

ISSN 2409-2231



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

RESEARCH' n PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 2. № 1

2015

Москва / Moscow

№1*

*Первый российский аналог соматостатина

Октреотид • депо

Комбинированная терапия кастрационно-резистентного рака
предстательной железы¹

Будь уверен!

Эффективность и безопасность
Октреотид-депо доказана клиническими
исследованиями, подтверждена практикой

60%* снижение
уровня ПСА²

88%* отсутствие
прогрессирования
заболевания
в течение 8 мес.²

80%* уменьшение или
отсутствие болевого
синдрома²

85%* объективный
положительный ответ
на лечение¹

Способ применения и дозы: Октреотид-депо 20 мг
в/м 1 раз в 28 дней в комбинации с
дексаметазоном: 4 мг в сутки в течение месяца,
далее 2 мг в сутки в течение 2-х недель, далее 1 мг
в сутки (поддерживающая доза)

* – % количества пациентов.

1. А.Д. Каприн, Н.Ю. Добровольская, Р.А. Гафранов, С.В. Фастовец ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий». Новая медицинская технология: "Октреотид-депо в комбинированной терапии больных с гормонорезистентным раком предстательной железы". Москва, 2009

2. И.Г. Русаков, А. А. Грицкевич «Современное представление о лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы». Журнал «Практическая онкология» т. 13 №3, 2012/

Д.И. Ганов, С.А. Варламов «Лечение кастрационно-резистентного метастатического рака предстательной железы. Опыт применения». Алтайский государственный медицинский университет. Алтайский филиал РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН г. Барнаул 2012 г.



**ДЕПО
ФОРМА
в/м 1 раз
в 28 дней**

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



**Ф А Р М
С И Н Т Е З**

РУ №ЛС-001945-03811

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

Дорогие друзья!



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

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

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

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

7
ПРИЧИН

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



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

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

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

RESEARCH'n PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

EDITOR

Kalpinskiy A.
Ph.D., Moscow, Russia

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

EDITORIAL COUNCIL

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

Managing editor

Semchik S.

Designer

Khodosov S.

Translator

Kirpa E.

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

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

EDITORIAL OFFICE

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

Printed by «P-Centre»
129515 Moscow,
st. Akademika Koroljova, 13.
Submitted for publication 15.03.2015

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

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

Circulation of 1000 copies, quarterly.
Free price.

Founders:
Kaprin A.
Kostin A.
Kazmenko E.



www.rpmj.ru



РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДКОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Ответственный за выпуск

Семчик С.В.

Дизайнер

Ходосов С.И.

Перевод

Кирпа 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 15.03.2015

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

ПИ № ФС 77-58913
от 05.08.2014 — печатное издание

Эл № ФС 77-58914
от 05.08.2014 — сетевое издание.

Тираж 1000 экз, ежеквартально.
Цена свободная.

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

За достоверность сведений,
указанных в рекламных
объявлениях, ответственность
несут рекламодатели.

Точка зрения редакции может не
совпадать с мнением авторов.



www.rpmj.ru



CONTENTS

Original Articles

Pharmacy. Russian products

Current approach to development of biosimilar products containing monoclonal antibodies as an active substance – non-clinical and clinical studies of the first Russian rituximab biosimilar, Acellbia®

Alekseev S. M., Kaplanov K. D., Ivanov R. A., Chernyaeva E. V.

..... 8

Oncology

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

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

..... 13

Surgery

Changes in the quality of life and sexual function in women with pelvic prolapse after ligation of colpopexy with polypropylene mesh

Kaprin A. D., Kostin A. A., Filimonov B. V., Vasin R. V., Vasina I. V.

..... 21

Single chamber (hydatid) echinococcosis

Polyakov N. V., Romikh V. V., Safarov R. V., Polyakov V. E.

..... 27

The cervical cancer screening – unsolved problems

Kaprin A. D., Novikova E. G., Trushina O. I., Gretzova O. P.

..... 36

Therapy with somatostatin analogues in patients with castration-refractory prostate cancer

Kanukoev K. Y., Vorobyev N. V.

..... 42

Resection of a horseshoe kidney in a patient with renal cell carcinoma

Nyushko K. M., Borisov M. A., Kalpinskiy A. S., Alekseev B. Y., Kaprin A. D.

..... 49

Chromogranin-A in the diagnosis of prostate cancer

Sivkov A. V., Keshishev N. G., Efremov G. D., Kovchenko G. A., Trudov A. A., Nikonova L. M., Romikh F. D.

..... 55

Successful treatment of cavernitis associated with fallot prosthesis

Yarovoy S. K., Khromov R. A.

..... 61

System of education of doctors in terms of the formation of their professional competence in the field of forensic science necessary for reaching objectives in criminal proceedings

Panchenko I. V., Perepechina I. O.

..... 65

The methodology for calculating of labor costs of medical personnel in market conditions

Katasonov S. V., Kyzlasov P. S.

..... 69

Controversy and conflicts due to improper medical care and legal practice of their resolving

Perepechina I. O., Perepechin D. V., Smirnova D. V.

..... 72

The organization works to improve the clinical and economic outcomes of care for prostate cancer

Apolikhin O. I., Sivkov A. V., Katibov M. I., Zolotukhin O. V., Shaderkin I. A., Leonov S. A., Vojtko D. A., Prosyannikov M. Y.

..... 77

Hyperbaric oxygen therapy and cancer – a review

Ingrid Moen, Linda E. B. Stuhr. Written translation Mitrokhin A. A.

..... 83

Reviews

Clinical Case Reports

Health Organization

Translated Articles

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оригинальные статьи

Фармация. Российские разработки

Современный подход к разработке и исследованию биоаналогов на примере первого российского препарата моноклональных антител – Ацеллбия® (ритуксимаб)

Алексеев С. М., Капланов К. Д., Иванов Р. А., Черняева Е. В.

..... 8

Онкология

Методы оценки функционального статуса печени при планировании анатомических резекций по поводу первичных и метастатических опухолей: современное состояние проблемы, собственный опыт и перспективы

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.

..... 13

Хирургия

Изменение качества жизни и сексуальной функции у женщин с тазовым пролапсом после экстраперитонеальной кольпопексии полипропиленовой сеткой

Каприн А. Д., Костин А. А., Филимонов В. Б., Васин Р. В., Васина И. В.

..... 21

Однокамерный (гидатидный) эхинококкоз

Поляков Н. В., Ромих В. В., Сафаров Р. В., Поляков В. Е.

..... 27

Скрининг рака шейки матки – нерешенные проблемы

Каприн А. Д., Новикова Е. Г., Трушина О. И., Грецова О. П.

..... 36

Терапия с использованием аналогов соматостатина у больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы

Кануков К. Ю., Воробьев Н. В.

..... 42

Резекция подковообразной почки у больной почечно-клеточным раком

Нюшко К. М., Борисов М. А., Калпинский А. С., Алексеев Б. Я., Каприн А. Д.

..... 49

Хромогранин-А в диагностике рака предстательной железы

Сивков А. В., Кешишев Н. Г., Ефремов Г. Д., Ковченко Г. А., Трудов А. А., Никонова Л. М., Ромих Ф. Д.

..... 55

Успешное лечение кавернита на фоне фаллопротезирования

Яровой С. К., Хромов Р. А.

..... 61

Обзоры

Система подготовки врачей в аспекте формирования их профессиональной компетенции в области судебной медицины для решения задач в уголовном судопроизводстве

Панченко И. В., Перепечина И. О.

..... 65

Методология расчета трудозатрат медперсонала в условиях рыночных отношений

Катасонов С. В., Кызласов П. С.

..... 69

Споры и конфликтные ситуации в связи с ненадлежащим оказанием медицинской помощи и юридическая практика их разрешения

Перепечина И. О., Перепечин Д. В., Смирнова Д. В.

..... 72

Организация работы по улучшению клинических и экономических результатов медицинской помощи при раке предстательной железы

Аполихин О. И., Сивков А. В., Катибов М. И., Золотухин О. В., Шадеркин И. А., Леонов С. А., Войтко Д. А., Просянкин М. Ю.

..... 77

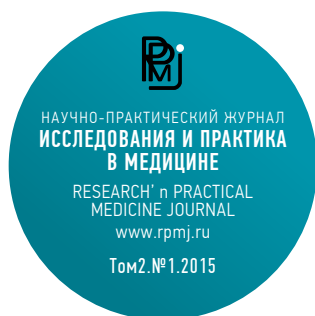
Клинические наблюдения

Гипербарическая оксигенация и рак

Моэн Ингрид, Стур Е. Б. Линда. Автор перевода Митрохин А. А.

..... 83

Переводные статьи



СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К РАЗРАБОТКЕ И ИССЛЕДОВАНИЮ БИОАНАЛОГОВ НА ПРИМЕРЕ ПЕРВОГО РОССИЙСКОГО ПРЕПАРАТА МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ – АЦЕЛЛБИЯ® (РИТУКСИМАБ)

Алексеев С.М.¹, Капланов К.Д.², Иванов Р.А.³, Черняева Е.В.³

¹ ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ул. Ленинградская, 68

² ГУЗ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер (Волгоград, Российская Федерация)
400138, Россия, г. Волгоград, ул. Землячки, 78

³ ЗАО «БИОКАД» (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

198515, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А

Ключевые слова:

ритуксимаб, биоаналог, Ацеллбия®, неходжкинская лимфома, деплеция В-лимфоцитов

Keywords:

rituximab, biosimilar, Acellbia®, non-Hodgkin' lymphoma, B-cell depletion

DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-1-8-12



Для корреспонденции:

Черняева Екатерина Валерьевна –
медицинский директор по аутоиммунным
заболеваниям ЗАО «БИОКАД»
Адрес: 198515, Россия, г. Санкт-Петербург,
п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А.
E-mail: chernyaeva@biocad.ru
Статья поступила 17.02.2015,
принята к печати 05.03.2015

For correspondence:

Chernyaeva Ekaterina Valerievna,
Head of Autoimmunity CJSC BIOCAD
Address: Ul. Svyazi 34-A, Strelina, Saint-Petersburg,
Russian Federation, 198515
E-mail: chernyaeva@biocad.ru

Резюме

Цель исследования. Изучение фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности и безопасности монотерапии с использованием биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®, ЗАО «БИОКАД», Россия) или препарата Мабтера® у больных фолликулярной лимфомой и другими В-клеточными лимфомами низкой степени злокачественности.

Материалы и методы. В исследование было включено 92 больных мужского и женского пола в возрасте старше 18 лет с подтвержденным диагнозом CD20-положительной фолликулярной лимфомы (ФЛ) II–IV стадии согласно классификации Ann Arbor или лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ), соответствующие критериям отбора. После прохождения скринингового обследования больные централизованно рандомизировались в одну из групп исследования в соотношении 1:1. Пациенты основной группы получали препарат Ацеллбия® в дозе 375 мг/м² в виде внутривенной инфузии, проводимой в день 1, 8, 15 и 22, пациенты группы сравнения получали препарат Мабтера® по аналогичной схеме.

Основные результаты. Общая эффективность составила 39,5% в группе Ацеллбии® и 36,57% в группе Мабтеры® (p=0,8250). Деплеция CD19- и CD20-положительных клеток наблюдалась в течение первой недели после проведения первой инфузии без тенденции к восстановлению на всех сроках исследования, при этом ее глубина, скорость наступления и сроки сохранения достоверно не различались при сравнении между группами. 90% ДИ для соотношения средних геометрических значений AUC0-t препарата Ацеллбия® и препарата Мабтера® находился в стандартном коридоре биоэквивалентности от 80 до 125% и составил 80,1–118,2%. На протяжении исследования частота нежелательных явлений, в том числе тяжелых (3–4 степени при оценке по СТКАЕ), связанных с применением исследуемого препарата или препарата сравнения, не имела значимых статистических различий.

Заключение. Препарат Ацеллбия® является не менее эффективным лекарственным средством для лечения В-клеточных лимфом по сравнению с препаратом Мабтера®, характеризуется хорошей переносимостью и профилем безопасности, не отличающимся от оригинального лекарственного средства.

CURRENT APPROACH TO DEVELOPMENT OF BIOSIMILAR PRODUCTS CONTAINING MONOCLONAL ANTIBODIES AS AN ACTIVE SUBSTANCE – NON-CLINICAL AND CLINICAL STUDIES OF THE FIRST RUSSIAN RITUXIMAB BIOSIMILAR, ACELLBIA®

Alekseev S. M.¹, Kaplanov K. D.², Ivanov R. A.³, Chernyaeva E. V.³

¹ Research Institute of Oncology named after N. N. Petrov (Saint-Petersburg, Russian Federation)
68, Leningradskaya Str. Pesochnyi, St. Petersburg, Russian Federation, 197758

² State Healthcare Institution Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary (Volgograd, Russian Federation)
78, Zemlyachki, Volgograd, Russian Federation, 400138

³ CJSC BIOCAD (Saint-Petersburg, Russian Federation)
Ul. Svyazi 34-A, Strelina, Saint-Petersburg, Russian Federation, 198515

Summary

Objective. Evaluation of pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and efficacy of rituximab biosimilar (Acellbia, BIOCAD, Russia) used as monotherapy in patients with indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma in comparison with the parameters of innovator rituximab – MabThera.

Materials and methods. 92 patients (aged 18 years and older with diagnosed CD20-positive follicular non-Hodgkin's lymphoma, stage II-IV by Ann Arbor, 1-2 histologic grade, or marginal zone lymphoma) were enrolled into the study. Patients were randomised in 1:1 ratio to receive 375 mg/sq.m of Acellbia or MabThera on days 1, 8, 15 and 22.

Results. Overall response rate in both arms was equivalent: 39.52% in BCD-020 arm and 36.57% of patients in RTX arm ($p=0.8250$). Within the first week after a single

infusion of Acellbia or MabThera, the level of CD19 and CD20-positive cells rapidly decreased to almost undetectable values without any obvious recovery by the end of observation (upon intergroup comparison $p>0.05$ at all specified time points). 90% CI for the geometric mean of a Acellbia/MabThera AUC_{0-t} ratio fell within standard bioequivalence range 80-125% (80.1-118.2% for the ratio of AUC₀₋₁₆₈ after a single dose). Within the whole study period the frequency of AEs, including severe AEs (grade 3-4), associated with the use of monotherapy, were equal in both arms without any significant differences.

Conclusions. Acellbia is non-inferior to MabThera in terms of efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics and immunogenicity. Acellbia was well tolerated, with the safety profile comparable with MabThera's parameters.

Введение

Конец XX века в фармацевтической индустрии ознаменован появлением биотехнологических препаратов, таких как рекомбинантные эритропоэтины, инсулины, интерфероны, Г-КСФ и препараты моноклональных антител (мАт).

Ритуксимаб стал одним из первых препаратов мАт, который произвёл настоящую революцию в лечении онкогематологических заболеваний. Его добавление к стандартным схемам терапии В-клеточных неходжкинских лимфом позволило добиться наступления ответа у 80% и более пациентов и существенно увеличило как время до развития прогрессирования, так и общую продолжительность жизни. Оригинальным разработчиком препарата является американская компания IDEC Pharmaceuticals, которая создала это лекарственное средство еще в 1991 году, и в настоящее время оно известно врачам по всему миру под торговым названием Мабтера® или Ритуксан®. По мере истечения срока патентной защиты ритуксимаба, фармацевтические компании по всему миру начали разработку биоаналогов. Поскольку мАт являются одними из наиболее крупных из используемых с терапевтической целью белковых молекул, а их биологические свойства зависят от целого ряда структурных характеристик, актуален вопрос о необходимом уровне доказательности исследований биоаналогичности препаратов мАт. В мае 2012 г. Европейское агентство по контролю за лекарственными средствами (EMA, European Medicines Agency) опубликовало первые рекомендации по доклинической и клинической разработке препаратов биоаналогов мАт, которые вместе с руководствами по изучению препаратов биоаналогов на основе терапевтических белков на сегодняшний день являются наиболее полными регламентирующими документами в области обращения препаратов этого класса (EMA..., 2014, EMA..., 2014a, EMA..., 2014b, EMA..., 2014c; FDA..., 2012).

В соответствии с рекомендациями EMA, FDA и ВОЗ (EMA..., 2014, EMA..., 2014a, EMA..., 2014b, EMA..., 2014c; FDA..., 2012; FDA..., 2012a, FDA..., 2012b, FDA..., 2012c, WHO..., 2009), доказательство биоаналогичности должно

включать поэтапное сравнительное изучение показателей качества, биологической активности *in vitro*, доклинические исследования на релевантных видах животных и клинические исследования, доказывающие сопоставимость показателей фармакокинетики, фармакодинамики (при наличии соответствующего маркера), эффективности, безопасности и иммуногенности (FDA 2012a, FDA 2012b, FDA 2012c, WHO 2009).

Весной 2014 года в России был зарегистрирован первый российский препарат ритуксимаба – Ацеллбия® (ЗАО «БИОКАД», Россия, ЛП-002420), который по праву назван биоаналогом Мабтеры®, что означает доказанное отсутствие существенных различий по сравнению с препаратом Мабтера® в соответствии с вышеприведенным алгоритмом.

Первым этапом в доказательстве того, что Ацеллбия® является биоаналогом Мабтеры®, стали полномасштабные доклинические исследования, направленные на сравнительную оценку структуры и других качественных характеристик, специфического действия *in vitro*, биологических эффектов *in vivo* (*Macaca fascicularis*).

Регистрационное клиническое исследование препарата Ацеллбия® было начато осенью 2011 года.

Цель исследования

Основной целью регистрационного клинического исследования препарата Ацеллбия являлось доказательство отсутствия значимых различий в эффективности и безопасности его применения у больных CD20-положительной неходжкинской лимфомой по сравнению с оригинальным препаратом — Мабтерой. Помимо этого, в рамках исследования был проведен сравнительный анализ фармакокинетики, фармакодинамики и иммуногенности обоих препаратов, направленный на подтверждение отсутствия различий между ними.

Материалы и методы

В исследование было включено 92 взрослых больных CD20-положительной индолентной неходжкинской лимфомой (НХЛ), I–IV стадии по Ann Arbor. Дополнительно-

ми критериями включения были: наличие, по меньшей мере, одного измеряемого очага, соматический статус по ECOG 0–2 балла, отсутствие признаков значительного нарушения гемопоэза (уровень гемоглобина >80 г/л, лейкоцитов $\geq 3 \times 10^9$ /л, но менее 25×10^9 /л, абсолютное число нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, уровень тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л), согласие использовать надежные способы контрацепции на время исследования и способность следовать правилам и процедурам протокола клинического исследования. Не допускалось включение больных с агрессивными формами CD20-положительной НХЛ (диффузной В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой мантийной зоны), вторичной трансформацией лимфомы, MALT лимфомой, предшествующим лучевым, химиотерапевтическим или гормональным лечением лимфомы при условии, что оно было завершено менее, чем за 21 день до начала скрининга (менее, чем за 31 день для системной терапии глюкокортикостероидами), предшествующей терапией интерфероном или любыми препаратами на основе моноклональных антител, и др.

Дизайн исследования

После включения в исследование пациенты централизованно рандомизировались в соотношении 1:1 в одну из двух исследовательских групп. Основную группу со-

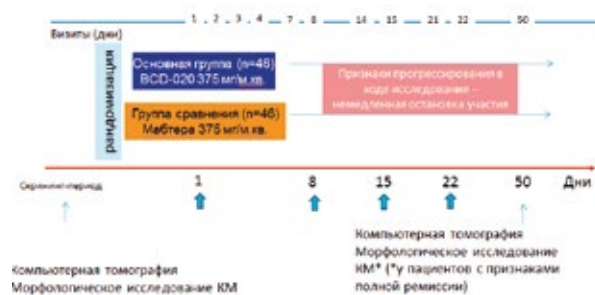


Рисунок 1. Дизайн регистрационного клинического исследования препарата Ацеллбия® (BCD-020 – принятое кодовое обозначение препарата Ацеллбия®)

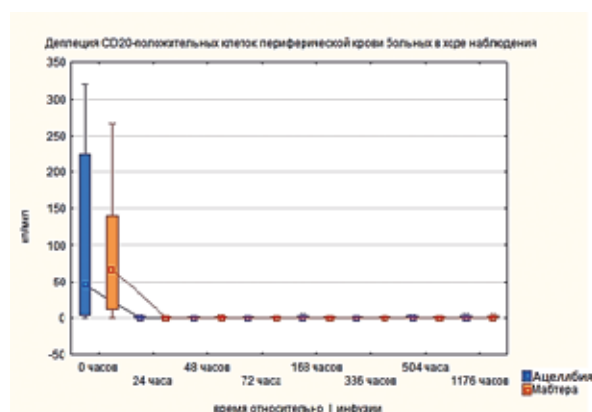


Рисунок 2. Деплеция CD20-положительных клеток в ходе исследования

ставили 46 больных, у которых использовался препарат Ацеллбия® в дозе 375 мг/м² поверхности тела, вводившийся в виде медленной внутривенной инфузии в день 1, 8, 15 и 22. В группе сравнения (n=46) по аналогичной схеме применялся препарат Мабтера®. За 1 час перед выполнением любой по счету инфузии исследуемого препарата или препарата сравнения выполнялась стандартная премедикация с использованием парацетамола, дифенгидрамина и дексаметазона. Использование других лекарственных средств для лечения лимфомы в рамках настоящего исследования было запрещено. Применение препаратов Ацеллбия® и Мабтера® (рис. 1) в режиме монотерапии позволило наглядно продемонстрировать фармакодинамическое действие, безопасность и эффективность обоих лекарственных средств ввиду практически полного исключения возможности влияния каких-либо иных факторов (например, цитотоксических лекарственных средств) на исход терапии. Выбранный подход полностью соответствует рекомендациям Европейского Агентства по контролю за лекарственными препаратами (European Medicines Agency) в отношении клинической разработки биоаналогов моноклональных антител, используемых в онкологии.

Результаты исследования

Сравнительный анализ фармакокинетики ритуксимаба произведен при однократном и многократном введении исследуемого препарата или препарата сравнения. Показано, что основные фармакокинетические характеристики ритуксимаба при однократном введении препарата Ацеллбия® или препарата Мабтера® достоверно не различались: AUC_{0–168ч} в основной группе был равен 16170,57 (мкг/мл)×ч, в группе сравнения – 17608,42 (мкг/мл)×ч (p=0,44). Максимальная концентрация ритуксимаба в основной группе составила 172,19 мкг/мл, а время ее достижения – 31,16ч, в группе сравнения аналогичные показатели составили 190,67 мкг/мл и 37,47 часов соответственно. 90% доверительный интервал для отношения средних геометрических AUC_{0–168ч} исследуемого препарата и препарата сравнения составил 80,13–118,18%. AUC_{0–1176ч} при многократном введении также не различались между группами и равнялись 117004,9 (мкг/мл)×ч

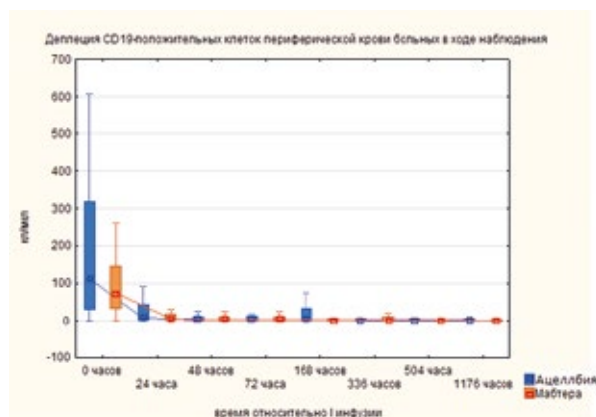


Рисунок 3. Деплеция CD19-положительных клеток в ходе исследования

в основной группе и 130456 мкг/млх в группе сравнения, (90% ДИ для средних геометрических AUC_{0–1176} = 81,19–124,84%).

Динамическая оценка уровня клеток, положительных по основным В-лимфоцитарным антигенам, установила наличие прямого токсического действия препарата Ацеллбия® и Мабтера® в их отношении. Медиана абсолютного числа CD20-положительных клеток на скрининге в основной группе составила 44,94 кл/мкл [3,67–66,27], в группе сравнения – 66,27 кл/мкл [11,30–140,00], $p=0,81$. Уже через 24 часа после однократной инфузии биоаналога ритуксимаба уровень CD20-положительных клеток стремительно снижался до практически неопределяемого количества и, в среднем, был равен нулю на всем протяжении наблюдения (медиана абсолютного значения CD20-положительных клеток равнялась 0,00 кл/мкл без видимого восстановления к 50±5 дню). (рис. 2). Аналогичная картина наблюдалась и в группе пациентов, получавших лечение препаратом Мабтера® (при сравнении данного показателя между пациентами в обеих группах p -value превышал 0,05 по всем временным точкам). Осуществленное в ходе исследования наблюдение позволило установить, что стойкое снижение позитивных по CD19 антигену клеток развивается у абсолютного большинства больных в течение первой недели после однократной инфузии ритуксимаба (без достоверных различий между группами). Уровень клеток, положительных по Т-лимфоцитарным, миеломоноцитарным и гранулоцитарным антигенам, не подвергался каким-либо существенным колебаниям в ходе исследования и достоверно не различался между группами, что служит наглядным доказательством строгой специфичности ритуксимаба исключительно в отношении В-лимфоцитов. (рис. 3)

Общая частота ответа в группах была эквивалентной и составила 39,52% пациентов основной группы и 36,57% пациентов группы сравнения ($p=0,82$, двусторонний, точный критерий Фишера). Согласно выдвинутой гипотезе, для доказательства не меньшей эффективности иссле-

дуемого препарата нижняя граница 95% доверительного интервала для разницы пропорций в общей частоте ответа при использовании препарата Ацеллбия® и препарата Мабтера® должна превышать границу не меньшей эффективности (non-inferiority margin) – 0,2 (-20%). Выполненный анализ показал, что нижняя граница указанного 95% доверительный интервал составила (-17,81%). Это подтверждает, что исследование достигло поставленной конечной точки – доказано, что исследуемый препарат Ацеллбия® не менее эффективен, чем оригинальный препарат ритуксимаба – Мабтера® (рис. 4).

В ходе исследования препарат Ацеллбия® характеризовался хорошей переносимостью у всех больных. Его применение не вызывало развития тяжелых инфузионных реакций, а профиль нежелательных явлений и частота их развития при его использовании в рамках описываемого исследования не имел существенных отличий от такового при использовании препарата Мабтера®. Применение обоих препаратов не сопровождалось развитием непредвиденных побочных реакций. Исследование иммуногенности не выявило достоверных случаев развития иммунного ответа в отношении используемой терапии ни у одного пациента.

Заключение

Таким образом, выполненная работа по доклинической и клинической разработке препарата Ацеллбия® представляет собой пример современного подхода к исследованиям биоаналогичных препаратов моноклональных антител, основной задачей которого является выявление значимых различий в важнейших характеристиках биоаналога и оригинального лекарственного средства (Капланов и др., 2014). Результаты завершенных испытаний свидетельствуют, что препарат Ацеллбия® полностью эквивалентен препарату Мабтера® по каждому из проанализированных параметров и, следовательно, может использоваться в клинической практике наравне с ним.

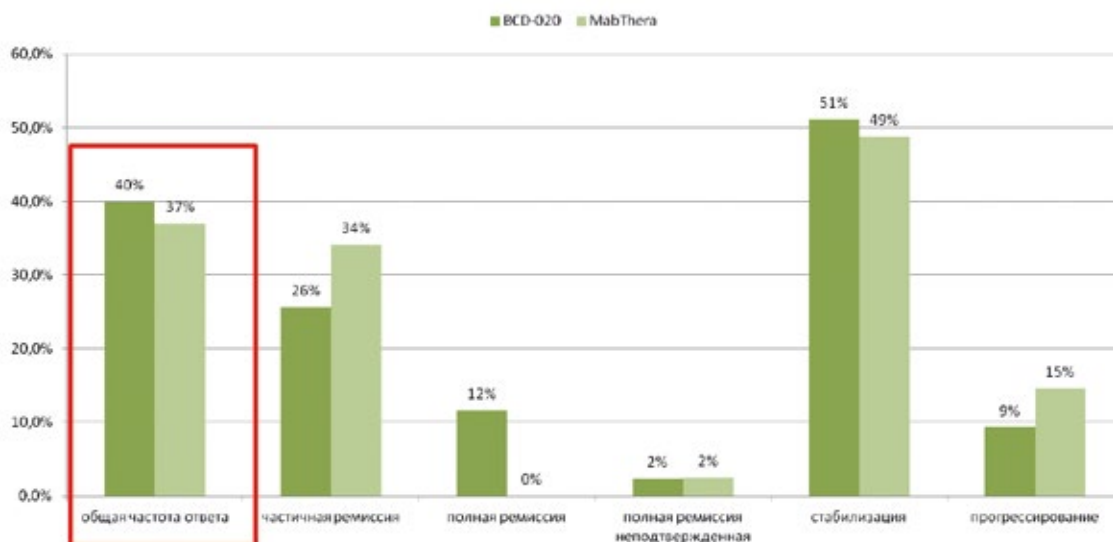


Рисунок 4. Оценка эффективности терапии

Примечание к рисунку: BCD-020 – условное обозначение биоаналога ритуксимаба, MabThera – Мабтера. Деpletion CD19-положительных клеток в ходе исследования

Список литературы:

1. Капланов К.Д., Зарицкий А.Ю., Алексеев С.М., Иванов Р.А., Черняева Е.В. Начало эры применения биоаналогов моноклональных антител в онкологии: современные международные рекомендации и результаты исследования первого российского биоаналога ритуксимаба у больных В-клеточной неходжкинской лимфомой. / Современная онкология. 2014. № 2. С. 38-44.
2. EMA. Revision of the Guideline on Similar Biological Medicinal Product; EMA: London, UK, 2014; CHMP/437/04 Rev 1.
3. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1); EMA: London, UK, 2014; EMA/CHMP/BWP/247713/2012
4. EMA. Revision of the Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues; EMA: London, UK, 2014; EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1.
5. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies; EMA: London, UK, 2014; EMA/CHMP/BMWP/403543/2010
6. FDA. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product; FDA: Silver Spring, USA, 2012.
7. FDA. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product; FDA: Silver Spring, USA, 2012.
8. FDA. Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009; FDA: Silver Spring, USA, 2012. Pharmaceuticals 2012, 5 368
9. FDA. Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product; FDA: Silver Spring, USA, 2014.
10. WHO. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs); WHO: Geneva, Switzerland, 2009.

Информация об авторах:

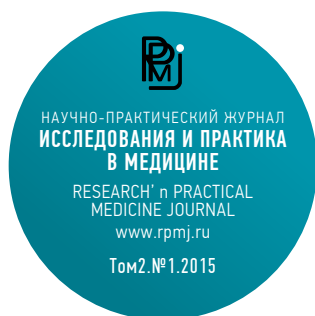
1. Алексеев Сергей Михайлович – к.м.н., зам.гл.врача по терапевтической онкологии. ФГУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения
2. Капланов Камилль Даниялович – к.м.н., заведующий отделением гематологии. ГУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»
3. Иванов Роман Алексеевич – к.м.н., вице-президент по исследованиям и разработкам ЗАО «БИОКАД»

References:

1. Kaplanov K.D., Zarickij A.Ju., Alekseev S.M., Ivanov R.A., Chernjaeva E.V. Nachalo jery primenenija bioanalogov monoklonaľnyh antitel v onkologii: sovremennye mezhdunarodnye rekomendacii i rezul'taty issledovaniya pervogo rossijskogo bioanaloga rituksimaba u bol'nyh V-kletochnoj nehodzhkinskoj limfomoj. / Sovremennaja onkologija. 2014. № 2. S. 38-44. Russian.
2. EMA. Revision of the Guideline on Similar Biological Medicinal Product; EMA: London, UK, 2014; CHMP/437/04 Rev 1.
3. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1); EMA: London, UK, 2014; EMA/CHMP/BWP/247713/2012
4. EMA. Revision of the Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues; EMA: London, UK, 2014; EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1.
5. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies; EMA: London, UK, 2014; EMA/CHMP/BMWP/403543/2010
6. FDA. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product; FDA: Silver Spring, USA, 2012.
7. FDA. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product; FDA: Silver Spring, USA, 2012.
8. FDA. Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009; FDA: Silver Spring, USA, 2012. Pharmaceuticals 2012, 5 368
9. FDA. Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product; FDA: Silver Spring, USA, 2014.
10. WHO. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs); WHO: Geneva, Switzerland, 2009.

Information about co-authors:

1. Alexeev S. M. – PhD, Med. Sci., Deputy Dean of Medicine at the Federal State Institution N.N.Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
2. Kaplanov K. D. – PhD, Med. Sci., Head of Haematology Department at State Healthcare Institution Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary
3. Ivanov R. A. – PhD, Med. Sci., Research and Development Vice-President at CJSC BIOCAD



МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПЕЧЕНИ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ АНАТОМИЧЕСКИХ РЕЗЕКЦИЙ ПО ПОВОДУ ПЕРВИЧНЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Сидоров Д.В.¹, Рубцова Н.А.¹, Леонтьев А.В.¹, Ложкин М.В.¹, Петров Л.О.¹, Лазутина Т.Н.¹, Пылова И.В.¹, Королев П.А.¹, Исаева А.Г.²

¹ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)
125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, дом 3
² ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Российская Федерация)
119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

Ключевые слова:

резекции печени,
пострезекционная печеночная
недостаточность,
печеночные функциональные
тесты

Keywords:

Liver resection, Liver failure,
Liver function tests

DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-1-13-20



Для корреспонденции:

Петров Леонид Олегович –
к.м.н., научный сотрудник отделения
абдоминальной онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена
– филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва,
2-ой Боткинский проезд, дом 3
E-mail: leonid_petrov@mail.ru
Телефон: +7 (903) 545-93-63
Статья поступила 22.02.2015,
принята к печати 05.03.2015

For correspondence:

Petrov Leonid Olegovich –
PhD, researcher of department
of abdominal oncology P. Hertsen MORI
Address: 3, 2 Botkinskiy proezd, Moscow,
Russian Federation, 125284
Tel: +7 (903) 545-93-63
E-mail: leonid_petrov@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Установить зависимость между показателями функционального резерва печени по данным ¹³C-метацетинового дыхательного теста и результатами динамической сцинтиграфии печени у больных с первичными и метастатическими злокачественными опухолями печени.

Материалы и методы. Метацетиновый дыхательный тест и динамическая гепатосцинтиграфия проводились у 53 онкологических пациентов с первичными и метастатическими злокачественными опухолями печени. Группа больных состояла из 48 (90,6%) пациентов с метастазами колоректального рака в печени и 5 (9,4%) пациентов с первичным раком печени. Для сравнения полученных неоднородных данных применялась унифицированная шкала оценки результатов.

Основные результаты. В результате статистической обработки полученных результатов, была установлена сильная прямая положительная корреляция ($r = 0.706$) между показателями ¹³C-метацетинового дыхательного теста и результатами динамической гепатосцинтиграфии.

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

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

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

¹ P. Hertsen MORI (Moscow, Russian Federation) 3, 2 Botkinskiy proezd, Moscow, Russian Federation, 125284

² SBEY HPO M.I. Sechenov First MSMU 8–2, Trubetskaya, Moscow, Russian Federation, 119991

Summary

Objective. Background 99mTc-technophyt hepatobiliary scintigraphy (HBS) and ¹³C-methacetin breath test were used as a quantitative methods to evaluate liver function. The aim of this study was to compare future remnant liver function assessed by 99mTc-technophyt dynamic hepatobiliary scintigraphy with results of methacetin breath test in the prediction of liver failure after major liver resection.

Materials and methods. Methacetin breath test and ^{99m}Tc-technophyt hepatobiliary scintigraphy were performed prior to major resection in 53 high-risk patients, including 48 patients with hepatic metastases from colorectal cancer and 5 patients with hepatocellular carcinoma. Liver function determined with HBS was compared with methacetin breath test by unified scale.

Results. A strong positive association ($r = 0.706$) was found between ¹³C-methacetin breath test determined with ^{99m}Tc-technophyt hepatobiliary scintigraphy.

Conclusions. Preoperative ^{99m}Tc-technophyt hepatobiliary scintigraphy with ¹³C-methacetin breath test are a valuable techniques to estimate the risk of postoperative liver failure. They offers a unique combination of functional liver uptake and excretion with the ability to assess the preoperative liver function reserve and to estimate the remnant liver function preoperatively. This combination might significantly improve preoperative evaluation and postoperative outcomes in liver surgery.

Введение

Обширные резекции печени (ОРП) – основной метод лечения больных первичным и метастатическим раком печени, позволяющий добиться заметного продления жизни. ОРП выполняются при необходимости удаления четырёх и более сегментов (Reddy, et al., 2011). Возможность объёмных резекций основана на уникальной способности органа к регенерации (Вишневский и др., 1993; Andreou, et al., 2011; Michalopoulos, 2010; Nagasue, et al., 1987), позволяющей в некоторых случаях удалить до 85% массы печени с последующим восстановлением объёма и функции, близких к исходным. С другой стороны, такие вмешательства сопряжены с высоким риском возникновения массивных интраоперационных кровотечений и, что не менее важно, развития тяжелой послеоперационной печеночной недостаточности, являющейся основной причиной летальности (18–80%) (Свиридова и др., 2010; Lin, et al., 1979).

ЧАСТОТА ПРОПН

Наиболее часто пострезекционная острая печеночная недостаточность (ПРОПН) развивается у пациентов с первичным раком печени, а именно гепато-целлюлярной карциномой (ГЦР), в связи с исходным наличием у них цирроза и, как следствие, снижения уровня функциональной активности паренхимы печени, что значительно снижает объем возможной резецируемой части (Nagasue, et al., 1987). В свою очередь, для метастатического рака печени характерно наличие предшествующего повреждающего действия на печень периперационной химиотерапии. Эти и другие факторы являются серьезными проблемами при необходимости выполнения ОРП, но даже при отсутствии вышеупомянутых факторов риска расширенные операции на печени дают осложнения в виде ОПН в пределах от 3,1% до 33,8% (Dan, et al., 2012; Shoup, et al., 2003).

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ОБЪЕМА ОСТАЮЩЕЙСЯ ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ

Shoup M. с соавторами 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 функцией (Shoup, et al., 2003).

КТ-волюметрия

Безопасность обширных резекций печени у пациентов с высоким риском и заболеваниями паренхимы пе-

чени, такими как цирроз и болезни накопления, может быть увеличена, если предварительно оценить минимальный остаточный объем печени при помощи КТ-волюметрии (Dello, et al., 2011). В мире появилась тенденция совмещать данную методику с динамической сцинтиграфией. Так, Wilmar de Graaf с соавторами (de Graaf, et al., 2010) провели оба исследования 55 пациентам с высоким риском, 30 из которых имели заболевания паренхимы печени. Объем остающейся паренхимы печени на КТ-волюметрии рассматривался как процент от общего объема печени (% future remnant liver volume, FRL-V) или как стандартизованный будущий остаточный объем печени (sFRL), который рассчитывается как процент общего объема печени на основе площади поверхности тела. Такой подход допустим при здоровой печени, при которой значение %FRL-V или sFRL более 25–30% общего предоперационного объема печени рассматривалось как достаточное для безопасной (в плане развития ОПН) резекции, тогда как для пациентов с компрометированной печенью требовалось значение %FRL-V или sFRL более 40%.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ

Клиническая оценка

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. Классификационная система Child-Pugh является легкой и часто используемой методикой количественной оценки степени печеночной недостаточности. Однако, эта методика является ориентировочной и позволяет отсеять из числа кандидатов на ОРП больных с запущенным циррозом (Liu, et al., 2006), хотя в некоторых ситуациях пациентам с Child-Pugh A может быть выполнена резекция печени (Festi, et al., 2005). Для примера, у пациентов с ГЦР и подтвержденными Child-Pugh A и портальной гипертензией, после проведенной резекции печени у 35,3% пациентов развилась ПРОПН; по прошествии 3 месяцев после операции умерло 4 пациента (2,1%) (Du, et al., 2011).

В ситуациях, когда злокачественное новообразование в печени занимает всю правую, или обе доли печени, или присутствует фоновое заболевание печени, необходимо произвести комплексную оценку функцио-

нального состояния печени. Эта оценка складывается из показателей волюметрии и функциональных тестов ферментативной активности печени.

Функциональные тесты

Современными методами количественной оценки функции печени являются определение клиренса индоцианина зеленого (ICG, ИЦЗ), окислительно-восстановительной толерантности, лидокаиновый тест, измерение уровня гиппурата (более чувствительная методика, чем ICG по отношению к пациентам с первичным раком печени при сопутствующем циррозе), содержания желчных кислот в сыворотке крови, сульфобромофталейна, сорбитола. Все эти тесты, применяющиеся при ЗНО печени, являются динамическими экскреционными методами и выполняются в течение 15–60 минут. Именно эти тесты позволяют определить активность ферментов печени. Дыхательный метацетиновый или фенилаланиновый (менее эффективный, нежели метацетиновый) тест позволяет оценить функциональный объем печени, причем 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 (Chen, et al., 2012; Festi, et al., 2005; Perri, et al., 1994).

