывать на улучшение показателей выживаемости.

Но если, все-таки, приходится завершить период активного лечения до регистрации прогрессирования процесса, то перед врачом встанет вопрос: что же делать дальше? Как продлить достигнутый эффект? Возможно, будет целесообразно применить так называемую «стратегию поддержки», которая подразумевает продолжение терапии малотоксичным препаратом. Такой подход уже зарекомендовал себя и активно используется в лечении колоректального рака и немелкоклеточного рака легкого.

Эффективность следующего варианта применения лечебной комбинации, но с заменой второго цитостатика на биологический препарат, а также целесообразность продолженной поддерживающей терапии была оценена в исследовании, опубликованном в 2014 г., когда больным мРМЖ в 1 линии терапии назначалась комбинация доцетаксела с бевацизумабом [5]. После проведения определенного числа курсов у части больных меняли цитостатик: доцетаксел на капецитабин, и лечение продолжали до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности, а в другой группе больных, в качестве поддерживающей терапии, применяли лишь бевацизумаб. Оказалось, что наиболее оправданной является стратегия смены цитостатика с продолжением применения бевацизумаба. В этом случае медиана продолжительности жизни больных превысила 3 года и составила 39 месяцев.

Бывают ситуации, когда с самого начала планируется выбрать хорошо переносимый режим и проводить лечение длительно. В этом случае необходимо ответить на вопрос: какой цитостатик будет являться наиболее подходящим для длительной терапии мРМЖ? Это должен быть препарат с доказанной эффективностью данной нозологии; отсутствием кумулятивных токсических реакций; имеющий пероральную форму приема, что позволит избежать постоянного венозного доступа и тем самым сохранит качество жизни и социальную адаптацию пациентки.

Альтернативными таксанам и традиционным антрациклинам вариантами монотерапии при метастатическом процессе может быть широкий перечень цитостатиков [6].

Возможность использования режимов монотерапии при мРМЖ была оценена в обширном мета-анализе 12 рандомизированных исследований, опубликованных в 2013 г., которые объединили 2317 пациенток мРМЖ [7]. В рамках анализируемых исследований больные получали 1, 2 или 3 линии терапии, или комбинацию препаратов, или их последовательное применение. Основными оцениваемыми параметрами были общая продолжительность жизни (ОВ), время до прогрессирования болезни (ВДП) и достигнутый лечебный эффект (ОЭ). В исследованиях, включенных в анализ, применяли одну из методик сравнения режимов. Схема 1 подразумевала, что в рамках одного исследования одна из групп больных получала комбинацию препаратов АВ одновременно до прогрессирования заболевания. Второй группе назначался препарат А из этой комбинации до прогрессии процесса. По факту прогрессирования препарат А у этой

группы больных меняли на препарат В. Таким образом, заранее число циклов химиотерапии ни в одной из подгрупп исследователями не ограничивалось. В других исследованиях, вошедших в мета-анализ, авторы заранее планировали проведение максимального числа циклов комбинированной химиотерапии (АВ), и сравнивали их эффективность с определенным числом циклов последовательной терапии. В этом случае лечение отменяли не по факту прогрессирования РМЖ, а по достижению числа запланированных заранее курсов лечения.

Мета-анализ охватывает исследования в период с 1974 года по 2010 гг. В подавляющем числе исследований (9 из 12) оценивали эффективность 1 линии терапии. Лечебные режимы были разнообразными и включали антрациклины, таксаны, капецитабин, гемцитабин и винорелбин. В исследованиях конца прошлого столетия также использовали циклофосфан, метотрексат и винкристин. Возможности применения гемцитабина и винорелбина оценивали во второй и более линиях лечения.

Оказалось, что в отношении времени до прогрессирования лишь в 2 исследованиях, объединявших по 100 пациенток, были отмечены преимущества использования комбинированной терапии, в то время как в остальных, в том числе с существенно большим числом больных, преимущество оказалось на стороне последовательного применения цитостатиков.

Не было отмечено различий в качестве жизни (КЖ) пациенток, получавших комбинированную и последовательную терапию. Возможно было предполагать, что суммация токсических реакций могла бы привести к его ухудшению. Но необходимо отметить существенные ограничения полученных результатов, так как данный показатель оценивали лишь в 3 из 12 исследований. Однако очень небольшое число исследований имеют основной конечной точкой оценку именно КЖ больных мРМЖ. В 2000 г. были опубликованы результаты исследования, которое позволило авторам сделать заключение о том, что достигнутый в процессе химиотерапии (ХТ) объективный ответ коррелирует с улучшением КЖ [8]. В греческом одноцентровом исследовании, проведенном Karatouzis, КЖ было выбрано основной оценочной точкой [9]. Оказалось, что при назначении ХТ такие показатели КЖ, как физическое, функциональное, эмоциональное состояние; когнитивные функции; социальная адаптация, уменьшение болевого синдрома и улучшение аппетита были достоверно лучше у больных, получавших цитостатическую терапию в сравнении с группой больных, которым проводилась только симптоматическая паллиативная терапия.

Еще одно современное исследование позволяет оценить качество жизни пациенток мРМЖ, части из которых проводилась лечебная химиотерапия комбинацией паклитаксела и гемцитабина в сравнении с больными, получающими лишь поддерживающую терапию. Оказалось, что при проведении цитостатической терапии удалось не только сохранить, но и улучшить качество их жизни [10].

Сравнение преимуществ комбинированных схем с вариантами монотерапии вдвойне актуально при выборе адекватных лечебных режимов для лечения особых групп пациенток. Это относится к больным мРМЖ

старшей возрастной группы, отягощенных тяжелыми сопутствующими заболеваниями. В этой ситуации необходимо рассматривать возможность применения монорежимов, а также выбирать цитостатики без значимых токсических реакций.

В связи с этим, актуальным является использование капсулированного винорелбина, который отвечает параметрам «идеального цитостатика». Кроме удобства его применения, целесообразность использования данного препарата будет основываться на эффективности в отношении мРМЖ. Необходимо обратиться к исследованию 2 фазы, которое включало небольшое число больных – 32 пациентки, но медиана возраста которых составила 75 лет [11]. Самой молодой было 70, а самой старшей 84 года. У половины больных в процесс были вовлечены 2 и более органов. 50% больных находились в удовлетворительном состоянии (KS 90–100%). Проведение монотерапии Навельбином позволило добиться объективного ответа у 41% пациенток, стабилизация – 72%. Время до прогрессирования заболевания составило 7 месяцев, медиана общей продолжительности жизни превысила год.

Последние годы многие исследователи уделяют большое внимание особому виду химиотерапии – метрономной ХТ. Такой вид лечения предполагает длительное без перерывов низкодозное использование химиопрепаратов в еженедельном или ежедневном режиме. В результате фундаментальных исследований было показано, что эффекты метрономной химиотерапии отличаются от результатов применения курсового введения цитостатиков [12–14].

Общий противоопухолевый эффект метрономной химиотерапии достигается за счет суммации эффекта подавления образования новых сосудов, активации иммунитета и воздействия на стволовые опухолевые клетки. В целом, метрономная химиотерапия позволяет продлить использование эффективных цитостатиков за счет снижения числа и выраженности токсических реакций, а также может рассматриваться как возможный вариант стратегии поддерживающей терапии после завершения интенсивного, но токсичного индукционного режима лечения метастатического процесса [13].

Возможные режимы для проведения метрономной монокимиотерапии, кроме традиционной комбинации циклофосфида и метотрексата, также включают применение капсулярной формы Навельбина. Начальная дозировка перорального винорелбина в первые 3 недели лечения составляет 60 мг/м² в неделю с последующим увеличением дозы 80 мг/м² в неделю в случае отсутствия угнетения кроветворения.

Мы имеем опыт эффективного применения Навельбина при антрациклин- и таксан-резистентном мРМЖ. Примером может служить следующее клиническое наблюдение:

Пациентка Ш., 68 лет. Диагноз при поступлении: Рак левой молочной железы 4 стадии (уст4bN1M1, солитарный метастаз в 1 ребре справа). Гистологическое заключение трепан-биоптата опухоли молочной железы – неспецифический рак молочной железы, G2. При иммуногистохимическом исследовании – тройной негативный подтип. Цитологическое исследование пунктата

подмышечного лимфатического узла – метастаз аденогенного рака. В качестве 1 этапа лечения проведено 6 курсов полихимиотерапии (карбоплатин+паклитаксел). После первых 3 курсов была отмечена стабилизация процесса, после дополнительных 3 курсов по прежней схеме – зарегистрирована отрицательная динамика в виде появления метастатических подмышечных лимфоузлов слева. По данным цитологического исследования – метастаз аденогенного рака. Учитывая прогрессирование заболевания, осуществлена смена химиотерапевтического режима, проведено 3 курса ПХТ комбинацией эпирубина и капецитабина. Однако, при обследовании зафиксировано дальнейшее прогрессирование заболевания в виде появления метастазов в надключичных лимфоузлах слева (при цитологическом исследовании пунктата – метастаз аденогенного рака). Учитывая первичную резистентность к цитостатической терапии и ограниченный объем поражения, 2 этапом проведен курс паллиативной лучевой терапии на 1 ребро справа, а также на левую молочную железу и регионарные зоны СОД 46 Гр и на левую надключичную область СОД 60 Гр на фоне монокимиотерапии Навельбином. В результате проведенного лечения достигнута частичная регрессия (рис. 1, 2).

С учетом эффективности проведенного лечения, пациентке на 3-м этапе выполнена радикальная мастэктомия. При гистологическом исследовании послеоперационного материала в молочной железе отмечена 3-я степень лечебного патоморфоза, в лимфатических узлах 4-я степень лечебного патоморфоза. В послеоперацион-

ном периоде пациентке была продолжена консолидирующая монотерапия Навельбином до 6 месяцев.

Кроме режима применения капсулярной формы Навельбина в качестве моноагента разработаны схемы современной комбинированной метронормной химиотерапии с использованием капсулированного винорелбина и капецитабина. Интересны результаты исследования VICTOR-1, в котором, у ранее пролеченной группы больных, использование комбинации этих двух препаратов позволило добиться контроля над болезнью у 60% пациенток, медиана времени до прогрессирования заболевания среди них превысила 1,5 года [15]. Токсичность изученного режима оказалась минимальной.