Гепатосцинтиграфия

В основе метода лежит использование меченых коллоидов, которые после внутривенного введения фаготируются и распределяются в морфофункциональных структурах, содержащих клетки ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). Показатели динамики радиоактивного коллоида отражают тяжесть поражения печени и портальной гипертензии. Анализ статического изображения печени позволяет диагностировать синдром портальной гипертензии.

Независимо от причин повышенного давления в системе воротной вены, сцинтиграфически синдром портальной гипертензии (СПГ) манифестируется высоким захватом радиоколлоида и увеличенной селезенкой. Сочетание указанных признаков позволяет выявить СПГ с точностью до 98%.

Метацетиновый дыхательный тест

Помимо ICG теста, популярность набирает ^{13}C -метацетиновый дыхательный тест. Его истоки уходят к аминопирину, который первый был рассмотрен как компонент, полезный для исследования микросомальной функции печени. Принцип метода с меченым нерадиоактивным изотопом ^{13}C углевод-метацетин заключается в его ферментативном деметилировании и декарбоксилировании с участием микросомальных ферментов цитохрома P-450 (Müller, et al., 2013). Конечный продукт метаболизма ^{13}C -метацетина – углекислый газ, в составе которого меченый ^{13}C , поэтому выделение $^{13}\text{CO}_2$ через легкие позволяет судить о функциональном состоянии микросомальных систем печени. По последним рекомендациям доза препарата рассчитывается по формуле 2 мг/кг массы тела (Lock, et al., 2013; Müller, et al., 2013), измерение со-

отношения $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе следует начать спустя 10 минут после введения препарата. Забор воздуха может проводиться как через маску, так и с помощью герметичной комнаты; замер осуществляется при помощи инфракрасной изотопселективной спектроскопии (масс-спектрометр). В настоящее время используется параметр LiMAx (мкг/метацетин/кг массы тела/ч, время). Для нормальной функции печени этот показатель должен быть выше LiMAx=315 мкг/кг/ч (Müller, et al., 2013). Исследователи сходятся во мнении, что значение LiMAx<125–140 мкг/кг/ч говорит о серьезном повреждении печени (Afolabi, et al., 2012; Kasicka-Jonderko, et al., 2011; Lock, et al., 2013; Müller, et al., 2013), и утверждают, что у таких пациентов после анатомических резекций (даже небольших) может развиться серьезная печеночная недостаточность (de Graaf, et al., 2010). При предоперационном показателе LiMAx в диапазоне 140–315 мкг/кг/ч возникает наибольшее число споров и вопросов, и такие пациенты становятся наиболее дискуссионными. Данным пациентам показана предварительная волюметрия.

ICG-тест

Клиренс-тест с индоцианином зеленым (ICG, ИЦЗ) является крайне эффективным методом количественной оценки функциональных резервов печени, а также обладает высоким прогностическим потенциалом в определении послеоперационной печеночной недостаточности. Краситель, используемый в методике, выводится исключительно гепатоцитами за счет OATP1B3 (органный анион-транспортирующий полипептид 1 B3), который играет роль в выведении лекарственных средств и циркуляции таких эндогенных компонентов печени, как желчные кислоты и билирубин, и NTCP (Na+таурохолат ко-транспортер полипептид) (Häusler, et al., 2011), чем обуславливается высокая чувствительность и специфичность метода. Согласно последним исследованиям (Inal, et al., 2008), чувствительность метода составляет 85,7% (Inal, et al., 2008) – 94,1% (Sakaguchi, et al., 2010) специфичность – 71,6% (Hemming, et al., 1992) – 88,9% (Inal, et al., 2008). Большинство тестов ICG проводятся предоперационно. В основном препарат вводится через периферическую вену, причем объем препарата высчитывается по формуле 0,5 мг/кг массы тела. В течение первых 5–10 минут после введения концентрация ICG в крови контролируется интервально с помощью пульсовой спектрофотометрии или измеряется с помощью денситометрии аппаратами типа LiMON. В ходе исследований определяют показатель скорости плазменной элиминации ICG, уровень остаточной концентрации ICG в плазме через 15 минут после введения красителя (ICG R15, OK15), а также, если используется спектрофотометрия – показатель объема KICG (постоянная уровня клиренса ICG). Критическим значением для выполнения обширных резекций печени являются:

a) скорость плазменной элиминации ICG не менее 13,1–16,0%/мин (Hemming, et al., 1992; Ren, et al., 2012; Wong, et al., 2013),

b) уровень остаточной концентрации ICG в плазме через 15 минут после введения красителя ICG R15 не более 22,0–32,84% (Gupta, et al., 2012; Wissler, 2011; Wong, et al., 2013),

с) показатель клиренса индоцианина зеленого, для пациентов, которым планируется проведение обширных резекций, должен быть не менее 1,0 мг/кг/мин.

Показатель объема KICG учитывается в расчете формулы прогноза развития ПРОПН, помимо показателей волюметрии. Таким образом, мы вправе считать ICG клиренс-тест одним из главных методов оценки функционального состояния печени до и после операции.

Материалы и методы исследования

С мая 2011 года по ноябрь 2014 года методики оценки функционального статуса печени были применены у 118 пациентов с первичными или метастатическими опухолями печени.

В настоящее исследование включены 53 пациента, которым выполнены скintiграфия печени в сочетании с метацетиновым дыхательным тестом. Возраст больных колебался от 24 до 76 лет, средний возраст составил $57,78 \pm 1,3$, при медиане 59 лет. В исследованной 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.

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

При планировании анатомических резекций печени

в алгоритм обследования пациентов была включена динамическая скintiграфия печени и метацетиновый дыхательный тест. Исследование проводилось в рамках научного протокола.

Методика выполнения метацетинового теста была следующей. Исследование проводилось, не менее чем через 8 часов после последнего приема пищи пациента. Исходный уровень показаний фиксировался за 10 минут до введения ^{13}C -метацетина (Cedex, Франция), путем сбора выдыхаемого воздуха в специальную трубку. Затем пациенту предлагался «тестовый завтрак» (75 мг ^{13}C -метацетина, разбавленные в 100 мл воды).

В ходе теста необходимо получить десять дыхательных проб: исходную, еще шесть проб в течение первого часа (по одной каждые 10 мин) и три – в течение второго часа (по одной каждые 20 мин). Дыхательные пробы анализировались на инфракрасном спектрометре. Результаты представлялись в графической форме (рис 1,2).

Выводы о наличии или отсутствии нарушения функции печени делали на основании сопоставления кривой суммарной концентрации $^{13}\text{CO}_2$ к исходу 120-й минуты исследования с кривыми, полученными при обследовании здоровых добровольцев, показатели которых отражают верхнюю и нижнюю границы нормы. (таб.1)

Методика проведения динамической, статической гепатоскintiграфии

Исследование проводится без специальной подготовки при положении пациента на спине. Радиофармпрепарат ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ Технефит) активностью 150–200 МБк вводится внутри-

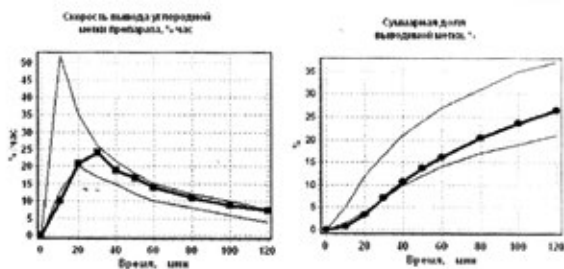


Рисунок 1. Суммарная концентрация $^{13}\text{CO}_2$ выдыхаемого воздуха в пределах нормальных значений. Функция печени не нарушена.

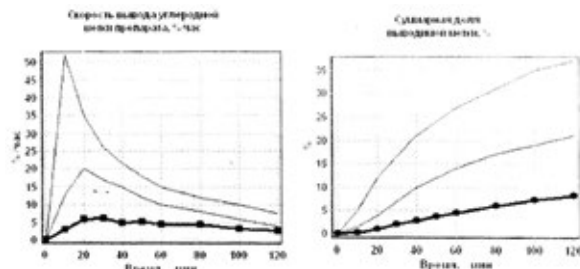


Рисунок 2. Суммарная концентрация $^{13}\text{CO}_2$ выдыхаемого воздуха значительно ниже нормы. Существенное снижение функции печени.

Таблица 1

Оценка результатов ^{13}C -метацетинового дыхательного теста. Показатели нормальной и патологической суммарной концентрации $^{13}\text{CO}_2$ и ее соотношение с массой функционирующих гепатоцитов.

Суммарная концентрация $^{13}\text{CO}_2$ к исходу 120-и минут, %	Интерпретация результата	Баллы
20—35	Показатели детоксикационной функции печени в пределах нормы, масса функционирующих гепатоцитов 100%	0
10—20	Показатели детоксикационной функции печени умеренно снижены, масса функционирующих гепатоцитов 50—100%	1
2—10	Выраженное снижение детоксикационной функции печени, масса функционирующих гепатоцитов 20—50%	2

венно болюсно под детектором совмещенного ОФЭКТ-КТ томографа (AnyScan[®], Mediso), оснащенного низкоэнергетическим коллиматором высокого разрешения. В течение первых 15 минут проводится количественная регистрация изменения радиоактивности над областью сердца, печени и селезенки (постоянная записи 0,25 мин.). По окончании – статическая визуализация печени.

Компьютерная обработка включает анализ кривых с области сердца, печени и селезенки и расчет количественных показателей, характеризующих кинетику радиоколлоида, а также анализ изображения и получение показателей, характеризующих «анатомические» особенности печени и селезенки (рис 3,4).

Коэффициенты ретенции радиофармпрепарата в кро-

ви (КРК) и печени (КРП) находятся отношением скоростей счета на 4,5-й и 1,5-й минутах над областью сердца и печени. Индекс печеночного захвата (ИПЗ) определяется как частное от деления КРП и КРК. Показатель степени спленомегалии (ПСС) как отношение максимальных высот изображений селезенки и печени.

Для оценки результатов использовалась описанная ниже градация (таб.2).

Статистический анализ

Статистическая обработка включала анализ корреляционной зависимости с применением Statistical Package for Social Sciences (version 20.02; SPSS Inc.). Для оценки корреляции между переменными использовался коэффи-

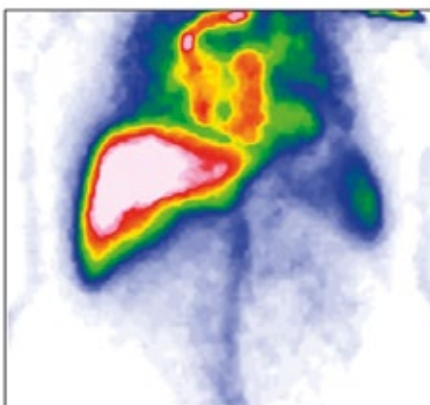
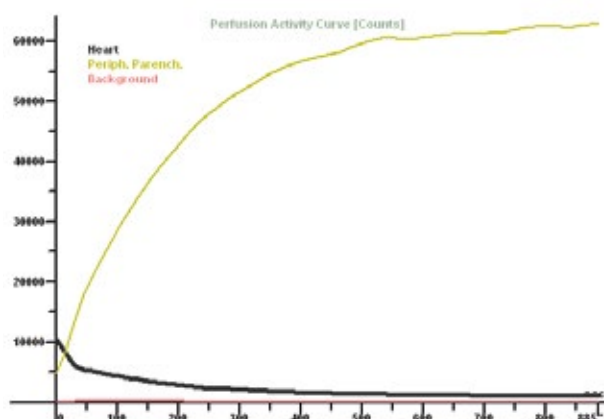


Рисунок 3. Общая барьерная функция печени не снижена. Сцинтиграфические признаки портальной гипертензии отсутствуют.

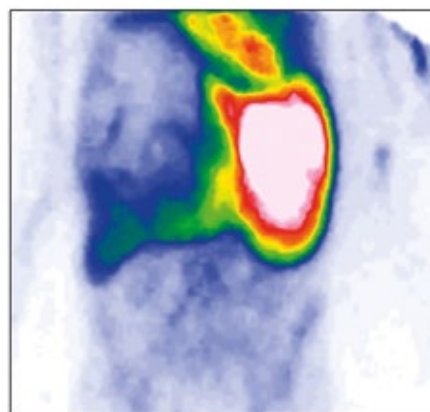
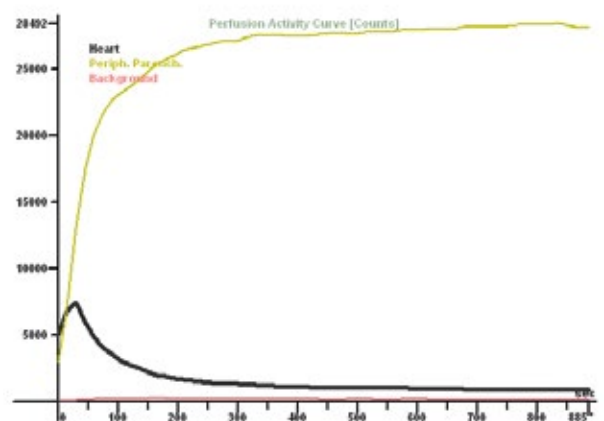


Рисунок 4. Общая барьерная функция печени значительно снижена. Выражены сцинтиграфические признаки портальной гипертензии.

Таблица 2

Оценка результатов динамической сцинтиграфии печени.

Интерпретация результата	Баллы
Не снижена, признаки ПГ-отсутствуют	0
Существенно не снижена, признаки ПГ-отсутствуют	1
Снижена, признаки ПГ-присутствуют	2

коэффициент корреляции Пирсона. Для сравнения неоднородных данных, нами была использована унифицированная шкала оценки результатов сцинтиграфии печени и метацетинового дыхательного теста в баллах (таб.1,2). Двусторонняя корреляция считалась значимой на уровне $p \leq 0,01$.

Результаты

У 31 (58,5%) пациента было выявлено снижение выделительно-поглотительной функции печени по данным ^{13}C -метацетинового теста. По результатам сцинтиграфии снижение функции печени визуализировано 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.

Во время статистической обработки выявлена прямая высокая корреляционная зависимость ($r = 0,706$), между показателями ^{13}C -метацетинового дыхательного теста и результатами динамической сцинтиграфии печени у больных с первичными и метастатическими злокачественными опухолями печени (таб.3 и таб. 4).

Выводы

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

Таблица 3

Таблица сопряженности результатов сцинтиграфии и метацетинового дыхательного теста.

Дыхательный тест (баллы)	Сцинтиграфия (баллы)			
	0	1	2	Активный итог
0	20	2	0	22
1	9	12	1	22
2	1	2	6	9
Активный итог	30	16	7	53

Таблица 4

Двусторонняя корреляционная зависимость.

Корреляция		
Дыхательный тест	Сцинтиграфия	
	Корреляция Пирсона	,706**
	Ковариация	,372
	N	53

** . Корреляция значима на уровне 0.01 (2-сторон.)

Список литературы:

1. Вишневский В. А., Федоров В. Д., Подколзин А. В. Функционально-морфологические изменения печени после ее резекции.//Хирургия. 1993. № 3. С. 62–67.
2. Свиридова С. П., Патютко Ю. И., Горожанская Э. Г., Симонина О. В., Матвеева И. И. Пострезекционная печеночная недостаточность у онкологических больных.//Вестник интенсивной терапии. 2010. № 4. С. 54–58.
3. Afolabi P., Wright M., Wootton S. A., Jackson A. A. Clinical utility of ^{13}C -liver-function breath tests for assessment of hepatic function.//Dig Dis Sci. 2013. V.58. N1 P. 33–41. doi: 10.1007/s10620-012-2340-z. Epub 2012 Aug 17.
4. Andreou A., Brouquet A., Abdalla E. K. et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate.//HPB (Oxford). 2011. V.13. P. 774–782.
5. Chen X., Zhai J., Cai X., et al. Severity of portal hypertension and prediction of postoperative liver failure after liver resection in patients with Child-Pugh grade A cirrhosis.//Br J Surg. 2012. V.99. N12. P. 1701–1710.
6. Dan R. G., Crețu O. M., Mazilu O., et al. Postoperative morbidity and mortality after liver resection. Retrospective study on 133 patients.//Chirurgia (Bucur). 2012. V.107. N6. P. 737–741.
7. de Graaf W., van Lienden K. P., Dinant S. Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection.//J Gastrointest Surg. 2010. V.14. N2. P. 369–378.
8. Dello S. A., Stoot J. H., van Stiphout R. S., et al. Prospective volumetric assessment of the liver on a personal computer by non-radiologists prior to partial hepatectomy.//World J Surg. 2011. V.35. N2. P. 386–392. doi: 10.1007/s00268-010-0877-6
9. Du Z. G., Li B., Wei Y. G., et al. A new scoring system for assess-

- ment of liver function after successful hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2011. V.10. N3. P. 265–269.
10. Gupta S., Chawla Y., Kaur J., et al. Indocyanine green clearance test (using spectrophotometry) and its correlation with model for end stage liver disease (MELD) score in Indian patients with cirrhosis of liver. // *Trop Gastroenterol.* 2012. V.33. N2. P. 129–134.
 11. Häusler S., Heger M., van Ginhoven T.M., et al. Transporters involved in the hepatic uptake of (99m)Tc-mebrofenin and indocyanine green. // *Hepatol.* 2011. V.54 N4. P. 738–745. doi: 10.1016/j.jhep.2010.07.047. Epub 2010 Oct 1.
 12. Hemming A.W., Scudamore C.H., Shackleton C.R., et al. Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. // *Am J Surg.* 1992. V.163. N.5: P. 515–518.
 13. Inal M.T., Memiş D., Kargi M., Sut N. Prognostic value of indocyanine green elimination assessed with LiMON in septic patients. // *J Crit Care.* 2009. V.24. N3 P. 329–334. doi: 10.1016/j.jcrc.2008.11.012. Epub 2009 Feb 12.
 14. Festi D., Capodicasa S., Sandri L., et al. Measurement of hepatic functional mass by means of 13C-methacetin and 13C-phenylalanine breath tests in chronic liver disease: comparison with Child-Pugh score and serum bile acid levels. // *World J Gastroenterol.* 2005. V.11. N1. P. 142–148.
 15. Kasicka-Jonderko A., Nita A., Jonderko K., et al. C-methacetin breath test reproducibility study reveals persistent CYP1A2 stimulation on repeat examinations. // *World J Gastroenterol.* 2011. V. 17. N45. P. 4979–4986. doi: 10.3748/wjg.v17.i45.4979.
 16. Lin T.Y., Lee C.S., Chen C.C., et al. Regeneration of human liver after hepatic lobectomy studied by repeated liver scanning and repeated needle biopsy. // *Ann Surg.* 1979. V.190. N1. P. 48–53.
 17. Lock J.F., Kotobi A.N., Malinowski M., et al. Predicting the prognosis in acute liver failure: results from a retrospective pilot study using the LiMax test. // *Ann Hepatol.* 2013 V.12. N4. P.556–562.
 18. Liu Y.X., Huang L.Y., Wu C.R., Cui J. Measurement of liver function for patients with cirrhosis by 13C-methacetin breath test compared with Child-Pugh score and routine liver function tests. // *Chin Med J (Engl).* 2006. V. 119 N18. P. 1563–1566.
 19. Michalopoulos G.K. Regeneration after Partial Hepatectomy. Critical Analysis of Mechanistic Dilemmas. // *Am J Pathol.* 2010. V.176. N.1, P. 2–13.
 20. Müller S.A., Tarantino I., Cora, et al., a M., et al. A rapid and accurate new bedside test to assess maximal liver function: a case report. // *Patient Saf Surg.* 2013. V. 7. N1. P. 11.
 21. Nagasue N., Yukawa H., Ogawa Y., et al. Human liver regeneration after major hepatic resection. A study of normal liver and livers with chronic hepatitis and cirrhosis. // *Ann Surg.* 1987. V.206. N1. P. 30–39.
 22. Perri F., Pastore M., Annese V., Andriulli A. The aminopyrine breath test. // *Ital J Gastroenterol* 1994. V.26. P. 306–317.
 23. Ren Z., Xu Y., Zhu S. Indocyanine green retention test avoiding liver failure after hepatectomy for hepatolithiasis. // *Hepatogastroenterology.* 2012. V.59 N. 115. P.782–784. doi: 10.5754/hge11453.
 24. Sakaguchi T., Suzuki A., Unno N., et al. Bile leak test by indocyanine green fluorescence images after hepatectomy. // *Am J Surg.* 2010. V.200. N1. e19–23. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.10.015.
 25. Shoup M., Gonen M., D'Angelica M., et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. // *J Gastrointest Surg.* 2003. V.7: P. 325–330.
 26. Reddy S.K., Barbas A.S., Turley R.S. A standard definition of major hepatectomy: resection of four or more liver segments. // *HPB (Oxford).* 2011. V.13. N7. P. 494–502.
 27. Wissler E.H. Identifying a long standing error in single-bolus determination of the hepatic extraction ratio for indocyanine green. // *Eur J Appl Physiol.* 2011. V. 111. N.4. P.641–646. doi: 10.1007/s00421-010-1678-1. Epub 2010 Oct 16.
 28. Wong J.S., Wong G.L., Chan A.W., et al. Liver stiffness measurement by transient elastography as a predictor on posthepatectomy outcomes. // *Ann Surg.* 2013. V. 257 N5. P. 922–928. doi: 10.1097/SLA.0b013e318269d2ec.

References:

1. Vishnevskij V. A., Fedorov V. D., Podkolzin A. V. Funkcional'no-morfologicheskie izmeneniya pecheni posle ee rezekcii // *Hirurgija.* 1993. № 3. S. 62–67. Russian.
2. Sviridova S.P., Patjutko Ju.I., Gorozhanskaja Je.G., Simonova O.V., Matveeva I.I. Postrezekcionnaja pechenochnaja nedostatochnost' u onkologicheskikh bol'nyh. // *Vestnik intensivnoj terapii.* 2010. № 4. S. 54–58. Russian.
3. Afolabi P., Wright M., Wootton S.A., Jackson A.A. Clinical utility of 13C-liver-function breath tests for assessment of hepatic function. // *Dig Dis Sci.* 2013. V.58. N1 P. 33–41. doi: 10.1007/s10620-012-2340-z. Epub 2012 Aug 17.
4. Andreou A., Brouquet A., Abdalla E.K. et al.. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. // *HPB (Oxford).* 2011. V.13. P. 774–782.
5. Chen X., Zhai J., Cai X., et al. Severity of portal hypertension and prediction of postoperative liver failure after liver resection in patients with Child-Pugh grade A cirrhosis. // *Br J Surg.* 2012. V.99. N12. P. 1701–1710.
6. Dan R.G., Crețu O.M., Mazilu O., et al. Postoperative morbidity and mortality after liver resection. Retrospective study on 133 patients. // *Chirurgia (Bucur).* 2012. V.107. N6. P. 737–741.
7. de Graaf W., van Lienden K.P., Dinant S. Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. // *J Gastrointest Surg.* 2010. V.14. N2. P. 369–378.
8. Dello S.A., Stoot J.H., van Stiphout R.S., et al. Prospective volumetric assessment of the liver on a personal computer by non-radiologists prior to partial hepatectomy. // *World J Surg.* 2011. V.35. N2. P. 386–392. doi: 10.1007/s00268-010-0877-6
9. Du Z.G., Li B., Wei Y.G., et al. A new scoring system for assessment of liver function after successful hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2011. V.10. N3. P. 265–269.
10. Gupta S., Chawla Y., Kaur J., et al. Indocyanine green clearance test (using spectrophotometry) and its correlation with model for end stage liver disease (MELD) score in Indian patients with cirrhosis of liver. // *Trop Gastroenterol.* 2012. V.33. N2. P. 129–134.
11. Häusler S., Heger M., van Ginhoven T.M., et al. Transporters involved in the hepatic uptake of (99m)Tc-mebrofenin and indocyanine green. // *Hepatol.* 2011. V.54 N4. P. 738–745. doi: 10.1016/j.jhep.2010.07.047. Epub 2010 Oct 1.
12. Hemming A.W., Scudamore C.H., Shackleton C.R., et al. Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. // *Am J Surg.* 1992. V.163. N.5: P. 515–518.
13. Inal M.T., Memiş D., Kargi M., Sut N. Prognostic value of indocyanine green elimination assessed with LiMON in septic patients // *J Crit Care.* 2009. V.24. N3 P. 329–334. doi: 10.1016/j.jcrc.2008.11.012. Epub 2009 Feb 12.
14. Festi D., Capodicasa S., Sandri L., et al. Measurement of hepatic functional mass by means of 13C-methacetin and 13C-phenylalanine breath tests in chronic liver disease: comparison with Child-Pugh score and serum bile acid levels. // *World J Gastroenterol.* 2005. V.11. N1. P. 142–148.
15. Kasicka-Jonderko A., Nita A., Jonderko K., et al. C-methacetin breath test reproducibility study reveals persistent CYP1A2 stimulation on repeat examinations. // *World J Gastroenterol.* 2011. V. 17. N45. P. 4979–4986. doi: 10.3748/wjg.v17.i45.4979.

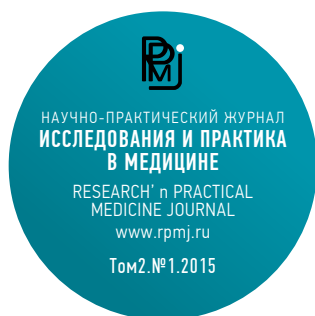
16. Lin T.Y., Lee C.S., Chen C.C., et al. Regeneration of human liver after hepatic lobectomy studied by repeated liver scanning and repeated needle biopsy // *Ann Surg.* 1979. V.190. N1. P. 48-53.
17. Lock J.F., Kotobi A.N., Malinowski M., et al. Predicting the prognosis in acute liver failure: results from a retrospective pilot study using the LiMAX test. // *Ann Hepatol.* 2013. V.12. N4. P.556-562.
18. Liu Y.X., Huang L.Y., Wu C.R., Cui J. Measurement of liver function for patients with cirrhosis by ¹³C-methacetin breath test compared with Child-Pugh score and routine liver function tests // *Chin Med J (Engl).* 2006. V. 119 N18. P. 1563-1566.
19. Michalopoulos G.K. Regeneration after Partial Hepatectomy. Critical Analysis of Mechanistic Dilemmas. // *Am J Pathol.* 2010. V.176. N.1, P. 2-13.
20. Müller S.A., Tarantino I., Cora, et al., a M., et al. A rapid and accurate new bedside test to assess maximal liver function: a case report. // *Patient Saf Surg.* 2013. V. 7. N1. P. 11.
21. Nagasue N., Yukaya H., Ogawa Y., et al. Human liver regeneration after major hepatic resection. A study of normal liver and livers with chronic hepatitis and cirrhosis. // *Ann Surg.* 1987. V.206. N1. P. 30-39.
22. Perri F., Pastore M., Annese V., Andriulli A. The aminopyrine breath test. // *Ital J Gastroenterol* 1994. V.26. P. 306-317.
23. Ren Z., Xu Y., Zhu S. Indocyanine green retention test avoiding liver failure after hepatectomy for hepatolithiasis. // *Hepato-gastroenterology.* 2012. V.59 N. 115. P.782-784. doi: 10.5754/hge11453.
24. Sakaguchi T., Suzuki A., Unno N., et al. Bile leak test by indocyanine green fluorescence images after hepatectomy. // *Am J Surg.* 2010. V.200. N1. e19-23. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.10.015.
25. Shoup M., Gonen M., D'Angelica M., et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. // *J Gastrointest Surg.* 2003. V.7: P. 325-330.
26. Reddy S.K., Barbas A.S., Turley R.S. A standard definition of major hepatectomy: resection of four or more liver segments. // *HPB (Oxford).* 2011. V.13. N7. P. 494-502.
27. Wissler E.H. Identifying a long standing error in single-bolus determination of the hepatic extraction ratio for indocyanine green. // *Eur J Appl Physiol.* 2011. V. 111. N.4. P.641-646. doi: 10.1007/s00421-010-1678-1. Epub 2010 Oct 16.
28. Wong J.S., Wong G.L., Chan A.W., et al. Liver stiffness measurement by transient elastography as a predictor on posthepatectomy outcomes // *Ann Surg.* 2013. V. 257 N5. P. 922-928. doi: 10.1097/SLA.0b013e318269d2ec.

Информация об авторах:

1. Сидоров Дмитрий Владимирович – д.м.н, руководитель отделения абдоминальной онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Рубцова Наталья Алефтиновна – д.м.н., руководитель отделения рентгенодиагностики МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
3. Леонтьев Алексей Викторович – к.м.н, заведующий отделением радионуклидной диагностики, врач-радиолог МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
4. Ложкин Михаил Владимирович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
5. Лазутина Татьяна Николаевна – к.м.н., врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
6. Пылова Ирина Валентиновна – к.м.н., врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики, МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
7. Королев Павел Алексеевич – клинический ординатор МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
8. Исаева Аиша Гасановна – студентка 5 курса, лечебного факультета ПМГМУ им. И.М.Сеченова

Information about co-authors

1. Sidorov D. V. – MD, head of department of abdominal oncology P. Hertsen MORI
2. Rubtsova N. A. – MD, head of department of X-ray diagnostics P. Hertsen MORI
3. Leontyev A. V. – PhD., head of department of radionuclide diagnostics, radiologist P. Hertsen MORI
4. Lozhkin M. V. – PhD., senior researcher of department of abdominal oncology P. Hertsen MORI
5. Lazutina T. N. – PhD., radiologist of department of radionuclide diagnostics P. Hertsen MORI
6. Pylova I. V. – PhD., radiologist of department of radionuclide diagnostics P. Hertsen MORI
7. Korolev P. A. – clinical resident P. Hertsen MORI
8. Isaeva A.G. – 5th year student of the medical faculty of M.I. Sechenov First MSMU



ИЗМЕНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И СЕКСУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ТАЗОВЫМ ПРОЛАПСОМ ПОСЛЕ ЭКСТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ КОЛЬПОПЕКСИИ ПОЛИПРОПИЛЕНОВОЙ СЕТКОЙ

Каприн А.Д.¹, Костин А.А.¹, Филимонов В.Б.², Васин Р.В.², Васина И.В.²

¹ ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Российская Федерация)
249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
² Рязанская «Областная клиническая больница» (Рязань, Российская Федерация)
390039, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Интернациональная, 3А

Ключевые слова:

качество жизни,
сексуальная функция,
тазовый пролапс,
кольпопексия,
полипропиленовый имплантат

Keywords:

quality of life, sexual function,
pelvic prolapse, colporexy,
polypropylene implant

DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-1-21-26



Для корреспонденции:

Васин Роман Викторович –
к.м.н., доцент кафедры урологии, онкологии
и радиологии ФПК МР Медицинского института
РУДН, ассистент кафедры хирургии с курсом
эндохирургии ФДПО РязГМУ им. акад. И.П. Пав-
лова, врач уролог урологического отделения ГБУ
РО «ОКБ».

Адрес: 390039, Российская Федерация,
г. Рязань, ул. Интернациональная 3А
Телефон: +7 (4912) 36 94 02
E-mail: www.rw@mail.ru
Статья поступила 20.01.2015,
принята к печати 05.03.2015

For correspondence:

Vasin Roman Viktorovich – PhD,
assistant professor of the department of urology,
oncology and radiology of the advanced training
faculty of the Russian University of Friendship
of Nations, assistant of surgical department with
the course of endosurgery of FAPE of I.P. Pavlov
Ryazan State Medical University, head of urological
department of SBO RO "RCH"
Address: 3A, International, Ryazan, Russian
Federation, 390039
Tel: +7 (4912) 36 94 02
E-mail: www.rw@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить влияние влагалищных операций по устранению тазового пролапса с использованием полипропиленовых имплантатов на качество жизни и сексуальную функцию пациенток.

Материалы и методы. В исследование были включены 93 женщины с пролапсом гениталий II – IV ст., перенесших экстраперитонеальную кольпопексию полипропиленовым имплантатом. Пациентки были разделены на две группы согласно способу вагинальной экстраперитонеальной кольпопексии: в 1 группу (n = 50) вошли пациентки, которым была выполнена операция перфорированным полипропиленовым имплантатом «Гинефлекс» (Линтекс, Россия) по разработанному способу (патент РФ № 2538796); во 2 (n = 43) группу включены пациентки, которым произведена операция с использованием стандартных наборов с полипропиленовой сеткой (Prolift™, Prolift™ + M, Proxima™ ETHICON «Women's Health & Urology» Johnson & Johnson Company, США). Качество социальной и сексуальной жизни оценивалось с использованием опросника для подсчета индекса сексуальной функции у женщин (Female Sexual Function Index (FSFI)) и неспецифического опросника качества жизни SF-36 до операции и через 6 месяцев после нее.

Основные результаты. У пациенток до оперативного вмешательства по сравнению с общепопуляционными показателями качество жизни статистически достоверно снижено по всем шкалам. Физический компонент здоровья (ФКЗ) снижен на 57,8% в 1-й группе и на 59,5% во 2-й группе, а психологический компонент здоровья (ПКЗ) на 42% и на 43,5% соответственно группам по сравнению с общепопуляционными показателями. В отдаленном послеоперационном периоде достоверное улучшение качества жизни в 2-х исследуемых группах по сравнению с дооперационным наблюдается по всем параметрам. В 1 группе отмечено, что ФКЗ восстановлено на 32%, а ПКЗ на 40,7%; во 2-й группе – ФКЗ улучшено на 26,1%, а ПКЗ на 29,4%). Сравнительный анализ качества жизни пациенток после операции в сравниваемых группах показал, что в 1 группе удалось достоверно (p<0,05) улучшить социальное функционирование и психическое здоровье пациенток в сравнении со 2 группой.

Общий балл индекса сексуальной функции после операции достоверно увеличился в 1-й группе с $15,8 \pm 5,3$ до $25,2 \pm 4,2$; во 2-й группе – с $15,5 \pm 5$ до $21,4 \pm 6$. Межгрупповой статистический анализ индекса женской сексуальной функции после оперативного лечения тазового пролапса показал достоверное улучшение (p<0,05) в 1-й группе по всем показателям (влечение, возбуждение, увлажнение, оргазм, удовлетворенность и общий балл), кроме показателя диспареунии, в сравнении с пациентками 2-й группы.

Заключение. Проплапс тазовых органов у женщин значительно ухудшает их качество жизни, является причиной сексуальных расстройств. Вагинальная реконструкция тазового пролапса с использованием полипропиленовых имплантатов у сексуально активных женщин приводит к улучшению сексуальной функции за счет устранения выпадения стенок влагалища

и мочевого инконтиненции. Однако особенности оперативного вмешательства обуславливают снижение оргазмической функции и появление диспареунии. У пациенток после вагинальной экстрAPERитонеальной кольпопексии с использованием перфорированного полипропиленового имплантата по разработан-

ному способу достоверно улучшилась сексуальная функция по всем показателям анкеты FSFI в сравнении с пациентками, оперированными с использованием стандартного набора с полипропиленовым имплантатом для коррекции тазового пролапса.

CHANGES IN THE QUALITY OF LIFE AND SEXUAL FUNCTION IN WOMEN WITH PELVIC PROLAPSE AFTER LIGATION OF COLPOPEXY WITH POLYPROPYLENE MESH

Kaprin A.D.¹, Kostin A.A.¹, Filimonov B.V.², Vasin R.V.², Vasina I.V.²

¹ NMRRС (Obninsk, Russian Federation), 4, st. Korolev, Kaluga region, Obninsk, Russian Federation, 249036

² Ryazan «Regional Hospital» (Ryazan, Russian Federation), 3A, International, Ryazan, Russian Federation, 390039

Summary

Objective. To evaluate the effect of vaginal operations to eliminate pelvic prolapse using polypropylene implants on quality of life and sexual function of patients.

Materials and methods. The study included 93 women with genital prolapse II – IV stage, underwent extraperitoneal colpopexy polypropylene implant. The patients were divided into two groups according to the method of vaginal ligation of colpopexy: in group 1 (n = 50) included patients who underwent the surgery perforated polypropylene implant «Cineplex» (LINTEX, Russia) according to the developed method (patent RF № 2538796); 2 (n = 43) group included patients who had an operation using standard kits with polypropylene mesh (Prolift™, Prolift™ + M, Proxima™ ETHICON Women's Health & Urology» Johnson & Johnson Company, USA). The quality of social and sexual life was assessed using the questionnaire to calculate the index of sexual function in women (Female Sexual Function Index (FSFI)) and non-specific questionnaire of quality of life SF-36 preoperatively and 6 months after.

Results. In patients prior to surgical intervention compared with the general population indicators of quality of life statistically significantly reduced for all scales. Physical health component (PHC) reduced by 57.8% in the 1st group and 59.5 per cent in the 2nd group, and psychological health (PsCH) by 42% and 43.5% respectively groups compared with the general population indicators. In the postoperative period, significant improvement in the quality of life in the 2 treatment groups compared with preoperative observed in all parameters. In group 1 noted that PHC restored by 32%, and PsCH 40.7%; in the 2nd

group – PHC improved by 26.1% and PsCH of 29.4% (Fig. 2). Comparative analysis of the quality of life of patients after surgery compared groups showed that in group 1 was able to significantly ($p < 0.05$) improve social functioning and mental health patients in comparison with group 2.

The total score of the index of sexual function after surgery was significantly increased in the 1st group from 15.8 ± 5.3 to 25.2 ± 4.2 ; in the 2nd group – from 15.5 ± 5 to 21.4 ± 6 . Intergroup statistical analysis of the index of female sexual function after surgical treatment of pelvic prolapse showed significant improvement ($p < 0.05$) in the 1st group for all indicators (desire, arousal, lubrication, orgasm, satisfaction and total score), in addition to the indicator dyspareunia, in comparison with patients of the 2nd group.

Conclusions. The pelvic organ prolapse in women significantly affects their quality of life and becomes the cause of sexual disorders. Vaginal reconstruction of pelvic prolapse using polypropylene implants in sexually active women leads to better sexual function by eliminating the loss of the walls of the vagina and urinary incontinence. However, the peculiarities of surgical intervention are responsible for the reduced orgasmic function and appearance of dyspareunia. In patients after vaginal ligation of colpopexy using perforated polypropylene implant according to the developed method was significantly improved sexual function in all indicators of the FSFI questionnaire in comparison with the patients operated using a standard set with polypropylene implant for the correction of pelvic prolapse.

Введение

Оперативное лечение тазового пролапса остается одной из наиболее острых проблем тазовой хирургии, что связано, в первую очередь, с распространенностью заболевания – от 15 до 30% женщин страдают данным заболеванием (Wattiez, et al., 1997).

Одной из важнейших задач современной медицины является улучшение качества жизни пациентов с различными заболеваниями. Опушение и выпадение внутренних

половых органов представляет не только медицинскую, но и серьезную социально – экономическую и психологическую проблему, существенно снижающую качество жизни женщины, в том числе и сексуальную функцию (Озова, 2008). Такие тазовые расстройства, как пролапс органов малого таза, недержание мочи и кала встречаются почти у 33% женщин в перименопаузе, в 45% – у женщин в менопаузе (Радзинский, 2006), что естественно

негативно влияет на социальное, психологическое, физическое и сексуальное здоровье женщин. До 40% женщин с опущением и выпадением внутренних половых органов не живут половой жизнью из-за наличия тазового пролапса (Barber, et al., 2002; Weber, et al., 2000).

В настоящее время разработаны различные операции при тазовом пролапсе у женщин с использованием синтетических имплантатов, являющиеся патогенетически обоснованными, с хорошими отдаленными результатами (Озова, 2008; Шалаев и др., 2008; Jia, et al., 2008; Kohli, Miklos, 2001). При этом коррекция тазового пролапса влагалищным доступом сопровождается широким выделением стенок влагалища, что не может не отразиться на сексуальной функции женщины. Для более детального исследования эффективности различных методов оперативного лечения тазового пролапса влагалищным доступом с использованием полипропиленовых сеток необходимо исследовать качество жизни.

Цель исследования

Оценить влияние влагалищных операций по устранению тазового пролапса с использованием полипропиленовых имплантатов на качество жизни и сексуальную функцию пациенток.

Материалы и методы

В рамках проспективного рандомизированного исследования по изучению эффективности разных способов влагалищной коррекции тазового пролапса полипропиленовыми имплантатами, проведена оценка результатов лечения 93 женщин с пролапсом гениталий II – IV ст. Для оценки качества социальной и сексуальной жизни, использовались опросники, принятые Европейской Ассоциацией Урологов: опросник для подсчета индекса сексуальной функции у женщин (Female Sexual Function Index (FSFI)), опросник качества жизни SF-36 до операции и через 6 месяцев после нее (Rosen et al., 2000).

Опросник качества жизни SF-36 – неспецифический опросник для оценки качества жизни, связанного с состоянием здоровья. Опросник отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияют состояние здоровья. Опросник состоит из 36 вопросов, сгруппированных в 8 категорий, оценивающих физическое и психическое здоровье. Шкала в каждой категории ранжируется от 0 до 100 (среднее значение подсчитывается на основе индивидуальных оценок в пределах каждой категории). Характер зависимости линейный: чем выше показатель шкалы, тем выше оценка качества жизни для каждой категории (Ware, Kosinski, 2001).