При лечении Her2/neu-позитивного рака молочной железы основной лечебной опцией является применение анти-HER2 препаратов, а комбинация их с цитостатиками позволяет улучшить онкологические результаты при метастатическом процессе. Возможности комбинации моноклональных антител с антрациклинами ограничены кумулятивной кардиотоксичностью. Таксаны также имеют негативное влияние на миокард [16]. Так какой же препарат предпочтителен для комбинации с трастузумабом при HER-2 позитивном мРМЖ в качестве 1 линии терапии?

Анализ исследований II фазы, опубликованный в 2009 г., продемонстрировал равную эффективность режимов трастузумаба в сочетании с антрациклинами, таксанами и винорелбином в отношении объективного ответа и времени до прогрессирования заболевания [17]. Особенно интересными и убедительными с точки

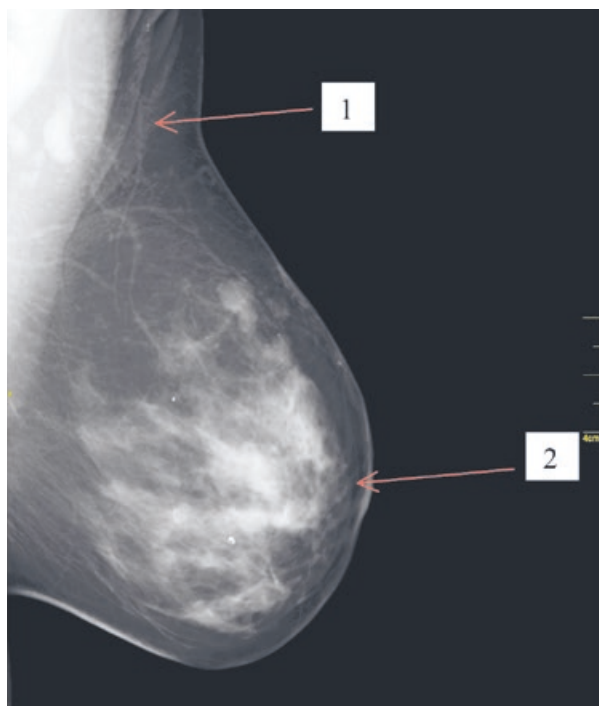


Рисунок 1. До терапии Навельбином.

1. Увеличенный лимфоузел подмышечной области.
2. Опухоль в молочной железе.

Figure 1. Before treatment with Navelbine®.

1. Enlarged lymph node in the armpit region.
2. The tumor in the breast.

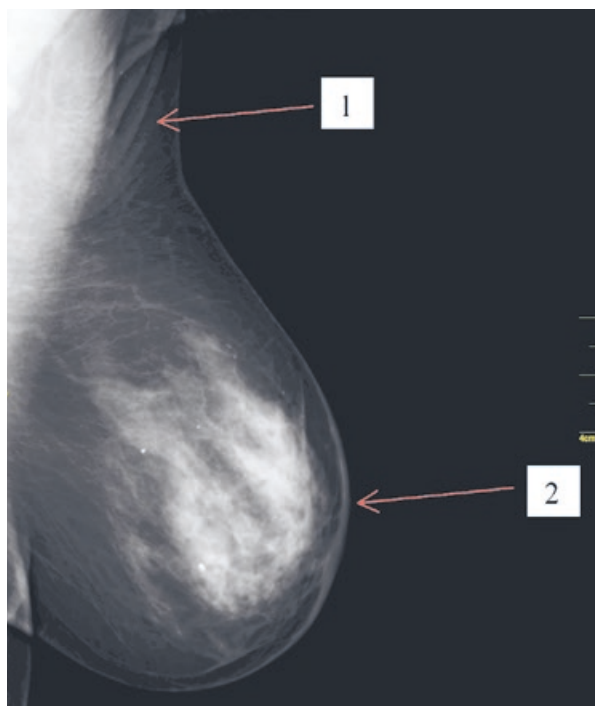


Рисунок 2. После терапии Навельбином.

1. Резорбция лимфоузла подмышечной области.
2. Уменьшение размера первичной опухоли молочной железы.

Figure 2. After treatment with Navelbine®.

1. The resorption of the lymph nodes of the axillary region.
2. Reducing the size of the primary breast tumor.

зрения эффективного и безопасного применения комбинации трастузумаба с винорелбином являются результаты скандинавского исследования HERNATA. В этом исследовании проведено прямое сравнение комбинации трастузумаба и винорелбина в сравнении с трастузумабом в сочетании с доцетакселом [18]. В исследовании были включены пациентки мРМЖ ($n = 284$), которым в качестве 1 линии терапии применяли одну из указанных комбинаций. Первичной целью было выбрано ВДП, также оценивали ОВ, токсичность проводимого лечения. Группы были равнозначны по всем критериям, включая наличие висцеральных метастазов, число пораженных органов, характер предшествующего лечения (адъювантное лечение). При анализе полученных результатов было зафиксировано равное время до прогрессирования, хотя в цифровом выражении преимущество оказалось на стороне винорелбина – медиана ВДП (мес) Д + Т: 12,4 vs В + Т: 15,3; $p = 0,67$ HR 0,94 (95% CI 0,71–1,5). Аналогичные результаты получены и для ОО – 59,3% vs 59,3%, $p = 1,00$, и для ОВ – (мес): Д + Т: 35,7 vs В + Т: 38,8; $p < 0,98$ HR 1,01 (95% CI 0,71–1,42). Токсичность оказалась существенно ниже в группе винорелбина. В частности, в

2 раза реже регистрировалась лейкопения (40% vs 21%, $p < 0,001$), а фебрильная нейтропения в 3,5 раза (36% vs 10,1%, $p < 0,001$). Из негематологических токсических реакций в группе доцетаксела значительно выше был процент сенсорной нейропатии (30,9% vs 3,6%, $p < 0,0001$), а также инфекций (25,1% vs 13%, $p = 0,006$). В данном исследовании использовали инъекционную форму винорелбина, однако согласно данным других исследований возможна его замена на пероральную форму без потери эффективности. Так, применение трастузумаба в сочетании с Навельбином позволяет достичь ОО у 60–80% больных, с медианой ВДП 9–12 месяцев и медианой ОВ от 2,5 до 3 лет [19–22]. А отсутствие потенциального негативного влияния на миокард, возможно, позволит в дальнейшем применять винорелбин в сочетании с новыми анти-HER2-препаратами.

Таким образом, в настоящее время четко сформированы понятия применения определенных подходов в лечении мРМЖ, расширены возможности использования различных форм противоопухолевых препаратов, а выбор правильной стратегии, подходящей конкретной пациентке, поможет оптимизировать ожидаемые результаты.

Список литературы

1. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures. 3rd Edition. Atlanta: American Cancer Society; 2015: p. 41. Available at: http://oralcancerfoundation.org/facts/pdf/Us_Cancer_Facts.pdf (дата обращения: 22.02.2016)
2. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. Доступно: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2014.pdf> (дата обращения: 22.02.2016)
3. Cardoso F., Fallowfield L., Costa A., Castiglione M., Senkus E.; ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011 Sep;22 Suppl 6: vi25–30. doi: 10.1093/annonc/mdr372.
4. Семиглазов В. Ф., Палтуев Р. М., Семиглазов В. В., Дашян Г. А., Семиглазова Т. Ю., Криворотко П. В., Николаев К. С. Общие рекомендации по лечению раннего рака молочной железы St. Gallen-2015, адаптированные экспертами Российского общества онкоммаммологов. Опухоль женской репродуктивной системы. 2015;11 (3):43–60. doi:10.17650/1994–4098–2015–11–3–43–60
5. Gligorov J., Doval D., Bines J., Alba E., Cortes P., Pierga J. Y., et al. Maintenance capecitabine and bevacizumab versus bevacizumab alone after initial first line bevacizumab and docetaxel for patients with HER2-negative metastatic breast cancer (IMELDA): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014; 15 (12): 1351–1360. doi: 10.1016/S1470–2045 (14)70444–9. Epub 2014 Sep 28.
6. Advanced Breast Cancer Third International Consensus Conference; 5–7 November 2015: Lisbon, Portugal.
7. Dear R., McGeechan K., Jenkins M., Barratt A., Tattersall M., Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Dec 18; (12): CD008792. doi: 10.1002/14651858.CD008792.pub2
8. Geels P., Eisenhauer E., Bezjak A., Zee B., Day A. Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2000; 18: 2395–2406.
9. Karamouzis M. V., Ioannidis G., Rigatos G. Quality of life in metastatic breast cancer patients under chemotherapy or supportive care: a single-institution comparative study. Eur J Cancer Care (Engl). 2007 Sep; 16 (5): 433–438.
10. Park Y. H., Jung K. H., Im S. A., Sohn J. H., Ro J., Ahn J. H., et al. Quality of life (QoL) in metastatic breast cancer patients with maintenance paclitaxel plus gemcitabine (PG) chemotherapy: results from phase III, multicenter, randomized trial of maintenance chemotherapy versus observation (KCSG-BR07-02). Breast Cancer Res Treat. 2015; 152 (1): 77–85. doi: 10.1007/s10549-015–3450-z. Epub 2015 Jun 2.
11. Addeo R., Sgambato A., Cennamo G., Montella L., Faiola V., Abbruzzese A., et al. Low-dose metronomic oral administration of vinorelbine in the first-line treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer. 2010 Aug 1;10 (4):301–6. doi: 10.3816/CBC.2010.n.039.
12. Gnoni A., Silvestris N., Licchetta A., Santini D., Scartozzi M., Ria R., et al. Metronomic chemotherapy from rationale to clinical studies: a dream or reality? Crit Rev Oncol Hematol. 2015; 95 (1): 46–61. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.01.008. Epub 2015 Jan 20.
13. Kerbel R. S., Kamen B. A. Anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. Nat Rev Cancer. 2004; 4 (6): 423–436
14. Ghiringhelli F., Menard C., Puig P. E., Ladoire S., Roux S., Martin F., et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. Cancer Immunol Immunother. 2007; 56: 641–648.
15. Cazzaniga M. E., Torri V., Villa F., Giuntini N., Riva F., Zeppellini A., et al. Efficacy and safety of the all-oral schedule of metronomic vinorelbine and capecitabine in locally advanced or metastatic breast cancer patients: The phase I–II VICTOR-1 study. Int J Breast Cancer. 2014; 2014: 769–790. doi: 10.1155/2014/769790. Epub 2014 Jan 16.
16. O'Shaughnessy J., Miles D., Vukelja S., Moiseyenko V., Ayoub JP., Cervantes G., et al. Superior survival with capecitabine plus

- docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol.* 2002; 20 (12): 2812–2823.
17. Nielsen D.L., Andersson M., Kamby C. HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer Treat Rev.* 2009; 35 (2): 121–136.
 18. Andersson M., Lidbrink E., Bjerre K., Wist E., Enevoldsen K., Jensen A.B., et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (3): 264–271. doi: 10.1200/JCO.2010.30.8213. Epub 2010 Dec 13
 19. Bernardo G., Palumbo R., Bernardo A., Poggi G., Delmonte A., Teragni C., et al. Trastuzumab and vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2+ metastatic breast ... presented at the 31st ESMO Congress, Istanbul, Turkey, 29 September–3 October 2006.
 20. Bartsch R., Wenzel C., Altörjai G., Pluschnig U., Bachleitner-Hoffmann T., Locker G.J., et al. Results from an observational trial with oralvinorelbine and trastuzumab in advanced breast cancer. *Breast Cancer Research and Treat.* 2007; 102 (3): 375–381.
 21. Heinemann V., Di Gioia D., Vehling-Kaiser U., Harich H.D., Heinrich B., Welt A., et al. A prospective multicenter phase II study of oral and i.v. vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2011; 22 (3): 603–608. doi: 10.1093/annonc/mdq409. Epub 2010 Aug 19.
 22. Illarramendi J.J., Blancas I., Bueso P., Carabantes F., Polo Marques E., Ciruelos Gil E., et al. Oral vinorelbine (NVBO) in combination with trastuzumab (HER) in metastatic breast cancer (MBC): Data on efficacy and safety when administered in first- or second-line treatment. *J Clin Oncol.* 2010; 28. (suppl; abstr e11508). <http://meetinglibrary.asco.org/content/53505-74>
- ## References
1. American Cancer Society. *Global Cancer Facts & Figures*. 3rd Edition. Atlanta: American Cancer Society; 2015: p. 41. Available at: http://oralcancerfoundation.org/facts/pdf/Us_Cancer_Facts.pdf (Accessed: 22.02.2016)
 2. Ed by A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Moscow: P. Hertsen MORI, 2015. (Russian). Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2014.pdf> (Accessed: 22.02.2016)
 3. Cardoso F., Fallowfield L., Costa A., Castiglione M., Senkus E.; ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011 Sep;22 Suppl 6: vi25–30. doi: 10.1093/annonc/mdr372.
 4. Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Semiglazova T.Y., Krivorotko P.V., Nikolaev K.S. General St. Gallen-2015 guidelines for the treatment of early breast cancer (adapted by the experts of the Russian Society of Breast Oncologists). *Women Reproductive System Tumors.* 2015;11 (3):43–60. (In Russ.) DOI:10.17650/1994-4098-2015-11-3-43-60
 5. Gligorov J., Doval D., Bines J., Alba E., Cortes P., Pierga J.Y., et al. Maintenance capecitabine and bevacizumab versus bevacizumab alone after initial first line bevacizumab and docetaxel for patients with HER2-negative metastatic breast cancer (IMELDA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (12): 1351–1360. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70444-9. Epub 2014 Sep 28.
 6. Advanced Breast Cancer Third International Consensus Conference; 5–7 November 2015: Lisbon, Portugal.
 7. Dear R., McGeechan K., Jenkins M., Barratt A., Tattersall M., Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 18; (12): CD008792. doi: 10.1002/14651858.CD008792.pub2
 8. Geels P., Eisenhauer E., Bezjak A., Zee B., Day A. Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 2395–2406.
 9. Karamouzis M.V., Ioannidis G., Rigatos G. Quality of life in metastatic breast cancer patients under chemotherapy or supportive care: a single-institution comparative study. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2007 Sep; 16 (5): 433–438.
 10. Park Y.H., Jung K.H., Im S.A., Sohn J.H., Ro J., Ahn J.H., et al. Quality of life (QoL) in metastatic breast cancer patients with maintenance paclitaxel plus gemcitabine (PG) chemotherapy: results from phase III, multicenter, randomized trial of maintenance chemotherapy versus observation (KCSG-BR07-02). *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 152 (1): 77–85. doi: 10.1007/s10549-015-3450-z. Epub 2015 Jun 2.
 11. Addeo R., Sgambato A., Cennamo G., Montella L., Faiola V., Abbruzzese A., et al. Low-dose metronomic oral administration of vinorelbine in the first-line treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2010 Aug 1;10 (4):301–6. doi: 10.3816/CBC.2010.n.039.
 12. Gnoni A., Silvestris N., Licchetta A., Santini D., Scartozzi M., Ria R., et al. Metronomic chemotherapy from rationale to clinical studies: a dream or reality? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015; 95 (1): 46–61. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.01.008. Epub 2015 Jan 20.
 13. Kerbel R.S., Kamen B.A. Anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4 (6): 423–436
 14. Ghiringhelli F., Menard C., Puig P.E., Ladoire S., Roux S., Martin F., et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother.* 2007; 56: 641–648.
 15. Cazzaniga M.E., Torri V., Villa F., Giuntini N., Riva F., Zeppellini A., et al. Efficacy and safety of the all-oral schedule of metronomic vinorelbine and capecitabine in locally advanced or metastatic breast cancer patients: The phase I–II VICTOR-1 study. *Int J Breast Cancer.* 2014; 2014: 769–790. doi: 10.1155/2014/769790. Epub 2014 Jan 16.
 16. O'Shaughnessy J., Miles D., Vukelja S., Moiseyenko V., Ayoub J.P., Cervantes G., et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol.* 2002; 20 (12): 2812–2823.
 17. Nielsen D.L., Andersson M., Kamby C. HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer Treat Rev.* 2009; 35 (2): 121–136.
 18. Andersson M., Lidbrink E., Bjerre K., Wist E., Enevoldsen K., Jensen A.B., et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (3): 264–271. doi: 10.1200/JCO.2010.30.8213. Epub 2010 Dec 13
 19. Bernardo G., Palumbo R., Bernardo A., Poggi G., Delmonte A., Teragni C., et al. Trastuzumab and vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2+ metastatic breast ... presented at the 31st ESMO Congress, Istanbul, Turkey, 29 September–3 October 2006.
 20. Bartsch R., Wenzel C., Altörjai G., Pluschnig U., Bachleitner-Hoffmann T., Locker G.J., et al. Results from an observational trial with oralvinorelbine and trastuzumab in advanced breast cancer. *Breast Cancer Research and Treat.* 2007; 102 (3): 375–381.

21. Heinemann V., Di Gioia D., Vehling-Kaiser U., Harich H. D., Heinrich B., Welt A., et al. A prospective multicenter phase II study of oral and i.v. vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2011; 22 (3): 603–608. doi: 10.1093/annonc/mdq409. Epub 2010 Aug 19.
22. Illarramendi J.J., Blancas I., Bueso P., Carabantes F., Polo Marques E., Ciruelos Gil E., et al. Oral vinorelbine (NVBO) in combination with trastuzumab (HER) in metastatic breast cancer (MBC): Data on efficacy and safety when administered in first- or second-line treatment. *J Clin Oncol.* 2010; 28.

Информация об авторе:

1. Болотина Лариса Владимировна — д.м.н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Information about author:

1. Larisa V. Bolotina — MD., head of chemotherapeutical dept, P. Hertsen MORI — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Болотина Л.В. Современные возможности применения препарата Навельбин в лечении метастатического рака молочной железы. *Исследования и практика в медицине.* 2016; 3(2): 71-77. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-10

Bolotina L.V. Modern possibilities of application of preparation Navelbine® in the treatment of metastatic breast cancer. *Issled. prakt. Med.* 2016; 3(2): 71-77. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-10



Ключевые слова:

бисфосфонаты, золендроновая кислота, кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, компрессия спинного мозга, костные осложнения, метастазы в костях, патологические переломы, резекластин

Keywords:

bisphosphonates, zoledronic acid, castrate-refractory prostate cancer, bone metastasis, bone complications, spinal cord compression, pathological fractures, resoklastin

DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-11



Для корреспонденции:

Сафронова Екатерина Юрьевна –
клинический ординатор отделения онкоурологии
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ»
Минздрава России
Адрес: 125284, Россия,
Москва, 2-й Боткинский проезд, 3
E-mail: safronova.mail@mail.ru
Статья поступила 06.04.2016,
принята к печати 20.06.2016

For correspondence:

Ekaterina Yu. Safronova –
clinical intern of oncology department,
P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute –
branch of the National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health
of the Russian Federation
Address: 3, 2nd Botkinsky Proezd,
Moscow, 125284, Russia
E-mail: safronova.mail@mail.ru
The article was received 06.04.2016,
accepted for publication 20.06.2016

БИФОСФОНАТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ КОСТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Сафронова Е.Ю.¹, Сергиенко С.А.¹, Калпинский А.С.¹, Воробьев Н.В.¹, Костин А.А.², Каприн А.Д.²

¹ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Россия)

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

² ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Россия)

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

Резюме

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. Заболеваемость и смертность от данной патологии в Российской Федерации в последние годы неуклонно возрастает. Увеличивается количество больных метастатическими и рефрактерными к кастрационной терапии формами заболевания. В настоящее время основным методом терапии больных диссеминированным РПЖ является паллиативная гормональная терапия (ГТ). Пациенты, у которых наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне сохраняющегося кастрационного уровня тестостерона, переходят в стадию так называемого кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ). Прогноз у данного контингента больных крайне неблагоприятен не только по причине прогрессирования онкологического заболевания, но и в связи с развитием осложнений, прежде всего, костных метастазов. Профилактика развития серьезных осложнений, таких как патологические переломы, компрессия спинного мозга, является крайне актуальной проблемой. В статье представлен обзор результатов исследований, посвящающих проблемы профилактики развития костных осложнений у больных КРРПЖ. Описаны результаты крупных исследований, в том числе проведенных в нашей стране, продемонстрировавших эффективность золендроновой кислоты у больных КРРПЖ с наличием костных метастазов.