Индекс женской сексуальной функции (The Female Sexual Function Index (FSFI)) – самоконтролируемый анкетный опрос, включающий 19 вопросов, позволяет оценить состояние сексуальной функции женщин с учетом ее шести основных составляющих: желания, возбуждения, lubricации, оргазма, достижения сексуального удовлетворения, наличие диспареунии. Количественная оценка результатов теста не предусмотрена, оптимальным считается максимально позитивное количество баллов при ответе на каждый вопрос анкеты (Ware, Kosinski, 2001).

Коррекция тазового пролапса проводилась одним из двух способов: 1) по разработанному способу вагинальной экстраперитонеальной кольпопексии перфорированным полипропиленовым имплантатом «Гинефлекс» (Линтекс, Россия) (патент РФ № 2538796); 2) способом экстраперитонеальной влагалищной кольпопексии с использованием стандартных наборов с полипропиленовой сеткой (Prolift™, Prolift™ + M, Prosima™ ETHICON «Women's Health & Urology» Johnson & Johnson Company, США) (Филимонов и др., 2015). Рандомизация исследования проводилась методом «слепых конвертов».

Все оперированные пациентки, были разделены на две группы согласно способу вагинальной экстраперитонеальной кольпопексии: в 1 группу (n = 50) вошли пациентки, которым была выполнена операция перфорированным полипропиленовым имплантатом «Гинефлекс» по разработанному способу; во 2 (n = 43) группу включены пациентки, которым произведена операция с использованием стандартных наборов с полипропиленовой сеткой.

Исследуемые группы пациенток были сопоставимы по возрасту, длительности болезни, по сопутствующим заболеваниям со стороны других органов и систем. Средний возраст пациенток 1-й группы составил 60,1±9 года и 2-й группы – 60,8±8,3 года, пациентки в перименопаузе составили – 13,6%, а средняя длительность менопаузы – 13,4±10,2. Средняя продолжительность болезни в 1-й группе составила – 5±2,5 года, 2-й – 5,4±2,1 года. Число пациенток, живущих половой жизнью, составило – 33 (66%) в 1-й группе, 28 (65,1%) во 2-й группе.

Опросники заполнялись самими пациентками на основе их собственных переживаний. В качестве контрольной группы использовали показатели «качества жизни» в общей популяции жителей России, представленные К. Г. Аболмасовым (Аболмасов и др., 2004).

Расчеты проводились на персональном компьютере AMD Athlon™ XP 1800 с использованием базы данных Microsoft Windows XP Professional версия 2002 Service Pack 2, статистического раздела электронной таблицы Microsoft Excel 2007.

Рассчитывали следующие показатели: M – средняя арифметическая, m – ошибка средней арифметической, коэффициент вариации, ассиметрию и эксцесс с оценкой их репрезентативности по t – критерию Стьюдента, p – вероятность возможной ошибки. Исходные данные имели нормальное распределение, и значимость различий между средними величинами вычислялась с использованием критерия Стьюдента. За уровень достоверности была принята вероятность различия 95,0% (p<0,05). Для выявления доли факториального и случайного влияния проводился дисперсионный анализ полученных результатов.

Результаты исследования

Исследования оценки качества жизни пациенток представлены в таблице 1. Из таблицы видно, что у пациенток до оперативного вмешательства по сравнению с общепопуляционными показателями качество жизни статистически достоверно снижено по всем шкалам: физическое функционирование (ФФ) – в 1-й группе на 52%, во 2-й на 54%; ролевое функционирование, обуслов-



Рисунок 1. Графическое изображение качества жизни (опросник SF-36) пациенток 1-ой и 2-ой группы после коррекции тазового пролапса по отношению к общепопуляционным значениям.

Таблица 1

Динамика качества жизни пациенток с тазовым пролапсом в зависимости от вида оперативного вмешательства.

Показатели шкалы SF-36	Общая популяция жителей России	1-ая группа (n=50)		2-ая группа (n=43)	
		До	После	До	После
		M ± m			
Физическое функционирование (ФФ)	96,0±1,7	46,6±27,4*	65,4±21,6*	44,4±26,2*	60,1±22,8*
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФФ)	90,2±1,8	16,5±23,4*	74,5±26*	14,5±22,6*	64±31,5*
Интенсивность боли (ИБ)	89,4±2,1	50,2±30,4*	66,4±25,1*	48,6±29,7*	60,2±22,2*
Общее состояние здоровья (ОЗ)	73,2±1,9	33,9±9*	52,3±14,4*	33,7±9,5*	47,9±16,1*
Жизненная активность (ЖА)	60,2±2,8	31,6±16,0*	54,3±11,6*	30,6±16,7*	50,0±17,6*
Социальное функционирование ощущения (СФ)	84,2±3,2	56,1±15,9*	63,9 ±13,6*	55,6±16,1*	50,4±11,9*
Психическое здоровье (ПЗ)	62,4±1,2	43,8±13,1*	69±12,7*	43,7±13,4*	62,6±18,8*
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РФЭ)	61,1±1,7	23,5±31,2*	76,8±27,9*	21,1±30,2*	66,8±35,6*
Физический компонент здоровья (ФКЗ)	87,2±1,8	36,8±22,6*	64,7±21,8*	35,3±22,0*	58,1±23,2*
Психологический компонент здоровья (ПКЗ)	66,9±1,8	38,8±19,1*	66±16,5*	37,8±19,1*	57,5±21,0*

Примечание:

знаками отмечена достоверность отличий *— $p < 0,05$ в сравнении с показателями до операции; n – число наблюдений.

Таблица 2

Изменения в индексе женской сексуальной функции до и после оперативного лечения тазового пролапса.

Показатели	1-ая группа (n=50)		2-ая группа (n=43)	
	До	После	До	После
	M ± m			
Влечение	2,5 ±1,1	4,9 ±0,9*	2,5 ±1,1	4,2 ±1,4*
Возбуждение	2,6 ±0,9	4,9 ±0,9*	2,5 ±0,8	4,1 ±1,4*
Увлажнение	2,6 ±0,7	4,7 ±0,9*	2,6 ±0,6	4,1 ±1,2*
Оргазм	2,4 ±0,9	2,7 ±0,9	2,3 ±0,8	2,2 ±0,7
Удовлетворенность	2,5 ±0,9	4,6 ±0,8*	2,5 ±0,9	3,9 ±1,4*
Болевые ощущения	3,2 ±1,4	3,4 ±1,3	3,1 ±1,3	2,9 ±1,3
Общий балл	15,8 ± 5,3	25,2 ± 4,2*	15,5 ± 5	21,4 ± 6*

Примечание: знаками отмечена достоверность отличий *— $p < 0,05$ в сравнении с показателями до операции.

В отдаленном послеоперационном периоде достоверное улучшение качества жизни в 2-х исследуемых группах по сравнению с дооперационным периодом наблюдается по всем параметрам.

При изучении результатов качества жизни пациенток после коррекции тазового пролапса перфорированным полипропиленовым имплантатом «Гинефлекс» отмечено, что ФФ восстановлена – на 19,6%, РФФ – на 64,3%, ИБ – на 18,1%, ОЗ – на 25,1%, ЖА – на 37,7%, СФ – на 9,3%, ПЗ – на 40,4%, РФЭ – на 87,2%. Таким образом, ФКЗ восстановлено на 32%, а ПКЗ на 40,7%.

При изучении результатов качества жизни пациенток 2-й группы после коррекции тазового пролапса по сравнению с общепопуляционными показателями отмечено, что ФФ восстановлено – на 16,4%, РФФ – на 54,9%, ИБ – на 12,9%, ОЗ – на 19,4%, ЖА – на 32,2%, ПЗ – на 30,3%, РФЭ – на 74,8%. Однако показатель социальное функционирование ощущения (СФ) снизился во 2-й группе на 6,1%. Таким образом, ФКЗ улучшено на 26,1%, а ПКЗ на 29,4%.

Сравнительный анализ качества жизни пациенток после операции в сравниваемых группах показал, что использование перфорированного полипропиленового имплантата «Гинефлекс» (Линтекс, Россия) по разработанному способу его установки позволило достоверно ($p < 0,05$) улучшить социальное функционирование и психическое здоровье пациенток относительно способа коррекции тазового пролапса с использованием стандартных наборов с полипропиленовой сеткой (рис. 1).

Данные исследования индекса сексуальной функции пациенток представлены в таблице 2.

Общий балл индекса сексуальной функции достоверно увеличился в 1-й группе с $15,8 \pm 5,3$ до $25,2 \pm 4,2$ за счет улучшения сексуального влечения (на 40% по отношению к максимальному баллу), возбуждения (на 38,4%),

любрикации (на 35%) и удовлетворенности (на 35%). Во 2-й группе у пациенток также отмечено достоверное увеличение общего балла индекса сексуальной функции с $15,5 \pm 5$ до $21,4 \pm 6$ за счет улучшения сексуального влечения (на 28,3% по отношению к максимальному баллу), возбуждения (на 26,6%), увлажнения (на 25%) и удовлетворенности (на 23,3%). В обеих группах не отмечено достоверных отличий в до и послеоперационном периодах по показателям диспареунии и оргазма.

Межгрупповой статистический анализ индекса женской сексуальной функции после оперативного лечения тазового пролапса показал достоверное улучшение ($p < 0,05$) в 1-й группе по всем показателям (влечение, возбуждение, увлажнение, оргазм, удовлетворенность и общий балл), кроме показателя диспареунии, в сравнении с пациентками 2-й группы.

Выводы

Пролапс тазовых органов у женщин значительно ухудшает их качество жизни, является причиной сексуальных расстройств. Вагинальная реконструкция тазового пролапса с использованием полипропиленовых имплантатов у сексуально активных женщин приводит к улучшению сексуальной функции за счет устранения выпадения стенок влагалища и мочевого инконтиненции. Однако особенности оперативного вмешательства обуславливают снижение оргазмической функции и появление диспареунии. У пациенток после вагинальной экстраперитонеальной кольпопексии с использованием перфорированного полипропиленового имплантата по разработанному способу достоверно улучшилась сексуальная функция по всем показателям анкеты FSFI в сравнении с пациентками, оперированными с использованием стандартного набора с полипропиленовым имплантатом для коррекции тазового пролапса.

Список литературы:

- Абалмасов К. Г., Бузиашвили Ю. И., Морозов К. М., Папоян С. М. Качество жизни больных с хронической ишемией нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2004. № 2. С. 8–12.
- Озова М. М. Эффективность экстраперитонеального неофасциогенеза в лечении генитального пролапса: автореф. дис... канд. мед. наук / Москва, 2008. 18 с.
- Радзинский В. Е. (Ред.) Перинеология: Болезни женской промежности в акушерско-гинекологических, сексологических, урологических, проктологических аспектах. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»/2006. 336 с.
- Филимонов В. Б., Васин Р. В., Каприн А. Д. и др. Способ вагинальной экстраперитонеальной кольпопексии перфорированным имплантатом. Патент РФ № 2538796 МПК А61 В17/42. (2006.01); заявка № 2013102790/14, 05.02.2013, опубл. 10.01.2015. – Бюл. 1.
- Шалаев О. Н., Царьков П. В., Васильева Т. Б., Озова М. М. Экстраперитонеальный неофасциогенез у женщин репродуктивного возраста // *Материалы международного конгресса «Дисфункция тазового дна у женщин»*. М. 2008. С. 69
- Barber M. D., Visco AG, Wyman JF, et al. Sexual function in women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse // *Obstet Gynecol*. 2002. Vol. 99 P. 281–289.
- Jia X, Glazener C, Mowatt G, et al. Efficacy and safety of using mesh or grafts in surgery for anterior and/or posterior vaginal wall prolapse: systematic review and meta-analysis. // *BJOG*. 2008. Vol. 115 P. 1350–1361.
- Kohli N, Miklos JR. Use of Synthetic Mesh and Donor Grafts in Gynecologic Surgery // *Curr Womens Health Rep*. 2001. Vol. 1 P. 53–60.
- Rosen R., Brown C., Heiman J. et al. The female sexual function index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function // *J. Sex Marital Ther*. 2000. Vol. 26. P. 191–208.
- Weber A. M., Walters M. D., Piedmonte M. R. Sexual function and vaginal anatomy in women before and after surgery for pelvic organ prolapse and urinary incontinence. // *Am J Obstet Gynecol*. 2000. Vol. 182. P. 1610–1615.
- Ware J. E., Kosinski M. SF-36 Physical and mental health summary scales: a manual for users of version 1, 2nd edn. Lincoln: Quality Metric Incorporated, 2001.
- Wattiez A. et al. Laparoscopic operations for stress incontinence and prolapse // *Proc. of Int. Cong. Endoscopy for diagnosis and treatment of uterine pathology*. Moscow. 1997. P. 165–173.

References:

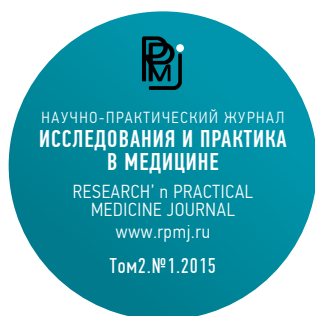
1. Abalmasov K. G., Buziashvili Ju. I., Morozov K. M., Papo-
jan S. M. Kachestvo zhizni bol'nyh s hronicheskoj ishemiej
nizhnih konechnostej//Angiologija i sosudistaja hirurgija. 2004.
№ 2. S. 8–12. Russian.
2. Ozova M. M. Jefferktivnost' jekstraperitoneal'nogo neofascio-
geneza v lechenii genital'nogo prolapsa: avtoref. dis... kand.
med.nauk/Moskva, 2008. 18 s. Russian.
3. Radzinskij V. E. (Red.) Perineologija: Bolezni zhenskoy promezh-
nosti v akushersko-ginekologicheskikh, seksologicheskikh, urolog-
icheskikh, proktologicheskikh aspektah. M.: OOO «Medicinskoe in-
formacionnoe agentstvo»/2006. 336 s. Russian.
4. Filimonov V. B., Vasin R. V., Kaprin A. D. i dr. Sposob vaginal'noj
jekstraperitoneal'noj kol'popeksii perforirovannyh implanta-
tom. Patent RF № 2538796 MPK A61 V17/42. (2006.01); zajav-
ka № 2013102790/14, 05.02.2013, opub.10.01.2015. – Bjul.1.
Russian.
5. Shalaev O. N., Car'kov P. V., Vasil'eva T. B., Ozova M. M. Jekstra-
peritoneal'nyj neofasciogeneza u zhenshhin reproduktivno-
go vozrasta//Materialy mezhdunarodnogo kongressa «Disfunk-
cija tazovogo dna u zhenshhin». M. 2008. S. 69. Russian.
6. Barber M. D., Visco AG, Wyman JF, et al. Sexual function in
women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse.//
Obstet Gynecol. 2002. Vol.99 P.281–289.
7. Jia X, Glazener C, Mowatt G, et al. Efficacy and safety of using
mesh or grafts in surgery for anterior and/or posterior vaginal
wall prolapse: systematic review and meta-analysis.//BJOG.
2008. Vol.115 P.1350–1361.
8. Kohli N, Miklos JR. Use of Synthetic Mesh and Donor Grafts in
Gynecologic Surgery.//Curr Womens Health Rep. 2001. Vol. 1 P.
53–60.
9. Rosen R., Brown C., Heiman J. et al. The female sexual func-
tion index (FSFI): a multidimensional self-report instrument
for the assessment of female sexual function//J. Sex Marital
Ther.2000. Vol 26. P.191–208.
10. Weber A. M., Walters M. D., Piedmonte M. R. Sexual function
and vaginal anatomy in women before and after surgery for
pelvic organ prolapse and urinary incontinence.//Am J Obstet
Gynecol. 2000. Vol 182. P.1610–1615.
11. Ware J. E., Kosinski M. SF-36 Physical and mental health sum-
mary scales: a manual for users of version 1, 2nd edn. Linciln:
Quality Metric Incorporated, 2001.
12. Wattiez A. et al. Laparoscopic operations for stress incontinence
and prolapse//Proc. of Int. Cong. Endoscopy for diagnosis and
treatment of uterine pathology. Moscow. 1997. P. 165–173.

Сведения об авторах.

1. Каприн Андрей Дмитриевич – член корреспондент РАН,
д. м. н., профессор, Генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ»
Минздрава России, заведующий кафедрой урологии и опе-
ративной нефрологии с курсом онкоурологии медицинско-
го факультета Медицинского института РУДН
2. Костин Андрей Александрович – д. м. н., профессор, заме-
ститель директора по науке ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава
России, заведующий кафедрой урологии, онкологии и ра-
диологии ФПК МР Медицинского института РУДН
3. Филимонов Виктор Борисович – д. м. н., профессор кафедры
урологии, онкологии и радиологии ФПК МР Медицинского
института РУДН, профессор кафедры хирургии с курсом эн-
дохирургии ФДПО РязГМУ им. акад. И. П. Павлова, заведую-
щий отделением урологии ГБУ РО «ОКБ»
4. Васина Инна Владимировна – врач акушер-гинеколог ГБУ
РО «Областная клиническая больница» г. Рязань, ассистент
кафедры урологии, онкологии и радиологии ФПК МР Меди-
цинского института РУДН

Information about co-authors:

1. Kaprin A. D. – MD., professor, corresponding member of the
Russian Academy of Sciences; corresponding member of the
Russian Academy of education, Honored doctor of the Russian
Federation, General Director NMRRС
2. Kostin A. A. – MD, professor, vice director on science NMRRС?
head of the department of urology, oncology and radiology
of the advanced training faculty of the Peoples' Friendship
University of Russia
3. Filimonov V. B. – MD, professor of the department of urology,
oncology and radiology of the advanced training faculty
of the Peoples' Friendship University of Russia, professor
of surgical department with the course of endosurgery of
FAPE of I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, head of
urological department of SBO RO "RCH"
4. Vasina I. V. – obstetrician-gynecologist Ryazan "Regional
Hospital", assistant professor of urology, oncology and radiology
Peoples' Friendship University of Russia



Ключевые слова:

эхинококкоз однокамерный,
гельминтозы,
паразитарные болезни

Keywords:

single chamber echinococcosis,
helminth infections,
parasitic diseases

DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-1-27-35



Для корреспонденции:

Поляков Николай Васильевич –
к. м. н., заведующий отделом реконструктивной
урологии с группой микрохирургии
и урологической травмы НИИ урологии
и интервенционной радиологии
им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ»
Минздрава России
Адрес: 105425, Российская Федерация,
г. Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 4
Телефон: +7 (495) 164-13-44;
+7 (495) 154-12-68
E-mail: nikp73@bk.ru
Статья поступила 10.02.2015,
принята к печати 05.03.2015

For correspondence:

Polyakov Nikolay Vasilyevich –
PhD, head of department of reconstructive urology
with microsurgical group of urological trauma
N. Lopatkin SRIUIR
Address: 51-4, 3-ya Parkovaya, Moscow,
Russian Federation, 105425
Tel: +7 (495) 164-13-44;
+7 (495) 154-12-68
E-mail: nikp73@bk.ru

ОДНОКАМЕРНЫЙ (ГИДАТИДНЫЙ) ЭХИНОКОККОЗ

Поляков Н.В., Ромих В.В., Сафаров Р.В., Поляков В.Е.

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава
России (Москва, Российская Федерация)
105425, Российская Федерация, г. Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 4

Резюме

Эхинококкоз однокамерный (эхинококкоз гидатидный) – тяжелое хроническое паразитарное заболевание, гельминтоз, вызываемый личиночной стадией цепня *Echinococcus granulosus*, характеризующееся развитием паразитарных кист в печени, реже в легких, а также в других органах и тканях. Представлена этиология заболевания, охарактеризован возбудитель и цикл его развития, окончательные и промежуточные хозяева, строение и морфология эхинококковой кисты. Описаны географическое распространение гельминтоза, патогенез, иммунитет, клиническая картина, эхинококкоз печени (бессимптомная, неосложненная стадии и стадия осложнений), эхинококкоз легких (начальная стадия и стадия развернутой клинической картины), других органов. Приведены клинические наблюдения эхинококкоза однокамерного у девочки 10 лет и мальчика 9 лет. Диагностика включает эпидемиологические, анамнестические и клинические данные, изменения лабораторных показателей, инструментальные методы, методы лучевой диагностики, иммунодиагностики, паразитологической диагностики. Основным методом лечения остается хирургический. Описана фармакотерапия альбендазолом в комбинации с хирургическим методом и в качестве вынужденного самостоятельного вида лечения. Подробно описана диспансеризация больных после лечения, эпидемиология гельминтоза и основные современные меры профилактики.

SINGLE CHAMBER (HYDATID) ECHINOCOCCOSIS

Polyakov N.V., Romikh V.V., Safarov R.V., Polyakov V.E.

N. Lopatkin SRIUIR (Moscow, Russian Federation)
51-4, 3-ya Parkovaya, Moscow, Russian Federation, 105425

Summary

The unilocular echinococcosis (hydatid disease) is the severe chronic parasitic disease, helminthiasis caused by the larval stage of the tapeworm *Echinococcus granulosus*, characterized by the development of parasitic cysts in the liver, rarely in the lungs and in other organs and tissues. The etiology of the disease, characterized by the pathogen and its development cycle, final and intermediate hosts, structure and morphology of the hydatid cyst. They describe the geographic distribution of helminth infections, pathogenesis, immunity, clinical picture, echinococcosis of the liver (asymptomatic, uncomplicated stage and stage of complications), echinococcosis of the lungs (the initial stage and the stage of developed clinical picture), other bodies. Clinical observation of unilocular echinococcosis in a 10 year old girl and a 9 year old boy. Diagnosis includes epidemiological, anamnestic and clinical data, changes in laboratory parameters, instrumental methods, diagnostic methods, immunodiagnosics, parasitological diagnosis. The surgery remains the main method of treatment. They described pharmacological therapy with albendazole in combination with a surgical method and as an involuntary self-treatment. A detailed clinical examination of patients after treatment, epidemiology of helminth infections and the major modern preventive measures.

Эхинококкозы — группа личиночных гельминтозов-зоонозов. Однокамерный (гидатидный) эхинококкоз — тяжелое хроническое заболевание, характеризующееся развитием паразитарных кист преимущественно в печени, реже в легких, а также в других органах и тканях. Эхинококкоз может осложняться разрывом кисты и развитием анафилактического шока (Лысенко, 2002; Поляков, 2003; Ветшев, Мусаев, 2006; Сергиев и др., 2008; Ветшев и др., 2013).

Этиология

Еще врачи древности упоминали заболевание, которое в настоящее время носит наименование эхинококкоз. Гиппократ описал поражение печени при этом заболевании как «печень, наполненную водой». Ученые того времени принимали эхинококковые кисты за расширение лимфатических сосудов и называли их гидатидами.

Установить паразитарную природу заболевания удалось после того, как П. С. Паллас в 1760 г. обнаружил имагинальную (половозрелую) стадию пузыревидного эхинококка, паразитирующего в кишечнике хищников. В 1786 г. Бачем открыл личиночные стадии эхинококков (ларвоцист), развивающихся в тканях копытных и человека. В 1801 г. опубликовал свою работу Рудольфи. В ней он изложил пути проникновения паразита в организм человека, подробно описал самого паразита и предложил в его названии использовать термин «эхинококк». В 1833 г. Сайболд описал шестикрючный зародыш эхинококка. В 1850 г. опубликовал свою работу Лейкарт, в ней он доказал связь зародыша эхинококка с последующим возникновением заболевания и установил, что эхинококковый пузырь является личиночной стадией развития этого ленточного червя. В 1862 г. в работе Э. Островского было описано воспроизведение половозрелой формы паразита у собак при кормлении их эхинококковыми цистами, взятыми от человека, что послужило доказательством, что человек является промежуточным хозяином паразита.

Возбудителем эхинококкоза у человека и животных является личиночная стадия цепня *Echinococcus granulosus*. После попадания ларвоцист (личиночной, пузырьчатой стадии эхинококка) в организм плотоядных животных — окончательных хозяев паразита — эхинококк развивается до половозрелой стадии медленно, за 70–100 дней.

Согласно современной классификации, эхинококк относится к надтипу низших червей — *Scolecida*, типу — плоские черви — *Plathelminthes*, классу — ленточные черви (цестоды) — *Cestoda*, отряду — *Cyclophyllidea*, подотряду — *Taeniata*, семейству — *Taeniidae*, роду — *Echinococcus*, виду — *Echinococcus granulosus*.

Окончательными хозяевами *E. granulosus* являются представители семейства псовых: собака, шакал, волк, динго, лисица, койот, гиена и др., в кишечнике которых паразитируют половозрелые эхинококки длиной 3,4–6,2 мм, шириной 0,47–0,98 мм, состоящие из головки (сколекса), имеющей 4 присоски и двойную корону крючьев (38–40 крючьев), шейки и 3–4 члеников. Последний, зрелый членик, имеет матку, содержащую 400–800 яиц округлой или овальной формы, диаметром

0,030–0,036 мм. Внутри яйца содержится онкосфера с толстой оболочкой и шестикрючным зародышем. Зрелые членики отходят с экскрементами, часть выползает активно. Отошедшие с экскрементами членики подвижны и могут расползаться в радиусе 20–30 см, обсеменяя окружающую среду онкосферами.

Промежуточными хозяевами являются различные копытные и человек. В организме человека и животных (чаще — овец) развивается личиночная стадия эхинококка. При попадании в желудочно-кишечный тракт яиц паразита их наружная оболочка под действием пищеварительного сока растворяется. Освободившаяся онкосфера с помощью крючьев проникает в слизистую оболочку желудка или кишки, откуда с током венозной крови или лимфы переносится в портальную систему и задерживается в печени. Около 70% зародышей оседает в печени, остальные проходят через печень и попадают в малый круг кровообращения. В легких задерживается около 20% зародышей, а остальные попадают в большой круг кровообращения и заносятся в другие органы (мышцы, селезенку, почки, губчатые кости и др.)

Осевшая в тканях онкосфера в течение 5 мес. превращается в личинку (ларвоцисту, эхинококковую кисту) диаметром 5–20 мм, имеющую две оболочки. Наружная кутикулярная оболочка — опалесцирующая, молочно-белого цвета, состоит из множества concentрических слоистых гиалиновых пластинок, что хорошо определяется под микроскопом и служит диагностическим признаком эхинококковой кисты. Внутренняя оболочка — герминативная — имеет клеточное строение. Основная ее функция — продуцировать сколексы. Количество сколексов в одном пузыре бывает от нескольких десятков до нескольких сотен. Они плавают в жидкости и образуют так называемый гидатидный песок. Иногда в эхинококковом пузыре обнаруживаются «дочерние», а внутри них — «внучатые» пузыри, имеющие такое же строение, как и основной пузырь. Вокруг эхинококкового пузыря в результате реакции тканей хозяина формируется плотная фиброзная капсула (Абдиев и др., 2000; Алиев, Ордабеков, 1996; Скрыбин, Шульц, 1929).

Географическое распространение

Эхинококкоз однокамерный распространен во всех странах мира с пастбищным животноводством, особенно овцеводством (Аргентина, Австралия, Уругвай, Парагвай, Греция, Северная Африка, Азия).

В России эхинококкоз однокамерный часто регистрируется в Башкортостане, Татарстане, Ставропольском, Краснодарском, Алтайском, Красноярском, Хабаровском краях, Волгоградской, Самарской, Ростовской, Оренбургской, Челябинской, Томской, Омской, Магаданской, Амурской областях, на Чукотке.

На территории стран, ранее являвшимися республиками Советского Союза, наибольшее число больных регистрируется в Молдавии, республиках Южного Кавказа, Казахстане (Алма-Атинская и Павлодарская области), Киргизии, Узбекистане (Каракалпакия, Наманганская и Ферганская области), Туркмении (Ашхабадская область, Ташауз, Мары, Чарджоу), на юге Украины.

Патогенез, иммунитет

На первых этапах развития зародыша эхинококка в тканях наблюдается моноклеточная реакция. К 3–5 мес эхинококковый пузырь вполне сформирован и его размеры могут достигать до 40–50 мм.

Основное патологическое воздействие эхинококка на организм человека связано с сенсибилизирующим и механическим факторами. В пораженном органе развивается хронический воспалительный процесс, формируется фиброзная капсула. Наружный слой ее богат кровеносными сосудами, которые окружены большим количеством эпителиоидных, плазматических, гигантских клеток, эозинофилов.

Активизация клеточных механизмов защиты в начальной стадии развития процесса направлена на уничтожение паразита, что в некоторых случаях заканчивается гибелью эхинококкового пузыря с последующим обызвествлением. При недостаточности иммунного ответа происходит рост и развитие паразитарной кисты. В процессе развития эхинококкоза происходит нарастание иммунодефицита, что способствует прогрессированию процесса.

При длительном и далеко зашедшем процессе с образованием множественных и огромных кист, содержащих до нескольких литров жидкости, наиболее выражено их механическое и травмирующее действие. Параллельно длительно и постепенно происходит механическое сдавление воротной или нижней полой вены, желчных протоков, что приводит к застойным явлениям (редко – к желтухе), а в дальнейшем – к развитию цирроза.

Гистологически в печеночной ткани вблизи такой сформировавшейся гигантской кисты отмечается нарушение строения печени, образование соединительно-тканых промежутков между дольками, частичная их атрофия. В соединительной ткани вокруг сосудов и желчных протоков обнаруживаются различные фазы хронического воспаления: круглоклеточная инфильтрация, развитие грануляционной ткани. Такие глубокие изменения в паренхиме печени приводят к изменениям состава белковых компонентов крови (диспротеинемия с гипеоальбуминемией). При внепеченочной локализации кист эхинококка гипергаммаглобулинемия, как правило, не проявляется. По-видимому, это и является причиной отрицательных иммунологических реакций при локализации эхинококка в легких.

При тяжелом течении эхинококкоза с рецидивами наблюдаются множественные поражения.

На первом месте среди осложнений стоит нагноение кисты, затем – ее разрыв.

При нагноении паразит погибает, и дальнейшее течение процесса в основном бывает таким же, как при обычном абсцессе. В случае разрыва кисты развивается картина анафилактического шока, а в последующем может возникнуть множественный эхинококкоз брюшной или плевральной полостей, происходит диссеминация процесса в другие отделы пораженного легкого или в другое легкое.

Самоизлечение эхинококковых кист легких иногда наблюдается у коренного населения Чукотки и неко-

торых других северных регионов. Причиной являются особенности таксономии паразита в этих территориях (песцовый штамм, участие диких копытных в циркуляции возбудителя, генетические особенности населения и т. п.)

Другим благоприятным исходом является кальцификация кист. Относительно факторов, способствующих кальцификации кист, известно мало, по-видимому, это связано с активизацией клеточного звена иммунитета. Такой исход, несомненно, бывает чаще, чем предполагают, поскольку случайные находки небольших обызвествленных кист нередки, при этом инвазия от момента заражения до самоизлечения может протекать совершенно бессимптомно.

Клиническая картина при эхинококкозе полиморфна и определяется локализацией, размерами кист, скоростью роста, распространенностью процесса, степенью сдавления окружающих органов и тканей. Эхинококкоз печени клинически можно разделить на 3 стадии:

1. начальная или бессимптомная,
2. неосложненная (появление симптомов заболевания при неосложненных кистах),
3. стадия осложнений – выраженные патологические изменения и осложнения.

Бессимптомная стадия – период, когда киста еще очень мала и находится в толще паренхимы печени. Выявляется случайно при ультразвуковом исследовании (сонографии) или рентгенографии.

Неосложненная стадия. В этот период выявляется увеличение печени за счет роста кисты. В случае, если поражение печени множественное или кисты очень большие, печень увеличивается во всех размерах. Иногда в этот период наблюдаются крапивница, эозинофилия крови и другие аллергические проявления.

Одними из первых бывают жалобы на тяжесть в правом подреберье, боли. Тупые боли возникают вследствие растяжения глиссоновой капсулы растущей кистой, сдавления сосудистых образований печени, соседних органов. Причиной острых болей является развитие воспалительного процесса в фиброзной капсуле и паренхиме печени. Иногда у больных в этой стадии появляются недомогание, периодические боли в области сердца, одышка, потеря массы тела.

Одним из важных симптомов является медленно растущее опухолевидное образование. Пальпаторно печень неодинаковой консистенции: эластичная, мягкая – при поверхностном расположении кисты, плотная – при локализации кисты в глубине паренхимы.

Однако даже в далеко зашедших случаях заболевание может протекать относительно благоприятно, не причиняя серьезных неудобств больному.

Приводим клиническое наблюдение (кафедра тропических и паразитарных болезней РМАПО, доц. Т. Н. Константинова)

Больная 10 лет, поступила в хирургическое отделение детской больницы с диагнозом «гемангиома печени».

Состояние девочки при поступлении удовлетворительное. Жалобы на периодические боли в правом

подреберье. Печень увеличена за счет левой доли, пальпируется опухолевидное эластичное образование размером 4 x 5 см.

Из анамнеза установлено, что девочка постоянно живет с родителями в Баку. Летом выезжает в сельскую местность к родственникам. С 3-х лет ребенка периодически беспокоили кратковременные боли в животе. Обследована, сделана холецистография, установлена дискинезия желчевыводящих путей по гипотоническому типу. В последующие годы боли в области правого подреберья продолжали беспокоить, но расценивались как следствие дискинезии. Проводились физиотерапия и грязелечение. Год назад мать обнаружила у девочки опухолевидное образование в области правого подреберья. При сканировании печени выявлено очаговое поражение в области пятого-шестого сегментов, которое расценено как гемангиома. В больнице в г. Москве при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены 3 гипозоногенных образования (в правой и левой долях печени) с четкими контурами, имеющие оболочку. Заподозрен эхинококкоз печени и рекомендована консультация паразитолога.

При обследовании на кафедре тропических и паразитарных болезней Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) подозрение на эхинококкоз подтвердилось, исследование сыворотки крови с использованием иммуно-ферментного анализа (ИФА) с эхинококковым антигеном дали положительные результаты в титре 1:6400. Рентгенограмма легких патологических проявлений не выявила.

Установлен клинический диагноз – «Эхинококкоз печени». Больная подвергнута оперативному вмешательству: произведена эхинококкэктомия с частичным иссечением фиброзной капсулы. Во время операции обнаружены 3 эхинококковые кисты. Одна из них на нижней поверхности левой доли печени размером 4 x 5 см, две в правой доле печени. Послеоперационное течение гладкое. На 23 сутки после операции выписана в удовлетворительном состоянии.

Через 3 года поступила для контрольного обследования. Состояние удовлетворительное, жалоб нет, кожа, слизистая зева чистая, в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, не вздут, печень и селезенка в пределах нормы. На рентгенограмме легких патологии не выявлено. При УЗИ печени в области 6 сегмента выявлена киста диаметром 2 см. Заключение: эхинококкоз печени, рецидив. Исследована кровь методом ИФА с эхинококковым антигеном, результат положительный в титре 1:3200. Клинический анализ крови – без патологии. Функциональные пробы печени в пределах нормы. Больная поступила для проведения терапии альбендазолом. Лечение перенесла хорошо. Достигнут положительный эффект. Киста спалась.

В стадии осложнений прослеживается развернутая клиническая картина эхинококкоза. Кисты, достигшие больших размеров, вызывают значительные патологические изменения.

При локализации кист в задних отделах печени часто происходит сдавление крупных сосудов. Развивается

застой в системе воротной вены, что приводит к асциты и расширению вен живота, появлению отеков нижних конечностей. В этой стадии часто наблюдается желтушность кожных покровов и склер.

При множественном поражении клиническое течение значительно тяжелее, чем при одиночном. Кроме осложнений, связанных с механическим сдавлением и инфицированием, часто встречаются аллергические реакции по типу гиперергических. Присоединяются осложнения, чаще всего нагноение и перфорация кист. Инфицируются обычно мертвые кисты (чаще у взрослых). Клинически этот процесс сопровождается повышением температуры, ознобами, сильным потоотделением, болями и тяжестью в верхней половине живота, слабостью, лейкоцитозом, палочкоядерным сдвигом, эозинофилией.

Перфорация эхинококковых кист печени – одно из тяжелых осложнений, которое приводит к значительному ухудшению состояния, а иногда к летальному исходу. Разрываются как нагноившиеся, так и не нагноившиеся кисты. Причиной разрыва могут быть любые механические факторы (ушиб живота, резкое движение, кашлевой толчок). Иногда возможен самопроизвольный разрыв кисты. Перфорация может оставаться незамеченной, если отверстие очень маленькое и особенно, если прорыв произошел в пищеварительный тракт (желудок, кишечник).

Направление разрыва кист зависит от их локализации. Кисты, расположенные в нижних передних отделах печени, прорываются в брюшную полость, диафрагмальные – в плевральную полость. При выбросе большого количества эхинококковой жидкости развивается анафилактический шок, который выражается в том, что через несколько минут после разрыва наступает коматозное состояние, судороги, расширение зрачков, расстройство дыхания, повышение температуры до 39–40°C, и в ближайшие часы может наступить летальный исход. Вместе с жидкостью выбрасываются сколексы, что ведет к обсеменению и образованию множества новых пузырей. При поддиафрагмальной локализации под влиянием токсического и механического действия кист развиваются слипчивый плеврит и атрофия диафрагмы. В этом случае прорыв содержимого кисты может произойти в легочную ткань и бронх.

Весьма тяжелые симптомы появляются при прорыве кисты в желчные пути. При этом развивается состояние, напоминающее приступ желчекаменной болезни с явлениями холангита (резкие боли, озноб, лихорадка).

Эхинококкоз легких

Начальному периоду свойственен полиморфизм клинических проявлений. Наиболее важным симптомом является кровохарканье, возникающее вследствие деструктивных изменений в мелких сосудах, окружающих кисты. Иногда заболевание начинается с сухого упорного ночного кашля, который постепенно нарастает и не поддается медикаментозному воздействию. Постепенно кашель становится влажным. Боли в раннем периоде бывают колющие, щемящие, ноющие. Иногда наблюдаются аллергические проявления.

Приводим еще одно клиническое наблюдение (кафедра тропических и паразитарных болезней РМАПО, доцент Т. Н. Константинова)

Ребенок 9 лет направлен на консультацию к паразитологу для исключения эхинококкоза. Из анамнеза известно, что уже в течение месяца больного беспокоит сухой кашель (чаще по ночам) с отхождением скудного количества мокроты с прожилками крови. Рентгенография органов грудной клетки: слева в прикорневой зоне легкого имеется округлая, с четкими контурами, гомогенная тень размерами 5 x 5 см, подозрительная на доброкачественную опухоль или эхинококковую кисту.

Эпиданамнез. Ребенок с родителями жил в Павлодарской области (Казахстан) в течение 3-х лет. Семья имела частный дом, занималась разведением овец. Отец по специальности тракторист, мать – домашняя хозяйка. В момент обследования ребенка семья жила уже в Московской области.

Объективно. Ребенок правильного телосложения, достаточного питания, кожные покровы чистые, периферические лимфатические узлы не увеличены. Над всей поверхностью легких перкуторно вызывается легочный звук, выслушивается везикулярное дыхание. Хрипы не прослушиваются. Живот мягкий, не вздут. Печень, селезенка в пределах нормы. При проведении УЗИ органов брюшной полости патологии не выявлено. Результат ИФА с эхинококковым антигеном положительный в титре 1:6400. Установлен клинический диагноз: «Эхинококкоз гидатидный правого легкого». Ребенок оперирован. Во время операции обнаружено опухолевидное образование диаметром 5 см, располагающееся на задней стенке левой половины грудной клетки, тесно спаянное с аортой. Образование удалено. Гистологическое заключение: «Гидатидный эхинококкоз». Послеоперационное течение гладкое. Ребенок выписан из клиники в удовлетворительном состоянии. В последующие 5 лет находился под наблюдением паразитолога и хирурга. Рецидивов не было, результаты иммунологического исследования отрицательные, снят с учета.

В период развернутой клинической картины (при наличии кисты значительных размеров) отмечается деформация грудной клетки, межреберные промежутки сглажены. Грудная клетка на стороне поражения отстает при дыхании или в нем не участвует. Перкуторно выявляется притупление легочного звука в соответствующей зоне, ослабление дыхания. При возникновении перифокального воспаления прослушиваются сухие и влажные хрипы, при вовлечении в процесс плевры – шум трения плевры. Большие кисты вызывают смещение органов средостения, возможно сдавление ими крупных сосудов, что приводит к застойным явлениям. По мере развития процесса кашель усиливается и становится влажным, присоединяется одышка. Перфорация кист в легких у детей встречается достаточно редко.

В клинической картине эхинококкоза других органов доминируют симптомы, наводящие на мысль о новообразовании. При нагноении кист развиваются разнообразные симптомы (в зависимости от локализации паразита). Особенно тяжело протекает эхинококкоз головного и спинно-

го мозга (первичный или перешедший из тел позвонков). Локализация кисты в глазнице приводит к развитию проптоза. При формировании кисты в костях процесс начинается в костномозговой полости, откуда киста прорастает в ткань кости, поражая иногда ее значительные участки. Ее развитие становится достаточно нетипичным, т.к. не формируется ограничивающая кисту мембрана.

Диагностика

Однокамерный эхинококкоз подозревают у лиц, которые имеют опухолевидное медленно растущее образование в печени, легких или других органах. При этом в анамнезе больные часто (но не обязательно!) указывают на контакт с собаками, проживание в очагах эхинококкоза.

Изменения лабораторных показателей при эхинококкозе неспецифичны. У части больных при нормальном количестве лейкоцитов в той или иной степени повышается количество эозинофилов, отмечается увеличение СОЭ. При множественном процессе общее содержание белка несколько увеличивается, изменяется состав белков сыворотки крови: возникает умеренная гипоальбуминемия и повышается концентрация гамма-глобулинов.

Инструментальные методы

При диагностике (Черкасский, 1994; Абдифатаев, 2002; Авдюхина и др., 1995; Зикриллаев, 2002; Котловский и др., 2003; Сухарева, 2014) эхинококкоза в современных условиях самую большую диагностическую ценность имеют лучевые методы, причем на первое место следует поставить ультразвуковые исследования (сонографию). Из методов рентгенологического исследования применяется рентгенография в прямой и боковой проекциях, симультанная (послойная) томография, компьютерная томография, по специальным показаниям – бронхография. Радионуклидные методы в настоящее время применяются крайне редко (по специальным показаниям) из-за большей эффективности и безвредности ультразвукового исследования (сонографии).

При неосложненном эхинококкозе эхинококковая киста рентгенологически дает овальную, реже округлую, гомогенную более или менее интенсивную тень с четкими краями на фоне светлой легочной ткани. Судить о форме кисты можно лишь после исследования в двух взаимно перпендикулярных проекциях. Интенсивность тени неизбежно известной эхинококковой кисты зависит от ее размера: кисты малого размера могут быть не видны на обычных рентгенологических снимках и выявляются только при томографии. Структура тени обычно однородная, контуры четкие, но при возникновении перифокального воспаления они становятся неровными. Ценным диагностическим признаком является рентгенологически определяемое просветление, имеющее форму вытянутого серпа, расположенного по краю кисты. Этот феномен выявляется в 30% случаев и наблюдается при проникновении воздуха между хитиновой оболочкой паразита и фиброзной оболочкой, отграничивающей паразита от окружающей легочной ткани. При прорыве кисты в бронх появляется горизонтальный уровень жидкости и газовый пузырь над ней. Иногда вместо горизонтального уровня жидкости наблюдается волнистость или выпук-

лость, и при наклоне больного уровень жидкости не меняется. Это обусловлено спадением хитиновой оболочки паразита. Спавшаяся оболочка плотно охватывает оставшуюся в кисте жидкость. Указанное явление описано под названием «плавающей мембраны». В этих случаях наиболее четко выявляется «симптом расщепления контура». При отхождении всего содержимого можно обнаружить кольцевидную тень, соответствующую фиброзной капсуле. Прорыв эхинококковой кисты в плевральную полость рентгенологически вначале напоминает картину, наблюдаемую при экссудативном плеврите. Одним из признаков гибели паразита служит обызвествление оболочек кисты. Процесс обызвествления не всегда идет равномерно, поэтому нередко тень становится крапчатой, позже появляются полосы, сначала окаймляющие ее частично, позже – на всем протяжении.

Компьютерная томография дает возможность отметить морфологические различия однокамерного и многокамерного эхинококкоза. На компьютерных сканограммах паразитарные кисты видны в виде округлых образований с четкими ровными контурами. При обызвествлении кисты четкость контуров увеличивается. Большие кисты содержат внутри хорошо заметные дочерние пузыри.

Лапароскопия является диагностическим методом, доступным для всех хирургических отделений, однако он позволяет подтвердить или отвергнуть диагноз эхинококкоза только в случае, если патологическое образование расположено близко к видимой поверхности органа.

Ценность иммунодиагностики заключается в возможности не только подтверждения диагноза однокамерного эхинококкоза при выраженных клинических проявлениях, но и раннего выявления данной патологии. В настоящее время используют иммуноферментный анализ (ИФА). В России выпускают коммерческую тест-систему на основе ИФА «Эхинококкоз Ig-стрип» в ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Иммунологические реакции становятся положительными на 7–21 день после заражения, максимальные титры определяются к 60–150 дню. После радикального хирургического вмешательства титры снижаются, но могут не достигать нормы до 3 лет. У части реконвалесцентов низкие положительные титры сохраняются в течение многих лет.

Эффективность иммунодиагностики зависит не только от чувствительности и специфичности иммунодиагностического теста, но и от иммунного статуса хозяина, степени развития патологического процесса.

Кроме ранней стадии развития паразита, низкие титры могут быть при легочной локализации, обызвествлении оболочек ларвоцист и гибели паразита, а также в поздней, неоперабельной стадии.

Паразитологическая диагностика

Содержимое эхинококкового пузыря при разрыве может излиться в просвет полых органов (кишечник, бронхи) и выделиться наружу. Тогда представляется возможность паразитологического подтверждения диагноза по наличию сколексов, отдельных крючьев, которые нередко отрываются от сколексов, и иногда – «дочерних» пузырей. Чаще всего эти элементы выявляются

в мокроте, асцитической жидкости, иногда – в дуоденальном содержимом, моче (крайне редко). Они могут быть обнаружены также в жидкости, полученной во время хирургической операции.

Фрагменты оболочек эхинококкового пузыря, извлеченные во время операции или отошедшие самостоятельно, могут быть идентифицированы под микроскопом.

Лечение

Основным методом лечения эхинококкоза остается хирургический (Назыров, 1999; Коваленко, 1998; Пулатов, 2002; Шишкин, 1992). Пузырь удаляют вместе с оболочками. При этом стремятся не допустить вторичного обсеменения содержимым пузыря операционной раны и полостей (брюшной, плевральной). Для этого пузыри по возможности удаляют целиком, не повреждая оболочки. Если это не удается, жидкость осторожно эвакуируют, не допуская ее попадания в рану. После пункционной аспирации жидкого содержимого кисты в ее полость вводят равное количество 80% стерильного глицерина, выдерживают 10 мин, опорожняют полость кисты от глицерина и производят открытую эхинококкэктомию. Затем остаточную полость заполняют глицерином той же концентрации с экспозицией 10 минут. После эвакуации глицерина остаточную полость ушивают и дренируют. Так же можно удалять и нагноившиеся кисты.

Проведенные новейшие экспериментальные и клинические исследования, посвященные эхинококкозу, выявили высокую чувствительность зародышевых элементов паразита к лазерному и ультрафиолетовому излучению. Было четко показано, что фиброзная капсула проницаема для зародышевых элементов паразита и микроорганизмов. В связи с этим следует считать нецелесообразным оставлять ее при хирургическом лечении эхинококкоза, при возможности необходимо ее полное удаление.

При хирургическом лечении эхинококкоза печени и легких наиболее целесообразно использование лазерных скальпелей в сочетании с низкоинтенсивным лазерным излучением.

Это обеспечивает как высокий асептический, гемостатический, паразито- и микробоцидный эффект, так и стимуляцию репаративных процессов. При этом ультразвук, вызывая необратимые изменения зародышевых элементов, обладает и самой высокой паразитоцидностью. Для обеззараживания ложа паразита и фиброзной капсулы в случае невозможности ее удаления наиболее целесообразно использование ультразвука. Однако такое оперативное лечение доступно только специализированным учреждениям.

Особые подходы при проведении оперативного лечения приходится применять при эхинококкозе головного и спинного мозга, глазницы, поражении костей, почек и других органов.

Полученные новые данные по функциональной морфологии ларвоцисты позволяют предполагать проницаемость ее структур для высокомолекулярных соединений, что следует принять во внимание при разработке методов медикаментозной терапии эхинококкоза. Ламинарная оболочка, являясь производной паразита,

принимает участие в транспорте высокомолекулярных соединений.

Фармакотерапия эхинококкоза разрабатывается много лет (Энциклопедия..., 2003).

В настоящее время используют Альбендазол (Albendazol), выпускающийся в России в г. Уфе (Башкортостан). Это метиловый эфир карбаминовой кислоты. Он тормозит поглощение гельминтами глюкозы, что приводит к истощению запасов гликогена и понижению образования АТФ. Все это в конечном итоге вызывает снижение репродуктивности и жизнеспособности гельминтов и приводит их к гибели.

Форма выпуска: таблетки белого с желтоватым или сероватым оттенками цвета по 200 мг (0,2) по 6 или 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке.

Условия хранения: список Б.

Принимают внутрь после еды, таблетки не разжевывают, запивают водой. Суточная доза составляет 10 мг\кг массы тела. Не применяют для лечения детей в возрасте до 2 лет. После приема альбендазола применения слабительных средств и специальной диеты не требуется.

Курс лечения состоит из нескольких 28-дневных циклов с интервалами между ними от 14 дней до 1 месяца. Число циклов на курс определяется строго индивидуально для каждого больного.

Фармакотерапия показана в ранней стадии, до развития выраженных нарушений иммунологического статуса. К назначению лекарственной терапии следует подходить с осторожностью, помня, что гибель эхинококка может

привести к осложнениям (нагноение и разрыв кисты). В связи с этим наиболее разумно сочетать хирургическое и лекарственное лечение, назначая препарат до и после операции для предотвращения диссеминации сколексов гельминта из-за нарушения целостности пузыря.

Существует противорецидивная фармакотерапия, которая проводится после удаления нескольких кист, сразу после разрыва кисты и ее удаления. Число циклов на курс определяется строго индивидуально для каждого больного.

При небольших кистах и при невозможности удалить их оперативным методом фармакотерапию применяют как единственный метод лечения. В этом случае применяют также альбендазол, в той же суточной и цикловой дозировке, но курс лечения по рекомендации ВОЗ должен состоять не менее, чем из 9–10 циклов (его общая продолжительность в этом случае достигает 18 месяцев).

При нарушении функции печени проводят симптоматическую терапию, при нагноении назначают антибиотики.

Диспансеризация

Лица, у которых были выявлены положительные иммунологические реакции или клинические проявления эхинококкоза, подлежат углубленному клиническому обследованию с целью определения локализации процесса. При подтверждении диагноза больных направляют на лечение. При отсутствии указаний на наличие кисты, но при положительных иммунологических реакциях за этими лицами устанавливается диспансерное наблюдение.

LANCET

На острие медицинских технологий



Кардиология



Рентгеноконтрастные вещества



Онкологические заболевания



Хирургия



Акушерство и гинекология



Нефрология

дение с клинико-иммунологическими обследованиями ежегодно или 1 раз в 2 года.

Больные эхинококкозом в послеоперационном периоде должны находиться на диспансерном учете в течение 8–10 лет и обследоваться не реже 1 раза в 2 года. При множественном эхинококкозе с осложненным течением больные обследуются ежегодно. Обследование включает общий анализ крови, мочи, определение билирубина сыворотки крови, тимоловой пробы, протромбина, общего белка и белковых фракций, аминотрансфераз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы, иммунологические реакции на эхинококкоз. Применяют и инструментальные методы обследования, ультразвуковую томографию (сонографию), рентгенографию и симультанную томографию органов грудной клетки, компьютерную томографию, рентгенографию костей.

При отсутствии в течение 5 лет у пациента, подвергнутого диспансеризации, клинико-лабораторных, инструментальных признаков рецидива, наличии стабильно отрицательных иммунологических реакций, его снимают с учета.

В случае повышения титров иммунологических реакций, появления клинических признаков заболевания вновь показано обследование в стационаре.

После удаления множественных эхинококковых кист больные нетрудоспособны в течение 4–6 месяцев, единичных кист – в течение 2–3 месяцев. Вопрос о трудоспособности пациента в каждом случае решается индивидуально.

Эпидемиология

Окончательными хозяевами, у которых возбудитель однокамерного эхинококкоза паразитирует в стадии половозрелой мелкой цестоды, являются собаки и другие представители семейства псовых (волки, шакалы, лисицы, гиены), реже – кошачьих (львы, леопарды, рыси и др.). В случае интенсивной инвазии поверхность фекалий собак бывает покрыта белой пленкой, состоящей из члеников цестод. С фекалий зрелые членики расползаются на расстояние до 25 см, загрязняя все вокруг яйцами гельминта. У собаки активное выползание члеников вызывает зуд, и она вылизывается и трется, загрязняя собственную шерсть и различные предметы, почву садов и огородов, а через все это – промежуточных хозяев (овец, оленей, коров, лошадей, верблюдов, слонов, человека, домашнюю птицу).

Промежуточными хозяевами, в организме которых развивается личиночная стадия гельминта, являются

главным образом овцы, а также крупный рогатый скот, свиньи, верблюды и человек. Человек заражается многими путями: через грязные руки, воду, пищу. Однако главным конечным фактором передачи без сомнения являются грязные руки. Они загрязняются непосредственно при контакте с собаками или опосредованно через различные субстраты, на которые попадают частицы фекалий собак, нередко через овечью шерсть. Яйца эхинококка могут разноситься птицами, насекомыми (тараканами и мухами), не теряя в их кишечнике жизнеспособности.

Онкосферы эхинококка могут сохранять жизнеспособность в окружающей среде до 6 месяцев, они плохо переносят прямые солнечные лучи и замораживание. Обычные дезинфекционные средства неэффективны, только кипячение в течение 20 сек. вызывает гибель онкосфер.

По регистрируемым данным, заболеваемость эхинококкозом однокамерным увеличивается с возрастом. Многие больные заражаются в детстве, но болезнь у них обнаруживается позднее – в подростковом возрасте или в более старшем. К числу регионов, эндемичных в отношении эхинококка, относятся Австралия, Новая Зеландия, Южная Америка, Северная Африка, Иран, Казахстан, Монголия, Турция, юг Украины, Крым, Молдавия, Северный Кавказ, Закавказье, Туркменистан, Узбекистан. В России такими регионами являются Бурятия, горнотаяжная зона Дальнего Востока, Чукотка, Якутия. Например, уровень пораженности людей в Узбекистане составляет в среднем от 6 до 9 человек на 1000 населения и не имеет тенденции к снижению. Количество операций, проводимых в Узбекистане по поводу эхинококкоза, составляет от 1000 до 1500 в год, число осложненных форм этого заболевания достигает 25–45%, летальность при оперативном лечении удерживается на уровне 2,5–7% и более.

Профилактика эхинококкоза – медико-ветеринарная проблема, которая должна решаться комплексно. Ведущими мерами являются, с одной стороны, недопущение скормливания собакам боенских отходов (в частности, внутренностей овец, свиней, лошадей, крупного и мелкого рогатого скота), с другой – плановая, регулярная дегельминтизация собак. Необходимо уменьшение в разумных пределах контактов взрослых и детей с собаками, особенно используемых для охраны отар овец, пасущихся стад крупного и мелкого рогатого скота, табунов лошадей. Важно соблюдение правил личной гигиены.

Сведения об авторах:

1. Ромих Виктория Валериевна – заведующий лабораторией уродинамики и функциональных расстройств органов таза НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Сафаров Равшан Мухитдинович – д.м.н., профессор, заведующий консультативным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
3. Поляков Василий Евгеньевич – д.м.н., профессор, научный консультант НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Information about the authors:

1. Romikh V.E. – head of department of urodynamics and functional disorders of pelvis N. Lopatkin SRIUIR
2. Safarov R.M. – MD, professor, head of the advisory N. Lopatkin SRIUIR
3. Polyakov V.E. – MD, professor, scientific advisory N. Lopatkin SRIUIR

Список литературы:

- Абдиев Т. А., Вахабов Т. А., Журавлева Н. А. и др. Прогноз изменения ситуации по эхинококкозу среди населения в Узбекистане. // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2000. № 3. 53–55.
- Абдифатаев Т. А. Нереспираторные функции легких при эхинококкозе легких у детей. // Детская хирургия. 2002. № 3. С. 40–44.
- Авдюхина Т. И., Горбунова Ю. П., Константинова Т. Н., Алексеева М. И. Лабораторная диагностика гельминтозов. Ч. II. Цестодозы и трематодозы. М.: РМАПО. 1955. 55 с.
- Алиев Б. С., Ордабеков С. О. Осложненный эхинококкоз органов брюшной полости. Алма-Ата: Гылым. 1996. 216 с.
- Ветшев П. С., Мусаев Г. Х. Эхинококкоз: современное состояние проблемы. // Анналы хирургической гепатологии. 2006. № 11. С. 111–117.
- Ветшев П. С., Мусаев Г. Х., Бруслик С. В. Эхинококкоз: современное состояние проблемы. // Украинский журнал хирургии. 2013. № 3. С. 196–201.
- Зикриллаев З. Гидатидозный эхинококкоз паравезикальной клетчатки, имитировавший водянку оболочек яичка. // Урология. 2002. № 3. С. 55–55.
- Коваленко Ф. П. Экспериментальные модели и эхинококкозов: оптимизация и применение в разработке новых методов диагностики, профилактики и лечения эхинококкозов человека и животных. // Автореферат дисс. доктора мед. наук. /М, 1998. 59 с.
- Котловский В. И., Досмагамбетов С. П., Джаналаев Б. К. и др. Результаты хирургического лечения эхинококкоза печени у детей. // Детская хирургия. 2003. № 5. С. 17–20.
- Лысенко А. Я. (Ред.) Клиническая паразитология. Руководство. Женева: ВОЗ. 2002. 752 с.
- Назыров Ф. Г., Исмаилов Д. А., Леонов Ф. В., Байбеков И. М. Эхинококкоз (Морфологическое обоснование хирургического лечения). Ташкент: Из-во медицинской литературы им. Абу Али ибн Сино. 1999. 207 с.
- Поляков В. Е., Лысенко А. Я. Гельминтозы у детей и подростков. М.: Медицина. 2003. 256 с.
- Пулатов А. Т. Эхинококкоз IV сегмента печени у детей. // Детская хирургия. 2002. № 5. С. 11–17.
- Сергиев В. П., Легоньков Ю. А., Полетаева О. Г. и др. Эхинококкоз цистный (однокамерный): клиника, диагностика, лечение, профилактика. М: Векторбест. 2008. 36 с.
- Скрябин К. И., Шульц Р.- Эд. С. Гельминтозы человека. Часть I. М. – Л.: Госмедгиз. 1929. 376 с.
- Сухарева Г. Э. Эхинококкоз сердца у ребенка. // Здоровье ребенка. 2014. № 55. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/38906> (Дата обращения 01.02.2015 г.)
- Черкасский Б. Л. Инфекционные и паразитарные болезни человека. Справочник эпидемиолога. М: Медицинская газета. 1994. 617 с.
- Шишкин М. А. Экспериментально-клиническое обоснование применения высоко- и низкоинтенсивного лазерного излучения в хирургии эхинококкоза легких. // Автореф. дис. канд. мед. наук. /М. 1992.
- Энциклопедия лекарств. Изд. 10 перераб. и дополн. М. 2003
- Abdiev T. A., Vahabov T. A., Zhuravleva N. A. i dr. Prognoz izmenenija cituacii po jehinokokkozu sredi naselenija v Uzbekistane. // Medicinskaja parazitologija i parazitarnye bolezni. 2000. № 3. S. 53–55. Russian.
- Abdufataev T. A. Nerespiratornye funkcii legkih pri jehinokokkoze legkih u detej. // Detskaja hirurgija. 2002. № 3. S. 40–44. Russian.
- Avdjuhina T. I., Gorbunova Ju. P., Konstantinova T. N., Alekseeva M. I. Laboratornaja diagnostika gel'mintozov. Ch. II. Cestodozy i trematodozy. M.: RMAPO. 1955. 55 s. Russian.
- Aliev B. S., Ordabekov S. O. Oslozhnennyj jehinokokkoz organov brjushnoj polosti. Alma-Ata: Gylym. 1996. 216 s. Russian.
- Vetshev P. S., Musaev G. H. Jehinokokkoz: sovremennoe sostojanie problemy. // Annaly hirurgicheskoy gepatologii. 2006. № 11. S. 111–117. Russian.
- Vetshev P. S., Musaev G. H., Bruslik S. V. Jehinokokkoz: sovremennoe sostojanie problemy. // Ukrainskij zhurnal hirurgii. 2013. № 3. S. 196–201. Russian.
- Zikrillaev Z. Gidatidoznyj jehinokokkoz paravezikal'noj kletchatki, simulirovavshij vodjanku obolochek jaichka. // Urologija. 2002. № 3. S. 55–55. Russian.
- Kovalenko F. P. Jeksperimental'nye modeli i jehinokokkozov: optimizacija i primenenie v razrabotke novyh metodov diagnostiki, profilaktiki i lechenija jehinokokkozov cheloveka i zhivotnyh. // Avtoreferat diss. doktora med. nauk. /M, 1998. 59 s. Russian.
- Kotlovskij V. I., Dosmagambetov S. P., Dzenalae B. K. i dr. Rezul'taty hirurgicheskogo lechenija jehinokokkoza pecheni u detej. // Detskaja hirurgija. 2003. № 5. S. 17–20. Russian.
- Lysenko A. Ja. (Red.) Klinicheskaja parazitologija. Rukovodstvo. Zheneva: VOZ. 2002. 752 s. Russian.
- Nazyrov F. G., Ismailov D. A., Leonov F. V., Bajbekov I. M. Jehinokokkoz (Morfologicheskoe obosnovanie hirurgicheskogo lechenija). Tashkent: Iz-vo medicinskoj literatury im. Abu Ali ibn Sino. 1999. 207 s. Russian.
- Poljakov V. E., Lysenko A. Ja. Gel'mintozy u detej i podrostkov. M.: Medicina. 2003. 256 s. Russian.
- Pulatov A. T. Jehinokokkoz IV segmenta pecheni u detej. // Detskaja hirurgija. 2002. № 5. S. 11–17. Russian.
- Sergiev V. P., Legon'kov Ju. A., Poletaeva O. G. i dr. Jehinokokkoz cistnyj (odnokamernyj): klinika, diagnostika, lechenie, profilaktika. M: Vektorbest. 2008. 36 s. Russian.
- Skrjabin K. I., Shul'c R.- Jed. S. Gel'mintozy cheloveka. Chast' I. M. – L.: Gosmedgiz. 1929. 376 s. Russian.
- Suhareva G. Je. Jehinokokkoz serdca u rebjonka. // Zdorov'e rebjonka. 2014. № 55. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/38906> (Data obrashhenija 01.02.2015g.). Russian.
- Cherkasskij B. L. Infekcionnye i parazitarnye bolezni cheloveka. Spravochnik jepidemiologa. M: Medicinskaja gazeta. 1994. 617 s. Russian.
- Shishkin M. A. Jeksperimental'no-klinicheskoe obosnovanie primenenija vysoko- i nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya v hirurgii jehinokokkoza legkih. // Avtoref. dis. kand. med. nauk. /M. 1992. Russian.
- Jenciklopedija lekarstv. Izd. 10 pererab. i dopoln. M. 2003. Russian.



Ключевые слова:

рак, шейка матки, заболеваемость, смертность, скрининг, злокачественные новообразования шейки матки

Keywords:

cancer, cervix, morbidity, mortality, screening, malignant neoplasms of cervix

DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-1-36-41



Для корреспонденции:

Трушина Ольга Ивановна – д.м.н., ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, с.н.с. гинекологического отделения отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов
Адрес: 125284 г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д.3
Телефон: +7 (495) 945-88-19
E-mail: o.trushina@list.ru
Статья поступила 12.02.2015, принята к печати 05.03.2015

For correspondence:

Trushina Olga Ivanovna – MD, Herzen Federal Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, senior researcher of the gynecological Department of the division of tumors of the reproductive and urinary organs.
Address: 3, 2 Botkinskiy proezd, Moscow, Russian Federation, 125284
E-mail: o.trushina@list.ru

СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ – НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Каприн А.Д.¹, Новикова Е.Г.², Трушина О.И.², Грецова О.П.²

¹ ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Российская Федерация)

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

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

Резюме

Проблема рака шейки матки (РШМ) в течение многих десятилетий продолжает оставаться в центре внимания ведущих зарубежных и отечественных онкологов. Злокачественные опухоли шейки матки занимают лидирующую позицию среди злокачественных новообразований органов репродуктивной системы у женщин, уступая лишь раку молочной железы, несмотря на наличие гораздо более эффективного скрининга по сравнению с этим заболеванием. По прогностическим оценкам экспертов (с учетом роста населения и увеличения ожидаемой продолжительности предстоящей жизни) к 2020 г. в развивающихся странах рост показателей заболеваемости и распространенности РШМ составит 40%, а в развитых странах – 11%. Если сегодня не проводить своевременные мероприятия по профилактике и лечению РШМ, то после 2050 г. ежегодно в мире РШМ будет заболеть 1 млн. женщин. В течение последнего десятилетия в России отмечается постепенный рост заболеваемости РШМ: среднегодовой прирост составил 2,21%, общий – 25,18%. РШМ является одной из нозологических форм, удовлетворяющих всем требованиям популяционного скрининга. Существующие в настоящее время в России нормативные документы не дают однозначных ответов на вопросы, касающиеся возраста начала проведения скрининга РШМ и временного интервала между тестами, отсутствует четкая программа организованного цитологического скрининга РШМ.

THE CERVICAL CANCER SCREENING – UNSOLVED PROBLEMS

Kaprin A.D.¹, Novikova E.G.², Trushina O.I.², Gretzova O.P.²

¹ NMRC (Obninsk, Russian Federation), 4, st. Korolev, Kaluga region, Obninsk, Russian Federation, 249036

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

Summary

The problem of cervical cancer (CC) for many decades continues to be the center of attention leading foreign and domestic oncologists. Malignant cervical tumors occupy the leading position among malignant neoplasms of reproductive system in women, second only to breast cancer, despite having far more effective screening compared with this disease. On predictive expert estimates (taking into account population growth and the expected increase in life expectancy) by 2020 in developing countries, the rising incidence and prevalence of cervical cancer is 40%, while in developed countries – 11%. If we do not perform timely interventions for prevention and treatment of cervical cancer, after 2050 cervical cancer every year in the world will become sick 1 million women. In the last decade in Russia there has been a gradual increase in the incidence of cervical cancer: average annual growth rate of 2.21%, General 25.18%. Cervical cancer is one of nosological forms that meet all the requirements of population-based screening. The current Russian normative documents do not give clear answers to questions concerning the age of onset of cervical cancer screening and the time interval between tests, no clear program organized cytological screening of cervical cancer.

Проблема рака шейки матки (РШМ) в течение многих десятилетий продолжает оставаться в центре внимания ведущих зарубежных и отечественных онкологов. По данным многочисленных мировых статистических исследований злокачественные опухоли шейки матки занимают лидирующую позицию среди злокачественных новообразований органов репродуктивной системы у женщин, уступая лишь раку молочной железы. В структуре онкогинекологической патологии РШМ составляет 15%, а смертность от этого заболевания достигает 8%. В результате цервикального скрининга абсолютное снижение смертности от РШМ составляет до 70% (Старинский и др., 2008). Более того, с учетом длительного развития опухоли (8–10 лет) проведение скрининга позволяет снизить не только смертность, но и заболеваемость РШМ за счет лечения патологии на стадии предопухолевых изменений (Новик, 2010). Ежегодно в мире диагностируется около 500 тыс. новых случаев РШМ, а 274 тыс. умирают от этого заболевания (Комплексная..., 2010).

Наиболее высокие показатели заболеваемости РШМ зафиксированы в странах Южной и Центральной Америки, Африки, Южной и Центральной Азии, на долю которых приходится 78% случаев. В то же время массовые скрининговые программы на государственном уровне в странах Северной Америки и Западной Европы за последнее десятилетие привели к значительному снижению показателей заболеваемости и смертности от РШМ (его доля составляет 4,4% от числа всех злокачественных новообразований у женщин) (Аксель, 2010). По прогнозным оценкам экспертов (с учетом роста населения и увеличения ожидаемой продолжительности предстоящей жизни) к 2020 г. ожидается рост показателей заболеваемости РШМ до 40% в развивающихся странах, тогда как в развитых странах только до 11%. Если сегодня не проводить своевременные мероприятия по профилактике и лечению РШМ, то после 2050 г. ежегодно в мире РШМ будет заболеть 1 млн. женщин (Стерн, Китченер, 2011). Таким образом, оставаясь наиболее частой онкогинекологической патологией, РШМ является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире.

В России заболеваемость злокачественными опухолями шейки матки не имеет тенденции к снижению. В общей структуре онкологической заболеваемости РШМ составляет 5,3%, занимая 6-е место, а среди органов репродуктивной системы – третье (14%) после рака молочной железы (54,5%) и эндометрия (19,3%). В 2013 г. зарегистрировано 15427 впервые заболевших РШМ и погибло более 6522 пациенток. В течение последнего десятилетия отмечается постепенный рост заболеваемости РШМ: среднегодовой прирост составил 2,21%, общий – 25,18%. (рис. 1).

По-прежнему остается высоким удельный вес запущенных стадий (35,9%) и показатель одногодичной летальности (16,5%) (Каприн и др., 2015). Такой статистический показатель как летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования достоверно свидетельствует о фактической запущенности опухолевого процесса, а также качестве лечения.

РШМ является одной из нозологических форм, удовлетворяющих всем требованиям популяционного скрининга: заболевание является проблемой здравоохранения; имеет длительный период развития от преинвазивной стадии до инвазивного рака (до 10 лет); надежно распознается в преклинической фазе; подвергается эффективным методам лечения; обладает высокоэффективным цитологическим скрининг-тестом (American..., 2009). Следовательно, жизнь многих заболевших женщин можно было бы сохранить.

Средний возраст женщин с впервые установленным диагнозом РШМ в 2013 г. составил 51,9 года, в 2003 г. аналогичный показатель составил 53,9 года. За последнее десятилетие отмечается заметное «омоложение» РШМ за счет увеличения числа заболевших женщин в репродуктивном возрасте: до 70% (Каприн и др., 2015; Чиссов и др., 2010). Интенсивное повышение показателя заболеваемости РШМ особенно заметно в группе женщин моложе 29 лет, где за последние 20 лет прирост составил более 200%. РШМ занимает первое место среди всех онкогинекологических заболеваний в возрастной группе женщин до 30 лет. У женщин 25–40 лет инвазивные формы РШМ составляют около 30%. Одной из основных причин смертности в этом возрасте является цервикальный рак, занимая 2-е место после рака молочной железы (Shipitsyna, et al., 2011).

Несомненно, факт неуклонного роста цервикальной онкопатологии, неблагоприятная тенденция к омоложению болезни является тревожным и однозначно свидетельствует о необходимости разработки и внедрения эффективных профилактических мероприятий по предупреждению этого грозного онкогинекологического заболевания. И если сегодня не проводить активный скрининг РШМ по всей территории России, то заболеваемость РШМ никогда не уменьшится.

Частота РШМ неодинакова в различных регионах страны, что зависит, прежде всего, от различий в организации и эффективности профилактических программ, а также от изменений демографического компонента (общая численность и распределение по полу и возрасту). Высокий уровень заболеваемости на 100 тыс.

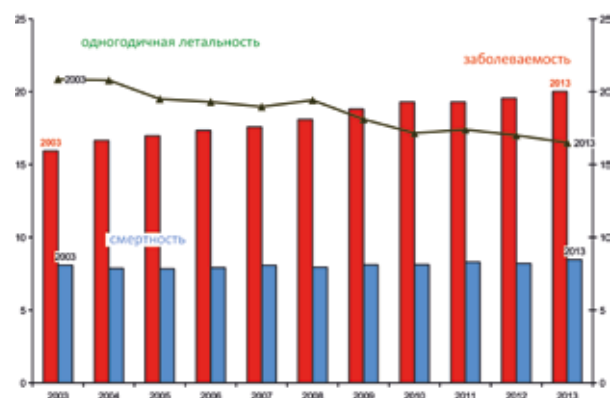


Рисунок 1. Динамика показателей заболеваемости (на 100 тыс. женского населения), смертности (на 100 тыс. женского населения) и одногодичной летальности (%) от РШМ, 2003–2013 гг., Россия

женского населения в 2013 г. зарегистрирован в Магаданской области (43,6), Республике Бурятия (39,2), Камчатском крае (38,8). В то же самое время в ряде регионов страны отмечено значительное снижение заболеваемости РШМ: например, в Чувашии – 12,2; Башкортостане – 14,6; Москве – 13,0 (Каприн и др., 2011).

Любой случай инвазивного РШМ следует считать последствием упущенных возможностей диагностики предрака, так как заболевание имеет длительный период развития (10 и более лет) в течение которого оно должно быть диагностировано на этапе предопухолевых цервикальных изменений, а их лечение становится основным способом профилактики рака шейки матки (Arbyn, et al., 2009).

Теоретические обоснования цитологического скрининга РШМ были сформированы в 40-х годах прошлого столетия. К этому периоду стало ясно, что при распространенном РШМ (III–IV стадия) эффективное лечение возможно лишь у небольшого числа больных, тогда как методы ранней диагностики и профилактики цервикального рака могут способствовать существенному изменению ситуации. После классических работ Папаниколу и других авторов было доказано, что цитологический метод исследования является весьма чувствительным в диагностике цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN), карциномы *in situ*, микроинвазивного и скрытого инвазивного рака (Урманчеева, 2006).

Сегодня используются три морфологические классификации цервикальных мазков: по Папаниколу (Пап-тест, Pap-smear, Пар-мазок), ВОЗ, Bethesda System (Профилактика..., 2012).

Согласно классификации по Папаниколу выделяют 5 классов гинекологических мазков: I класс – нормальные клетки; II класс – воспалительный тип мазка; III класс – дискариоз, морфологические изменения эпителиальных клеток; IV класс – атипические клетки, подозрительные в отношении злокачественности; V класс – злокачественные изменения клеток.

Классификация ВОЗ (Cervical intraepithelial Neoplasia): IN I – легкая цервикальная дисплазия; CIN II – умеренная дисплазия; CIN III – тяжелая дисплазия и *Cr in situ*.

В связи с появлением новых знаний о роли ВПЧ в патогенезе РШМ и с целью более эффективной передачи информации от лаборатории врачам, повышения воспроизводимости результатов цитологической диагностики и обеспечения стандартизации лечения выявленных нарушений в 1988 г. в г. Бетесда была разработана Терминологическая система Бетесда (Terminology Bethesda System, TBS) (The Bethesda..., 2004). К ее основным терминологическим характеристикам относятся: ASC (Atypical glandular cells) – атипичные glandулярные (железистые) клетки; ASC (Atypical squamous cells) – атипичные сквамозные клетки плоского эпителия; ASC-US (Atypical squamous cells undetermined significance) – атипичные клетки плоского эпителия неясного значения; ASC-H (Atypical squamous cells cannot exclude HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion)) – атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить поражение эпителия тяжелой степени; CIN I, II, III (Cervical intraepithelial neoplasia I, II, III) – цервикаль-

ная интраэпителиальная неоплазия I, II и III степени); CIS (Carcinoma *in situ*) – рак *in situ*; HSIL (High grade squamous cells intraepithelial lesion) – высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения; LSIL (Low grade squamous cells intraepithelial lesion) – низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения; NILM (Negative for intraepithelial lesion or malignancy) – негативные в отношении интраэпителиального поражения или злокачественности; NOS (Not otherwise specified) – без дополнительного уточнения.

Чувствительность цитологического исследования по данным различных исследователей составляет от 66% до 83% (Шабалова, Касоян, 2010). В 70–90% случаев причиной ложноотрицательных цитологических ответов является плохой забор материала для цитологического исследования и лишь в 10–30% – ошибочная интерпретация цитологических данных. Считается, что до 30% случаев РШМ развивается у женщин, которые регулярно проходили цитологический скрининг, но при этом забор материала или интерпретация результатов были ошибочны, то есть давали ложноотрицательные результаты, которые регистрируются даже в лучших скрининговых программах (European..., 2008). Все эти аргументы послужили основой для поиска новых скрининговых технологий, среди которых предлагаются автоматизированные системы жидкостного цитологического анализа, обеспечивающие достаточную точность результатов скрининга и высокую производительность.

Ожидаемыми результатами цитологического скрининга являются: выявление предопухолевых заболеваний, ранних стадий рака, в первую очередь рака *in situ*, и их своевременное лечение; изменение структуры заболеваемости РШМ за счет увеличения числа ранних стадий и уменьшения распространенных и запущенных форм; снижение смертности и одногодичной летальности, инвалидизации женского населения и заболеваемости РШМ путем выявления и последующего лечения предопухолевых заболеваний шейки матки (Sasieni, et al., 2009). Задачи скрининга могут быть достигнуты при преемственности в работе женских смотровых кабинетов, женских консультаций и онкологических учреждений, так как важно не только выявить патологию шейки матки, но и провести ее своевременное лечение.

Выделяют две системы цитологического скрининга рака шейки матки: организованный (систематический) скрининг и неорганизованный (спорадический) скрининг. В первом случае определяются группы женщин, подлежащих скринингу, которые активно приглашаются принять участие в обследовании. Во втором случае, обследуются лишь женщины, которые обратились в лечебно-профилактические учреждения по поводу каких-нибудь причин. Эффективность организованного скрининга выше, чем неорганизованного.

Скрининг РШМ предусматривает три этапа:

I этап (популяционный скрининг) – деление на подгруппы здоров/болен на основании визуальных осмотров;

II этап (диагностический скрининг) – деление на подгруппы по степени онкологического риска на основании данных дообследований: фоновые заболевания, предрак, рак;

III этап – формирование групп диспансерного наблюдения для мониторинга и коррекции по нозологическому принципу.

В настоящее время диагностической доктриной раннего выявления РШМ является широкий охват цитологическим скринингом женского населения (75–90%). Результатом, подтверждающим эффективность такого режима скрининга, является снижение показателей заболеваемости и смертности от РШМ, а также изменение структуры заболеваемости, стабилизация показателей смертности за счет увеличения количества ранних стадий рака, уменьшения запущенных форм (Anttila, et al., 2009). Следует отметить, что из-за длительного периода развития рака шейки матки частота проведения раундов цитологического скрининга имеет значительно меньшее влияние на его эффективность по сравнению с широтой охвата.

Информативность цитологического метода при интраэпителиальных дисплазиях и ранних формах РШМ варьирует от 50 до 87%, поэтому важность обследования другими методами исследования очевидна. Подтверждение этиологической роли ВПЧ в развитии РШМ привело к тому, что тестирование на ВПЧ ввиду его гораздо более высокой чувствительности по сравнению с цитологическим исследованием для выявления CIN высокой степени (CIN II+) стало рассматриваться как важнейший элемент скрининга этого заболевания (Ужегова и др., 2007).

Международными экспертными организациями были сформулированы следующие рекомендации по применению ВПЧ-теста в скрининге РШМ: в первичном скрининге у женщин старше 30 лет в сочетании с цитологическим исследованием или в качестве самостоятельного теста; при ведении пациенток с неопределенными результатами цитологического исследования; для мониторинга терапии цервикальных поражений высокой степени (World Health..., 2006).

Немаловажным вопросом является периодичность, возраст начала и окончания цервикального скрининга. В идеале скринингу РШМ рекомендуют подвергать женщин в возрасте 25–65 лет ежегодно первые два года, а затем при отрицательных результатах – каждые три года (ВОЗ). Однако в последние годы все чаще стали появляться сообщения о высокой частоте выявления предраковых состояний и даже РШМ у женщин в возрастной группе до 25 лет, поэтому вопрос возраста женщин-участниц скрининга требует дальнейшего обсуждения.

В США, согласно новым рекомендациям, впервые женщин привлекают к обследованию в возрасте 21 года,

но не ранее. Большинство стран Европы (Великобритания, Бельгия, Франция, Италия и др.) приняли прагматичное решение начинать скрининг с 25 лет. В некоторых странах Европы (Финляндия, Нидерланды, Эстония, Литва) на обследование женщин впервые приглашают в возрасте 30 лет (Sasieni, et al., 2003).

До сих пор открытым остается вопрос о периодичности проведения скрининга в связи с тем, что в разных странах приняты различные межскрининговые интервалы. По расчетам специалистов, эффективность скрининга РШМ при интервалах между обследованиями один раз в три года лишь незначительно уступает эффективности ежегодного скрининга – не более 2%. Оптимальным межскрининговым интервалом считают 3–5 лет при охвате населения в пределах 75–80% (Cruswell, et al., 2010).

В нашей стране цитологический метод исследования при массовых профилактических гинекологических осмотрах стали применять с 1964 г., а с 1977 г. на основании приказа Минздрава СССР № 1253 от 30.12.1976 г. была создана сеть централизованных цитологических лабораторий (ЦДЛ). Однако эта практика была утрачена и за последние более чем 20 лет мы наблюдаем прирост заболеваемости РШМ в России: с 12,4 на 100 тыс. женского населения в 1989 г. до 20,0 на 100 тыс. женского населения в 2013 г. Не отмечается и статистически достоверного снижения удельного веса больных с запущенными стадиями заболевания РШМ (таблица 1).

В настоящее время общегосударственных программ скрининга РШМ в России нет, хотя с 2013 г. начался новый этап диспансеризации населения страны, в которую включены мероприятия по выявлению патологии шейки матки (Русакевич, 2010).