BISPHOSPHONATES IN PROPHYLAXIS OF SKELETAL-RELATED ADVERSE EVENTS IN PATIENTS WITH CASTRATION-REFRACTORY PROSTATE CANCER

Safronova E.Yu.¹, Sergienko S.A.¹, Kalpinskiy A.S.¹, Vorobyev N.V.¹, Kostin A.A.², Kaprin A.D.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)

3, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia

² National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia)
4, ul. Korolyeva, Obninsk, Kaluzskaya Oblast', 249036, Russia

Abstract

Prostate cancer (PC) is one of the most urgent problems of modern oncology. Morbidity and mortality from this disease in the Russian Federation in recent years has been steadily increasing. Including the number of patients with metastatic and refractory to castration therapy forms of the disease is increasing. Currently, the main method of treatment of patients with metastatic prostate cancer is palliative hormone therapy (HT). Patients who have progression of tumor process, with lingering castration levels of testosterone, transferred to the stage of so-called castrate-resistant prostate cancer (CRPC). The prognosis in this group of patients is extremely unfavorable, not only because of the progression

of cancer, but of complications associated primarily with the presence of bone metastases. Prevention of development of serious complications such as pathological fractures, spinal cord compression is an extremely important issue. The article presents a review of studies, the sanctifying of the prob-

lem of prevention of development of bone complications in patients with CRPC. We present the results of large studies, including those conducted in our country demonstrated the effectiveness zoedronic acid in patients with CRPC and the presence of bone metastases.

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России и составляет 14,3% [1]. У мужчин в возрасте старше 60 лет этот показатель увеличивается до 18,5%. В 2014 г. в России выявлено 37 168 новых случаев РПЖ, при этом средний возраст мужчин с впервые выявленным РПЖ составил 64,4 лет (в 2003 г. данный показатель был несколько выше – 70,4 лет). Стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в 2014 году на 100 тысяч мужского населения в России составил 39,38. При среднегодовом темпе прироста 7,11%, прирост заболеваемости РПЖ с 2004 по 2014 гг. составил 116,68%. В 2014 г. по сравнению с 2004 годом у мужчин на фоне значительного снижения стандартизованного показателя смертности (–12,3%) от всех злокачественных новообразований идет нарастание показателя смертности от злокачественных опухолей предстательной железы (26,2%). Так у мужчин 60–69 лет, РПЖ является причиной смерти в 6,2% случаев, а в возрастной группе >70 лет достигает 14,16%, занимая второе место после опухолей трахеи, бронхов и легкого [1]. Таким образом, РПЖ является одной из наиболее актуальных проблем в онкологии на сегодняшний день.

Кроме того, несмотря на совершенствование методов диагностики и внедрение программ, направленных на активное выявление данного заболевания на ранних стадиях, количество больных, страдающих запущенными формами РПЖ, остается высоким [1]. Показатель смертности населения России от РПЖ в 2014 г. составил 11,86 на 100 тыс. населения. Прирост показателя смертности с 2004 по 2014 гг. равен 26,17%, летальность на первом году – 9,7% [1].

В настоящее время основным методом терапии больных диссеминированным РПЖ является паллиативная гормональная терапия (ГТ); также используется ранняя химиотерапия [2–6]. Посредством андроген-депривационной терапии удается достичь стабилизации заболевания более чем у 90% пациентов, но среднее время до прогрессирования после проведенной ГТ у больных метастатической формой РПЖ составляет около 2 лет. Пациенты, у которых наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне сохраняющегося кастрационного уровня тестостерона, переходят в стадию так называемого кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ). Кроме того, у некоторых больных опухоль изначально является резистентной к гормональному воздействию. Средняя продолжительность жизни пациентов данной группы составляет около 6–12 месяцев [7]. Распространенный КРРПЖ является не только прогностически неблагоприятным заболеванием, но также существенно ухудшает качество жизни больных. Рядом работ продемонстрировано, в том чис-

ле, увеличение частоты развития костных осложнений при формировании заболевания, резистентного к проведению кастрационной терапии с 5 до 38% при медиане времени до развития данных осложнений около 7 месяцев [2–15]. Таким образом, с учетом неизлечимости данного контингента больных, методы терапии в основном направлены на улучшение качества жизни пациентов и устранение симптомов заболевания.

У больных диссеминированным РПЖ с наибольшей частотой локализация метастатических очагов наблюдается в лимфатических узлах и костях. Частая локализация метастатических очагов в костях объясняется тропностью опухолевых клеток РПЖ к костной ткани. Так, результаты аутопсий показали, что более чем у 80% больных, умерших от РПЖ, определяются костные метастазы [8]. Комплексные реципрокные взаимодействия между опухолевыми клетками и костным компонентом объясняют тропность метастазирования в кости и наличие характеристик остеобластического компонента в метастатических очагах. В отличие от ряда других опухолей метастазы РПЖ являются остеобластическими. С наибольшей частотой поражаются кости позвоночного столба, таза, ребра, а также проксимальные отделы длинных трубчатых костей. Костные метастазы у больных КРРПЖ являются наиболее частой причиной развития осложнений и существенно ухудшают качество жизни пациентов. Наиболее частым симптом метастатического поражения костей у больных РПЖ являются боли. Кроме того, наличие метастазов в позвоночный столб может вызвать компрессию спинного мозга, что приводит к развитию паралича нижних конечностей и дисфункции тазовых органов. Также могут наблюдаться спонтанные переломы, которые с наибольшей частотой возникают в телах позвонков. В отличие от остеолитических метастазов патологические переломы длинных трубчатых костей наблюдаются крайне редко [2–15]. В процессе формирования и развития костных метастазов происходит нарушение процессов ремоделирования костной ткани, проявляющееся формированием костного матрикса с измененными биомеханическими свойствами, что снижает прочность костной ткани и способствует возникновению костных осложнений [2–15]. Таким образом, помимо непосредственного воздействия на опухолевую ткань, терапия у больных КРРПЖ с высоким риском развития костных осложнений должна быть направлена на профилактику и снижение вероятности их развития, раннюю диагностику и своевременную терапию в случае возникновения данных осложнений, поскольку сам факт их развития существенно ухудшает прогноз заболевания и выживаемость больных.

Терапия, лежащая в основе профилактики развития костных осложнений, может быть специфической, направленной непосредственно на опухолевую ткань

и неспецифической, направленной на укрепление костной ткани и снижение процессов ее резорбции [16]. Таким образом, лечение КРРПЖ является сложной и актуальной проблемой. Понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе формирования, развития и прогрессии костных метастазов у больных РПЖ позволило разработать и внедрить в клиническую практику ряд препаратов, направленных на повышение прочности костной ткани или торможение процессов резорбции, что, в свою очередь, приводит к снижению риска развития костных осложнений. В настоящее время разработаны и внедрены в клиническую практику препараты, применение которых позволяет существенно улучшить качество жизни у больных с наличием метастазов в костях. Среди антирезорбтивных препаратов наиболее эффективными являются бисфосфонаты, а также ингибиторы лиганда RANKL [2, 8].

Терапию бисфосфонатами используют для сдерживания патологической резорбции кости в зоне метастатического поражения под действием остеокластов и их предшественников у больных КРРПЖ, что обеспечивает эффективную профилактику развития костных осложнений и уменьшение или полное исчезновение болевого синдрома. Бисфосфонаты являются аналогами пирофосфата с высоким родством к гидроксиапатиту и способны связываться непосредственно с минерализованной костной тканью [17–19]. Выделяют два класса бисфосфонатов: бисфосфонаты первой генерации, которые не содержат атома азота (этидронат и клондронат), и бисфосфонаты второго поколения, содержащие азот в любой алкильной цепи (алендронат, памидронат и ибандронат) или в гетероциклическом кольце (ризедронат и Золедроновая кислота).

Препараты, не имеющие в составе боковой цепи азотистой группы, характеризуются низкой антирезорбтивной активностью. Они включаются в молекулы аденозинтрифосфата (АТФ), и накопление этих негидролизуемых аналогов АТФ ингибирует АТФ-зависимые клеточные процессы, таким образом, вызывая апоптоз остеокластов [17, 20, 21].

Азотсодержащие бисфосфонаты (nBPs) – специфические агенты костной ткани, которые ингибируют фарнезилдифосфат-синтазы. Благодаря аффинности nBPs к костной ткани, они являются мощными ингибиторами костной резорбции и ремоделирования костной ткани и проявляют высокую активность с ограниченным потенциалом побочных эффектов в иных тканях. Кроме того, они обладают значительным преимуществом над бисфосфонатами первого поколения, влияя на остеокласты посредством ингибирования ферментов биосинтеза холестерина, таких как фарнезилпирофосфата (FPP) и геранилгеранилдифосфат (GGPP). Ключевым ферментом в метаболизме пирофосфатов является фарнезилпирофосфата-синтаза (FPP-синтаза) [22]. Исследования [5, 22–24] показали, что золедроновая кислота и другие азотсодержащие бисфосфонаты ингибируют FPP-синтазы, таким образом предотвращая синтез FPP и GGPP, необходимых для синтеза гуанозинтрифосфата (GTP). Потеря этих белков приводит к снижению активности остеокластов и стимулирует их апоптоз [25, 26].

Золедроновая кислота имеет наиболее выраженную активность, направленную на предотвращение патологической резорбции костной ткани. В крупном исследовании III фазы [27], включившем 643 больных РПЖ с костными метастазами, которых рандомизировали на терапию золедроновой кислотой в дозе 8 или 4 мг каждые 3 недели в течение 15 последующих месяцев или плацебо, оценили эффективность терапии золедроновой кислотой. К 15-му и 24-му месяцу последующего врачебного наблюдения у пациентов, которые получали дозировку по 4 мг, наблюдалось меньше костных осложнений по сравнению с группой, принимавшей плацебо (44% против 33%, $p = 0,021$), а также меньше патологических переломов (13,1% против 22,1%, $p = 0,015$). Кроме того, у больных, принимавших золедроновую кислоту, время до развития костных осложнений было значительно большим, чем в контрольной группе, что, в свою очередь, улучшало качество жизни.

Black D. и соавт. [28] было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включающее 7765 пациентов (средний возраст 73 лет). 3889 из них получали разовую 15-минутную инфузию препарата золедроновой кислоты (5 мг) и 3876 получали плацебо. Основной целью исследования явилась оценка времени до возникновения костных осложнений в группах больных, получавших золедроновую кислоту и плацебо. Вторичные конечные точки включали оценку минеральной плотности костной ткани, определение концентрации маркеров костной резорбции, а также оценку безопасности проводимой терапии. Авторы сообщают, что у всех пациентов, получавших инфузии золедроновой кислоты, отмечено снижение на 70% риска развития переломов позвоночника, по сравнению с группой больных, получавших плацебо (3,3% в группе золедроновой кислоты – против 10,9% в группе плацебо; ОР (относительный риск): 0,30; 95% ДИ 0,24–0,38) и риска развития перелома шейки бедра на 41% (1,4% в группе золедроновой кислоты – по сравнению с 2,5% в группе плацебо; ОР: 0,59; 95% ДИ 0,42–0,83). Терапия золедроновой кислотой была ассоциирована со значительным снижением концентрации маркеров костной резорбции, таких как щелочная фосфатаза и лактатдегидрогеназа. Побочные эффекты терапии, в том числе риск развития почечной недостаточности, были сходными в двух исследуемых группах.