Одним из основных критериев оценки диагностического компонента помощи онкологическим больным в учреждениях общей лечебной сети административной территории является показатель запущенности, который в 2013 г. составил 36,5%, то есть более трети женщин выявляются с распространенным опухолевым процессом. Данный процент является недопустимо высоким при диагностике новообразований визуальных локализаций. Такие удручающие показатели объясняются тем, что в 1991 г. по ряду социальных и экономических причин разрушилась так называемая «советская» система диспансеризации, практически полностью прекратила существование созданная повсеместно сеть смотровых кабинетов, осуществлявших цитологический скрининг женского населения страны.

Таблица 1

Динамика показателей распространенности опухолевого процесса и активного выявления РШМ, 2008-2013 гг., Россия.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013
I-II стадия (до 2011 г. суммарно)	58,5	59,7	59,8	28,9+33,1	29,0+31,3	30,4+30,8
III стадия	29,5	28,3	29,0	27,3	28,6	27,0
IV стадия	10,1	9,6	9,1	8,6	9,1	9,5
Стадия не установлена	1,9	2,4	2,1	2,1	2,0	2,3
Выявлено активно	28,9	28,2	28,9	29,8	31,1	32,2

Степень охвата населения России профилактическими осмотрами на сегодняшний день в России невысокая (29,8%), что свидетельствует об отсутствии профилактических обследований всех категорий населения и неадекватности скрининговых мероприятий современным возможностям медицины. До сих пор нет четкой программы организованного цитологического скрининга РШМ. Приказами Министерства здравоохранения регламентированы лишь общие положения о целесообразности ежегодных профилактических осмотров женщин, начиная с 18 лет и старше, с цитологическим исследованием мазков с экто- и эндоцервикса. Фактически в России проводится «оппортунистический скрининг», в котором участвует не более 30% женского населения, а межскрининговый интервал варьирует от 1 до 5 лет

(Коломиец и др., 2011). В нашей стране усилия сконцентрированы почти исключительно на повышении эффективности лечения, однако очевидна настоятельная необходимость изменения стратегии в сторону интеграции региональных противораковых программ, разработанных на основе современных представлений о канцерогенезе, факторах риска, методах диагностики и лечения.

Таким образом, раннее выявление предопухолевой патологии и РШМ является актуальной проблемой современного общества. Снижение показателей заболеваемости и смертности от этого заболевания зависит от совершенствования и внедрения методов скрининга РШМ, что приведет к своевременному распознаванию и лечению ранних форм злокачественных цервикальных новообразований.

Список литературы:

- Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. //Онкогинекология 2012. № 1. С. 18–23.
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России 2015; 250 с.
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Основные показатели состояния онкологической помощи населению Российской Федерации в 2013 г. М: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России. 2014. 235 с.
- Коломиец Л. А., Чуруксаева О. Н., Уразова Л. Н., Чернышова А. Л., Молчанов С. В., Мунтян А. Б., Замкова О. В., Видяева И. Г. Вакцинация против ВПЧ – первичная профилактика рака шейки матки. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2011. 116 с.
- Комплексная борьба с раком шейки матки: Краткое практическое руководство. ВОЗ, 2010. 290 с.
- Новик В. И. Скрининг рака шейки матки. //Практическая онкология. 2010; № 2. С. 66–73.
- Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. /Под. Ред. Г. Т. Сухих и В. Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ. 2012. 192 с.
- Русакевич П. С. Вирусные изменения шейки матки, ассоциированные с доброкачественными и предраковыми поражениями: новые возможности лечения и профилактики/Русакевич П. С., Шмак К. И., Гришанович Р. В. //Медицинские новости. 2010. № 3. С. 79–84.
- Старинский В. В., Петрова Г. В., Грецова О. П. Эпидемиология злокачественных новообразований/В кн. «Руководство по онкологии»/Под ред. В. И. Чиссова, С. Л. Дарьяловой. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2008. С. 30–44.
- Стерн Л. Питер, Китченер С. Генри. (Ред.) Вакцины для профилактики рака шейки матки. Под редакцией Питера Л. Стерна, Генри С. Китченера. Москва, 2011. 192 с.
- Ужегова Ж. А., Григорян О. Р., Григорян Е. Н. Современные возможности диагностики и лечения предраковых заболеваний шейки матки. //Российский вестник акушера-гинеколога. 2007. № 1. Р. 28–34.
- Урманчеева А. Ф. Рак шейки матки: скрининг, диагностика и стадирование. Образовательный курс Европейского общества по медицинской онкологии. //Онкогинекология. 2006. Р. 275–289.
- Чиссов В. И., Старинский В. В., Мамонтов А. С. Алгоритмы ведения онкологических заболеваний у населения Российской Федерации: Методические рекомендации. М: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России. 2010.
- Шабалова И. П., Касоян К. Т. Цитологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. Триада Тверь. 2010. 382 с.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin number 109, December 2009: Cervical cytology screening. //Obstet Gynecol. 2009. V.114 P.1409–1420.
- Anttila A, von Karsa L, Aasmaa A, et al. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. //Eur J Cancer 2009. V.45. P.2649–2658.
- Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F, et al. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a meta-analysis of the HPV test positivity rate. //J Cell Mol Med. 2009. V.13. P.648–659.
- Cruswell J. M., Rancoholf D. F., Rramer B. S. Principles of cancer screening: Lessons from history and study design issues. //Semin Oncol. 2010. V.37. P.202–215.
- European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening (Second Edition). Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener HG, Herbert A, Daniel J, von Karsa L (eds). Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg (2008).
- Sasieni P., Adams J., Cuzick J. Benefit of at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. //Br J Cancer. 2003. V.89. P.88–93.
- Sasieni P., Castanon A., Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age^ population based case-control study of prospectively recorded data. //BMJ. 2009. V.339 P. b2968.
- Shipitsyna E., Zolotoverkhaya E., Kuevda D et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus types and cervical squamous intraepithelial lesion in women over 30 years of age in St. Petersburg, Russia. //Cancer Epidemiol. 2011. V.35. P.160–164.
- The Bethesda System for reporting cervical cytology. Definition, criteria, and explanatory notes. D. Solomon, R. Nayar (eds). //Springer. 2004. XXIII. 191 p.
- World Health Organization (WHO). Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. Geneva: WHO 2006. 364 p.

References: Russian.

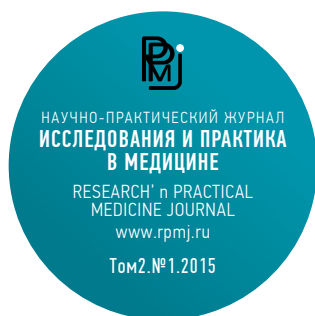
1. Aksel' E.M. Statistika zlokachestvennyh novoobrazovaniy zhenskoy polovoy sfery. // Onkoginekologiya. 2012. №1. S. 18-23. Russian
2. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M: FGBU «MNIОI im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii 2015; 250 s. Russian
3. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Osnovnye pokazately sostojaniya onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossijskoj Federacii v 2013 g. M: FGBU «MNIОI im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii. 2014. 235 s. Russian
4. Kolomic L. A., Churuksaeva O. N., Urazova L. N., Chernyshova A. L., Molchanov S. V., Muntjan A. B., Zamkova O. V., Vidjaeva I. G. Vakcinacija protiv VPCh – pervichnaja profilaktika raka shejki matki. Tomsk: Izd-vo «Pechatnaja manufaktura», 2011. 116 s. Russian
5. Kompleksnaja bor'ba s rakom shejki matki: Kratkoe prakticheskoe rukovodstvo. VOZ, 2010. 290 s. Russian
6. Novik V.I. Skринing raka shejki matki. // Prakticheskaja onkologija. 2010. №2. S.66-73. Russian
7. Profilaktika raka shejki matki: Rukovodstvo dlja vrachej. / Pod. Red. G.T. Suhij i V.N. Prilepskoj. M.: MEDpress-inform. 2012. 192 s. Russian
8. Rusakevich P. S. Virusnye izmenenija shejki matki, associirovannye s dobrokachestvennymi i predrakovymi porazhenijami: novye vozmozhnosti lechenija i profilaktiki / Rusakevich P. S., Shmak K. I., Grishanovich R. V. // Medicinskie novosti. 2010. № 3. S.79-84. Russian
9. Starinskij V.V., Petrova G.V., Grecova O.P. Jepidemiologija zlokachestvennyh novoobrazovaniy /V kn. «Rukovodstvo po onkologii» /Pod red. V.I. Chissova, S.L. Dar'jalovoj. M.: ООО «Medicinskoje informacionnoe agentstvo». 2008. S. 30-44. Russian
10. Stern L. Piter, Kitchener S. Genri. (Red.) Vakciny dlja profilaktiki raka shejki matki. Pod redakciej Pitera L. Sterna, Genri S. Kitchenera. Moskva, 2011. 192 s. Russian
11. Uzhogova Zh.A., Grigorjan O.R., Grigorjan E.N. Sovremennye vozmozhnosti diagnostiki i lechenija predrakovyh zabolevanij shejki matki. // Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2007. №1. P.28-34. Russian
12. Urmancheeva A.F. Rak shejki matki: skринing, diagnostika i stadirovanie. Obrazovatel'nyj kurs Evropejskogo obshhestva po medicinskoj onkologii // Onkoginekologija. 2006. P.275-28989. Russian
13. Chisso V.I., Starinskij V.V., Mamontov A.S. Algoritmy vedenija onkologicheskikh zabolevanij u naselenija Rossijskoj Federacii: Metodicheskie rekomendacii. M: FGBU «MNIОI im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii. 2010. Russian
14. Shabalova I.P., Kasojan K.T. Citologicheskaja diagnostika zabolevanij shejki i tela matki. Triada Tver'. 2010. 382 s. Russian
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin number 109, December 2009: Cervical cytology screening. // Obstet Gynecol. 2009. V.114 P.1409-1420.
16. Anttila A, von Karsa L, Aasmaa A, et al. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. // Eur J Cancer 2009. V.45. P.2649-2658.
17. Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F, et al. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a meta-analysis of the HPV test positivity rate. // J Cell Mol Med. 2009. V.13. P.648-659.
18. Crusswell J.M., Rancoholf D.F., Rramer B.S. Principles of cancer screening: Lessons from history and study design issues. // Semin Oncol. 2010. V.37. P.202-215.
19. European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening (Second Edition). Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener HG, Herbert A, Daniel J, von Karsa L (eds). Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg (2008).
20. Sasieni P, Adams J., Cuzick J. Benefit of at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. // Br J Cancer. 2003. V.89. P.88-93.
21. Sasieni P, Castanon A., Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age^ population based case-control study of prospectively recorded data. // BMJ. 2009. V.339 P. b2968.
22. Shipitsyna E., Zolotoverkhaya E., Kuevda D et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus types and cervical squamous intraepithelial lesion in women over 30 years of age in St. Petersburg, Russia.// Cancer Epidemiol. 2011. V.35. P.160-164.
23. The Bethesda System for reporting cervical cytology. Definition, criteria, and explanatory notes. D. Solomon, R. Nayar (eds). // Springer. 2004. XXIII. 191 p.
24. World Health Organization (WHO). Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. Geneva: WHO 2006. 364 p.

Информация об авторах:

1. Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, член-корреспондент РАО, Генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Новикова Елена Григорьевна – д.м.н., профессор, МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, руководитель гинекологического отделения отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов
3. Грецова Ольга Петровна – к.м.н. МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, в.н.с. Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии

Information about co-authors:

1. Kaprin A.D. – MD., professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences; corresponding member of the Russian Academy of education, Honored doctor of the Russian Federation, General Director NMRRС
2. Novikova E.G. – MD, professor, P. Hertsen MORI, head of the gynecological Department of the division of tumors of the reproductive and urinary organs
3. Gretzova O. P. – PhD, P. Hertsen MORI, leading researcher of Russian Center of informational technologies and epidemiological researching in oncology



Ключевые слова:

Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, октреотид-депо, гормональная терапия второй линии, химиотерапия, аналоги соматостатина, инсулиноподобный фактор роста

Keywords:

castration-refractory prostate cancer, octreotide-depot, second line hormonal therapy, chemotherapy, analogues of somatostatin, insulin-like growth factor

DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-1-42-48



Для корреспонденции:

Кантемир Юрьевич Кануков – аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии МФ РУДН. Лаборант исследователь отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Российская Федерация, Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3.
Телефон: +7 968-924-21-07
E-mail: kan12390@mail.ru
Статья поступила 29.01.2015, принята к печати 05.03.2015

For correspondence:

Cantemir Yuryevich Kanukov – post graduate of department of urology and surgical Nephrology with the course of oncurology of Peoples' Friendship University of Russia. Assistant researcher department of oncurology P. Hertsen MORI
Address: 3, 2 Botkinskiy proezd, Moscow, Russian Federation, 125284
E-mail: kan12390@mail.ru

ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНАЛОГОВ СОМАТОСТАТИНА У БОЛЬНЫХ КАСТРАЦИОННО-РЕФРАКТЕРНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кануков К.Ю., Воробьев Н.В.

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

Резюме:

Рак предстательной железы остается актуальной проблемой в повседневной онкоурологической практике по причине сохраняющихся высоких показателей заболеваемости данной патологией. У больных метастатическим РПЖ основным методом терапии является паллиативная гормональная терапия. В случае прогрессирования заболевания и развития кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы возможно проведение химиотерапии или назначения гормональной терапии второй линии, а также терапия препаратами, направленными на ингибирование так называемого лиганд-независимого пути активации андрогенового рецептора. В статье представлен обзор результатов современных исследований, оценивших эффективность ингибиторов инсулиноподобного фактора роста аналога соматостатина препарата октреотид-депо.

THERAPY WITH SOMATOSTATIN ANALOGUES IN PATIENTS WITH CASTRATION-REFRACTORY PROSTATE CANCER

Kanukov K.Y., Vorobyev N.V.

P. Hertsen MORI (Moscow, Russian Federation), 3, 2 Botkinskiy proezd, Moscow, Russian Federation, 125284

Summary

Prostate cancer remains an actual problem in daily practice of oncurology because of the ongoing high incidence of this pathology. The main method of treatment in patients with metastatic PC is palliative hormonal therapy. In case of disease progression and development of castration-refractory prostate cancer it is possible to provide the second line chemotherapy or hormonal therapy, as well as to treat with drugs aimed at inhibiting the so-called ligand-independent pathway of activation of androgenous receptors. The article presents an overview of the results of a recent study that evaluated the efficacy of inhibitors of insulin-like growth factor, the analogue of somatostatin - octreotide - depot.

Рак предстательной железы (РПЖ) остается чрезвычайно актуальной проблемой в повседневной онкоурологической практике по причине сохраняющихся высоких показателей заболеваемости данной патологией. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечаются в США, Канаде и ряде стран Европы, где он выходит на 1 место в структуре онкологической патологии. В России заболеваемость РПЖ продолжает неуклонно возрастать. Так, в 2013 году зарегистрировано 31569 впервые в жизни установленных диагнозов с РПЖ, показатель заболеваемости составил 34,62 на 100000 мужчин. Среднегодовой прирост заболеваемости составил 7,3%. Локализованный РПЖ диагностирован у 49,5% больных, местно-распространенный – у 31% пациентов. Лимфогенно-диссеминированный и метастатический РПЖ, при котором уже невозможно проведение радикального лечения, верифици-

рован у 17,2% больных. Стадия заболевания не была установлена у 2,3% больных. Средний возраст с впервые в жизни установленным диагнозом РПЖ 69,9 лет. Смертность от РПЖ также остается высокой. Так, абсолютное число умерших от РПЖ составило 11111 человек за 2013 год, прирост показателя смертности за период с 2003 по 2013 годы составил 31,78% (Каприн и др., 2013).

Несмотря на оптимизацию методов обследования и внедрение в ряде клиник ПСА-диагностики, частота выявления распространенных форм РПЖ остается высокой (Каприн и др., 2013; Алексеев и др., 2012). У больных метастатическим РПЖ основным методом терапии является паллиативная гормональная терапия (ГТ) (Mottet, et al., 2014; Алексеев, Ньюшко, 2007 а; Алексеев, Ньюшко, 2007 б). В случае прогрессирования заболевания и развития кастрационно-рафрактерного РПЖ (КРРПЖ) возможно проведение химиотерапии (ХТ) или назначения ГТ второй линии. Тем не менее, продолжительность противоопухолевого эффекта при проведении ГТ второй линии или химиотерапии невелика и выбор оптимального метода лечения больных КРРПЖ является сложной и до конца нерешенной проблемой (Mottet, et al., 2014; Алексеев, Ньюшко, 2007 а). После проведения ГТ немногие схемы лечения оказываются активными при прогрессировании процесса и развитии КРРПЖ, поэтому разработка новых эффективных методов терапии данного заболевания является чрезвычайно актуальной задачей.

Понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе развития кастрационной резистентности, а также экспериментальное подтверждение возможности андроген-независимой активации андрогенового рецептора, позволило разработать ряд новых подходов к терапии данного тяжелого контингента больных. Одним из возможных вариантов терапии является назначение аналогов соматостатина, направленных на ингибирование инсулиноподобного фактора роста, играющего ключевое значение в лиганд-независимом пути активации андрогенового рецептора при опухолевой прогрессии у больных КРРПЖ (Susini, Buscail, 2006; Salido, et al., 2004; Yu, et al., 2001; Berruti, et al., 2000; Segal, et al., 1994; Алексеев и др., 2014; Каприн и др., 2014). Нативный соматостатин – это гормон дельта-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, а также один из гормонов гипоталамуса. По своей функции соматостатин является антагонистом соматотропного гормона, а по химическому строению является пептидным гормоном. Соматостатин подавляет секрецию гипоталамусом соматотропин-рилизинг-гормона и секрецию передней долей гипофиза соматотропного гормона и тиреотропного гормона. Кроме того, он подавляет также секрецию различных гормонально активных пептидов и серотонина, продуцируемых в желудке, кишечнике, печени и поджелудочной железе. В частности, он понижает секрецию инсулина, глюкагона, гастрина, холецистокинина, вазоактивного интестинального пептида, инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1). К основным механизмам противоопухолевого действия аналогов соматостатина при КРРПЖ можно отнести так называемое прямое действие – ингибирование внутриклеточных тирозин-киназ за счет связывания препарата с рецепторами соматостатина

типа-2 и с рецепторами соматостатина типа-5 SSTR-2, SSTR-5 и, как следствие, снижение пролиферативной активности опухолевых клеток. Рядом экспериментальных исследований было установлено, что в культуре клеток аденокарциномы предстательной железы наблюдается гиперэкспрессия рецепторов к соматотропину, особенно II типа (Salido, et al., 2004; Yu, et al., 2001; Berruti, et al., 2000; Segal, et al., 1994). Гиперэкспрессия рецепторов сопровождается повышенной продукцией тирозиновых киназ, обеспечивающих передачу сигнальных механизмов из цитоплазмы клетки в клеточное ядро, запуская механизмы репликации ДНК, митоза и клеточной пролиферации. Ингибирование данного звена патогенеза способствует снижению митотической активности раковых клеток и запускает процесс апоптоза (Susini, Buscail, 2006; Pollak, Schally, 1998; Березин и др., 2013; Алексеев, et al., 2010; Алексеев и др., 2010; Ганов, Варламов, 2011; Алексеев и др., 2011; Грицкевич и др., 2011; Алексеев, Ньюшко, 2012; Алексеев и др., 2013).

Кроме того, применение аналогов соматостатина приводит к ингибированию IGF-1. В нормальных тканях IGF-1 или соматомедин С является одним из важнейших представителей семейства инсулиноподобных факторов роста, осуществляющих эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма. IGF-1 является важнейшим эндокринным посредником действия соматотропного гормона. Данный фактор производится гепатоцитами печени в ответ на стимуляцию их соматотропиновых рецепторов гормоном роста, синтезируемым в гипофизе. В периферических тканях именно IGF-1 обеспечивает практически все физиологические эффекты соматотропного гормона. В процессе онкогенеза при воздействии на раковые клетки IGF-1 стимулирует анаболические процессы, ускоряет синтез белка. Данный фактор имеет большое значение в пролиферации опухолевых клеток, стимулирует их рост, а также развитие стромального компонента в опухоли (Pollak, Schally, 1998; Алексеев, и др., 2011; Алексеев, Ньюшко, 2012; Алексеев, и др., 2013; Алексеев, и др., 2014).

Одним из первых исследований, направленных на изучение влияния аналогов соматостатина на пролиферацию опухолевых клеток на модели животных, проведено Bogden с соавт. В 1990 году (Bogden, et al., 1990). Авторы использовали препарат BIM-23014C (соматулин), являющийся аналогом нативного соматостатина. Препарат вводили начиная с 5 дня после хирургической кастрации в течение 90–197 дней крысам с привитой опухолью предстательной железы. Для трансплантации опухолевой ткани использовали культуру клеток R-3327-Н. Результаты анализа показали, что развитие кастрационной рефрактерности отмечено на 197 день в группе соматулина и на 102 день в контрольной группе. Среднее увеличение диаметра опухоли за 197 дней исследования составило в исследуемой группе $23,3 \pm 4,1$ мм и $38,6 \pm 7,6$ мм в контрольной группе ($p < 0,05$).

Последующие исследования, проведенные на больных КРРПЖ, также продемонстрировали эффективность противоопухолевого эффекта аналогов соматостатина. Так, в работе Verhelst с соавт. (Verhelst, et al., 1994) про-

вели лечение 30 больным КРРПЖ с использованием аналога соматостатина октреотида, который вводили в дозе 30 мг 1 раз в неделю до прогрессирования заболевания. Медиана периода до прогрессирования заболевания составила 12 недель (от 2 до 60 недель). Результаты исследования показали, что снижение уровня ПСА > 50% отмечено у 40% больных, стабилизация ПСА – у 16%. Субъективное улучшение качества жизни отметили 40% больных, уменьшение костных болей – 35% пациентов. Токсичность проводимой терапии была низкой – у нескольких пациентов отмечены преходящие нарушения стула.

В другом исследовании произведена оценка октреотида в комбинации с дексаметазоном (Koutsilieris, et al., 2004). В исследование включено 38 больных КРРПЖ. Средний возраст больных составил $71,8 \pm 5,92$ лет, средний уровень ПСА на момент начала терапии – $331,7 \pm 64,2$ нг/мл. У всех включенных в исследование больных отмечен кастрационный уровень тестостерона, средняя концентрация которого составила 0,28 нг/мл. Также у всех пациентов по результатам сканирования костей определялись множественные костные метастазы (не менее 6 очагов). Предшествующую химиотерапию эстрамустином в комбинации с этопозидом или митоксантроном в комбинации с преднизолоном получали 17 (44,7%) больных. Предшествующую терапию изотопами получали 5 (13,2%) пациентов. Средний уровень боли по 5-бальной шкале – 4 балла. Всем больным проводили терапию октреотидом в дозе 20 мг каждые 28 дней на фоне продолжающейся андрогенной депривации аналогами ЛГРГ или после хирургической кастрации. Дексаметазон назначали перорально в дозе 4 мг в сутки на протяжении первого месяца терапии, затем в дозе 3 мг на втором месяце, затем 2 мг на третьем месяце и в последующем по 1 мг в сутки. Проведенный анализ показал, что объективный ответ на терапию октреотидом отмечен у 31 (81,6%) больных. При этом снижение уровня ПСА > 50% от исходного отмечено у 23 (60,5%) пациентов, стабилизация – у 8 (21,1%) больных. Биохимическое прогрессирование наблюдалось у 7 (18,4%) пациентов. В процессе терапии наблюдалось снижение средней концентрации кислой простатической фосфатазы с 560,5 Ед/л на момент начала терапии до 298 Ед/л при достижении минимального значения ПСА. Также отмечено снижение концентрации инсулиноподобного фактора роста IGF-1 с 182,1 нг/мл до лечения до 91,5 нг/мл при достижении надира ПСА. Медиана безрецидивной выживаемости составила 7 мес (4,5–9,5 мес), общей выживаемости – 14 мес (10,7–17,4 мес) и опухолево-специфической – 16 мес (11,9–20,1 мес). У больных с частичным ответом на терапию медиана времени до прогрессирования заболевания составила 10 мес (7,6–12,4 мес), а у пациентов со стабилизацией процесса – 7 мес (5,7–8,3 мес). Среди побочных эффектов терапии преобладали те, которые были вызваны назначением дексаметазона. Так, у 10 (26,3%) больных отмечена преходящая гипергликемия с максимальным уровнем глюкозы крови 8,8 ммоль/л. У 12 (31,6%) пациентов наблюдалась отечность лица. Все данные нежелательные явления терапии были купированы снижени-

ем дозы дексаметазона. У 6 (15,8%) больных отмечены жалобы на дискомфорт в области эпигастрия, которые были купированы назначением антацидов и панкреатических ферментов. Авторы делают вывод, что терапия октреотидом в комбинации с дексаметазоном на фоне продолжающейся андрогенной депривации приводит к объективному противоопухолевому ответу более чем у 80% больных, хорошо переносится пациентами и не ассоциирована с серьезными побочными эффектами.

Эффективность применения аналогов соматостатина продемонстрирована и рядом крупных рандомизированных исследований. Так, в рандомизированном исследовании II фазы, включившем 38 больных КРРПЖ, произведена сравнительная оценка эффективности химиотерапии эстрамустином в комбинации с этопозидом и терапии аналогом соматостатина ланреотидом в комбинации с дексаметазоном (Dimopoulos et al., 2004). В группу химиотерапии включено 20 пациентов, эстрамустин назначали в дозе 140 мг 3 раза в сутки, этопозид – 100 мг в течение 21 дня. В группе комбинированной гормональной терапии у 18 больных применяли аналог ЛГРГ или билатеральную орхидэктомию в комбинации с дексаметазоном в дозе 4 мг в сутки с последующим снижением дозировки, а также ланреотид 30 мг каждые 2 недели. Результаты исследования показали, что эффективность терапии существенно не отличалась в двух группах больных. Так, снижение уровня ПСА > 50% от исходного отмечено у 8 (44%) больных в группе комбинированной гормональной терапии и у 9 (45%) пациентов в группе химиотерапии ($p > 0,05$). Частичный ответ на терапию отмечен у 30% и 29% больных соответственно ($p > 0,05$). Достоверных различий в группах степени выраженности болевого синдрома и физической активности также не отмечено. Медиана общей выживаемости в группах составила соответственно 18 и 18,8 мес, медиана безрецидивной выживаемости – 4 и 6 мес соответственно ($p > 0,05$). В группе больных, получавших терапию аналогом соматостатина, наиболее частым побочным эффектом являлась транзиторная гипергликемия, которая зарегистрирована у 22% больных. В группе пациентов, которым проводилась химиотерапия, гематологическая токсичность отмечена у 80% больных. Авторы делают вывод, что комбинированная терапия с использованием аналога соматостатина, дексаметазона, аналога ЛГРГ или кастрации не уступает по эффективности химиотерапии, однако обладает меньшей токсичностью и лучше переносится больными.

В другом рандомизированном исследовании оценили эффективность комбинированной терапии с использованием октреотида в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном 4 мг в сутки с последующим снижением дозы и зометой в дозе 4 мг 1 раз в 28 дней по сравнению с монотерапией зометой 4 мг 1 раз в 28 дней (Mitsiades, et al., 2006). В исследование включено 38 больных в возрасте $78,8 \pm 6,8$ лет. В группу комбинированного лечения рандомизировано 20 больных, в группу монотерапии зометой – 18 пациентов. Результаты исследования показали, что комбинированная терапия с использованием октреотида являлась более эффективной, чем монотерапия зометой. Так, сниже-

ние уровня ПСА > 50% от исходного уровня отмечено у 13 (65%) больных в группе комбинированной терапии и ни у одного пациента в группе монотерапии. Медиана безрецидивной выживаемости составила 7 мес в группе комбинированного лечения и 1 мес в группе больных, получавших терапию зометой ($p < 0,0001$), медиана общей выживаемости – 12 мес и 9 мес ($p = 0,0027$), медиана опухолево-специфической выживаемости – 16 мес и 9 мес ($p = 0,0005$) соответственно. Медиана времени противоопухолевого эффекта была также достоверно больше в группе комбинированной терапии (> 14 мес) чем в группе монотерапии зометой – 4 мес ($p = 0,00001$). Следует отметить, что данный режим терапии отличают весьма удовлетворительная переносимость, отсутствие тяжелых токсических побочных эффектов. В связи с этим особенно оправдано применение данного режима у пожилых пациентов с отягощенным соматическим статусом.

Di Siverio F., Sciarra A. в исследовании с участием 10 больных кастрационно-резистентным РПЖ оценивали эффективность комбинированной терапии аналогом ГнРГ, этинилестрадиолом и ланреотидом (30 мг). У 9 из 10 больных (90%) отмечен объективный клинический ответ (снижение ПСА на 50% и более). У 3 (30%) пациентов зарегистрировано снижение ПСА до нормального уровня. Все пациенты отметили ослабление интенсивности болевого синдрома и улучшение соматического статуса (Di Silverio, Sciarra, 2003).

В России хорошо изученным аналогом соматостатина является препарат октреотид, эффективность терапии которым оценена в нескольких клинических исследованиях. Для лечения больных КРРПЖ в клинической практике используют пролонгированную депо-форму препарата в стартовой дозе 20 мг, внутримышечную инъекцию которого выполняют 1 раз в 28 дней. В работе, включившей 11 больных КРРПЖ, оценена эффективность терапии данным препаратом в двух подгруппах. Первую группу составили больные с бессимптомным течением КРРПЖ, не получавшие ХТ (6 человек). Возраст больных находился в диапазоне 68–74 года, уровень ПСА – от 132 до 220 нг/мл, индекс Глисона – от 5 до 7. Вторую группу составили 5 пациентов, с лимфогенно-диссеминированным или метастатическим КРРПЖ, прогрессирующим после проведения ХТ доцетакселом. Возраст больных данной группы составил 65–73 года, уровень ПСА – от 420 до 1200 нг/мл, индекс Глисона – от 8 до 10. Группы были сопоставимы по возрасту и клинической стадии опухолевого процесса. У всех пациентов на момент начала лечения документально зарегистрирован КРРПЖ на основании определения уровня тестостерона в сыворотке крови и наличии данных о клинической, биохимической или радиологической прогрессии заболевания. В обеих группах пациенты получали октреотид по 20 мг в/м каждые 28 дней в комбинации с применением дексаметазона. Во всех случаях была продолжена андрогенная депривация (агонисты ЛГРГ или орхиэктомия). Терапия проводилась до прогрессирования (увеличение метастатических очагов или появления новых, 3 последовательных повышения уровня ПСА). Проведенный анализ результатов лечения показал, что в группе больных без ХТ проведено 5 курсов октреотидом.

В группе пациентов после ХТ – 3 курса. Время до появления биохимического прогрессирования составило 6 и 4,5 мес соответственно. В обеих группах отмечено снижение уровня ПСА более 50% через 2 мес лечения, а у 1 пациента 1-й группы отмечено снижение уровня ПСА более чем на 70%. Прогрессирование заболевания (рост ПСА) и появление висцеральных метастазов зарегистрировано у 2 пациентов 2-й группы. Все пациенты отметили улучшение общего статуса, а в группе с метастатическим поражением – снижение интенсивности болевого синдрома. Клинически значимых токсических эффектов не отмечено (Березин и др., 2013).

В другом исследовании оценена эффективность октреотида в комбинации с дексаметазоном и кастрацией (хирургической или медикаментозной) у 66 больных КРРПЖ, которых распределили на 2 группы (Alekseev, et al., 2010; Алексеев и др., 2010). Первую группу составили 36 больных бессимптомным КРРПЖ, не получавших химиотерапию. Средний возраст больных данной группы составил $68,8 \pm 7,7$ лет, средний уровень ПСА – $120,3 \pm 200,9$ нг/мл. Местно-распространенный РПЖ (T3-T4N0M0) диагностирован у 3 (8,3%) больных, лимфогенно-диссеминированный (N1M0) – у 4 (11,1%) и метастатический (N0–1M1) – у 29 (80,6%) пациентов. Во вторую группу включено 30 больных КРРПЖ, прогрессирующих после химиотерапии доцетакселом. Средний возраст больных данной группы составил $66,3 \pm 5$ лет, средний уровень ПСА – $414,5 \pm 801,4$ нг/мл. Стадия T3-T4N0M0 верифицирована у 5 (16,7%) больных, N1M0 – у 1 (3,3%) и N0–1M1 – у 24 (80%) пациентов. Больные в обеих группах были сопоставимы по возрасту ($p = 0,18$) и клинической стадии процесса ($p > 0,05$). В группах наблюдались достоверные различия по уровню ПСА ($p = 0,0014$). Больные в обеих группах получали октреотид-депо 20 мг внутримышечно каждые 28 дней в комбинации с пероральным приемом дексаметазона 4 мг ежедневно (дозу дексаметазона снижали через 1 мес до 3 мг, через 2 мес до 2 мг и через 3 мес до 1 мг). Во всех случаях была продолжена андрогенная депривация (агонисты ЛГРГ или орхиэктомия). Больные получали терапию до прогрессирования (увеличение размеров метастатических очагов или появление новых или три последовательных повышения уровня ПСА). Результаты исследования показали, что в группе больных, не получавших химиотерапию, в среднем проведено $6,8 \pm 3,3$ (1–15) курсов терапии октреотидом. В группе больных после химиотерапии среднее количество курсов терапии октреотидом составило $5,9 \pm 3,3$ (2–16). Медиана времени до прогрессирования составила 7 мес (2–13) и 5 мес (1–10) в группах соответственно ($p = 0,43$). Снижение уровня ПСА $\geq 50\%$ от исходного уровня отмечено у 14 (38,9%) и у 8 (26,7%) больных соответственно ($p = 0,29$). У 6 (16,7%) больных, не получавших химиотерапии и у 2 (6,7%) после химиотерапии отмечено снижение уровня ПСА $\geq 80\%$ ($p = 0,22$). Медиана времени до биохимического прогрессирования составила 7 мес (2–13) месяцев у больных, не получавших химиотерапии и 5 (1–10) мес в группе пациентов после химиотерапии ($p = 0,43$). Стабилизация заболевания (снижение уровня ПСА < 50%) и прогрессирование заболевания (рост ПСА) отмечены

у 15 (41,7%) и 7 (19,4%) больных в первой группе и у 16 (53,3%) и 6 (20%) больных во второй группе соответственно ($p>0,05$). Лечение больных октреотидом не сопровождалось какими-либо серьезными специфическими побочными токсическими реакциями. Преходящая гипергликемия отмечена только у трех пациентов.

В другом исследовании, также проведенном в Российской Федерации, опубликованы результаты терапии по аналогичной схеме 15 больных КРРПЖ (Ганов, Варламов, 2011). Снижение уровня ПСА отмечено в 60% случаев, стабилизация – в 26,7%, прогрессирование – у 13,3% больных. Снижение степени выраженности болевого синдрома отмечено у 80% больных. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 8 месяцев. По мнению авторов, данный режим терапии отличался удовлетворительной переносимостью и отсутствием выраженных побочных эффектов.

Ряд литературных обзоров, направленных на оценку эффективности пролонгированных форм октреотида в клинической практике, также продемонстрировал возможность применения данного метода терапии у больных КРРПЖ, а также его актуальность и высокую эффективность у данного тяжелого контингента пациентов (Алексеев и др., 2011; Грицкевич и др., 2011).

В 2013 году проведено клиническое исследование, целью которого было изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии больных КРРПЖ в условиях медикаментозной (аналогами ГнРГ) или хирургической кастрации (Сивков и др., 2013). В исследование включено 39 больных КРРПЖ, из них 3 месячный этап лечения прошли только 22 мужчин. Местно-распространенный РПЖ (Т3–4N0M0) был диагностирован у 3 (13,6%) больных, метастатический (Т34N0–1M1) – у 19 (86,4%). В группу I (10 больных) вошли пациенты с повы-

шенным уровнем сывороточного хромогранина А (сХгА > 3 нмоль/л), во вторую (12 больных) – пациенты с нормальным уровнем сХгА. Комбинированная терапия проводилась по следующей схеме: октреотид-депо по 20 мг 1 раз в 28 дней с дексаметазоном в дозе 4 мг в сутки в течение 1 мес., затем дексаметазон назначался в дозе 2 мг в сутки в течение 2 недель, после чего доза дексаметазона уменьшалась до 1 мг в сутки (поддерживающая доза). Так же всем больным КРРПЖ проводили кастрационную терапию (с использованием аналогов ЛГРГ или орхэктомия). Всем пациентам в ходе лечения определяли сХгА, уровень ПСА. Получены промежуточные результаты. В I группе больных у 50% пациентов был отмечен полный ответ на проводимую комбинированную терапию, у 40% – частичный и у 10% – прогрессирование заболевания. В группе II полный ответ выявлен у 8% больных, частичный – у 8%, прогрессирование заболевания отмечено у 84% пациентов. Авторы делают вывод, что терапия препаратом октреотид-депо в 50% случаев позволяет добиться ответа или стабилизации процесса у больных КРРПЖ, тем не менее, полученные данные требуют проведения дальнейшего анализа на более длительных сроках наблюдения.

Таким образом, метод терапии, направленный на ингибирование андроген-независимого пути активации андрогенового рецептора, в основе которого лежит блокирование IGF-1, является эффективным и безопасным воздействием у больных КРРПЖ. Применение аналогов соматостатина в комбинации с дексаметазоном возможно у больных, прогрессирующих на фоне андроген-депривационной терапии как до, так и после проведения цитотоксического лечения при удовлетворительной переносимости, эффективности и низкой токсичности данного режима.

Список литературы:

- Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Ньюшко К.М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных гормонорефрактерным раком предстательной железы. // Онкоурология. 2011. № 2. С. 84–87.
- Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Гормональная терапия больных раком предстательной железы. // Онкоурология. 2007а. № 3. С. 57–62.
- Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по диагностике и лечению рака предстательной железы. // Онкоурология. 2007б. № 4. С. 41–44.
- 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. С. 100–102.
- Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Воробьев Н.В. и др. Частота и локализация метастазов в лимфатических узлах при выполнении радикальной простатэктомии и расширенной тазовой лимфаденэктомии у больных раком предстательной железы. // Онкоурология. 2012. № 1. С. 77–81.
- 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. № 17. С. 1234–1238.
- Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Крашенинников А.А. Роль аналогов соматостатина в лечении больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. // Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология. 2013. № 6. С. 32–36.
- Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Каприн А.Д. и др. Аналоги соматостатина в лечении гормон-рефрактерного рака предстательной железы до и после химиотерапии. Материалы V конгресса онкоурологов – Москва, 6–8 октября 2010 г. М. 2010. С. 5–6.
- Березин П.Г., Милованов В.В., Иванников А.А. Октреотид-лонг в лечении больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013. №1. С. 47–50.
- Ганов Д.И., Варламов С.А. Опыт применения октреотида у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. // Онкоурология. 2011. № 4. С. 71–73.
- Грицкевич А.А., Мишугин С. В., Русаков И.Г. Аналоги соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы. // Эффективная фармакотерапия. 2013. №19. С. 22–26.
- 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. С. 35–39.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2013. С. 128.
- Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Рабинович Э.З., и др. Опыт применения аналогов соматостатина при кастрационно-резистентном раке предстательной железы. // Экспериментальная и клиническая урология. №3 2013, С. 28–34.
- Alekseev B.Y., Rusakov I.G., Kaprin A.D. et al. Somatostatin analog in the treatment of androgen-independent prostate cancer before and after chemotherapy. // Eur Ur. Suppl. 2010. V. 9: P. 284.

16. Berruti A., Dogliotti L., Mosca A., Bellina M., Mari M., Torta M., Tarabuzzi R., Bollito E., Fontana D., Angeli A. Circulating neuroendocrine markers in patients with prostate carcinoma. // *Cancer*. 2000. V. 88. P. 2590-2597.
17. Bogden A.E., Taylor J.E., Moreau J.P., et al. Treatment of R-3327 prostate tumors with a somatostatin analogue (somatuline) as adjuvant therapy following surgical castration. // *Cancer Res*. 1990. V.50. P.2646-50.
18. Borre M., Nerstrom B., Overgaard J. Association between immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF expressing neuroendocrine differentiated tumor cells, and outcome in prostate cancer patients subjected to watchful waiting. // *Clin Cancer Res*. 2000. V. 6. P. 1882-1890.
19. Dimopoulos M.A., Kiamouris C., Gika D., et al. Combination of LHRH analog with somatostatin analog and dexamethasone versus chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer: a randomized phase II study. // *Urology*. 2004. V.63. P.120-5.
20. Di Silverio F., Sciarra A. Combination therapy of ethinylestradiol and somatostatin analogue reintroduces objective clinical responses and decreases chromogranin a in patients with androgen ablation refractory prostate cancer. // *J Urol*. 2003. V. 170. P. 1812-1816.
21. Mottet N., Bastian P.J., Bellmunt J., et al. Guidelines on prostate cancer. // *EAU guidelines*. 2014. P.133.
22. Susini C., Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. // *Ann Oncol*. 2006.V.17. P.1733-42. Epub 2006 Jun 26.
23. Koutsilieris M., Mitsiades C.S., Bogdanos J. et al. Combination of somatostatin analog, dexamethasone, and standard androgen ablation therapy in stage D3 prostate cancer patients with bone metastases. // *Clin Cancer Res*. 2004. V.10. P.4398-405.
24. Mitsiades C.S., Bogdanos J., Karamanolakis D., et al. Randomized controlled clinical trial of a combination of somatostatin analog and dexamethasone plus zoledronate vs. zoledronate in patients with androgen ablation-refractory prostate cancer. // *Anticancer Res*. 2006. V. 26. P.3693-700.
25. Pollak M.N., Schally AV. Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs. // *Proc Soc Exp Biol Med*. 1998. V. 217. P.143-52.
26. Verhelst J., De Longueville M., Ongena P., et al. Octreotide in advanced prostatic cancer relapsing under hormonal treatment. // *Acta Urol Belg*. 1994. V.62. P.83-8.
27. Salido M., Vilches J., Roomans G.M. Changes in elemental concentrations in LNCaP cells are associated with a protective effect of neuropeptides on etoposide induced apoptosis. // *Cell Biol Int*. 2004. V. 28. P. 397-402.
28. Segal N.H., Cohen R.J., Haffjee Z., Savage N. BCL 2 proto oncogene expression in prostate cancer and its relationship to the prostatic neuroendocrine cell. // *Arch Pathol Lab Med*. 1994. V. 118. P. 616-618.
29. Tawadros T., Alonso F., Jichlinski P., et al. Release of macrophage migration inhibitory factor by neuroendocrine-differentiated LNCaP cells sustains the proliferation and survival of prostate cancer cells. // *Endocr Relat Cancer*. 2013. V. 20. P.137-149.
30. Wang J., Zu X., Li Y. TGF- α increases neuroendocrine differentiation and strengthens chemoresistance in prostate cancer DU145 cells. // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2013. V. 38. P. 142-147.
31. Yu D.S., Hsieh D.S., Chang H.I., Chang S.Y. The expression of neuropeptides in hyperplastic and malignant prostate tissue and its possible clinical implications. // *J Urol*. 2001. V. 166. P. 871-875.