Таким образом, крупные рандомизированные исследования продемонстрировали эффективность золедроновой кислоты в снижении риска развития костных осложнений и предотвращении процессов патологической резорбции костной ткани у больных с метастазами в костях. На сегодняшний день на рынке существуют отечественные аналоги золедроновой кислоты, эффективность которых также продемонстрирована рядом исследований. Препарат Резокластин ФС[®] является одним из наиболее изученных препаратов данной группы. Е.А. Куляевым и соавт. [29] было изучено влияние терапии золедроновой кислотой (Резокластин ФС[®], 5 мг/6,25 мл) на показатель минеральной плотности костной ткани (МПКТ) через 1 год после введения препарата пациентам с низкой МПКТ. В исследование было включено 30 женщин в постменопаузальном периоде

(средний возраст $60,1 \pm 11,5$ года). В соответствии со степенью снижения МПКТ были сформированы три группы: I группа – с умеренным снижением МПКТ (остеопенией), Т-критерий от $-1,0$ до $-2,5$ SD; II группа (постменопаузальный остеопороз) и III (сенильный остеопороз) – пациенты с выраженным снижением МПКТ, имеющие в анамнезе один или более неосложненных переломов осевого или периферического скелета, Т-критерий составил от $-2,6$ до $-4,5$ SD. Всем пациентам однократно выполнена инфузия золедроновой кислоты (Резокластин ФС®, 5 мг/6,25 мл). Через 12 месяцев при контрольном исследовании зарегистрированы значительный прирост МПКТ во всех группах и достоверное снижение риска возникновения новых переломов как осевого, так и периферического скелета. В I группе прирост МПКТ составил: левое предплечье – 4,68%, прирост по BMD (bone mineral density – минеральная плотность кости) – 0,025 г/см², позвоночник – 3,82% (по BMD – 0,035 г/см²), правое бедро – 1,3% (по BMD – 0,01 г/см²), левое бедро – 1,46% (по BMD – 0,012 г/см²). В группе II (пациентки с постменопаузальным остеопорозом) прирост МПКТ составил: левое предплечье – 5,42% (по BMD – 0,023 г/см²), позвоночник – 3,62% (по BMD – 0,029 г/см²), правое бедро – 6,29% (по BMD – 0,043 г/см²), левое бедро – 5,97% (по BMD – 0,039 г/см²). В группе III (пациентки с сенильным остеопорозом) прирост МПКТ составил: левое предплечье – 3,89% (по BMD – 0,018 г/см²), позвоночник – 7,01% (по BMD – 0,054 г/см²), правое бедро – 2,04% (по BMD – 0,016 г/см²), левое бедро – 0,31% (по BMD – 0,001 г/см²). При контрольном исследовании новых переломов не было выявлено. Авторы отмечают высокую эффективность препарата Резокластин ФС® в дозе 5 мг/6,25 мл у пациентов с изначально низкой МПКТ. Одна инфузия в год Резокластина позволила предотвратить возникновение костных осложнений не только у пациентов с умеренной МПКТ, но и в группе пациентов с выраженным снижением МПКТ, что наблюдается, в том числе, в когорте больных КРРПЖ. Таким образом, применение данного препарата с целью профилактики

развития костных осложнений у больных КРРПЖ может, в значительной степени, улучшить качество жизни данных пациентов.

Заключение

Частая локализация отдаленных метастазов в костях и высокий риск развития костных осложнений у больных КРРПЖ объясняется тропностью опухолевых клеток РПЖ к костной ткани. В процессе формирования и развития костных метастазов происходит нарушение процессов ремоделирования костной ткани, проявляющееся формированием костного матрикса с измененными биомеханическими свойствами, что снижает прочность костной ткани и способствует возникновению костных осложнений. Помимо непосредственного воздействия на опухолевую ткань, терапия у больных КРРПЖ с высоким риском развития костных осложнений должна быть направлена на профилактику и снижение вероятности их развития, раннюю диагностику и своевременную терапию в случае возникновения данных осложнений, поскольку сам факт их развития существенно ухудшает прогноз заболевания и выживаемость больных. Результаты исследований, оценивших эффективность золедроновой кислоты, в том числе отечественного препарата Резокластин ФС®, показали, что данные препараты являются эффективными и безопасными бисфосфонатами, обладающими наиболее высокой антирезорбтивной активностью. Лечение Резокластин ФС® удобно для пациентов, так как препарат вводится в виде кратковременной инфузии 1–2 раз в год. Показаниями к применению резокластина являются: остеолитические, остеобластические и смешанные костные метастазы солидных опухолей, в том числе у больных КРРПЖ, остеолитические очаги при множественной миеломе в составе комбинированной терапии, а также наличие гиперкальциемии, вызванной злокачественной опухолью. Резокластин ФС® подавляет деструктивные процессы в костях и способствует регенерации костной ткани, улучшая качество жизни онкологических больных.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2016. Доступно: <http://www.demoscope.ru/weekly/2016/0685/biblio04.php> (дата обращения: 25.03.2016).
2. Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М. Гормональная терапия больных раком предстательной железы. Онкоурология. 2007; 3: 57–62.
3. Русаков И. Г., Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М. Гормональная терапия препаратом Лейпрорелин (Люкрин-депо®) у больных раком предстательной железы. Онкоурология. 2009; 3: 56–60. doi:10.17650/1726-9776-2009-5-3-56-60
4. Ньюшко К. М., Алексеев Б. Я., Калпинский А. С., Каприн А. Д. Лютеинизирующий гормон рилизинг-гормона у больных. Онкоурология. 2014; 4: 70–74. doi:10.17650/1726-9776-2014-10-4-70-74. doi:10.17650/1726-9776-2014-10-4-70-74
5. Бирюков В. А., Карякин А. О., Горбань Н. А., Минаева Н. Г., Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М., и др. Результаты российского многоцентрового проспективного наблюдательного исследования по применению доцетаксела (Таксотер) у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2013; 1 (6): 36–40.
6. Быстров С. В., Ньюшко К. М., Алексеев Б. Я. Таутакс (доцетаксел) в лечении гормонорефрактерного рака предстательной железы. Эффективная фармакотерапия. 2011; 45: 16–21.
7. Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М. Возможности применения абиратерона ацетата в гормональной терапии у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2012; 1: 70–72.
8. Harada M., Iida M., Yamaguchi M., Shida K. Analysis of bone metastasis of prostate adenocarcinoma in 137 autopsy cases. Adv Exp Med Biol. 1992; 324: 173–182.
9. Алексеев Б. Я., Каприн А. Д., Ньюшко К. М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных гормонорефрактерным раком предстательной железы. Онкоурология. 2011; 2: 84–88.
10. Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2012; 2: 100–102.

11. Каприн А. Д., Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М., Калпинский А. С. Современные подходы к лекарственной терапии больных метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. *Фарматека*. 2014; 8 (281): 35–39.
12. Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М., Калпинский А. С., Каприн А. Д. Возможности и концепции лекарственной терапии у больных кастрационнорефрактерным раком предстательной железы. *Русский медицинский журнал*. 2014; 22 (17): 1234–1238.
13. Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М., Крашенинников А. А. Роль аналогов соматостатина в лечении больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2013; 6: 32–37.
14. Ньюшко К. М., Алексеев Б. Я. Гормональная терапия препаратом диферелин у больных раком предстательной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2010; 29: 36–40.
15. 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. doi:10.17709/2409–2231–2015–2–3–76–81
16. Reddi A. H., Roodman D., Freeman C., Mohla S. Mechanisms of tumor metastases to the bone: challenges and opportunities. *J of Bone and Mineral Research* 2003; 18 (2): 190–194.
17. Russell R. Determinants of structure-function relationships among bisphosphonates. *Bone*. 2007; 40 (5): S21–S25.
18. Dunford J., Thompson K., Coxon F. P., Luckman S. P., Hahn F. M., Poulter C. D., et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001; 296 (2): 235–242.
19. Rodan G., Fleisch H. Bisphosphonates: mechanism of actions. *J Clin Invest*. 1996; 97: 2692–2696.
20. Lehenkari P., Kellinsalmi M., Nääpänkangas J., Ylitalo K. V., Mönkkönen J., Rogers M. J., et al. Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a nonhydrolyzable, adenosine containing metabolite. *Mol Pharmacol*. 2002; 61 (5): 1255–1262.
21. Frith J., Monkkenon J., Auriola S., Mönkkönen H., Rogers M. The molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis Rheum*. 2001; 44 (9): 2201–2210.
22. Bergstrom J., Bostedor R., Masarachia P., Reszka A., Rodan G. Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase. *Arch Biochem Biophys*. 2000; 373 (1): 231–241.
23. Li E., Davis L. Zoledronic acid: a new parenteral bisphosphonate. *Clin Ther*. 2003; 25 (11): 2669–2708.
24. Green J. Chemical and biological prerequisites for novel bisphosphonate molecules: Results of comparative preclinical studies. *Semin Oncol*. 2001; 28 (2 Suppl 6): 4–10.
25. Benford H., McGowan N., Helfrich M., Nuttall M., Rogers M. Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. *Bone*. 2001; 28 (5): 465–473.
26. Boissier S., Ferreras M., Peyruchaud O., Magnetto S., Ebetino F. H., Colombel M., et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res*. 2000; 60 (11): 2949–2954.
27. George R., Jeba J., Ramkumar G., Chacko A. G., Leng M., Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 8 (4): CD006716.
28. Black D. M., Delmas P. D., Eastell R., Reid I. R., Boonen S., Cauley J. A., et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1809–1822.
29. Куляев Е. А., Графов А. В., Фаламеева О. В., Храпова Ю. В., Садовой М. А. Опыт применения золедроновой кислоты (Резокластин ФС 5 мг/6,25 мл, ЗАО «Ф-Синтез», Россия) у пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани. *Эффективная фармакотерапия*. 2013; 2 (38): 30–33.