References: Russian.

1. Alekseev B.Ja., Kaprin A.D., Njushko K.M. Rol' analogov somatostatina v lechenii bol'nyh gormonorefrakternym rakom predstatel'noj zhelezy. // *Onkourologija*. 2011. № 2. S. 84-87. Russian.
2. Alekseev B.Ja., Njushko K.M. Gormonal'naja terapija bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy. // *Onkourologija*. 2007a. № 3. S. 57-62. Russian.
3. Alekseev B.Ja., Njushko K.M. Rekomendacii Evropejskoj associacii urologov po diagnostike i lecheniju raka predstatel'noj zhelezy. // *Onkourologija*. 2007b. № 4. S. 41-44. Russian.
4. Alekseev B.Ja., Njushko K.M. Rol' analogov somatostatina v lechenii bol'nyh kastracionno-refrakternym rakom predstatel'noj zhelezy. // *Onkologija. Zhurnal im. P.A. Gercena*. 2012. № 2. S. 100-102. Russian.
5. Alekseev B.Ja., Njushko K.M., Vorob'ev N.V. i dr. Chastota i lokalizacija metastazov v limfaticeskix uzlah pri vypolnenii radikal'noj prostatjektomii i rasshirennoj tazovoj limfadenjektomii u bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy. // *Onkourologija*. 2012. № 1. S. 77-81. Russian.
6. Alekseev B.Ja., Njushko K.M., Kalpinskiy A.S., Kaprin A.D. Vozmozhnosti i koncepcii lekarstvennoj terapii u bol'nyh kastracionnorefrakternym rakom predstatel'noj zhelezy. // *Russkij medicinskij zhurnal*. 2014. № 17. S. 1234-1238. Russian.
7. Alekseev B.Ja., Njushko K.M., Krashennikov A.A. Rol' analogov somatostatina v lechenii bol'nyh kastracionno-refrakternym rakom predstatel'noj zhelezy. // *Jefferktivnaja farmakoterapija. Onkologija, Gematologija i Radiologija*. 2013. № 6. S. 32-36. Russian.
8. Alekseev B.Ja., Rusakov I.G., Kaprin A.D. i dr. Analogi somatostatina v lechenii gormon-refrakternogo raka predstatel'noj zhelezy do i posle himioterapii. Materialy V kongressa onkurologov – Moskva, 6-8 oktjabrja 2010 g. M. 2010. S. 5-6. Russian.
9. Berezin P.G., Milovanov V.V., Ivannikov A.A. Oktreotid-long v lechenii bol'nyh kastracionno-refrakternym rakom predstatel'noj zhelezy. // *Onkologija. Zhurnal im. P.A. Gercena*. 2013. №1. S. 47-50. Russian.
10. Ganov D.I., Varlamov S.A. Opyt primeneniya oktreotida u pacientov s kastracionno-refrakternym rakom predstatel'noj zhelezy. // *Onkourologija*. 2011. № 4. S. 71-73. Russian.
11. Grickevich A.A., Mishugin S. V., Rusakov I.G. Analogi somatostatina v lechenii kastracionno-rezistentnogo raka predstatel'noj zhelezy. // *Jefferktivnaja farmakoterapija*. 2013. №19. C. 22-26. Russian.
12. Kaprin A.D., Alekseev B.Ja., Njushko K.M., Kalpinskiy A.S. Sovremennye podhody k lekarstvennoj terapii bol'nyh metastaticheskimi kastracionno-refrakternym rakom predstatel'noj zhelezy. // *Farmateka*. 2014. №8. S. 35-39. Russian.
13. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (red.) Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2012 godu. M: FGBU «MNI OI im. P. A. Gercena» Minzdrava Rossii, 2013. S. 128. Russian.
14. Sivkov A.V., Efremov G.D., Rabinovich Je.Z., i dr. Opyt primeneniya analogov somatostatina pri kastracionno-rezistentnom rake predstatel'noj zhelezy. // *Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija*. №3 2013, C. 28-34. Russian.
15. Alekseev B.Y., Rusakov I.G., Kaprin A.D. et al. Somatostatin analog in the treatment of androgen-independent prostate cancer before and after chemotherapy. // *Eur Ur. Suppl*. 2010. V. 9: P. 284. Russian.
16. Berruti A., Dogliotti L., Mosca A., Bellina M., Mari M., Torta M., Tarabuzzi R., Bollito E., Fontana D., Angeli A. Circulating neuroendocrine markers in patients with prostate carcinoma. // *Cancer*. 2000. V. 88. R. 2590-2597.
17. Bogden A.E., Taylor J.E., Moreau J.P., et al. Treatment of R-3327 prostate tumors with a somatostatin analogue (somatuline) as adjuvant therapy following surgical castration. // *Cancer Res*. 1990. V.50. P.2646-50.
18. Borre M., Nerstrom B., Overgaard J. Association between immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF expressing neuroendocrine differentiated tumor cells, and outcome in prostate cancer patients subjected to watchful waiting. // *Clin Cancer Res*. 2000. V. 6. R. 1882-1890.
19. Dimopoulos M.A., Kiamouris C., Gika D., et al. Combination of LHRH analog with somatostatin analog and dexamethasone versus chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer: a randomized phase II study. // *Urology*. 2004. V.63. P.120-5.
20. Di Silverio F., Sciarra A. Combination therapy of ethinylestradiol and somatostatin analogue reintroduces objective clinical

- responses and decreases chromogranin a in patients with androgen ablation refractory prostate cancer. // J Urol. 2003. V. 170. P. 1812-1816.
21. Mottet N., Bastian P.J., Bellmunt J., et al. Guidelines on prostate cancer. // EAU guidelines. 2014. P.133.
 22. Susini C., Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. // Ann Oncol. 2006.V.17. P.1733-42. Epub 2006 Jun 26.
 23. Koutsilieris M., Mitsiades C.S., Bogdanos J. et al. Combination of somatostatin analog, dexamethasone, and standard androgen ablation therapy in stage D3 prostate cancer patients with bone metastases. // Clin Cancer Res. 2004. V.10. P.4398-405.
 24. Mitsiades C.S., Bogdanos J., Karamanolakis D., et al. Randomized controlled clinical trial of a combination of somatostatin analog and dexamethasone plus zoledronate vs. zoledronate in patients with androgen ablation-refractory prostate cancer. // Anticancer Res. 2006. V. 26. P.3693-700.
 25. Pollak M.N., Schally AV. Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs. // Proc Soc Exp Biol Med. 1998. V. 217. P.143-52.
 26. Verhelst J., De Longueville M., Ongena P., et al. Octreotide in advanced prostatic cancer relapsing under hormonal treatment. // Acta Urol Belg. 1994. V.62. P.83-8.
 27. Salido M., Vilches J., Roomans G.M. Changes in elemental concentrations in LNCaP cells are associated with a protective effect of neuropeptides on etoposide induced apoptosis. // Cell Biol Int. 2004. V. 28. R. 397-402.
 28. Segal N.H., Cohen R.J., Haffjee Z., Savage N. BCL 2 proto oncogene expression in prostate cancer and its relationship to the prostatic neuroendocrine cell. // Arch Pathol Lab Med. 1994. V. 118. R. 616-618.
 29. Tawadros T., Alonso F., Jichlinski P., et al. Release of macrophage migration inhibitory factor by neuroendocrine-differentiated LNCaP cells sustains the proliferation and survival of prostate cancer cells. // Endocr Relat Cancer. 2013. V. 20. P.137-149.
 30. Wang J., Zu X., Li Y. TGF- α increases neuroendocrine differentiation and strengthens chemoresistance in prostate cancer DU145 cells. // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2013. V. 38. P. 142-147.
 31. Yu D.S., Hsieh D.S., Chen H.I., Chang S.Y. The expression of neuropeptides in hyperplastic and malignant prostate tissue and its possible clinical implications. // J Urol. 2001. V. 166. R. 871-875.

Информация об авторах:

1. Кантемир Юрийевич Кануков – аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии МФ РУДН. Лаборант исследователь отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Воробьев Николай Владимирович – к.м.н., руководитель отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Information about co-authors:

1. Cantemir Yurievich Kanukov – post graduate of department of urology and surgical Nephrology with the course of oncurology of Peoples' Friendship University of Russia. Assistant researcher department of oncurology P. Hertsen MORI
2. Vorobyev N.V. – PhD, head of department of oncurology P. Hertsen MORI



ФАРМСТОР

Надежность, проверенная временем

www.pharmstore.info

Мы гарантируем:

Первоклассный сервис
Выгодные условия оплаты
Короткие сроки поставки

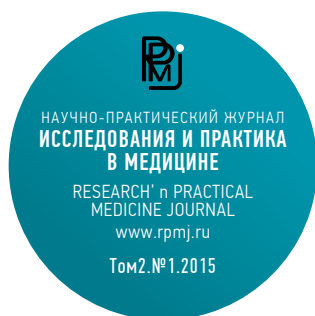
Компания «Фармстор» специализируется на поставках противоопухолевых препаратов и фактически оперирует на фармацевтическом рынке Российской Федерации с 1998 года. Список активных клиентов превышает 500 организаций:

- 40% – ЛПУ
- 12% – аптечные учреждения
- 8% – фармсклады
- 14% – региональные фармации
- 26% – дистрибьюторские компании

ООО «Компания Фармстор»
115522, г. Москва,
Пролетарский проспект, д.10А,
Телефон: +7 (495) 234-8306
Факс: +7 (495) 234-8307
E-mail: info@pharmstore.info
www.pharmstore.info

- авторизованный, крупнейший дистрибьютор производителей: «Лэнс-Фарм» и «БИОКАД», эксклюзивный дистрибьютор ряда противоопухолевых препаратов, производимых компаниями Ниппон Каяку, Киова Хакко Когиро, Санкио (Япония)
- имеет контракты с крупнейшими зарубежными компаниями - производителями медикаментов: Sanofi Aventis, Glaxo Smith Kline, Bristol Myers Squibb, Ebewe Pharma, Eli Lilly, Janssen-Cilag, MSD, Pfizer, Roche и др.
- в портфель компании входят такие инновационные препараты как: ПЕРФТОРАН («Голубая кровь») и ХАЛАВЕН (Эрибулин)





Ключевые слова:

Подковообразная почка,
почечно-клеточный рак,
резекция почки,
органосохраняющее лечение,
3-D реконструкция

Keywords:

Horseshoe kidney,
renal cell carcinoma,
kidney resection,
organ-preserving treatment,
3-D reconstruction

DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-1-49-54



Для корреспонденции:

Нюшко Кирилл Михайлович,
к.м.н., с.н.с. отделения онкоурологии МНИОИ
им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ»
Минздрава России
Адрес: 125284, Российская Федерация,
Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3.
E-mail: kirandja@ya.ru
Статья поступила 06.02.2015,
принята к печати 05.03.2015

For correspondence:

Nyushko Kirill Mihailovich –
PhD, senior researcher of oncological department
of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute –
branch of the National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health
of the Russian Federation.
Address: 3, 2 Botkinskiy proezd,
Moscow, Russian Federation, 125284
E-mail: kirandja@ya.ru

РЕЗЕКЦИЯ ПОДКОВООБРАЗНОЙ ПОЧКИ У БОЛЬНОЙ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

Нюшко К. М.¹, Борисов М. А.¹, Калпинский А. С.¹, Алексеев Б. Я.², Каприн А. Д.²

¹ МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

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

² ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Российская Федерация)

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

Резюме:

Почечно-клеточный рак (ПКР) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии, что связано с неуклонным ростом заболеваемости данной патологией во всем мире. Подковообразная почка является редким наблюдением, частота выявления данной патологии в популяции составляет 2,8% среди всех пороков развития. ПКР подковообразной почки встречаются редко, менее 2% от всех случаев подковообразной почки. Хирургическое лечение остается золотым стандартом терапии больных ПКР. В статье представлено описание клинического случая резекции подковообразной почки у больной ПКР.

RESECTION OF A HORSESHOE KIDNEY IN A PATIENT WITH RENAL CELL CARCINOMA

Nyushko K.M.¹, Borisov M.A.¹, Kalpinskiy A.S.¹, Alekseev B.Y.², Kaprin A.D.²

¹ P. Hertsen MORI (Moscow, Russian Federation), 3, 2 Botkinskiy proezd, Moscow, Russian Federation, 125284

² NMRR (Obninsk, Russian Federation), 4, st. Korolev, Kaluga region, Obninsk, Russian Federation, 249036

Summary

Renal cell carcinoma (RCC) is one of the most urgent problems of modern urology, due to the steady increase in the incidence of this disease worldwide. Horseshoe kidney is a rare observation, the frequency of detection of this disease in the population is 2.8% of all malformations. RCC horseshoe kidney are rare, less than 2% of all cases of horseshoe kidney. Surgical treatment remains the golden standard of therapy of patients with RCC. The article presents a clinical case of resection of horseshoe kidney in a patient with RCC.

Почечно-клеточный рак (ПКР) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии, что связано с неуклонным ростом заболеваемости данной патологией во всем мире. Так, в 2012 году зарегистрировано более 337000 первичных больных ПКР и 143369 пациентов погибло от этого заболевания. В России в 2013 г. выявлено 20 892 больных со злокачественными новообразованиями почки и 8 459 человек умерли от ПКР. По темпам прироста онкологической заболеваемости за последние 10 лет ПКР устойчиво занимает одно из ведущих мест (29,4%). В России стандартизованный показатель заболеваемости злокачественными опухолями почки в 2013 году составил 9,39 на 100 000 населения. Тем не менее, несмотря на увеличивающиеся показатели заболеваемости с 2012 года впервые за последнее время отмечено снижение прироста показателя смертности с 2003 по 2013 годы на 4,25% (Каприн, 2014).

Подковообразная почка – наиболее распространенная форма аномалии формы почек (0,25% населения). Среди всех пороков она встречается достаточно часто – 2,8%. Обычно отмечают сращение нижними сегментами, в 1,5-3,8% случаев наблюдается сращение в верхних сегментах. Чаще всего сросшаяся подковообразная почка является в большей или меньшей степени эктопированной. Значительно реже подковообразная почка располагает-

ся в обычном месте. В большинстве случаев перешеек почки располагается на уровне IV или V поясничного позвонка. Очень редко наблюдается глубокая тазовая дистопия. Обычно левая половина почки располагается несколько выше правой. Подковообразная почка является более фиксированной, чем нормальная. Эта фиксация является результатом многочисленных ее сосудистых связей и своеобразной формы органа. Перешеек почки обычно располагается кпереди от магистральных сосудов (аорты, нижней полой вены, общих подвздошных сосудов) и солнечного сплетения. Однако возможно и ретроаортальное расположение перешейка. Обе почки часто являются асимметричными и неодинаковыми по объему. Обычно расстояние между половинами под-

ковообразной почки больше сверху, нежели в нижних отделах за счет более часто выявляемого сращения в нижних сегментах. Однако в редких случаях, когда перешеек длинный, ось имеет нормальное положение. Отсутствие ротации почки ведет к тому, что внутренняя в норме грань почки располагается впереди; ворота почечные и синус также находятся вентрально. Изредка почечные ворота разделены паренхиматозным тяжом (из почечной паренхимы), и в таких случаях чашечки каждой почки соединяются и переходят в два отдельных синуса. Подковообразная почка дренируется двумя мочеточниками, иногда — тремя или четырьмя, очень редко — одним. Длина мочеточника тем меньше, чем более эктопирована почка. Возможны случаи, когда мочеточники располагаются ретроистмически на одной или обеих сторонах. В большинстве случаев подковообразных почек их мочеточники имеют характерное для этой аномалии положение. Так, они вначале направляются внутрь и кпереди, перекидываясь через перешеек или нижние полюса почек; затем, опускаясь кзади и кнаружи, описывают характерный изгиб. Мочеточники располагаются намного ближе к позвоночнику, нежели мочеточники нормальных почек. Более чем в 2/3 случаев подковообразные почки снабжаются 3—5 артериями для каждой половины. Иногда наблюдаются случаи, когда половина подковообразной почки имеет до 10 артерий. Почечные артерии в большинстве случаев отходят от аорты, но уровень их отхождения тем ниже, чем более выражена почечная эктопия. Таким образом, в васкуляризации почки могут участвовать общая подвздошная, нижняя брыжечная, подчревная артерии и др. Сплетение, образуемое артериальными сосудами, прочно фиксирует почку на месте. Иногда такие особенности анатомического строения сосудистой системы подковообразной почки могут быть причиной сдавления мочеточников или лоханок и вызывать, таким образом, нарушение пассажа мочи. Перешеек, по данным разных исследователей, в 25—63% случаев имеет свою собственную артерию, которая вхо-

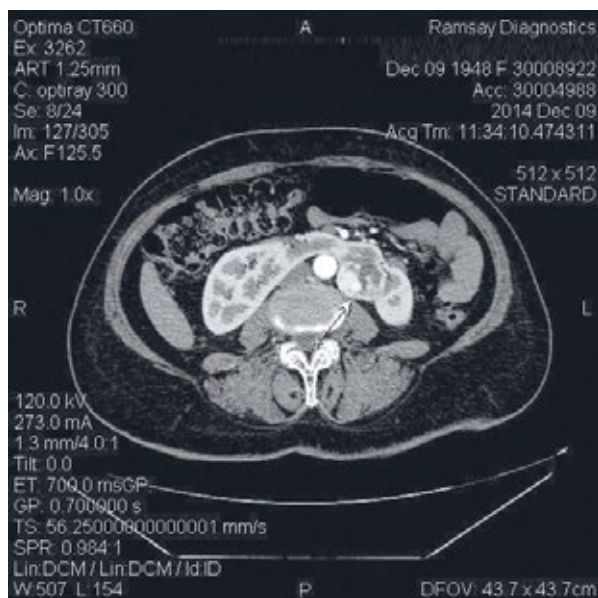


Рисунок 1а. КТ-картина опухоли подковообразной почки у больной Б., 66 лет (аксиальная проекция).



Рисунок 1б. КТ-картина опухоли подковообразной почки у больной Б., 66 лет (фронтальная проекция).

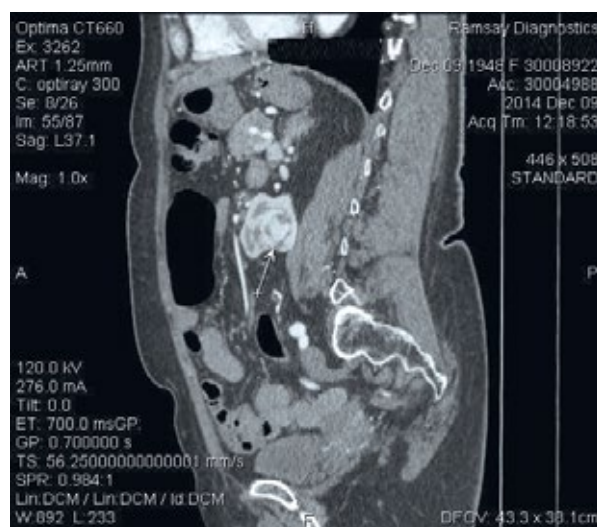


Рисунок 1в. КТ-картина опухоли подковообразной почки у больной Б., 66 лет (сагитальная проекция).

дит в него со стороны задней поверхности. Отходит эта артерия чаще всего от аорты, реже — от брыжеечных или общих подвздошных артерий. О наличии этой артерии перешейка необходимо помнить во время оперативного вмешательства на подковообразной почке. Вены менее многочисленны, чем артерии. Они впадают в нижнюю полую или в общую подвздошную вену. В значительном числе случаев каждая половина подковообразной почки имеет одну большую вену и несколько мелких (Koszutski, et al., 2008; Tkocz, Kurajski, 2012; Alamer, 2013).

Опухоли подковообразной почки наблюдаются крайне редко и встречаются у 2% с этой аномалией. Основными симптомами опухоли подковообразной почки являются пальпируемая опухоль, гематурия и боль. Нередко, особенно при экстраорганном расположении, опухоль подковообразной почки принимают за опухоль брюшной полости или забрюшинного пространства. На ранних стадиях заболевание протекает, как правило, бессимптомно (Stimac, et al., 2004; Kato, et al., 2008; Qi, et al., 2014). Внедрение в клиническую практику современных методов обследования привело к увеличению частоты выявления локализованных опухолей, в том числе у больных с пороками развития почек.

В статье приведено описание клинического случая больной А., 66 лет с диагнозом рак левой половины подковообразной почки I ст T1aN0M0.

Больная А., 66 лет поступила в отделение онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена 12.12.14. Из анамнеза известно, что при профилактическом обследовании по месту жительства в декабре 2014 года при УЗИ обнаружена опухоль подковообразной почки. Для проведения дообследования и выработки лечебной тактики больная направлена в МНИОИ им. П. А. Герцена. На момент госпитализации больная предъявляла жалобы на общую слабость, ощущение тяжести в левой поясничной области. Из сопутствующих заболеваний у больной отмечены гипертоническая болезнь 3 ст., язвенная болезнь 12 перстной

кишки в стадии ремиссии, глаукома, гипотиреоз (состояние после резекции правой доли щитовидной железы по поводу многоузлового зоба от 2002 г.). При обследовании в институте по данным УЗИ и компьютерной томографии органов брюшной полости определяется аномалия строения почек, при которой почки соединены их нижними полюсами посредством пред аортального перешейка из почечной ткани. В нижней трети левой половины почки определяется патологическое образование, деформирующее задненижний контур почки. Выявленное образование имеет овальную форму, размерами 4,6х3,3х3,6 см (рисунок 1а, 1б, 1в, 2а, 2б). Плотность образования при нативном КТ-исследовании практически не отличается от плотности неизмененной паренхимы почки и составляет 20–30 НУ. При проведении контрастного усиления отмечалось отчетливое неравномерное накопление контрастного препарата по контуру образования, соответствующее корковому слою почечной паренхимы, с повышением денситометрических показателей до 60–230 НУ в артериальную фазу, а затем их снижение до 90–117 НУ в паренхиматозную фазу. В паренхиматозную фазу контрастного усиления выявленное образование становится гиподенсивным относительно паренхимы почки. Чашечно-лоханочная система несколько расширена, отмечается типичная ротация ворот почек кпереди и кверху. В нижней группе чашечек левой половины почки определяется конкремент овальной формы, размерами 0,9х0,5 см. Определяются множественные почечные артерии, отходящие от аорты на уровне межпозвонкового диска L1-L2 (диаметром 0,7 см и 0,8 см) и на уровне тела L3 позвонка (диаметром 0,5 см и 0,5 см), общим количеством до 7. Кровоснабжение перешейка почки осуществляется за счет собственной артерии, отходящей от аорты на уровне тела L3 позвонка. Заключение: Опухоль левой половины подковообразной почки. Камень нижней группы чашечек левой половины подковообразной почки.

По данным динамической нефросцинтиграфии артериальный приток к обеим половинам сросщенной в ниж-



Рисунок 2а. 3-D реконструкция КТ-исследования у больной Б., 66 лет (вид спереди)

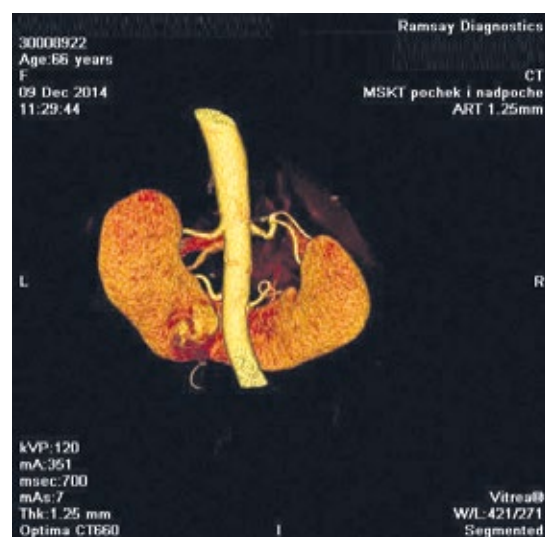


Рисунок 2б. 3-D реконструкция КТ-исследования у больной Б., 66 лет (вид сзади)

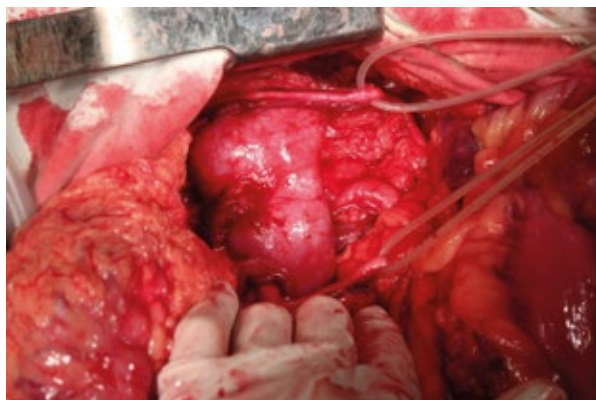


Рисунок 3. Перешеек и мочеточники (на держалках) подковообразной почки.

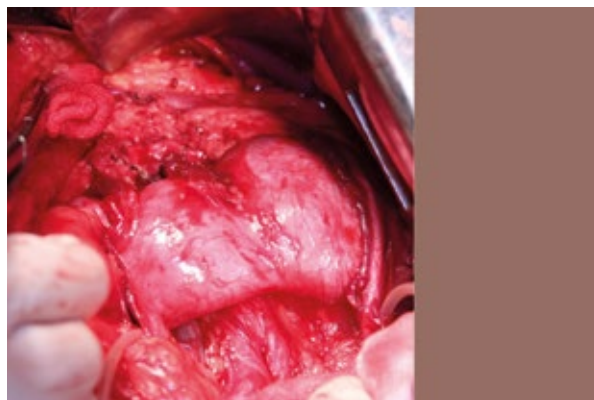


Рисунок 4. Перешеек подковообразной почки с кровоснабжающей его артерией

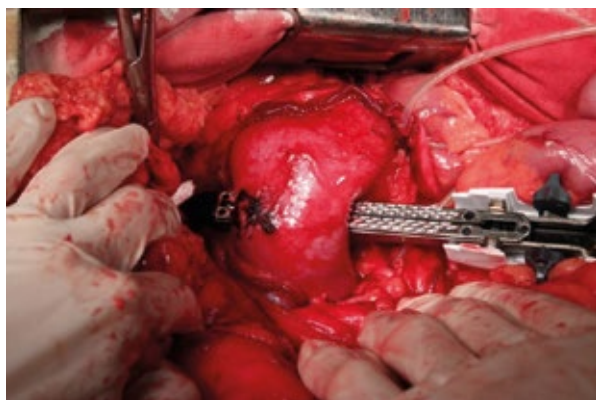


Рисунок 5а. Наложение на перешеек сшивающего аппарата TLC-75.

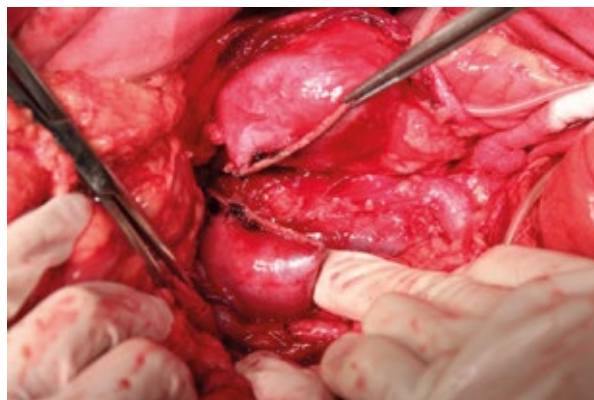


Рисунок 5б. Вид после разделения перешейка.



Рисунок 6. Опухоль левой половины подковообразной почки, расположенная по ее дорсальной поверхности.

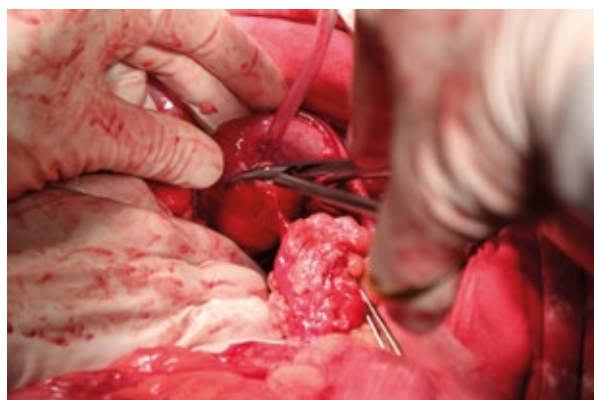


Рисунок 7. Резекция левой половины подковообразной почки.

них отделах подковообразной почки своевременный, к левой половине почки выше, чем к правой. В левой половине почки определяется объемное образование. Паренхиматозная функция своевременная, достаточная, выведение немного замедлено, отток не задержан, неравномерный. Паренхиматозно-выделительная функция правой половины почки не нарушена, отток своевременный, неравномерный. Косвенные признаки ХПН отсутствуют.

При комплексном обследовании, проведенном в МНИОИ им. П.А. Герцена признаков другой очаговой патологии и генерализации процесса у больной не выявлено. Таким образом, у больной установлен клинический диагноз: рак подковообразной почки I стадии cT1bNxM0.

26.12.2014 г. выполнено оперативное вмешательство в объеме резекции подковообразной почки. На операции: выполнена срединная лапаротомия. При ревизии в брюшной полости асцита, диссеминации, метастазов в печень



Рисунок 8. Вид после резекции почки.

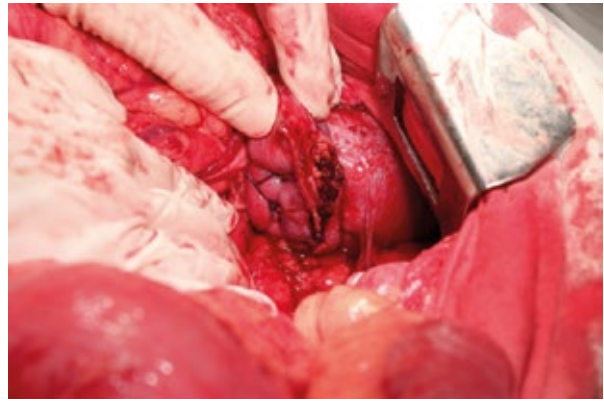


Рисунок 9. Атриватический шов в области резекции почки.



Рисунок 10. Окончательный вид операционного поля и резецированной почки.

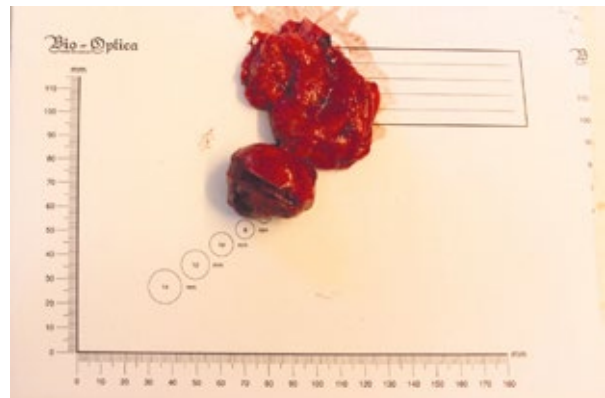


Рисунок 11а. Резецированная опухоль левой половины подковообразной почки с блоком паранефральной клетчатки.

не выявлено. Забрюшинное пространство вскрыто по линии Тольда. При ревизии определяется подковообразная почка, сросшаяся в нижних отделах при помощи перешейка толщиной до 5 см, располагающегося кпереди от аорты и нижней полой вены. В левой половине подковообразной почки по задней поверхности определяется опухолевое образование, располагающееся в области нижнего полюса размерами до 4,5 см в диаметре. Внебрюшинно мобилизованы перешеек, нижняя треть правой и левой половины почки. Частично острым, частично тупым путем выделены и прослежены правый и левый мочеточники (рисунок 3), артерии и вены правой и левой половины почки.

Мобилизованы артерии (3 артерии) и вена левой половины подковообразной почки. Клетчатка области ворот почки удалена. Почка выделена в области перешейка, выполнена парааортальная лимфаденэктомия. Определяется собственная артерия, кровоснабжающая перешеек почки диаметром до 3 мм (рисунок 4) – пересечена при помощи аппарата Ligasure.

Для разобщения половин почки, на перешеек (рисунок 5а) наложен сшивающий аппарат TLC-75 (трехрядный скрепочный шов), перешеек пересечен (рисунок 5б).

По задней поверхности левой половины подковообразной почки определяется опухолевый узел, размерами до 4,5 см (рисунок 6).

Сосуды левой половины почки пережаты мягким зажимом Сатинского. На расстоянии 0,5 см от опухоле-

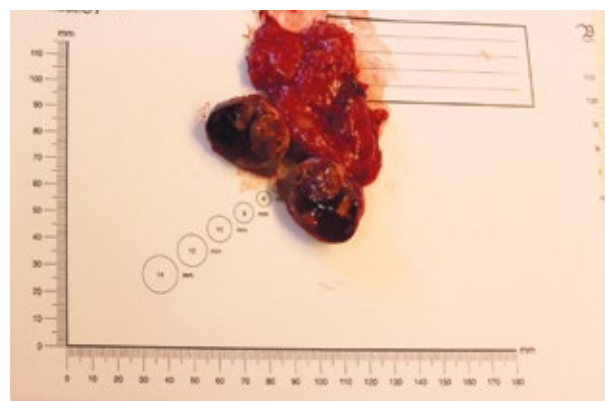


Рисунок 11б. Резецированная опухоль левой половины подковообразной почки с блоком паранефральной клетчатки (в разрезе).

вого узла, выполнена резекция подковообразной почки в пределах здоровых тканей (рисунок 7).

Препарат удален. На паренхиму наложены гемостатические швы атравматической нитью (рисунки 8, 9, 10).

Гемостаз. Сухо. Время аноксии почки 15 мин. Через контрапертуру в забрюшинное пространство к зоне выполненной резекции почки установлен однопросветный дренаж. Рана послойно ушита узловыми швами. Швы на кожу. Йод. Асептическая повязка.

Результаты гистологического исследования № 347118–20/оп. Описание макро: фрагмент ткани почки размерами 4,5х3,3х3 см, с прилежащей клетчаткой размерами 6,5х4х2 см. Подкапсульно, в ткани почки – мягко-эластичный опухолевый узел размером 4,1х3х2,5 см, на разрезе – пестрого вида, серо-желтый с кровоизлияниями. Минимальное расстояние от опухоли до края резекции – 1 мм. В прилежащей жировой клетчатке – без очаговых уплотнений. Межаортакавальная клетчатка – фрагмент жировой клетчатки размерами 5,5х4 см, из которой выделено 4 лимфоузла, максимальными размерами до 1 см. Описание микро: Опухолевый узел в почке представлен почечноклеточным светлоклеточным раком, II степени анаплазии по Фурману, без инвазии в капсулу почки. В краях резекции опухолевого роста нет (рисунок 11 а, 11 б).

В 4 лимфатических узлах и в паранефральной жировой клетчатке над опухолью – без опухолевого роста.

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году: заболеваемость и смертность. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2015. 250 с.
2. International Agency for Research on Cancer. The GLOBOCAN project: cancer incidence and mortality worldwide in 2012. URL: <http://globocan.iarc.fr/> (дата обращения: 13.01.2010)
3. Alamer A. Renal cell carcinoma in a horseshoe kidney: radiology and pathology correlation. // J Clin Imaging Sci. 2013 Mar 29;3:12. doi: 10.4103/2156-7514.109725. Print 2013.
4. Koszutski T, Kudela G, Mikosiński M, Utrata W. Quadruplication of dystopic kidney in combination with ureteral cyst. // J Pediatr Surg. 2008. V. 43. e13-15.
5. Tkocz M, Kupajski M. Tumour in horseshoe kidney - different surgical treatment shown in five example cases. // Contemp Oncol (Pozn). 2012.V.16. P. 254-257.
6. Qi X, Liu F, Zhang Q, Zhang D. Laparoscopic heminephrectomy of a horseshoe kidney with giant renal cell carcinoma: A case report. // Oncol Lett. 2014. V.8. P. 2040-2042.
7. Stimac G, Dimanovski J, Ruzic B, et al. Tumors in kidney fusion anomalies-report of five cases and review of the literature. // Scand J Urol Nephrol. 2004. V. 38. P. 485-489.
8. Kato M, Uchida J, Iwai T, et al. Case of renal cell carcinoma in a horseshoe kidney. // Hinyokika Kiyo. 2008. V. 54. P. 723-725.

References:

Информация об авторах:

1. Калпинский Алексей Сергеевич – к.м.н., с.н.с. отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Борисов Мерген Анатольевич – Клинический аспирант кафедры урологии с курсом онкоурологии факультета повышения квалификации Российского Университета Дружбы Народов
3. Алексеев Борис Яковлевич – д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; заведующий курсом онкоурологии при кафедре урологии ФПК МР РУДН; заведующий кафедрой онкологии МИУВ МГУПП; Ученый секретарь Российского общества онкоурологов
4. Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; член-корреспондент РАО, Заслуженный врач РФ; член-корреспондент РАН, главный уролог АН РФ, заведующий кафедрой урологии с курсом онкоурологии факультета повышения квалификации Российского Университета Дружбы Народов; генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

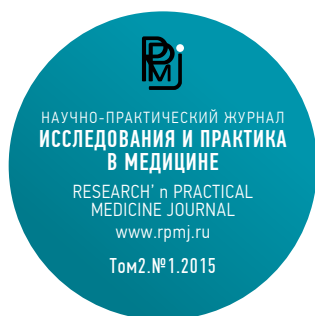
Таким образом, у больной установлен окончательный диагноз: рак подковообразной почки I стадии pT1bN0M0. Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренаж удален на 4 сутки, швы – на 9 сутки. Больная выписана из стационара на 10 сутки после операции. При контроле уровня азотистых шлаков 27.12.2014, на первые сутки после операции, отклонений от нормальных значений не обнаружено. Так, уровень мочевины составил 4,67 ммоль/л, креатинин – 109 мкмоль/л, калий – 4,6 ммоль/л. На 9 сутки после операции уровень мочевины составил 5,2 ммоль/л, креатинин – 107 мкмоль/л, калий – 4,4 ммоль/л. Больная выписана в удовлетворительном состоянии.

Как уже было отмечено выше, хирургическое лечение является основным методом терапии больных ПКР. Данное клиническое наблюдение свидетельствует о возможности выполнения органосохраняющего лечения у больных раком подковообразной почки.

1. Kaprin A.D., Starinskij V. V., Petrova G. V. Zlokachestvennye novooorzovaniya v Rossii v 2013 godu: zaboljevaemost' i smertnost'. M.: MNIIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «FMIC im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii. 2015. 250 s. Russian
2. International Agency for Research on Cancer. The GLOBOCAN project: cancer incidence and mortality worldwide in 2012. URL: <http://globocan.iarc.fr/> (дата обращения: 13.01.2010)
3. Alamer A. Renal cell carcinoma in a horseshoe kidney: radiology and pathology correlation. // J Clin Imaging Sci. 2013 Mar 29;3:12. doi: 10.4103/2156-7514.109725. Print 2013.
4. Koszutski T, Kudela G, Mikosiński M, Utrata W. Quadruplication of dystopic kidney in combination with ureteral cyst. // J Pediatr Surg. 2008. V. 43. e13-15.
5. Tkocz M, Kupajski M. Tumour in horseshoe kidney - different surgical treatment shown in five example cases. // Contemp Oncol (Pozn). 2012.V.16. P. 254-257.
6. Qi X, Liu F, Zhang Q, Zhang D. Laparoscopic heminephrectomy of a horseshoe kidney with giant renal cell carcinoma: A case report. // Oncol Lett. 2014. V.8. P. 2040-2042.
7. Stimac G, Dimanovski J, Ruzic B, et al. Tumors in kidney fusion anomalies-report of five cases and review of the literature. // Scand J Urol Nephrol. 2004. V. 38. P. 485-489.
8. Kato M, Uchida J, Iwai T, et al. Case of renal cell carcinoma in a horseshoe kidney. // Hinyokika Kiyo. 2008. V. 54. P. 723-725.

Information about co-authors:

1. Kalpinskiy A. S. - PhD, senior researcher of oncurological department of . P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
2. Borisov M. A. - post graduate of department of Urology with the course of the oncurology, advanced training faculty of the Russian University of Friendship of Nations
3. Alekseev B. Ya. - MD., professor, Deputy Director on science of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; head of the course of oncurology at the Department of urology FIS HW Russian University of Friendship of Nations; head of the Department of Oncology MIID Moscow State University of food production; scientific Secretary of the Russian society of Oncurology
4. Kaprin A. D. - MD., professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences; corresponding member of the Russian Academy of education, Honored doctor of the Russian Federation, the Director of Hertsen Federal Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, main urologist of Science Academy of Russian Federation



ХРОМОГРАНИН-А В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Сивков А.В., Кешишев Н.Г., Ефремов Г.Д., Ковченко Г.А., Трудов А.А.,
Никонова Л.М., Ромих Ф.Д.

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава
России (Москва, Российская Федерация)
105425, Российская Федерация, г. Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 4

Ключевые слова:

Хромогранин А,
нейроэндокринная
дифференцировка,
рак предстательной железы

Keywords:

Chromogranin A,
neuroendocrine differentiation,
prostate cancer

DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-1-55-60



Для корреспонденции:

Кешишев Николай Георгиевич –
к.м.н., заведующий инновационным отделом
НИИ урологии и интервенционной радиологии
им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИРЦ»
Минздрава России
Адрес: 105425, Российская Федерация,
г. Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 4.
Телефон: +7 499 164 96 13
E-mail: nkeshishev@gmail.com
Статья поступила 07.02.2015,
принята к печати 05.03.2015

For correspondence:

Nikolay Keshishev –
PhD, chief of innovative department,
N. Lopatkin SRIUIR
Address: 51-4, 3-ya Parkovaya, Moscow,
Russian Federation, 105425
E-mail: nkeshishev@gmail.com

Резюме:

Основным маркером нейроэндокринной дифференцировки (НЭД) является хромогранин-А (ХгА).

Целью настоящей работы является определение роли НЭД при заболеваниях предстательной железы по уровню ХгА.

Материалы и методы. В исследование было включено 304 мужчины с различными заболеваниями ПЖ: ДГПЖ – 20; хронический простатит (ХП) – 22; ДГПЖ и простатическая интраэпителиальная неоплазия низкой степени (ДГПЖ+ПИННС) – 50; ДГПЖ и ПИН высокой степени (ДГПЖ+ПИНВС) – 32; локализованный РПЖ (ЛРПЖ) – 80; местнораспространенный РПЖ (МРРПЖ) – 21; КРРПЖ – 51. Последняя группа объединяла в себе больных ЛРПЖ, МРРПЖ и метастатическим РПЖ. Всем пациентам указанных групп осуществляли забор крови натощак с дальнейшим определением уровня ХгА в сыворотке методом иммуноферментного анализа. Референсные значения ХгА для данного метода составляют от 0 до 3 нмоль/л.

Основные результаты. При анализе результатов исследования выявлена общая тенденция увеличения средних значений ХгА сыворотки крови по мере нарастания стадии РПЖ, при максимальном значении у пациентов с КРРПЖ. По результатам анализа не выявлено достоверной корреляции между возрастом и ХгА ($r = 0,05$) среди всех исследуемых групп. Отмечается стойкая корреляция ($r = 0,32$; $p < 0,001$) между ХгА и уровнем ПСА среди всех изучаемых групп пациентов. Прослеживается некоторая зависимости между суммой баллов по шкале Глисона и ХгА ($r = 0,19$; $p < 0,05$) при ЛРПЖ, МРРПЖ и КРРПЖ. Определяя зависимость между ХгА и стадией РПЖ (ЛРПЖ, МРРПЖ, КРРПЖ), мы также выявили корреляцию ($r = 0,31$, $p < 0,005$) среди этих групп пациентов.

Заключение. ХгА представляет высокий интерес для раннего выявления КРРПЖ. Также при помощи ХгА достаточно перспективно обнаружение наиболее агрессивных форм РПЖ. Определение НЭД опухоли может стать необходимым анализом для комплексного подхода к выбору тактики лечения РПЖ.

CHROMOGRANIN-A IN THE DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

Sivkov A. V., Keshishev N. G., Efremov G. D., Kovchenko G. A., Trudov A. A.,
Nikonova L. M., Romikh F. D.

N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)
51, str 4, ul. 3-ya Parkovaya, Moscow, Russian Federation, 105425

Summary

The principal marker of neuroendocrine differentiation (NED) is chromogranin A (HGA). The purpose of this work is to determine the role of NED in diseases of the prostate gland by the level of HGA.

Materials and methods. The study included 304 men with various diseases of the prostate: BPH – 20; chronic prostatitis (CP) – 22; BPH and prostatic low-grade intraepithelial neoplasia (BPH+LDPIN) – 50; BPH and high degree PIN (BPH+HGPIN) – 32; localized prostate cancer (LPC) – 80; locally advanced PCA

(LAPC) – 21; CRPC – 51. The last group United in patients LPC, LAPC and metastatic prostate cancer. All these groups of patients were performed blood sampling fasting with further definition of the level of HGA in serum by enzyme immunoassay. The reference values of HGA for this method are ranged from 0 to 3 nmol/L.

Results. During the analyzing of the results of the study they revealed a general trend of increasing of mean values of HGA of serum with the growth stage of prostate cancer, with a maximum of patients with CRPC. According to the analysis they revealed no significant correlation between age and HGA ($r = 0,05$) among all study groups. They noted the persistent correlation ($r = 0,32$; $p < 0,001$) between

HGA and PSA levels among all studied groups of patients. They traced some relationship between the amount of points Gleason and HGA ($r = 0,19$; $p < 0,05$) in cases of LPC, LAPC and CRPC. Defining the relationship between HGA and stage of prostate cancer (LPC, LAPC and CRPC), we also found a correlation ($r = 0,31$, $p < 0,005$) among these groups of patients.

Conclusions. HGA is a high interest for the early detection CRPC. Also with the help of HGA it seem to be quite promising to discover the most aggressive forms of prostate cancer. Definition of NED-tumor may be necessary for the analysis of a comprehensive approach to prostate cancer treatment selection.

Первое упоминание о нейроэндокринных клетках (НЭК) сделано Pretl K. в 1944 г. (Pretl, 1944). С тех пор данные клетки были описаны в легких, пищеварительном тракте, поджелудочной железе, предстательной железе и других органах. В норме нейроэндокринные клетки присутствуют во всех отделах предстательной железы (ПЖ) при рождении. Располагаясь рассеянно в ткани железы, число НЭК значительно увеличивается во время пубертатного периода, после чего остается относительно неизменным в возрастном интервале 25–54 года (Sciarra, et al., 2011). НЭК встречаются во всех отделах предстательной железы (ПЖ), однако прослеживается общая тенденция к их большому скоплению в области крупных протоков железы, и меньшему – в ацинарной ткани. Таким образом, отмечается некая неравномерность распределения НЭК, в том числе и в здоровой ткани ПЖ (Battaglia, et al., 1994).

Согласно морфологическому представлению существует два типа НЭК ПЖ: клетки «открытого» типа колбообразной формы, достигающие просвета протока, а также клетки «закрытого» типа, не достигающие просвета. Клетки обоих типов имеют сложное строение и сообщаются с соседними эпителиальными клетками при помощи дендритоподобных отростков (Abrahamsson, 1999;).

В 1999 году авторами Aumuller G. Et al. было показано, что НЭК имеют нейрогенное происхождение, однако, мнения исследователей расходятся и единой позиции по этому вопросу пока нет (Aumuller, et al., 1999).

Основными маркерами НЭК являются: хромогранин-А (ХгА), серотонин, секретогранин, бомбезин, тиреоидстимулирующий гормон-подобный пептид, кальцитонин, катакальцин, паратиреоидный гормон-связанный пептид и др. Среди данных субстанций наиболее ценным и изученным маркером выявления нейроэндокринной дифференцировки (НЭД) рака предстательной железы (РПЖ) является ХгА (Sciarra, et al., 2011; Hansson, Abrahamsson, 2001).

Хромогранины относятся к семейству гликопротеинов и являются представителями гранинов – кислых секреторных белков. Различают следующие типы хромогранинов: хромогранин А (ХгА); хромогранин В (ХгВ или секретогранин I), хромогранин С (ХгС или секретогранин II). Они обнаруживаются в везикулах и высвобождаются при экзоцитозе, способствуя структурированию пептидов, гормонов и нейропептидов (Eriksson, et al., 1989).

Наибольший клинический интерес вызывают ХгА и ХгВ. Хромогранины встречаются во всех эндокринных клетках, особенно в нейронах центральной и периферической нервной системы. В равной степени экспрессируются ХгА и ХгВ в хромоаффинных клетках надпочечников. В клетках паращитовидной железы и в нейросекреторных клетках желудка ХгА содержится в большем количестве, чем ХгВ.

ХгА – гликопротеин, состоящий из 439 аминокислотных остатков. По всей длине молекулы распределены основные аминокислотные остатки, особенно ими богат С-конец молекулы. По этим аминокислотным остаткам происходит расщепление молекулы, в результате чего образуются вазостатин и хромостатин. ХгВ сходен по химической структуре с ХгА, но распространен менее широко. При нейроэндокринных опухолях, как правило, отмечают увеличение в сыворотке крови ХгА, а иногда и ХгВ (Abrahamsson, 1999b; Angelsen, et al., 1997).

Наиболее информативным иммунологическим анализом при диагностике опухоли является измерение уровня ХгА, уровень которого в сыворотке крови повышается вне зависимости от типа опухоли, секретирующей или не секретирующей (Di Sant'Agnes, 1995). Иммуногистохимический метод позволяет визуализировать ХгА в клетках опухоли, в том числе при раке предстательной железы (РПЖ).

В 2011 году были опубликованы данные, согласно которым уровень ХгА в крови может изменяться под влиянием различных факторов или патологических состояний, не связанных с предстательной железой. ХгА может повышаться при: гастро-энтеро-панкреатических опухолях, нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы, синдроме множественной эндокринной неоплазии 1 типа, опухолях мозгового слоя надпочечников, опухоли паращитовидных желез, а также у больных со сниженной функцией почек (Peracchi, et al., 2003).

Среди факторов, вызывающих существенное увеличение концентрации ХгА крови, можно выделить: лечение ингибиторами протонной помпы или блокаторами H2-рецепторов, хронический атрофический гастрит (тип А), нарушение функции почек, ревматоидный артрит с высоким уровнем ревматоидного фактора и IgM. Умеренное или слабое влияние на повышение уровня ХгА оказывают воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона), нарушение функции печени, не леченная гипертоническая болезнь, сердеч-

ная недостаточность, гиперкортицизм и, по некоторым данным, процесс переваривания пищи в кишечнике (Glinicki, Jeske, 2010). Кроме того, характер биологического материала (сыворотка или плазма) также имеет большое значение. Ценность ХгА в диагностике РПЖ изучают на протяжении многих лет. По этому вопросу накоплены определенные знания, хотя и неоднозначные по некоторым аспектам.

Kadmon D. et al. представили работу, в которой указали на то, что ХгА – это основной нейроэндокринный белок, в 48% продуцируемый метастатическими опухолями (Kadmon, et al., 1991). Позже были опубликованы работы, где определение данного маркера в крови больного РПЖ указывает на НЭД не только метастатической опухоли, но и первичного РПЖ (Ischia, et al., 2000). Некоторые авторы утверждают, что ХгА – это независимый прогностический маркер в клиническом стадировании РПЖ (Ferrero-Pous, et al., 2001), в то время как другие не согласны с данным утверждением (Sciarra, et al., 2004). Повышение в сыворотке крови ХгА чаще встречается у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы (КРРПЖ). Кроме того, существует достоверная корреляция между экспрессией нейроэндокринных маркеров и отдаленными метастазами (Cussenot, et al., 1996). Пациенты с РПЖ с высоким уровнем ХгА имеют достоверно худший прогноз, по сравнению с теми больными, у которых НЭД опухоли не выявляется (Cussenot, et al., 1996).

Angelsen A. et al. выявили корреляцию между количеством данного маркера в НЭК и сывороточным ХгА у мужчин с РПЖ, где повышение тканевого ХгА, соответственно, сопровождалось повышением сывороточного (Angelsen, et al., 1997).

В работе Appetecchia M. et al., в которую авторы включили данные 486 пациентов, было проведено исследование, демонстрирующее корреляцию хромогранина А, ПСА и сумму баллов по шкале Глисона в сыворотке крови у пациентов с неметастатическим РПЖ. Авторы отметили, что уровень сывороточного ХгА достоверно не коррелировал с ПСА ($p = 0,44$) и pT-стадией ($p = 0,89$), однако его увеличение наблюдалось при росте суммы баллов по шкале Глисона: при $GI < 7$ увеличение уровня ХгА отмечено 25,5% больных, при $GI > 7$ – у 31,4%. Таким образом, уровень этого маркера коррелировал с ростом суммы баллов и, возможно, с агрессивностью РПЖ. Определение ХгА перед выбором лечения может существенно дополнять диагностические данные в прогнозировании более агрессивного течения заболевания (Appetecchia, et al., 2010).

Tarjan M. провел исследование, в которое вошло 40 пациентов в равных пропорциях с метастатическим и неметастатическим РПЖ. Во всех 40 случаях проводился иммуногистохимический анализ ХгА при пересмотре гистологического материала. Его повышение было выявлено в 14 из 20 случаев РПЖ с метастазами (78%). Интересен факт, что при неметастатическом РПЖ экспрессии хромогранина А ни в одном случае выявлено не было. По итогам работы было сделано заключение, что НЭД опухоли ПЖ, очевидно, является признаком агрессивного и неблагоприятного течения заболевания (Tarjan, 2010).

В исследовании Wu J. et al. осуществлялся мониторинг динамики роста уровня маркера в крови 14 пациентов с КРРПЖ. Повышение уровня ХгА на ранних этапах гормонального лечения наблюдалось у 10 пациентов (71%), в то время как уровень общего ПСА оставался ниже 10 нг/мл. Таким образом, данный хромогранин можно отнести к раннему маркеру КРРПЖ (Wu, et al., 1998).

В другом исследовании, проводимом Chuang C. et al. с октября 1998 года по январь 2003 года, участие принимали 90 пациентов с локализованным ($n = 20$) и метастатическим ($n = 70$) РПЖ. Все пациенты получали андроген-депривационную терапию. Уровень ПСА и ХгА определялся перед лечением и каждые три месяца во время проводимого гормонального лечения. Средний период наблюдения составил 35 месяцев. У 36 пациентов (46,2%) во время лечения уровень ПСА не поднимался выше 4 нг/мл, а уровень ХгА составил менее 84,6 нг/мл при норме до 100 нг/мл в данной лаборатории. У 17 пациентов (21,8%) уровень ПСА также не поднимался, однако уровень ХгА прогрессивно увеличивался. У остальных 25 человек (32%) развилась резистентность к проводимой гормональной терапии, у 17 мужчин наблюдался прогрессивный подъем уровня ХгА (более 100 нг/мл), предшествовавший подъему ПСА в среднем на десять месяцев. Следовательно, ХгА может на ранних этапах указывать на неэффективность гормональной терапии, в то время как уровень ПСА сохраняется на низком уровне (Chuang, et al., 2003).

Cabrespine A. et al. для определения НЭД опухоли у 39 пациентов оценивали уровень данного маркера в динамике до и во время проводимого гормонального лечения. Повышение уровня ХгА было выявлено в 45% случаев, хотя достоверной корреляции между его уровнем и уровнем ПСА не обнаружено. При этом корреляция между повышенным хромограннином А и снижением эффективности в ответ на гормональную терапию наблюдалась в 25% случаев. По итогам работы авторы пришли к заключению, что этот маркер позволяет на ранних этапах заподозрить КРРПЖ (Cabrespine, et al., 2006). Bocan E. et al. в своем труде указывают на то, что с ростом суммы баллов по шкале Глисона повышается и уровень ХгА (Bocan, et al., 2011). При десятилетнем наблюдении за 140 пациентами, которым была выполнена радикальная простатэктомия с лимфодиссекцией и в последующем иммуногистохимический анализ ХгА, Quek M. L. et al. пришли к выводу, что предоперационный ПСА и патогистологическое стадирование достоверно не коррелировали с десятилетней выживаемостью пациентов, в то время как НЭД опухоли наряду с наличием метастазов в лимфатических узлах достоверно сопровождалась более низкой выживаемостью (Quek, et al., 2006).

Также крупное исследование было проведено Alessandro S., где автор указал на то, что определение предоперационного сывороточного ХгА может выступать в качестве независимого прогностического маркера раннего биохимического рецидивирования РПЖ после радикальной простатэктомии. В этом исследовании принимали участие 264 пациента с неметастатическим РПЖ, которым выполнялась радикальная простатэктомия. До операции всем больным определялся уровень ПСА

и ХгА. В послеоперационном периоде биохимическая прогрессия отмечалась у 19,4% пациентов с уровнем ХгА ≤ 90 нг/мл, а у пациентов с уровнем >90 нг/мл прогрессия наблюдалась в 64,7% случаев (Alessandro, et al., 2007). 70

В другом исследовании проводилось сравнение уровня сывороточного ХгА у 57 пациентов с верифицированным РПЖ в различных стадиях опухолевого процесса и у 22 пациентов без РПЖ. Его медиана была достоверно выше у пациентов с РПЖ ($p = 0,0271$), а уровень ХгА коррелировал со стадией РПЖ (Sugimoto, et al., 2007).

Цель исследования.

В НИИ урологии нами проведено эпидемиологическое исследование, целью которого стало определение средних значений показателя ХгА сыворотки крови при различных заболеваниях предстательной железы. В доступной научной литературе такой информации найдено не было.

Материалы и методы

В исследование включено 304 мужчины с различными заболеваниями ПЖ: ДГПЖ – 20; хронический простатит (ХП) – 22; ДГПЖ и простатическая интраэпителиальная неоплазия низкой степени (ДГПЖ+ПИННС) – 50; ДГПЖ и ПИН высокой степени (ДГПЖ+ПИНВС) – 32; локализованный РПЖ (ЛРПЖ) – 80; местнораспространенный РПЖ (МРРПЖ) – 21; КРРПЖ – 51. Последняя группа объединяла в себе больных ЛРПЖ, МРРПЖ и метастатическим РПЖ. Пациентам всех вышеуказанных групп диагноз был установлен клинически и подтвержден при патоморфологическом исследовании. Отдельную контрольную группу составили 28 здоровых мужчин – добровольцев. Всем пациентам указанных групп осуществляли забор крови натощак с дальнейшим определением уровня ХгА в сыворотке методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Human Chromogranin-A ELISA Kit» (Eurodiagnostica, Швеция) на анализаторе «Gemini» (Strattec Biomedical Systems, Швейцария). Референсные значения ХгА для данного метода составляют от 0 до 3 нмоль/л. Также

всем больным были выполнены клинический и биохимический анализы крови для выявления сопутствующих патологических процессов, а также определен уровень простат-специфического антигена (ПСА) сыворотки крови. С учетом анамнеза у пациентов исключали заболевания желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, онкологические процессы, неконтролируемую артериальную гипертензию, предшествующие хирургические манипуляции на органах мочевой системы. При обнаружении указанных патологий пациенты не включались в исследование.

Результаты

При анализе результатов исследования выявлена общая тенденция увеличения средних значений ХгА сыворотки крови по мере нарастания стадии РПЖ, при максимальном значении у пациентов с КРРПЖ (табл. 1).

Не получено достоверных различий в уровнях ХгА крови между мужчинами контрольной группы, пациентами с ХП и ДГПЖ, а также с ДГПЖ+ПИННС и ДГПЖ+ПИНВС: $1,3 \pm 0,13$ и $0,9 \pm 0,16$ нмоль/л; $1,3 \pm 0,09$ и $1,8 \pm 0,15$ нмоль/л соответственно ($p > 0,05$, t-критерий). Однако, среди пациентов с ДГПЖ+ПИННС, число имевших уровень ХгА более 3 нмоль/л оказалось выше, чем среди страдающих ДГПЖ+ПИННС: 9,3 и 4%, соответственно ($p = 0,05^*$). Сравнительный анализ среднего уровня ХгА у пациентов с ЛРПЖ и МРРПЖ показал наличие достоверной разницы: 1,8 и 2,7 нмоль/л соответственно ($p < 0,05$, t-критерий). При КРРПЖ средний уровень ХгА сыворотки крови был выше, чем при МРРПЖ и ЛРПЖ: 3,4 нмоль/л; 2,7 нмоль/л и 1,8 нмоль/л соответственно ($p < 0,05$ и $p < 0,05$, t-критерий). Таблица 1 наглядно демонстрирует значения и достоверность различий средних показатели ХгА сыворотки крови в сравнении с ПСА при различных заболеваниях ПЖ.

Число пациентов, демонстрирующих уровень ХгА более 3 нмоль/л, при КРРПЖ также оказалось выше, чем среди пациентов с МРРПЖ и ЛРПЖ, составило 34, 29 и 11,5% соответственно и было статистически достоверно ($p < 0,05$; $p < 0,01$) по ТМФ-критерию (рис. 1).

Таблица 1

Средние показатели ПСА и ХгА сыворотки крови в зависимости от состояния ПЖ.

Диагноз	Число пациентов	ПСА (нг/мл)	ХгА (нмоль/л) (референсное значение – до 3 нмоль/л)	Достоверность различий	
Контрольная группа	28	0,7	$1,3 \pm 0,11$	$p > 0,05^*$	$p > 0,05^*$
ДГПЖ	20	5,1	$0,9 \pm 0,16$		
Хронический простатит	22	5,7	$1,3 \pm 0,13$		
ДГПЖ + ПИННС	50	6,8	$1,3 \pm 0,09$		
ДГПЖ + ПИНВС	32	11,8	$1,8 \pm 0,15$	$p > 0,05^*$	$p > 0,05^*$
Локализованный РПЖ	80	9,8	$1,8 \pm 0,14$		
Местнораспространенный РПЖ	21	12,0	$2,7 \pm 0,53$		
КРРПЖ	51	192,9	$3,4 \pm 0,42$		
Общее число пациентов	304				

*достоверность различий по U критерию Вилкоксона-Манна-Уитни

Полученные статистические результаты требуют дальнейшего уточнения, так как в их основе лежит предположение о нормальном распределении данных. В связи с этим, при помощи тестов, основанных на характеристиках распределения, была проведена проверка гипотезы о нормальном распределении анализируемых показателей (НН). Использовали критерии асимметрии и эксцесса распределения. (Kotz, et al., 2006). Нулевая гипотеза с уровнем значимости в 5% была отвергнута во всех случаях, кроме группы ДГПЖ+ПИНВС на основе критерия эксцесса. Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

- нет предпосылок принять гипотезу о нормальном распределении данных;
- для подтверждения преимущественно монотонного роста средних значений исследуемого маркера желательны привлечение непараметрических статистических процедур, не опирающихся на предположение о том, что данные имеют нормальное распределение.

С целью выявления статистической связи параметров возраста, ПСА, ХгА сыворотки крови при всех исследуемых заболеваниях ПЖ, а также показателя Глисона при РПЖ, был проведен визуальный анализ соответствующих регрессионных зависимостей. Для формального обоснования наличия взаимосвязей использовался непараметрический критерий значимости, основанный на статистике Спирмена.

Для удобства обработки данных и отображения графических результатов мы шифровали имеющиеся группы пациентов в виде целых цифровых переменных от 0 до 7, где 0 – контрольная группа, 1 – ДГПЖ, 2 – Хронический простатит, 3 – ДГПЖ+ПИННС, 4 – ДГПЖ+ПИНВС, 5 – ЛРПЖ, 6 – МРПЖ, 7 – КРРПЖ.

По результатам анализа не выявлено достоверной корреляции между возрастом и ХгА ($r = 0,05$) среди всех исследуемых групп. Однако отмечается стойкая корреляция ($r = 0,32$; $p < 0,001$) между ХгА и уровнем ПСА среди всех изучаемых групп пациентов. Также прослеживается некоторая зависимости между суммой баллов по шкале Глисона и ХгА ($r = 0,19$; $p < 0,05$) при ЛРПЖ, МРРПЖ и КРРПЖ. Определяя зависимость между ХгА и стадией РПЖ (ЛРПЖ, МРРПЖ, КРРПЖ), мы также выявили корреляцию ($r = 0,31$, $p < 0,005$) среди этих групп пациентов.

Обсуждение

Существует множество публикаций, посвященных изучению НЭК РПЖ, а также поиску оптимального нетканевого маркера НЭД. Во многих работах показано, что ХгА не отражал наличие РПЖ и коррелировал только с возрастом пациентов. В то же время, существует большое число исследований, которые утверждают, что ХгА коррелирует и со стадией и со степенью агрессивности РПЖ.

Нам впервые удалось получить убедительные данные средних значений уровней ХгА сыворотки крови при различных заболеваниях ПЖ и выявить достоверную связь увеличения показателей ХгА с развитием злокачественного процесса в органе. Мы показали, что достоверное увеличение среднего уровня ХгА крови происходит по мере прогрессии РПЖ: от локализованных форм – до КРРПЖ. При этом не было выявлено статистически значимых отличий показателей ХгА при ДГПЖ, ХП, ДГПЖ+ПИННС, ДГПЖ+ПИНВС и контрольной группой. В ходе статистической обработки полученных данных установлена корреляция ХгА с уровнем ПСА, суммой баллов по шкале Глисона и стадией РПЖ.

Настоящее исследование демонстрирует, что ХгА является важным маркером в диагностике РПЖ и достоверно соотносится с распространенностью опухолевого процесса. Наибольшее повышение ХгА крови наблюдали при наступлении резистентности к гормональной терапии, что, очевидно, обусловлено ростом пула НЭК в опухолевой ткани. Основываясь на данных проведенного исследования считаем оправданным определение уровня ХгА сыворотки крови на начальном этапе диагностики РПЖ.

Заключение

Таким образом, из представленного обзора становится ясно, что повышение Хромогранина А имеет высокую ценность для определения НЭД РПЖ, особенно при КРРПЖ. Также, при помощи ХгА достаточно перспективно обнаружение наиболее агрессивных форм РПЖ. Наряду с такими стандартными тестами, как уровень ПСА, сумма баллов по шкале Глисона, количество позитивных столбиков, определение НЭД опухоли может стать необходимым маркером комплексного подхода к лечению РПЖ.



Рисунок 1. Доля больных (в %) с повышенным уровнем ХгА при различных заболеваниях ПЖ

Список литературы/References:

1. Abrahamsson P. A. Neuroendocrine cells in tumour growth of the prostate//*Endocr Relat Cancer*. 1999a. Vol. 6. P. 503–519.
2. Abrahamsson P. A. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma//*Prostate*. 1999b. Vol. 39. P. 135–148.
3. Alessandro S., Vincenzo G., Maria A. G., et al. Chromogranin A and biochemical progressionfree survival in prostate adenocarcinomas submitted to radical prostatectomy//*Endocr Relat Cancer*. 2007. Sep. Vol. 14. № 3. P. 625–632.
4. Angelsen A., Syversen U., Haugen O. A., et al. Neuroendocrine differentiation in carcinomas of the prostate: do neuroendocrine serum markers reflect immunohistochemical findings?//*Prostate*. 1997. Vol. 30. № 1. P. 1–6.
5. Angelsen A., Syversen U., Stridsberg M., et al. Use of neuroendocrine serum markers in the follow-up of patients with cancer of the prostate//*Prostate*. 1997. Vol. 31. № 2. P. 110–117.
6. Appetecchia M., Mecule A., Pasimeni G., et al. Incidence of high chromogranin A serum levels in patients with non metastatic prostate adenocarcinoma//*J Exp Clin Cancer Res*. 2010. Vol. 29. P. 166.
7. Battaglia S., Casali A. M., Botticelli A. R. Age-related distribution of endocrine cells in the human prostate: a quantitative study//*Virchows Arch*. 1994. Vol. 424. № 2. P. 165–168.
8. Bocan E. V., Mederle O., Sarb S., et al. Correlation between histopathological form and the degree of neuroendocrine differentiations in prostate cancer//*Rom J Morphol Embryol*. 2011. Vol. 52. № 4. P. 1215–1218.
9. Bonkhoff H., Stein U., Remberger K. Multidirectional differentiation in the normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate: simultaneous demonstration of cell-specific epithelial markers//*Hum Pathol*. 1994 Jan. Vol. 25. № 1. P. 42–46.
10. Cabrespine A., Guy L., Gachon F., et al. Circulating chromogranin a and hormone refractory prostate cancer chemotherapy//*J Urol*. 2006. Vol. 175. № 4. P. 1347–1352.
11. Cabrespine A., Guy L., Gachon F., et al. Circulating chromogranin a and hormone refractory prostate cancer chemotherapy//*J Urol*. 2006. Vol. 175. № 4. P. 1347–1352.
12. Chuang C. K., Wu T. L., Tsao K. C. Elevated serum chromogranin A precedes prostate-specific antigen elevation and predicts failure of androgen deprivation therapy in patients with advanced prostate cancer//*J Formos Med Assoc*. 2003. Vol. 102, № 7. P. 480–485.
13. Denis L., Griffiths K., Khoury S., et al. Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)//*Paris*. 1997. P. 95–96.
14. Di Sant'Agnes P. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma//*Recent findings and new concepts*. Cancer 1995. Vol. 75. P. 1850–1959.
15. Eriksson B., Arnberg H., Oberg K., et al. Chromogranins – new sensitive markers for neuroendocrine tumors//*Acta Oncol*. 1989. Vol. 28. № 3. P. 325–329.
16. Ferrero-Pous M., Hersant A. M., Pecking A. Serum chromogranin – A in advanced prostate cancer//*BJU Int.* 2001. Vol. 88. № 7. P. 790–796.
17. Cussenot O., Villette J. M., Valeri A., et al. Plasma neuroendocrine markers in patients with benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma//*J Urol*. 1996. Vol. 155. № 4. P. 1340–1343.
18. Glinicki P., Jeske W. Chromogranin A (CgA) – the influence of various factors in vivo and in vitro, and existing disorders on it's concentration in blood//*Endokrynol. Pol*. 2010. Vol. 61. P. 384–387.
19. Hansson J., Abrahamsson P. A. Neuroendocrine pathogenesis in adenocarcinoma of the prostate//*Ann Oncol*. 2001. Vol. 12. Suppl 2. P. 145–152.
20. Ischia R., Hobisch A., Bauer R., et al. Elevated levels of serum secretoneurin in patients with therapy resistant carcinoma of prostate//*J Urol*. 2000. Vol. 163. № 4. P. 1164–1165.
21. Kadmon D., Thompson T. C., Lynch G. R., Scardino P. T. Elevated plasma chromogranin – A concentrations in prostatic carcinoma//*J Urol*. 1991. Vol. 146. № 2. P. 358–361.
22. Kotz S., Campbell B. Read, Balakrishnan N., Vidakovic B. (Eds.). Encyclopedia of statistical sciences. 16-volume set. 2nd Edition 2006. Vol. 3. P. 1630–1631.
23. Peracchi M., Conte D., Gebbia C., et al. Plasma chromogranin A in patients with sporadic gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors or multiple endocrine neoplasia type 1//*Eur J Endocrinol*. 2003. Vol. 148. № 1. P. 39–43.
24. Pretl K. Zur frage der endocrine menschlichen versterherdruse//*Virchows Arch*. 1944. Vol. 312. P. 392–404.
25. Quek M. L., Daneshmand S., Rodrigo S., et al. Prognostic significance of neuroendocrine expression in lymph node-positive prostate cancer//*Urology*. 2006. Vol. 67. № 6. P. 1247–1252.
26. Sciarra A., Innocenzi M., Ravazoli M., et al. Role of neuroendocrine cells in prostate cancer progression//*Urologia*. 2011. Vol. 78. № 2. P. 126–131.
27. Sciarra A., Voria G., Monti S., et al. Clinical understaging in patients with prostate adenocarcinoma submitted to radical prostatectomy: predictive value of serum Chromogranin A//*Prostate*. 2004. Vol. 58. № 4. P. 421–428.
28. Hirano D., Minei S., Sugimoto S., et al. Implications of circulating chromogranin A in prostate cancer. Hirano D., Minei S., Scand J Urol Nephrol. 2007. Vol. 41. № 4. P. 297–301.
29. Tarjan M. Prognostic significance of focal neuroendocrine differentiation in prostate cancer: Cases with autopsy-verified cause of death//*Indian J Urol*. 2010. Vol. 26. № 1. P. 41–45.
30. Wu J. T., Astill M. E., Liu G. H., Stephenson R. A. Serum chromogranin A: early detection of hormonal resistance in prostate cancer patients//*J Clin Lab Anal*. 1998. Vol. 12. № 1. P. 20–25.

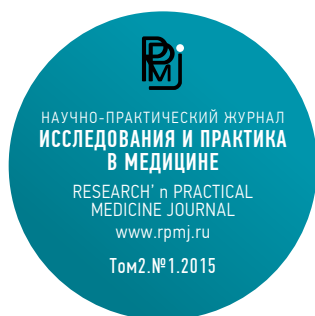
Информация об авторах:

1. Сивков Андрей Владимирович – к.м.н., первый заместитель директора по науке НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Кешишев Николай Георгиевич – к.м.н. заведующий инновационным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
3. Ефремов Геннадий Дмитриевич – к.м.н., заведующий патоморфологической лабораторией НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
4. Ковченко Григорий Александрович – м.н.с. инновационного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
5. Трудов Алексей Александрович – м.н.с. инновационного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
6. Никонова Лариса Марбековна – заведующая лабораторией

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
 7. Ромих Филипп Дубровкович – лаборант инновационного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Information about co-authors:

1. Sivkov A. V. – Ph.D., Deputy Director for Science N. Lopatkin SRIUIR
2. Keshishev N. G. – Ph.D. Head of the division for innovative N. Lopatkin SRIUIR
3. Efremov G. D. – Ph.D., head of the Laboratory of Pathology N. Lopatkin SRIUIR
4. Kovchenko G. A. – Junior Researcher innovation Division N. Lopatkin SRIUIR
5. Trudov A. A. – Junior Researcher innovation Division N. Lopatkin SRIUIR
6. Nikonova L. M. – Head of the Laboratory N. Lopatkin SRIUIR
7. Romikh F. D. – Laboratory of Innovation N. Lopatkin SRIUIR



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА
В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH in PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL
www.rpmj.ru

Том 2. № 1. 2015

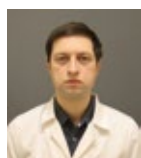
Ключевые слова:

фаллопротезирование,
перипротезная инфекция,
тигекцилин.

Keywords:

falloprosthetics,
periprosthetic infection,
tigecyclin

DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-1-61-64



Для корреспонденции:

Яровой Сергей Константинович –
д.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ урологии
и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина
– филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России,
врач-клинический фармаколог городской
клинической больницы №57 Департамента
здравоохранения города Москвы.
Адрес: 105425, Москва, 3-я Парковая, д.51
E-mail: yarovoy.sk@yandex.ru
Статья поступила 11.02.2015,
принята к печати 05.03.2015

For correspondence:

Yarovoy Sergey Konstantinovich,
MD, leading researcher of N. Lopatkin SRIUIR,
clinical pharmacologist in SCH №57
Department of health of Moscow
Address: 51-4, 3-ya Parkovaya,
Moscow, Russian Federation, 105425
Tel: +7(903) 225-99-22
E-mail: yarovoy.sk@yandex.ru

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ КАВЕРНИТА НА ФОНЕ ФАЛЛОПРОТЕЗИРОВАНИЯ

Яровой С.К.^{1,2}, Хромов Р.А.²

¹ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава
России (Москва, Российская Федерация), 105425, Российская Федерация, г. Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 4.
² ГКБ №57 Департамента здравоохранения г. Москвы, 105077, Российская Федерация, Москва, 11-я Парковая, д.32

Резюме:

В статье представлено описание клинического случая успешного консервативного лечения острой перипротезной инфекции при фаллопротезировании. В условиях неэффективности гликопептидов и карбапенемов воспалительный процесс был купирован с помощью нового антибактериального средства «Тигекцилин», относящегося к классу глицилциклинов, структурно сходному с тетрациклинами.

Статья дополнена кратким анализом современных данных по антибиотикорезистентности наиболее вероятных возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений после фаллопротезирования. Рассмотрена возможность применения тигекцилина в урологической практике.

SUCCESSFUL TREATMENT OF CAVERNITIS ASSOCIATED WITH FALLOT PROSTHESIS

Yarovoy S.K.^{1,2}, Khromov R.A.²

¹ N. Lopatkin SRIUIR (Moscow, Russian Federation), 51-4, 3-ya Parkovaya, Moscow, Russian Federation, 105425

² SCH №57 Department of health of Moscow 32, 11-ya Parkovaya, Moscow, Russian Federation, 105077

Summary

The article presents a clinical case of successful conservative treatment of acute prosthesis infection described in falloprosthetics a. In terms of the ineffectiveness of glycopeptides and carbapenems inflammatory process was docked with the help of new antibacterial agents «Tigecyclin» belonging to the class of glycylicyclines, structurally similar to tetracycline.

The article is supplemented with a short analysis of the current data on antimicrobial resistance the most likely causative agents of infectious-inflammatory complications after Falloprosthesis. The possibility of applying tigecycline in urological practice is observed.

Эректильная дисфункция, определяющаяся, как неспособность мужчины достичь и/или поддерживать эрекцию, достаточную для введения полового члена во влагалище и совершения удовлетворительного полового акта, встречается среди мужчин всех возрастных групп в разных странах мира с частотой от 5 до 80%, составляя в среднем 33% (Живов и др., 2007).

Одно из ведущих мест среди методов лечения органической эректильной дисфункции, рефрактерной к консервативной терапии, занимает имплантация протезов полового члена или фаллопротезирование. Несмотря на особое внимание, уделяемое технике имплантации, асептике и проведению системной антибактериальной профилактики, перипротезная инфекция остается одной из наиболее серьезных проблем фаллопротезирования. Частота развития этого осложнения после первой имплантации варьирует от 1 до 6%, в то время как в более сложных случаях или при повторной имплантации вероятность развития перипротезной инфекции несколько выше – до 10% (Щеплев, 1996).

Перипротезная инфекция, как правило, не несет прямую угрозу для жизни, однако она может сопровождаться выраженной интоксикацией и си-

стемной воспалительной реакцией. При неадекватном лечении воспалительный процесс может привести к тотальному рубцеванию и некрозу кавернозных тел, что резко затрудняет реабилитацию больного.

В подавляющем большинстве случаев возбудителями перипротезной инфекции являются грамположительные кокки, в первую очередь *S. epidermidis*, встречающийся с частотой около 55%. Другие виды *Staphylococcus* встречаются реже, суммарно составляя еще примерно 15% случаев. На долю грамотрицательных палочек, которые характерны для инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевого тракта, приходится всего 10% случаев перипротезной инфекции (Carson, 1999).

Инфицирование фаллопротеза и окружающих его тканей происходит во время операции. Ключевым фактором патогенеза перипротезной инфекции является образование микробной биопленки на поверхности протеза, которая предохраняет бактериальную микрофлору от воздействия антибактериальных средств.

В настоящее время классическим подходом к лечению перипротезной инфекции является полное удаление инфицированного фаллопротеза и всех инородных тел из раны, промывание ее растворами антибиотиков и антисептиков. При необходимости назначается системная антибактериальная терапия. Последующая реимплантация чаще отсроченная – через 3–6 месяцев. Данная тактика приводит к утрате дорогостоящего протеза и негативно отражается на качестве жизни пациента, поэтому закономерны попытки консервативного лечения этого осложнения.

Одной из особенностей изучаемой клинической ситуации является необходимость выбора антибактериального средства в эмпирическом режиме. Это связано с объективными причинами – надеяться на успех консервативной терапии можно только в стадии инфильтрации, когда отсутствует открытая рана и нет раневого отделяемого, микробиологическое исследование которого позволило бы сделать обоснованный выбор конкретного препарата. При присоединении гнойно-деструктивного процесса необходимость хирургической ревизии полового члена и удаления протеза становится очевидной, а ан-

тибактериальная терапия играет вспомогательную роль.