References

1. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 g. (zabolevaemost' i smertnost'). Ed by A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow, 2016. Available at: <http://www.demoscope.ru/weekly/2016/0685/biblio04.php> (Accessed: 25.03.2016) (Russian).
2. Alekseyev B. Ya., Nyushko K. M. Hormonal therapy for prostate cancer. *Cancer Urology*. 2007; 3: 57–62. (Russian).
3. Rusakov I. G., Alekseyev B. Y., Nyushko K. M. Hormonal therapy with leuporelin (Lucrin-depot®) in patients with prostate cancer. *Cancer Urology*. 2009; 5 (3): 56–60. (In Russ.) doi:10.17650/1726–9776–2009–5–3–56–60.
4. Nyushko K. M., Alekseyev B. Y., Kalpinsky A. S., Kaprin A. D. Lutetizing hormone-releasing hormone antagonists in patients with prostate cancer. A standard approach and the results of innovative studies. *Cancer Urology*. 2014; 10 (4): 70–74. (In Russ.) doi:10.17650/1726–9776–2014–10–4–70–74.
5. Biriukov V. A., Kariakin A. O., Gorban' N. A., Minaeva N. G., Alekseyev B. Ia., Niushko K. M., et al. Results of the Russian multicenter prospective observational study of docetaxel (Taxotere) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P. A. Gertsena*. 2013; 1 (6): 36–40. (Russian).
6. Bystrov S. V., Nyushko K. M., Alekseyev B. Ya. Tautaks (dotsetaksel) v lechenii gormonorefrakternogo raka predstatel'noi zhelezy. *Effective Pharmacotherapy*. 2011; 45: 16–21. (Russian).
7. Alekseyev B. Ia., Niushko K. M. Possibilities of using abiraterone acetate in hormonal therapy in castration-resistant prostate cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P. A. Gertsena*. 2012; 1: 70–72. (Russian).
8. Harada M., Iida M., Yamaguchi M., Shida K. Analysis of bone metastasis of prostate adenocarcinoma in 137 autopsy cases. *Adv Exp Med Biol*. 1992; 324: 173–182.
9. Alekseyev B. Y., Kaprin A. D., Nyushko K. M. A Role of somatostatin analogues in the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Urology*. 2011; 7 (2): 84–87. (In Russ.) DOI:10.17650/1726–9776–2011–7–2–84–87. (Russian).
10. Alekseyev B. Ia., Niushko K. M. Role of somatostatin analogues in the treatment of patients with castration-refractory prostate cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P. A. Gertsena*. 2012; 2: 100–102. (Russian).
11. Kaprin A. D., Alekseyev B. Ya., Nyushko K. M., Kalpinskiy A. S. Sovremennyye podkhody k lekarstvennoy terapii bol'nykh metastaticheskimi kastratsionno-refrakternym rakom predstatel'noi zhelezy. *Farmateka*. 2014; 8 (281): 35–39. (Russian).
12. Alekseyev B. Ya., Nyushko K. M., Kalpinskiy A. S., Kaprin A. D. Vozmozhnosti i kontseptsii lekarstvennoy terapii u bol'nykh kastratsionnorefrakternym rakom predstatel'noi zhelezy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014; 22 (17): 1234–1238. (Russian).
13. Alexeyev B. Ya., Nyushko K. M., Krashenninnikov A. A. Somatostatin-analogs for the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Effective Pharmacotherapy*. 2013; 6: 32–37. (Russian).
14. Nyushko K. M., Alekseyev B. Ya. Gormonal'naya terapiya preparatom diferelin u bol'nykh rakom predstatel'noi zhelezy. *Effective Pharmacotherapy*. 2010; 29: 36–40. (Russian).
15. Nyushko 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. (In Russ.) doi:10.17709/2409–2231–2015–2–3–76–81 (Russian).

16. Reddi A. H., Roodman D., Freeman C., Mohla S. Mechanisms of tumor metastases to the bone: challenges and opportunities. *J of Bone and Mineral Research* 2003; 18 (2): 190–194.
17. Russell R. Determinants of structure-function relationships among bisphosphonates. *Bone*. 2007; 40 (5): S21–S25.
18. Dunford J., Thompson K., Coxon F. P., Luckman S. P., Hahn F. M., Poulter C. D., et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001; 296 (2): 235–242.
19. Rodan G., Fleisch H. Bisphosphonates: mechanism of actions. *J Clin Invest*. 1996; 97: 2692–2696.
20. Lehenkari P., Kellinsalmi M., Nääpänkangas J., Ylitalo K. V., Mönkkönen J., Rogers M. J., et al. Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a nonhydrolyzable, adenosine containing metabolite. *Mol Pharmacol*. 2002; 61 (5): 1255–1262.
21. Frith J., Monkkonen J., Auriola S., Mönkkönen H., Rogers M. The molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis Rheum*. 2001; 44 (9): 2201–2210.
22. Bergstrom J., Bostedor R., Masarachia P., Reszka A., Rodan G. Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase. *Arch Biochem Biophys*. 2000; 373 (1): 231–241.
23. Li E., Davis L. Zoledronic acid: a new parenteral bisphosphonate. *Clin Ther*. 2003; 25 (11): 2669–2708.
24. Green J. Chemical and biological prerequisites for novel bisphosphonate molecules: Results of comparative preclinical studies. *Semin Oncol*. 2001; 28 (2 Suppl 6): 4–10.
25. Benford H., McGowan N., Helfrich M., Nuttall M., Rogers M. Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. *Bone*. 2001; 28 (5): 465–473.
26. Boissier S., Ferreras M., Peyruchaud O., Maggnetto S., Ebetino F. H., Colombel M., et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res*. 2000; 60 (11): 2949–2954.
27. George R., Jeba J., Ramkumar G., Chacko A. G., Leng M., Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 8 (4): CD006716.
28. Black D. M., Delmas P. D., Eastell R., Reid I. R., Boonen S., Cauley J. A., et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1809–1822.
29. Kulyayev Y. A., Grafov A. V., Falameyeva O. V., Khrapova Yu. V., Sadovoy M. A. Study of zoledronic acid preparation RezoKlastin FS 5 mg/6.25 ml (F-Sintez CJSC) in patients with low bone mineral density. *Effective Pharmacotherapy*. 2013; 2 (38): 30–33. (Russian).

Информация об авторах:

1. Сафронова Екатерина Юрьевна – клинический ординатор отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Сергиенко Сергей Александрович – клинический ординатор отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
3. Калпинский Алексей Сергеевич – к. м. н., научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
4. Воробьев Николай Владимирович – к. м. н., руководитель отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
5. Костин Андрей Александрович – д. м. н., профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии, онкологии и радиологии ФПК МР РУДН
6. 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. Ekaterina Yu. Safronova – clinical intern of oncurological Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
2. Sergey A. Sergienko – clinical intern of oncurological Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
3. Alexey S. Kalpinskiy – PhD, Researcher at the Department of oncurology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
4. Nikolay V. Vorobyev – PhD, head of department of oncurology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
5. Andrey A. Kostin – PhD, MD, professor, vice director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, head of the Department of urology, oncology and radiology FAT MW, People's Friendship University of Russia.
6. Andrey D. Kaprin – 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:

Сафронова Е.Ю., Сергиенко С.А., Калпинский А.С., Воробьев Н.В., Костин А.А., Каприн А.Д. Бифосфонаты в профилактике развития костных осложнений у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Исследования и практика в медицине*. 2016; 3(2): 78–83. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-11

Safronova E.Yu., Sergienko S.A., Kalpinskiy A.S., Vorobyev N.V., Kostin A.A., Kaprin A.D. Bisphosphonates in prophylaxis of skeletal-related adverse events in patients with castration-refractory prostate cancer. *Issled. prakt. Med*. 2016; 3(2): 78–83. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-11



Ключевые слова:

амбулаторно-поликлиническое учреждение, доступность медицинской помощи, качество медицинской помощи, первичная медико-санитарная помощь

Keywords:

primary health care, outpatient facilities, quality of medical care, access to medical care

DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-12



Для корреспонденции:

Карайланов Михаил Георгиевич – к.м.н., преподаватель кафедры общественного здоровья и экономики военного здравоохранения ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, главный врач СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №19»
Адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6
E-mail: karaylanov@mail.ru.
Статья поступила .13.04.2016, принята к печати 20.06..2016

For correspondence:

Mikhail G. Karaylanov – PhD, lecturer, Department of public health and the economy of the military healthcare, Military Medical Academy named after S.M. Kirov
Address: 6, ul. Akademika Lebedeva, Saint Petersburg, 194044, Russia
E-mail: karaylanov@mail.ru
The article was received 13.04.2016, accepted for publication 20.06..2016

ДОСТУПНОСТЬ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Карайланов М.Г.^{1,2}, Русев И.Т.¹

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6
² СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №19» (Санкт-Петербург, Россия)
192238, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пращская, 11
127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

Резюме

Отражен краткий анализ организации оказания первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях на примере Санкт-Петербурга. Описана структура первичной медико-санитарной помощи, а именно медицинских организаций, оказывающих амбулаторную помощь, определены нормативы и уровень обеспеченности населения первичной медико-санитарной помощью, а также мощность амбулаторно-поликлинических учреждений. Важным критерием качества медицинской помощи является ее доступность с учетом количества прикрепленного населения. Реформирование амбулаторной сети в условиях крупного города является одной из самых сложных задач управления здравоохранением, что связано с многими факторами, прежде всего определяющими потребность населения в первичной медико-санитарной помощи, разнообразием организационных форм оказания амбулаторной помощи, интенсивно меняющейся жилой застройкой города, необходимостью обеспечения эффективного взаимодействия с другими социальными учреждениями.

ACCESS TO HEALTH CARE IN THE OUTPATIENT CLINICS OF ST. PETERSBURG AT THE PRESENT STAGE

Karaylanov M.G.^{1, 2}, Rusev I.T.¹

¹ Federal state budgetary military educational institution of higher education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of defence of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia)
6, ul. Akademika Lebedeva, Saint Petersburg, 194044, Russia
² SBOH «City polyclinic №19» (Saint Petersburg, Russia)
114, u. Prazhskaya, St. Petersburg, 192238, Russia

Abstract

The brief analysis of the organization of primary health care on an outpatient basis in the case of St. Petersburg is reflected. The structure of primary health care is described, namely healthcare organizations that provide outpatient care; the standards and the level of availability of primary health care, as well as the capacity of outpatient clinics are defined. An important criterion for the quality of care is its accessibility, taking into account the number of attached population. Reforming the ambulatory network in a large city is one of the most difficult health management problems, due to many factors, first of all determined by the needs of the population in primary health care, a variety of organizational forms of outpatient care, intensive changing residential area of the city, the need to ensure effective interactions with other social institutions.

Совершенствование организации оказания первичной медико-санитарной помощи в крупном городе с развитием сети амбулаторно-поликлинических учреждений является актуальной задачей современной системы здравоохранения. Первичная медико-санитарная помощь до настоящего времени остается центральным звеном системы здравоохранения и социально-экономического развития общества [1]. Она представляет собой первый

этап непрерывного процесса охраны здоровья нации, поэтому вопросам амбулаторной медицинской помощи уделяется большое внимание в проводимых на национальном уровне реформах [2].

В соответствии с Концепцией развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации, которая определила цель государственной политики в области здравоохранения, основными задачами являются: укрепление здоровья граждан, повышение доступности и качества медицинской помощи, развитие первичной медицинской помощи, возрождение профилактического направления в здравоохранении, обеспечение населения высокотехнологичной медицинской помощью [3]. В Санкт-Петербурге амбулаторно-поликлинические учреждения, оказывающие первичную медико-санитарную помощь, представлены поликлиниками для взрослого населения, детскими поликлиниками, женскими консультациями и специализированными диспансерами. Реформирование амбулаторной сети в условиях крупного города является одной из самых сложных задач управления здравоохранением. Это обусловлено, прежде всего, потребностью населения в первичной медико-санитарной помощи, разнообразием организационных форм оказания амбулаторной помощи, интенсивно меняющейся жилой застройкой города, необходимостью обеспечения эффективного взаимодействия с другими социальными учреждениями. В развитии первичной медико-санитарной помощи наиболее велика роль врачей амбулаторно-поликлинических учреждений, которые обеспечивают своевременную квалифицированную терапевтическую (педиатрическую) помощь населению в поликлинике и на дому, комплекс мероприятий по диспансеризации населения, координацию деятельности с врачами-специалистами, а также профилактическую направленность по предупреждению и снижению заболеваемости с временной утратой трудоспособности, профессиональных болезней и травматизма. В связи с интенсивной застройкой свободных территорий города медицинское обеспечение проживающего населения в них приобретает весьма актуальный характер. При этом необходимо учесть в новых строящихся районах города своевременное размещение медицинских организаций, обеспечивающих доступность медицинской помощи, как важнейший критерий качества медицинской помощи. Все вышеизложенное предопределило **цель настоящего исследования** – изучить доступность медицинской помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях Санкт-Петербурга.

В здравоохранении Санкт-Петербурга значительная роль отводится организации оказания первичной медико-санитарной помощи, при этом предполагается повышение заинтересованности амбулаторно-поликлинических учреждений в интенсификации своей деятельности, совершенствование структуры специализированной амбулаторной помощи и диагностических служб, а также развитие стационарозамещающих технологий [4].

В результате проведенных реформ системы здравоохранения в Санкт-Петербурге сохранились крупные амбулаторно-поликлинические учреждения, включающие в свой состав поликлиники для взрослого и детского населения, женские консультации и диспансеры. В про-

шлом такие медицинские организации назывались территориальными медицинскими объединениями (ТМО), которые в дальнейшем были исключены из Единой номенклатуры учреждений здравоохранения из-за несоответствия действующим правовым нормам.

В каждом районе города расположены поликлиники для всех категорий жителей (прикрепленного населения) с целью обеспечения доступности медицинской помощи:

- поликлиники, включающие поликлинические отделения для взрослого населения;
- поликлиники, включающие поликлинические отделения для детского населения;
- поликлиники, включающие поликлинические отделения для взрослого и детского населения;
- поликлиники, включающие поликлинические отделения для взрослого населения и женские консультации;
- поликлиники, включающие поликлинические отделения для детского населения и женские консультации;

При организации первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях особое значение имеет оценка уровня обеспеченности населения тем или иным видом медицинской помощи [5]. Уровень обеспеченности населения первичной медико-санитарной помощью в амбулаторных условиях традиционно принято оценивать с помощью следующих показателей:

– число посещений в год на одного жителя;

– число врачей разных специальностей, работающих в амбулаторно-поликлинических учреждениях, в расчете на 10 тыс. населения.

Важно отметить, что оба показателя тесно связаны друг с другом. При снижении показателей укомплектованности врачами снижается доступность медицинской помощи и, как следствие, уменьшается число посещений в расчете на одного жителя. Причем ухудшение данного показателя может происходить и в медицинских организациях амбулаторного типа, занимающих значительные площади и располагающих всеми необходимыми отделениями и кабинетами. Кроме того, данные показатели не позволяют оценить ресурсы площадей, занимаемых амбулаторными учреждениями, с учетом изменения численности населения того или иного района. Для этой цели может быть использован такой показатель, как число посещений в смену в расчете на 1 тыс. жителей, определяемый путем деления мощности всех медицинских организаций амбулаторного типа на численность обслуживаемого населения [6].

Необходимо отметить, что в Санкт-Петербурге в последние годы идет прирост населения, требующий увеличения суммарной мощности медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь прикрепленному населению [7]. По данным Территориального фонда обязательного медицинского страхования (ОМС) Санкт-Петербурга, по состоянию на 01.01.2016 г. в Санкт-Петербурге зарегистрировано 5,3 млн. человек, прикрепленных к амбулаторно-поликлиническим учреждениям, оказывающим первичную медико-санитарную помощь, по сравнению с 2010 г. – 4,9 млн. человек [8].

Исходя из количества прикрепленного населения, амбулаторно-поликлинические учреждения Санкт-Петербурга различаются по мощности и распределяются следующим образом:

- менее 20 посещений в смену в расчете на 1 тыс. жителей;
- от 20 до 25 посещений в смену в расчете на 1 тыс. жителей;
- от 25 до 30 посещений в смену в расчете на 1 тыс. жителей;
- свыше 30 посещений в смену в расчете на 1 тыс. жителей;

Учитывая территориальную принадлежность, планирование организации оказания первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях необходимо осуществлять отдельно на уровне каждого района города с учетом специфики и тенденций демографических процессов, перспектив социально-экономического развития, а также наличия имеющейся сети учреждений здравоохранения и их мощности.

Ежегодно нормативы первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях определяются Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи за счет средств городского бюджета и средств ОМС, при этом последнее в разы превышает по численности [9, 10]. Объемы первичной медико-санитарной помощи определяются из расчета количества посещений на одного человека в год. Учитывая разное количество населения в административных районах Санкт-Петербурга, необходимо учесть равномерное распределение плановых заданий по ОМС между амбулаторно-поликлиническими учреждениями города, анализируя предыдущий период их работы. В случае изменений необходимо провести перераспределение средств ОМС между медицинскими организациями.

При проведении реорганизации сети медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь в амбулаторных условиях, по участковому принципу, необходимо обеспечить принцип максимальной приближенности этих учреждений к месту проживания обслуживаемого населения. В связи с этим, целесообразно до ввода в эксплуатацию территориальных поликлиник для взрослых и детей размещение офисов врачей общей практики на первых этажах уже построенных зданий. После ввода в эксплуатацию новых поликлиник данные помещения могут быть переоборудованы под жилье для медицинских работников, что будет способствовать решению кадровых проблем.

В центральных районах города значительная часть помещений превращается в деловые центры, в этой связи со снижением численности населения, уже в ближайшие годы потребуются сокращение мощности поликлиник и женских консультаций. В освобождаемых помещениях поликлиник целесообразно сохранить терапевтические отделения, обслуживающие население по участковому принципу, а высвобождающиеся площади, в связи с централизацией специализированных служб, можно использовать для создания отделений профилактики с целью обслуживания работников различных предприятий и организаций.

В состав административных границ Санкт-Петербурга входят населенные пункты, расположенные на значительном расстоянии от поликлиник. Еще больше таких населенных пунктов в пригородных районах. Для обеспечения доступности первичной медико-санитарной помощи целесообразно создавать в таких районах офисы врачей общей практики.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 15.05.2012 г. № 543н «Об утверждении положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению» рекомендуемая численность прикрепленного населения на врачебных участках в соответствии с нормативной штатной численностью медицинского персонала составляет [11]:

- на фельдшерском участке – 1300 человек взрослого населения в возрасте 18 лет и старше;
- на терапевтическом участке – 1700 человек взрослого населения в возрасте 18 лет и старше (для терапевтического участка, расположенного в сельской местности, – 1300 человек взрослого населения);
- на участке врача общей практики – 1200 человек взрослого населения в возрасте 18 лет и старше;
- на участке семейного врача – 1500 человек взрослого и детского населения;
- на комплексном участке – 2000 и более человек взрослого и детского населения.

В отдаленных районах города оптимальным является создание офисов врачей общей практики для более рационального использования ресурсов здравоохранения и обеспечения взаимозаменяемости.

Таким образом, в настоящее время реорганизация амбулаторной сети в таком крупном городе, как Санкт-Петербург, является одной из самых сложных задач управления здравоохранением. Это связано с многими факторами, прежде всего определяющими потребность населения в первичной медико-санитарной помощи, разнообразием организационных форм оказания амбулаторной помощи, интенсивно меняющейся жилой застройкой города, необходимостью обеспечения эффективного взаимодействия с другими социальными учреждениями.

Исходя из этого, можно сделать следующие выводы:

1. В каждом административном районе крупного города должна функционировать сеть амбулаторных учреждений, состоящая из поликлиник для взрослых и детей, женских консультаций, стоматологических поликлиник и диспансеров с целью обеспечения доступности медицинской помощи.
2. Мощность амбулаторно-поликлинических учреждений должна зависеть от количества прикрепленного населения.
3. В отдаленных районах города для более рационального использования ресурсов здравоохранения и обеспечения доступности медицинской помощи оптимальным является создание офисов врачей общей практики.
4. Необходимо придерживаться нормативов рекомендуемой численности прикрепленного населения на врачебных участках.

Список литературы

1. Агаларова Л. С. Объем и характер амбулаторно-поликлинической помощи, оказываемой врачами общей практики и участковыми терапевтами городскому населению. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2007; 1: 26–29.
2. Антонов О. В. Новые организационные формы оказания амбулаторно-поликлинической помощи населению. Здравоохранение Российской Федерации. 2007; 2: 11–13.
3. Закон Санкт-Петербурга от 26.12.2014 г. № 715–134 «О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Санкт-Петербурге на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов». Доступно: <http://docs.cntd.ru/document/537967233> (дата обращения 31.03.2016)
4. Миняев В. А. Амбулаторно-поликлиническая помощь населению крупных городов в XXI веке. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2002; 2: 15–16.
5. Постановление Правительства Санкт-Петербурга от 30 июня 2014 г. № 553 «О государственной программе Санкт-Петербурга «Развитие здравоохранения в Санкт-Петербурге» на 2015–2020 годы». Доступно: <http://docs.cntd.ru/document/822403757> (дата обращения 31.03.2016)
6. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15.05.2012 г. № 543 н «Об утверждении положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению». Доступно: <http://docs.cntd.ru/document/902355054> (дата обращения 31.03.2016)
7. Стародубов В. Н., Калининская А. А., Шляфер С. И. Первичная медицинская помощь: состояние и перспективы развития. М.: Медицина, 2007.
8. Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Доступно: <http://docs.cntd.ru/document/902312609> (дата обращения 31.03.2016)
9. Федеральный закон от 29.11.2010 г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации». Доступно: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_107289 (дата обращения 31.03.2016)
10. Хальфин Р. Л. Актуальные вопросы организации амбулаторно-поликлинической помощи населению Российской Федерации. Здравоохранение. 2003; 10: 19–26.
11. Щепин О. П., Нечаев В. С., Филатов И. Б. Проблемы реформирования здравоохранения Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены и истории медицины. 1998; 2: 3–5.

References

1. Agalarova L. S. Ob'em i kharakter ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi, okazyvaemoy vrachami obshchei praktiki i uchastkovymi terapevtami gorodskomu naseleniyu. Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine (Problemy Sotsialnoi Gigieny, Zdravookhraneniya, i Istorii Meditsiny). 2007; 1: 26–29. (Russian).
2. Antonov O. V. New organizational forms of out- and inpatient health care delivery. Health Care of the Russian Federation (Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii). 2007; 2: 11–13. (Russian).
3. Zakon Sankt-Peterburga ot 26.12.2014 g. № 715–134 «O territorial'noi programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoi pomoshchi v Sankt-Peterburge na 2015 god i na planovyi period 2016 i 2017 godov». Available at: <http://docs.cntd.ru/document/537967233> (Accessed 31.03.2016) (Russian).
4. Minyaev V. A. Ambulatorno-poliklinicheskaya pomoshch' naseleniyu krupnykh gorodov v XXI veke. Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti. 2002; 2: 15–16. (Russian).
5. Postanovlenie Pravitel'stva Sankt-Peterburga ot 30 iyunya 2014 g. № 553 «O gosudarstvennoi programme Sankt-Peterburga «Razvitie zdravookhraneniya v Sankt-Peterburge» na 2015–2020 gody». Available at: <http://docs.cntd.ru/document/822403757> (Accessed 31.03.2016) (Russian).
6. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya RF ot 15.05.2012 g. № 543n «Ob utverzhdenii polozheniya ob organizatsii okazaniya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi vzrosloму naseleniyu». Available at: <http://docs.cntd.ru/document/902355054> (Accessed 31.03.2016) (Russian).
7. Starodubov V. N., Kalininskaya A. A., Shlyafers S. I. Pervichnaya meditsinskaya pomoshch': sostoyanie i perspektivy razvitiya. Moscow: "Meditsina", 2007. (Russian).
8. Federal'nyi zakon ot 21.11.2011 g. № 323-FZ «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii». Available at: <http://docs.cntd.ru/document/902312609> (Accessed 31.03.2016) (Russian).
9. Federal'nyi zakon ot 29.11.2010 g. № 326-FZ «Ob obyazatel'nom meditsinskom strakhovanii v Rossiiskoi Federatsii». Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_107289 (Accessed 31.03.2016) (Russian).
10. Khal'fin P. L. Aktual'nye voprosy organizatsii ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossiiskoi Federatsii. Zdravookhraneniye. 2003; 10: 19–26. (Russian).
11. Shchepin O. P., Nechaev B. C., Filatov I. B. Problemy reformirovaniya zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine (Problemy Sotsialnoi Gigieny, Zdravookhraneniya, i Istorii Meditsiny). 1998; 2: 3–5. (Russian).

Информация об авторах:

1. Карайланов Михаил Георгиевич – к. м. н., преподаватель кафедры общественного здоровья и экономики военного здравоохранения ФГБОУВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, главный врач СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 19»
2. Русев Илья Трифонович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и экономики военного здравоохранения ФГБОУВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Information about authors:

1. Mikhail G. Karaylanov – PhD, lecturer, Department of public health and the economy of the military healthcare, Military Medical Academy named after S. M. Kirov; chief doctor of SBOH «City polyclinic № 19», St. Petersburg,
2. Ilya T. Rusev – MD, professor, head of department of public health and the economy of the military healthcare, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Карайланов М. Г., Русев И. Т. Доступность медицинской помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях Санкт-Петербурга на современном этапе. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(2): 84–87. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-12

Karaylanov M. G., Rusev I. T. Access to health care in the outpatient clinics of St. Petersburg at the present stage. Issled. prakt. Med. 2016; 3(2): 84–87. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-12



ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ (ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ)

Подробно с правилами для авторов и примерами оформления библиографии можно ознакомиться на сайте журнала «Исследования и практика в медицине» **www.rpmj.ru**

Статьи, оформленные не в соответствии с данными правилами, не принимаются и не рецензируются.

Статьи направлять по адресу:
125284, Москва,
2-й Боткинский проезд, д.3
Редакция журнала
«Исследования и практика
в медицине»



www.rpmj.ru

Опубликованию в журнале подлежат только статьи, ранее не публиковавшиеся в других изданиях. Не допускается направление в редакцию работ, которые отправлены в другие издания.

Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ к изданию научной литературы.

1. Статьи принимаются редакцией к рассмотрению только с направительным письмом от учреждения, в котором работают авторы, в адрес главного редактора журнала.

2. Статьи следует высылать по электронной почте в формате MS Word с приложением сканированных копий направительного письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (*.pdf). Печатный экземпляр рукописи, подписанной автором (ами), и оригинал направительного письма высылаются по почте в адрес редакции.

3. Оформление первой страницы:

- название статьи;
- инициалы и фамилия автора (авторов);
- наименование учреждения (учреждений), в котором (которых) была выполнена работа с указанием ведомственной принадлежности (Минздрав России, РАН и т. п.); полный адрес учреждения (индекс);
- рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов;
- сведения «Для корреспонденции». Указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывается первым.

4. Название статьи должно быть кратким и информативным.

В заглавии статьи не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, биологически активных добавок к пище, продуктов, средств по уходу, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т. п.

5. На отдельной странице размещается резюме (аннотация) статьи на русском языке объемом до 1500 знаков с пробелами и ключевые слова (не более 8) в порядке значимости. Резюме является независимым от статьи источником информации. Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Резюме является кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должно отражать основное содержание статьи, следовать логике изложения материала и описания результатов в статье с приведением конкретных данных.

- Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: Цель, Материалы и методы, Результаты и Заключение. Все разделы должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.
- Для остальных статей (обзор, клинические наблюдения и др.) — резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.



Ведущий поставщик дезинфицирующих средств, медицинского оборудования и расходных материалов в России.

Официальный дистрибьютор:

Johnson&Johnson, Schuelke&Mayr, Paul Hartmann, B.Braun, НПФ Винар, Росхим, Велт, а так же других производителей.

schülke 
Johnson & Johnson



Наша компания осуществляет комплексные поставки в клиники и медицинские учреждения по всей России. Гарантированно лучшие цены, высокое качество работы и оперативная логистика.



Мы ценим наших клиентов и всегда рады новому сотрудничеству!

ООО «М'АРС ИНТЕРНЕЙШНЛ»

Москва
ул. Новопоселковая д.6 корп.217

+7(495) 787-9309 (многоканальный)

Режим работы:
9:00—18:00 понедельник-пятница

Сайт:
M-ARS.RU





ЛП-003196 от 14.09.15



Везомни
солифенацин/тамсулозин

Двойная сила в одной таблетке

Информация для специалистов здравоохранения
ИПМП ЛП-003196-140915, с инструкцией можно ознакомиться: grls.rozdrav.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

АО «Астеллас Фарма».
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16.
Тел. +7 (495) 737-07-56. Факс +7 (495) 737-07-50.

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

реклама

RUS/ROC/11/2015/4-Nash/712



Реклама

✓ Клинически доказанная эффективность

-  гормонозависимого рака предстательной железы
-  остеолитических, остеобластических и смешанных костных метастазов
-  вторичного остеопороза
-  кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы

✓ Минимальное число побочных эффектов

✓ Высокое качество жизни пациентов

Бусерелин-лонг ФС, РУ: ЛСР-003576/10; Октреотид-лонг ФС (10 мг, 20 мг, 30 мг), РУ: ЛСР-003580/10; Резокластин ФС (5 мг и 4 мг), РУ: ЛСР-003578/10

ЗАО «Ф-СИНТЕЗ», Россия, 143422, Московская область, Красногорский район, с. Петрово-Дальнее,
тел.: (495) 608-33-80, факс: (495) 608-13-80, e-mail: info@f-sintez.ru, www: f-sintez.ru


Ф-СИНТЕЗ

БЕВАЦИЗУМАБ

БЕВАЦИЗУМАБ

Расширяя горизонты современной терапии

≡ Первый зарегистрированный российский
биоаналог бевацизумаба *,**

≡ Доказанная терапевтическая
эквивалентность *

Реклама

* Орлов С.В. с соавт. «Исследования и практика в медицине», №4,
2015, т.2, с.132-136

** ГРЛС



КОНТРОЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ¹⁻⁵ СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ^{1,6,7}



НАВЕЛЬБИН Капсулы

винорелбин

С ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Контроль заболевания¹⁻⁵
Низкая кумулятивная токсичность¹⁻²
Качество жизни¹⁻⁷

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.

1. Petrelli F *et al.* European J Clin Med Oncol. 2011;3:32-41. 2. Aapro M & Finek J. Cancer Treat Rev. 2012;38:120-6. 3. Bennouna J *et al.* Clin Lung Cancer. 2014;15:258-65. 4. Freyer G *et al.* J Clin Oncol. 2003;21:35-40. 5. Campone M *et al.* Breast J. 2013;19:240-9. 6. Strada MR *et al.* Clin Breast Cancer. 2012;12:30-9. 7. Jensen LH *et al.* Lung Cancer. 2008;62:85-91.

Навельбин капсулы 20 мг и 30 мг, номер регистрационного удостоверения ЛС-000704 от 07.02.2011
За полной информацией о препарате обращайтесь к инструкции по медицинскому применению
ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб., 15
Тел.: +7 495 789 9533, факс.: +7 495 789 9534, www.pierre-fabre-russia.ru, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com