При решении вопроса с антибактериальной терапией необходимо учитывать два аспекта: вышеупомянутое превалирование грамположительной инфекции над грамотрицательной и практически повсеместное профилактическое применение гликопептидов (ванкомицина) при протезировании полового члена. Отсюда следует, что возбудителем перипротезной инфекции могут быть ванкомицинрезистентные штаммы *Staphylococcus spp* (VRSA, VRSE), реже энтерококка (VRE) или характерные для урологических стационаров госпитальные грамотрицательные микроорганизмы (*P. aeruginosa* и др.), имеющие природную устойчивость к гликопептидам. До последнего времени ванкомицинрезистентные грамположительные кокки в урологических стационарах практически не встречались, поэтому при неэффективности ванкомицина препаратами выбора были карбапенемы (имипенем/цитастатин, меропенем).

В последнее время в связи с прогрессирующим ростом антибиотикорезистентности всех возбудителей неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний в урологических стационарах стали отмечаться эпизоды клинической неэффективности гликопептидов и единичные случаи выявления ванкомицинрезистентных кокков.

Появление ванкомицинрезистентных штаммов *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.* (VRSA и VRE соответственно) стимулировало разработку новых антибактериальных средств. Среди новых предложений следует отметить линезолид и тигециклин. Линезолид – единственный на сегодняшний день препарат группы оксазолидинонов, активен почти исключительно в отношении грамположительных микроорганизмов, в том числе и устойчивых к гликопептидам (Яковлев, Яковлева, 2003; Страчунский и др., 2007). Этот препарат уже нашел свое место в клинической практике, например при лечении хронического остеомиелита или муковисцидоза, при которых нередко высеваются VRSA и VRSE.

Тигециклин является представителем тетрациклинового класса антибиотиков. Он обладает широким спектром активности в отношении аэробных и анаэробных



Рисунок 1. Выраженный отек полового члена, яркая гиперемия кожи - проявления острого кавернита.



Рисунок 2. Значительное уменьшение отека тканей полового члена, исчезновение гиперемии кожи (4-е сутки терапии тигециклином).

грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая штаммы, резистентные к тетрациклину. Тигециклин проявляет активность в отношении мультирезистентных микроорганизмов, таких как MRSA, VRSA, VRE, энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра, большинства видов *Acinetobacter spp.* (но не *P. aeruginosa*). Также тигециклин обладает активностью в отношении внутриклеточных микроорганизмов бактерий, что характерно для всей группы тетрациклинов (James, Curran, 2005).

Наличие у тигециклина антиграммотрицательной активности имеет принципиальное значение, так как в урологической практике именно неспособность подавлять грамотрицательные палочки является самым главным препятствием к эмпирическому применению препарата в этой области медицины.

Ниже представлено клиническое наблюдение успешного лечения перипротезной инфекции с помощью тигециклина.

Пациент Х., 45 лет поступил в Городскую клиническую больницу № 57 Департамента здравоохранения г. Москвы с диагнозом «эректильная дисфункция смешанного генеза». 6 месяцев назад выполнена радикальная простатэктомия по поводу рака простаты pT2aN0M0, после чего пациент отметил полное отсутствие эрекций. Консервативная терапия, в том числе с использованием препаратов ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа оказалась неэффективна. Уровень тестостерона 22 нмоль/л (норма 13–33 нмоль/л), что позволило исключить гипогонадизм как причину эректильной дисфункции.

Учитывая отсутствие рецидива новообразования и бесперспективность дальнейшей консервативной терапии эректильной дисфункции, пациенту было предложено протезирование полового члена.

Установлен управляемый надувной трехкомпонентный фаллопротез Alfa I (Mentor, USA) по стандартной методике. Антибактериальная профилактика: ванкомицин в дозе 1,0 г внутривенно капельно 2 раза в сутки.

На вторые сутки после операции отмечена гиперемия кожи у корня полового члена, отеке и напряжении кавернозных тел, болезненности при пальпации полового члена, субфебрильная лихорадка. При лабораторных исследованиях отмечен лейкоцитоз 15,0 тыс./мл с умеренным сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерных лейкоцитов 7%).

Данная ситуация была расценена как перипротезная инфекция.

В связи с подозрением на полирезистентную грамотрицательную флору назначен имипенем/циластатин (Тиенам) в дозе 500 мг 3 раза в сутки внутривенно. Однако данная терапия оказалась неэффективной. Отмечено усиление отека и болезненности полового члена, гиперемии кожи, эпизоды фебрильной лихорадки (рис. 1).

Лабораторные показатели подтверждали высокую активность воспалительного процесса. Отмечено увеличение лейкоцитоза до 17,0 тыс./мл с усилением сдвига лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерных лейкоцитов 11%).

Пациенту было предложено хирургическое вмешательство: оперативное удаление имплантата с ревизией

и дренированием его ложа, от чего пациент воздержался, настаивая на продолжении консервативной терапии.

Учитывая неэффективность ванкомицина и имипенема/циластатина, возбудителем данного осложнения был предположен полирезистентный штамм *Staphylococcus spp.*, например VRSA. Для подавления последнего в эмпирическом режиме был назначен тигециклин в стартовой дозировке 100 мг, далее 50 мг 2 раза в сутки внутривенно.

На фоне применения данного препарата через 2 суток отмечена положительная динамика в виде уменьшения отека кавернозных тел, гиперемии кожи полового члена, снижения выраженности лейкоцитоза до 10,0 тыс./мл (палочкоядерных лейкоцитов 7%). (Рис. 2) выполнен через 4 суток после начала терапии тигециклином.

Лечение было продолжено до 10 суток, в результате чего воспалительный процесс был полностью купирован. Протез функционирует адекватно. Никаких побочных действий при применении препарата тигециклин не отмечалось.

Полирезистентная грамположительная инфекция нехарактерна для урологической клиники (Страчунский и др., 2007; Лопаткин, 2009). Тем не менее, в ряде случаев ее приходится учитывать. Кроме вышеописанной клинической ситуации, она может быть причиной инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы на фоне иммунодефицита, в том числе и ВИЧ-инфекции, а также выступать в роли суперинфекции после массивной антибактериальной терапии препаратами, имеющими антиграммотрицательную направленность (Яровой и др., 2011).

Появление тигециклина, имеющего наряду с антиграмположительной и клинически значимую антиграммотрицательную активность, должно существенно облегчить терапию этих сложных категорий пациентов. Кроме того, тигециклин практически лишен нефротоксичности (Яровой, 2011), что является существенным преимуществом при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний любой локализации на фоне почечной недостаточности.

Список литературы:

1. Живов А.В., Плеханов А.Ю., Велиев Е.И. Современные принципы лечения протезной инфекции и их применение в имплантационной хирургии полового члена. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007. №3. С.279-283.
2. Лопаткин Н.А. Урология. Национальное руководство. Москва. ГЭОТАР-Медиа. 2009. 1021с.
3. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (Ред.) Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск. МАКМАХ. 2007. 464с.
4. Щеплев П.А. Реконструктивная и эстетическая хирургия полового члена // Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва. 1996.
5. Яковлев В.П., Яковлева С.В. (Ред.) Рациональная антимикробная фармакотерапия: Рук. для практикующих врачей М.: Литтерра, 2003. 1008 с. (Рациональная фармакотерапия : Сер. рук. для практикующих врачей ; Т. 2). ISBN 5-98216-002-4
6. Яровой С.К. Тигециклин (тигацил) – первый антибиотик группы глицилциклинов. // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. №1. С.80-82.
7. Яровой С.К., Лавринова Л.Н., Александров Н.С., Прохоров А.В. Чувствительность основных возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы к новому антибиотику тигециклину. // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. №4. С.86-89.
8. Carson CC. Complications of penile prostheses and complex implantations. In: Carson CC, Kirby RS, Goldstein I (eds). Textbook of Erectile Dysfunction. Isis Medical Media: Oxford, 1999. P.435–450.
9. James E., Curran M. Tigecycline. // Drugs. 2005; V.65. P.2623-2635.

Информация об авторах:

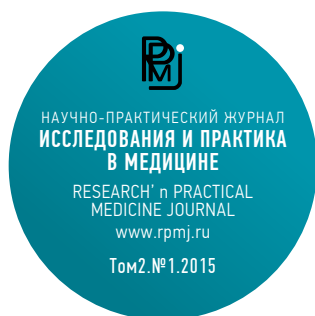
1. Яровой Сергей Константинович – д.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, врач-клинический фармаколог городской клинической больницы №57 Департамента здравоохранения города Москвы.
2. Хромов Роман Александрович – врач-уролог городской клинической больницы №57 Департамента здравоохранения города Москвы.

References: Russian.

1. Zhivov A.V., Plehanov A.Ju., Veliev E.I. Sovremennye principy lechenija proteznoj infekcii i ih primenenie v implantacionnoj hirurgii polovogo chlena. // Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2007. №3. S.279-283. Russian.
2. Lopatkin N.A. Urologija. Nacional'noe rukovodstvo. Moskva. GJeOTAR-Media. 2009. 1021s. Russian.
3. Strachunskij L.S., Belousov Ju.B., Kozlov S.N. (Red.) Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfekcionnoj himioterapii. Smolensk. MAKMAH. 2007. 464s. Russian.
4. Shheplev P.A. Rekonstruktivnaja i jesteticheskaja hirurgija polovogo chlena // Dissertacija na soiskanie uchenoj stepeni doktora medicinskih nauk. Moskva. 1996. Russian.
5. Jakovlev V.P., Jakovleva S.V. (Red.) Racional'naja antimikrobnaja farmakoterapija: Ruk. dlja praktikujushhih vrachej M.: Litterra, 2003. 1008 s. (Racional'naja farmakoterapija : Ser. ruk. dlja praktikujushhih vrachej ; T. 2). ISBN 5-98216-002-4 Russian.
6. Jarovoj S.K. Tigeciklin (tigacil) – pervyj antibiotik grupy glicilciklinov. // Jekspierimental'naja i klinicheskaja urologija. 2011. №1. S.80-82. Russian.
7. Jarovoj S.K., Lavrinova L.N., Aleksandrov N.S., Prohorov A.V. Chuvstvitel'nost' osnovnyh vzbuditelej infekcionno-vospalitel'nyh zabolevanij organov mochepolovoj sistemy k novomu antibiotiku tigeciklinu. // Jekspierimental'naja i klinicheskaja urologija. 2011. №4. S.86-89. Russian.
8. Carson CC. Complications of penile prostheses and complex implantations. In: Carson CC, Kirby RS, Goldstein I (eds). Textbook of Erectile Dysfunction. Isis Medical Media: Oxford, 1999. P.435–450.
9. James E., Curran M. Tigecycline. // Drugs. 2005; V.65. P.2623-2635.

Information about co-authors:

1. Jarovoy S. K. – MD, leading researcher of N. Lopatkin SRIUIR, clinical pharmacologist in SCH №57 Department of health of Moscow
2. Khromov R. A. – urologist of SCH №57 Department of health of Moscow



Ключевые слова:

компетенция в области судебной медицины, процессуальная роль специалиста, правовой статус судебно-медицинского эксперта

Keywords:

competence in the field of forensic medicine, procedural role of the specialist, legal status of the forensic medical expert

DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-1-65-68



Для корреспонденции:

ПЕРЕПЕЧИНА Ирина Олеговна –
д.м.н., проф. кафедры криминалистики
юридического факультета Московского
государственного университета
имени М.В. Ломоносова.
Адрес: 119991, ГСП-1, Москва,
Ленинские горы, д. 1, строение 13
E-mail: smi-100@mail.ru

For correspondence:

Perepechina Irina Olegovna –
MD, professor of the Department of criminology,
law faculty of M.V. Lomonosov
Moscow State University
Address: 1, stroenie № 13, Leninskie gory,
SSP-1, Moscow,
Russian Federation, 119991
E-mail: smi-100@mail.ru

СИСТЕМА ПОДГОТОВКИ ВРАЧЕЙ В АСПЕКТЕ ФОРМИРОВАНИЯ ИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КОМПЕТЕНЦИИ В ОБЛАСТИ СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ В УГОЛОВНОМ СУДОПРОИЗВОДСТВЕ

Панченко И.В., Перепечина И.О.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва, Российская Федерация)
119991, ГСП-1, Москва, Ленинские горы, д. 1, строение 13 (4-й учебный корпус)

Резюме:

В статье рассмотрены вопросы подготовки врачей, направленной на формирование у них компетенции в области судебной медицины, необходимой в случае выполнения ими в дальнейшем процессуальной роли специалиста в области судебной медицины или судебно-медицинского эксперта. Показаны различия в системах их подготовки, а также отличие системы подготовки судебно-медицинских экспертов от системы подготовки судебных экспертов в иных областях знаний.

SYSTEM OF EDUCATION OF DOCTORS IN TERMS OF THE FOR- MATION OF THEIR PROFESSIONAL COMPETENCE IN THE FIELD OF FORENSIC SCIENCE NECESSARY FOR REACHING OBJECTIVES IN CRIMINAL PROCEEDINGS

Panchenko I.V., Perepechina I.O.

M.V. Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russian Federation)
1, stroenie № 13, Leninskie gory, SSP-1, Moscow, Russian Federation, 119991

Summary

The article deals with the problem of education of doctors in order to form their competence in the field of forensic medicine, necessary in case to carry out further the procedural role of a specialist in the field of forensic medicine or a forensic medical expert. The differences in the systems of their education, as well as distinction between the systems of training of forensic medical experts and forensic experts in other fields of knowledge are shown.

Введение

В данной статье мы обрисовали основные этапы подготовки врачей в свете потенциальной возможности привлечения последних к решению задач уголовного процесса по делам о насильственных преступлениях против жизни и здоровья человека – в качестве субъектов, обладающих специальными знаниями в области судебной медицины, а также показать принципиальные отличия в глубине данных знаний у врачей-судебно-медицинских экспертов, в сравнении с врачами общей практики, – несмотря на одинаковую базовую подготовку, предусмотренную едиными Государственными образовательными стандартами, в стенах медицинских вузов. Не могли мы обойти вниманием и относительно недавно разрешившийся вопрос о врачах и «не-врачах»-экспертах, занимающих должности в государственных судебно-медицинских экспертных учреждениях Российской Федерации.

Основной материал

На сегодняшний день в Российской Федерации, в соответствии с Федеральными Государственными образовательными стандартами высшего про-

фессионального образования, изучение дисциплины «14.00.24 Судебная медицина» является обязательным для студентов, обучающихся в медицинских вузах по специальностям «060101 Лечебное дело», «060103 Педиатрия», «060105 Стоматология», «040300 Медико-профилактическое дело»¹.

Будущим врачам 4–6-го курсов на кафедрах судебной медицины преподаются основы дисциплины в среднем объеме от 52 до 126 часов, с последующей итоговой аттестацией в форме экзамена или зачета. Значение судебной медицины для врачей определяется законодательно закрепленным положением о том, что врач, в соответствии со ст. 178 Уголовно-процессуального кодекса Российской Федерации, может быть привлечен в качестве специалиста к осмотру трупа на месте его обнаружения и к эксгумации, а в соответствии с ч. 3,4 ст. 179 – к освидетельствованию в оговоренных законом случаях. Основаниями к привлечению врача, не являющегося судебно-медицинским экспертом, могут послужить отсутствие последнего, а также наличие процессуальных оснований для отвода, предусмотренных ст.ст. 62,70,71 УПК РФ. Таким образом, выполнение обязанностей специалиста в области судебной медицины является государственным долгом врача, что и должно определять глубокое сознание ответственности при изучении теории и практики судебной медицины.

Приказами Министерства здравоохранения и социального развития от 10.08.2010 № 346 н, от 23.07.2010 № 541 н² закреплены новые квалификационные требования к лицам, замещающим должности врачей-судебно-медицинских экспертов: «Требования к квалификации. Высшее профессиональное образование по специальности «Лечебное дело», «Педиатрия», «Медицинская биохимия», послевузовское и (или) дополнительное профессиональное образование и сертификат специалиста по специальности «Судебно-медицинская экспертиза» без предъявления требований к стажу работы». Положение, касающееся специальности «Медицинская биохимия», выглядит несколько странным на фоне того, что в «Структуре обязательной образовательной программы подготовки специалиста» по данной специальности² такой предмет как «Судебная медицина» отсутствует... Все иные специалисты с высшим профессиональным образованием, замещающие должности экспертов в бюро судебно-медицинской экспертизы, именуются теперь не «врачами-судебно-медицинскими экспертами», а «су-

дебными экспертами». К таким лицам, в частности, относятся: эксперты-биохимики, эксперты-генетики, эксперты-химики. Требования к их квалификации: высшее профессиональное (биологическое, химическое, биохимическое, молекулярно-генетическое) образование и дополнительная подготовка по специальности «Судебно-медицинская экспертиза» без предъявления требований к стажу работы. Для судебных экспертов уже не обязателен сертификат специалиста по специальности «Судебно-медицинская экспертиза».

С тем, чтобы выпускник медицинского вуза имел затем право работать врачом-судебно-медицинским экспертом, ему, как и врачам других специальностей, требуется постдипломная подготовка – он должен пройти интернатуру или ординатуру по судебной медицине и получить сертификат специалиста. Это реализуется в рамках дополнительного профессионального образования врачей. Такой подход к получению специальных судебно-медицинских знаний экспертного уровня кардинально отличает их от иных специальных экспертных знаний. Например, право на производство криминалистических экспертиз выпускник экспертного факультета (специальность «030502 (350600) Судебная экспертиза») получает еще в вузе вместе с присвоением квалификации «судебный эксперт».

Послевузовская профессиональная подготовка в интернатуре или (и) клинической ординатуре по специальности «Судебно-медицинская экспертиза», продолжительностью соответственно 1 год и 2 года, осуществляется с отрывом от основного места работы. Выпускники, успешно прошедшие обязательную государственную итоговую аттестацию в форме экзамена, получают удостоверение установленного образца об окончании интернатуры (клинической ординатуры) по специальности «Судебно-медицинская экспертиза» и присвоении квалификации врача судебно-медицинского эксперта, а также сертификат специалиста по специальности «Судебно-медицинская экспертиза». Кроме того, послевузовское профессиональное образование, по окончании ординатуры, может быть получено в аспирантуре, а затем в докторантуре.

Получение квалификации врача – судебно-медицинского эксперта осуществимо также в рамках профессиональной переподготовки, которая является разновидностью дополнительного профессионального образования и предназначена для последующего выполнения нового вида профессиональной деятельности. Возможность профессиональной переподготовки по специальности «Судебно-медицинская экспертиза» предоставлена врачам таких специальностей как: «Детская онкология», «Детская урология-андрология», «Детская хирургия», «Колопроктология», «Нейрохирургия», «Онкология», «Пластическая хирургия», «Сердечно-сосудистая хирургия», «Торакальная хирургия», «Урология», «Хирургия», «Челюстно-лицевая хирургия»³. Профессиональная

1 См., напр.: Об утверждении и введении в действие Федерального Государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по направлению подготовки (специальности) 060105 Медико-профилактическое дело (квалификация (степень) «специалист»): Приказ Мин. обр. и науки РФ от 12 августа 2010 г. № 847 (зарегистрировано в Минюсте РФ 30 августа 2010 г. № 18277); Об утверждении и введении в действие Федерального Государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по направлению подготовки (специальности) 060201 Стоматология (квалификация (степень) «специалист»): Приказ Мин. обр. и науки РФ от 14 января 2011 г. № 16 и др.

2 Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях РФ: Приказ Минздравсоцразвития РФ от 10.08.2010 № 346 н; Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения»: Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23.07.2010 № 541 н.

3 Об утверждении и введении в действие Федерального Государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по направлению подготовки (специальности) 060601 Медицинская биохимия (квалификация (степень) «специалист»): Приказ Мин. обр. и науки РФ от 8 ноября 2010 г. № 1120 (зарегистрировано в Минюсте РФ 20 декабря 2010 г. № 19246).

переподготовка проводится как с отрывом, так и без отрыва от работы и завершается обязательной государственной итоговой аттестацией с выдачей диплома о профессиональной переподготовке по специальности «Судебно-медицинская экспертиза».

В целях получения дополнительных знаний, умений и практических навыков предусмотрено повышение квалификации специалистов, которое проводится не реже одного раза в 5 лет в течение всей трудовой деятельности и осуществляется в рамках общего или тематического усовершенствования. Целью общего усовершенствования, продолжительность которого составляет от 100 до 500 часов, является повышение квалификации по всем разделам специальности⁴. Тематическое усовершенствование предназначено для повышения квалификации в относительно узкой области профессиональной деятельности (по конкретной теме). Освоение программ повышения квалификации завершается обязательной государственной итоговой аттестацией, по результатам которой выдается удостоверение о повышении квалификации (при продолжительности цикла от 72 до 100 часов) либо свидетельство о повышении квалификации (при продолжительности цикла более 100 часов) государственного образца⁵.

На сегодняшний день разнообразные виды судебно-медицинской экспертной деятельности обеспечиваются лицами, имеющими одну общую специальность – «Судебно-медицинская экспертиза». В соответствии с официальными требованиями, каждый судебно-медицинский эксперт, получивший сертификат специалиста, формально, имеет «и право, и обязанность выполнять все виды экспертных судебно-медицинских исследований» (Ардашкин, 2004), предусмотренных специальностью. Однако врач, претендующий на право занятия должности эксперта в одном из специализированных структурных подразделений территориального бюро судебно-медицинской экспертизы и имеющий сертификат специалиста по основной специальности «Судебно-ме-

дицинская экспертиза», обязан также пройти обучение на соответствующем цикле дополнительного профессионального образования по одной из специальностей, требующих углубленной подготовки: судебно-медицинская экспертиза трупа, судебно-медицинская экспертиза потерпевших, обвиняемых и других лиц, судебно-биологическая экспертиза, судебно-цитологическая экспертиза, генетическая экспертиза, медико-криминалистическая экспертиза, спектрографическая экспертиза, судебно-химическая экспертиза, биохимическая экспертиза, судебно-гистологическая экспертиза. Лица, окончившие циклы специализации и усовершенствования, получают удостоверение установленного образца и имеют право на работу по своей специальности.

Заключение

Подводя итог вышесказанному, подчеркнем основные ключевые позиции, определяющие профессиональную компетенцию в области судебной медицины:

- Различие целей и задач, стоящих перед врачом, функции которого не выходят за рамки, установленные процессуальным статусом специалиста в области судебной медицины, и перед врачом – судебно-медицинским экспертом, обуславливает различные требования к уровню овладения судебно-медицинскими знаниями указанными субъектами, а соответственно, и разную систему их подготовки.
- Наделение врача правовым статусом судебно-медицинского эксперта реализуется посредством дополнительного профессионального образования в форме постдипломной подготовки (годовой интернатуры либо двухгодичной ординатуры) или профессиональной переподготовки по специальности «Судебно-медицинская экспертиза».
- Совокупность профессиональных знаний, умений, навыков, способностей, опыта, в единстве с теоретической и практической готовностью к осуществлению данного вида профессиональной деятельности обуславливает то, что именно судебно-медицинский эксперт обладает исключительной компетенцией в области судебной медицины.
- Механизм приобретения специальных судебно-медицинских знаний экспертного уровня кардинально отличается от системы овладения специальными знаниями указанного уровня в иных областях судебной экспертизы.

4 Об образовании в Российской Федерации: Федер. закон от 29 декабря 2012 г. № 273-ФЗ. Собрание законодательства РФ. 31.12.2012. № 53 (ч. 1). Ст. 7598.

5 Об утверждении Порядка и сроков совершенствования медицинскими работниками и фармацевтическими работниками профессиональных знаний и навыков путем обучения по дополнительным профессиональным образовательным программам в образовательных и научных организациях: Приказ Минздрава России от 03.08.2012 № 66 н (Зарегистрировано в Минюсте России 04.09.2012 № 25359). Российская газета. 19.09.2012. № 215.

Список литературы:

1. Уголовно-процессуальный кодекс РФ от 18 декабря 2001 г. № 174-ФЗ (принят Гос. Думой 22.11.2001, одобрен Советом Федерации 05.12.2001). Собрание законодательства РФ. 24.12.2001. № 52 (ч. 1). Ст. 4921.
2. Об образовании в Российской Федерации: Федер. закон от 29 декабря 2012 г. № 273-ФЗ. Собрание законодательства РФ. 31.12.2012. № 53 (ч. 1). Ст. 7598.
3. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федер. закон от 1 ноября 2011 г. № 323-ФЗ. Парламентская газета. 24.11–01.12.2011. № 50.
4. О лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра «Сколково»): Пост. Правительства

РФ от 16 апреля 2012 г. № 291. Собрание законодательства РФ. 23.04.2012. № 17. Ст. 1965.

5. Решение Верховного Суда Российской Федерации от 11 августа 2011 г. № ГКПИ11–913.
6. Об утверждении единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения»: Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23 июля 2010 г. № 541 н (зарегистрировано в Минюсте РФ 25.08.2010 № 18247). Российская газета. 27.09.2010. № 217.
7. Об утверждении и введении в действие Федерального Государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по направлению подготовки (специальности) 060105 Медико-профилактическое дело (квалификация (степень) «специалист»): Приказ Мин. обр.

- и науки РФ от 12 августа 2010 г. № 847 (зарегистрировано в Минюсте РФ 30 августа 2010 г. № 18277).
8. Об утверждении и введении в действие Федерального Государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по направлению подготовки (специальности) 060201 Стоматология (квалификация (степень) «специалист»): Приказ Мин. обр. и науки РФ от 14 января 2011 г. № 16.
 9. Об утверждении и введении в действие Федерального Государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по направлению подготовки (специальности) 060601 Медицинская биохимия (квалификация (степень) «специалист»): Приказ Мин. обр. и науки РФ от 8 ноября 2010 г. № 1120 (зарегистрировано в Минюсте РФ 20 декабря 2010 г. № 19246).
 10. Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения»: Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23.07.2010 № 541 н.
 11. Об утверждении квалификационных требований к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фар-

мацевтическим образованием в сфере здравоохранения: Приказ Минздравсоцразвития от 7 июля 2009 г. № 415 н (зарегистрировано в Минюсте РФ 09.07.2009 № 14292). Российская газета. 26.08.2009. № 158.

12. Об утверждении Порядка и сроков совершенствования медицинскими работниками и фармацевтическими работниками профессиональных знаний и навыков путем обучения по дополнительным профессиональным образовательным программам в образовательных и научных организациях: Приказ Минздрава России от 03.08.2012 № 66 н (Зарегистрировано в Минюсте России 04.09.2012 № 25359). Российская газета. 19.09.2012. № 215.
13. Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации: Приказ Минздравсоцразвития РФ от 12 мая 2010 г. № 346 н. Российская газета. 20.08.2010. № 186.
14. Ардашкин А. П. Методологические основы судебно-медицинской экспертизы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва. 2004. 39 с.

References:

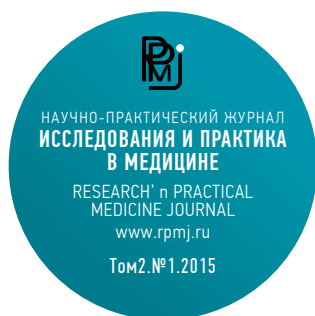
1. Ugolovno-processual'nyj kodeks RF ot 18 dekabrya 2001 g. № 174-FZ (prinjat Gos. Dumoj 22.11.2001, odobr. Sovetom Federacii 05.12.2001). Sobranie zakonodatel'stva RF. 24.12.2001. № 52 (ch. I). St. 4921. Russian.
2. Ob obrazovanii v Rossijskoj Federacii: Feder. zakon ot 29 dekabrya 2012 g. № 273-FZ. Sobranie zakonodatel'stva RF. 31.12.2012. № 53 (ch. 1). St. 7598. Russian.
3. Ob osnovah ohrany zdorov'ja grazhdan v Rossijskoj Federacii: Feder. zakon ot 1 nojabrya 2011 g. № 323-FZ. Parlament'skaja gazeta. 24.11-01.12.2011. № 50. Russian.
4. O licenzirovanii medicinskoj dejatel'nosti (za isključeniem ukazannoj dejatel'nosti, osushhestvlyajemoj medicinskimi organizacijami i drugimi organizacijami, vhodjashimi v chastnuju sistemu zdavoohranenija, na territorii innovacionnogo centra «Skolkovo»): Post. Pravitel'stva RF ot 16 aprelya 2012 g. № 291. Sobranie zakonodatel'stva RF. 23.04.2012. № 17. St. 1965. Russian.
5. Reshenie Verhovnogo Suda Rossijskoj Federacii ot 11 avgusta 2011 g. № GKPI11-913. Russian.
6. Ob utverzhenii edinogo kvalifikacionnogo spravocnika dolzhnostej rukovoditelej, specialistov i sluzhashhih, razdel «Kvalifikacionnye harakteristiki dolzhnostej rabotnikov v sfere zdavoohranenija»: Prikaz Minzdravsocrazvitija RF ot 23 ijulya 2010 g. № 541n (zaregistrovano v Minjuste RF 25.08.2010 № 18247). Rossijskaja gazeta. 27.09.2010. № 217. Russian.
7. Ob utverzhenii i vvedenii v dejstvie Federal'nogo Gosudarstvennogo obrazovatel'nogo standarta vysshego professional'nogo obrazovanija po napravleniju podgotovki (special'nosti) 060105 Mediko-profilaktičeskoe delo (kvalifikacija (stepen') «specialist»): Prikaz Min. obr. i nauki RF ot 12 avgusta 2010 g. № 847 (zaregistrovano v Minjuste RF 30 avgusta 2010 g. № 18277). Russian.
8. Ob utverzhenii i vvedenii v dejstvie Federal'nogo Gosudarstvennogo obrazovatel'nogo standarta vysshego professional'nogo obrazovanija po napravleniju podgotovki (special'nosti) 060201 Stomatologija (kvalifikacija (stepen') «specialist»): Prikaz Min. obr. i nauki RF ot 14 janvarja 2011 g. № 16. Russian.

Информация об авторах:

1. Панченко Инесса Владимировна – аспирант кафедры криминалистики юридического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, государственный врач судебно-медицинский эксперт организационно-методического отдела Красноярского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы».
2. Перепечина Ирина Олеговна – д.м.н., проф. кафедры криминалистики юридического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. Адрес: 119991, ГСП-1, Москва, Ленинские горы, д.1, строение 13 E-mail: smi-100@mail.ru

Information about co-authors:

1. Panchenko I.V. – post graduate, Department of criminology, law faculty of M.V. Lomonosov Moscow State University, state forensic medical expert, organizational-methodical Department of the Krasnoyarsk state budget health "Krasnoyarsk regional Bureau of forensic medical examination".



Ключевые слова:

работа,
затрата времени,
эффективность,
оптимизация,
нормативы

Keywords:

work, expenditure of time,
efficiency,
optimization,
standards

DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-1-69-71



Для корреспонденции:

Для корреспонденции:
Катасонов Сергей Васильевич –
к.э.н., доцент кафедры управления персоналом
Института экономики и управления ГОУ ВПО СурГУ
Адрес: 628412, Российская Федерация,
Ханты-Мансийский автономный округ –
Югра (Тюменская область), г. Сургут,
проспект Ленина, 1.
E-mail: ksv3101@front.ru
Статья поступила 03.02.2015,
принята к печати 05.03.2015

For correspondence:

Katasonov Sergey Vasilyevich –
PhD, associate professor of department
of staff management of the Institute of Economics
and Management SEI HPE SurSU.
Address: 1, Lenina, Khanty-Mansiyskiy
Autonomical District – Yugra
(Tyumenskaya region), Surgut,
Russian Federation, 628412
E-mail: ksv3101@front.ru

МЕТОДОЛОГИЯ РАСЧЕТА ТРУДОЗАТРАТ МЕДПЕРСОНАЛА В УСЛОВИЯХ РЫНОЧНЫХ ОТНОШЕНИЙ

Катасонов С.В.¹, Кызласов П.С.²

¹ ГБОУ ВПО «СурГУ ХМАО – Югры» (Югра, Российская Федерация), 628412, Сургут, проспект Ленина, 1

² ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (Москва, Российская Федерация), 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, 23.

Резюме:

В статье представлены приблизительные расчеты затрат рабочего времени врача на работу с пациентом и оформление документации. На основании этих расчетов намечены возможные пути оптимизации работы медицинского персонала.

THE METHODOLOGY FOR CALCULATING OF LABOR COSTS OF MEDICAL PERSONNEL IN MARKET CONDITIONS

Katasonov S.V.¹, Kyzlasov P.S.²

¹ SEI HPE «Surgut State University, Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra» (Yugra, Russian Federation)

1, Lenina, Khanty-Mansiyskiy Autonomical District – Yugra (Tyumenskaya region), Surgut, Russian Federation, 628412

² A.I. Burnazyan FSBO SRC FMBC (Moscow, Russian Federation)

23, Marchalla Novikova, Moscow, Russian Federation, 123098

Summary

The article presents the approximate calculations of working time of physician to work with the patient and documentation. On the base of these calculations they outline the possible ways to optimize the work of the medical staff.

В настоящее время при внедрении инноваций в системе здравоохранения выявляется ряд системных противоречий, ведущих к негативным последствиям (Андреева, Турицын, 2004; Гриненко, Гришин, 2003; Иванова, 2007; Никифоров, 2008; Павлов, 2011; Серегина, 2009). Рассмотрим некоторые из них и попытаемся разработать методологию оценки и пути (сценарии) разрешения выявленных противоречий.

Применение новых технологий в здравоохранении должно вызывать рост объемов и качества услуг, однако методология системы нормирования и учета трудозатрат остается практически без изменений. Очевидно, что отсутствие нормирования интеллектуальной (творческой) составляющей труда врачебного персонала, игнорирование трудозатрат на формирование отчетности приводит к необоснованным требованиям со стороны администрации по интенсификации труда (Бреусов, 2002; Куценко и др, 2003; Тихомиров, 2008).

Нами разработана методика, которая позволяет рассчитать трудовые затраты с учетом интеллектуально-творческой составляющей труда врачей. Естественно, точность данных расчетов обуславливается статистикой замера затрат и объемов времени.

При учете рабочего времени врачебного персонала (Твп) выделим три составляющие:

1. Трп – Работа с пациентом (опрос, обследование и т. п.).
2. Трд – Работа с документацией (анализы, история болезни, выписки на направления, отчеты и т. д.).
3. Тпк – Самообразование, повышение квалификации.

$$Твп = Трп + Тпк + Трд$$

Объемы этой нагрузки устанавливаются нормативно-правовыми актами, разработанными специалистами вышестоящих инстанций, не имеющими про-

фессиональных навыков нормирования труда и не знающими специфики трудовой деятельности врача (Баранов, 2009; Денисов, Чесалин, 2006, Сибурин, 2011). Как следствие, эти нормативы вступают в противоречия с законодательством о труде и иными нормативными документами, регламентирующими трудовую деятельность.

Используя усредненные данные замеров трудозатрат (фотография рабочего дня) в комплексе с арифметическими методами, на примере ставки врача можно рассчитать приблизительные затраты (Андреева, Турицын, 2004). В случае выявления в расчетах некоторых отклонений, они могут быть скорректированы, при этом порядок цифр останется практически таким же, в рамках приемлемого разброса. Рассмотрим приблизительные затраты по составляющим труда.

1. Трп – Работа с пациентом (опрос, обследование и т.п.) – в этой части существует множество регламентов, стандартов, связанных с профессиональной деятельностью по категориям и направлениям. Их мы рассматриваем как неотъемлемую составляющую деятельности, выработанную практикой и в данной работе примем эти показатели за некую константу. Например, затраты времени на осмотр пациента и собеседование с ним в среднем составляют 10 минут. При этом возможно существенное увеличение этого времени в зависимости от специфики заболевания и состояния пациента.
2. Тпк – Самообразование, повышение квалификации, внесено в смету расходов организации и в данном случае пока не рассматривается в общем контексте. Но учет времени обязателен по закону (1 раз в 5 лет) (Бреусов, 2002). В среднем повышение квалификации 115 час/год (свидетельство о повышении квалификации) или 115 час: 12 мес = 9,6 час/мес.; 9,6 час/мес.: 22 раб дня = 0,44 час/день
3. Трд – Работа с документацией (анализы, история болезни, выписки направления, отчеты и т.д.) – в современных регламентирующих документах практически отсутствуют нормативы затрат времени на обработку, подготовку (заполнение) врачом рекомендуемого пакета документов. Врач получает и выдает информацию на бумажном носителе, и, иногда, в электронном виде в соответствии с требованиями администрации. Таким образом, общие затраты времени на работу с документацией (Трд):

$$T_{рд} = t_{ид} + t_{ит} + t_{от},$$

где:

- $t_{ид}$ = затраты на изучение документации по пациенту;
- $t_{ит}$ = затраты времени на интеллектуально-творческую работу;
- $t_{от}$ = затраты на подготовку отчетных документов (заполнение, написание, набивание и печатание материалов на компьютере и т.п.).

Рассмотри более подробно:

$t_{ид}$ = **затраты на изучение документации по пациенту** включают в себя ознакомление с результатами анализа, историей болезни (медицинской карточкой). В среднем

0,5–1 минута на бланк, 2,5–3 минуты лист форматом А4 стандартного шрифта (при ином формате/шрифте легко произвести перерасчет, вводя коэффициент формат/шрифтов). Для обеспечения уровня качества восприятия информации можно произвести дополнительные замеры непосредственно на рабочем месте.

В среднем $t_{ид} = 3–5$ мин., на одного пациента

При снижении $t_{ид}$ качество восприятия резко падает, что снижает эффективность принятия решений и требует дополнительных затрат, обеспечивающих защиту от ошибок (затраты на снижение неопределённости, рисков).

$t_{ит}$ = **затраты времени на интеллектуально-творческую работу** включает в себя работу со справочниками, архивом, консультации. Цель работы – формулирование диагноза с использованием научного подхода. Включает в себя следующие этапы:

1. Обработка и сравнительный анализ информации, при необходимости сбор дополнительной информации.
2. Формулирование диагноза в виде гипотезы.
3. Проверка (верификация) диагноза различными методами (исключения, моделирования, сравнения). В случае отрицательного результата цикл повторяется. В среднем $t_{ид} = 3–5$ мин., на одного пациента

$t_{от}$ = затраты на подготовку отчетных документов (заполнение, написание, набивание и печатание материалов на компьютере);

$$t_{от} = t_{пр} + t_{пм}$$

где,

$t_{пр}$ = затраты времени на письменное оформление документации (подписи, справки направления), в среднем от 3 до 5 минут (согласно требованиям нормативных документов учреждения и органов управления здравоохранения);

$t_{пм}$ = затраты на печатание материалов в электронном виде.

Проведем расчет $t_{пм}$ = затраты на печатание материалов в электронном виде.

1 лист формата А4 вмещает в среднем 1800 знаков (статистика редактора Word) При этом учитывается, что врач в качестве оператора ПК может печатать в среднем 60 знаков в минуту (1 разряд оператора ЭВМ).

Тогда 1800 знаков: 60 знаков/мин = **30 мин** на один лист.

Учитывая степень навыков и уровень стандартизации бланков, время может сокращаться. Но это уже показатель уровня квалификации, что должно соответственно оплачиваться. В среднем заполняется 1 учетный лист формата А4 (с учетом всех видов отчетности (прямым, сопутствующим, косвенным) на пациента. В этом случае:

$$t_{пм} = 30 \text{ мин.}$$

Например, отчет по работе за день (количество знаков) делится на количество пациентов и рассматривается как доля учетного листа.

Суммируем затраты, выводя цифры минимум и максимум, и получаем:

$t_{от} = t_{пр} + t_{пм} = 33–35$ минут на оформление документации по пациенту.

Суммируем все затраты и выводим их соотношение.

Трд = тид + тит + тот = (3–5)мин + 10 мин + (33–35)мин = 46–50 мин на пациента.

Таким образом, соотношение прямого и отчетного функционала врача рассматривался как время работы с пациентом (производительные затраты) к затратам времени (непроизводительные) на составление отчетности, что примерно равно 1/3. Следуя законам экономики «эффективность растет за счет снижения непроизводительных затрат», рассмотрим возможные сценарии мероприятий по их снижению.

1. Снижение объемов отчетности за счет унификации с применением офисных технологий.
2. Изменение технологии фиксации, например, в зву-

ковой (аудио) форме (диктовка), и хранение на электронных носителях (фонотека). В современном законодательстве это предусмотрено (аудиозапись – является доказательством).

3. Перераспределение обязанностей – непроизводительные работы выполняются другими специалистами.

Заключение

При реализации вышеуказанных сценариев следует отметить тенденцию переопределения (перекладывания) обязанностей АУП (административно-управленческого аппарата) по формированию отчетности на плечи лиц, обеспечивающих производительные работы, что значительно снижает не только эффективность, но и качество работы организации.

Список литературы:

1. Андреева О.В., Турецын В.И. Актуальные вопросы организации контроля качества медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования: состояние, проблемы, перспективы. // Вестник обязательного медицинского страхования. 2004. № 1. С. 24–31.
2. Баранов А.А., Ильин А.Г., Конова С.Р., Антонова Е.В. Пути повышения качества и доступности медицинской помощи детям в условиях первичного звена здравоохранения. // Вопросы современной педиатрии. 2009. № 4. С. 5–9.
3. Бреусов А.В. Организационные и научно-методические основы управления лечебно-диагностическим процессом многопрофильного стационара. М. 2002. 183 с.
4. Гриненко А.Я., Гришин В.М. Использование социологических опросов населения для принятия управленческих решений в здравоохранении. // Проблемы управления здравоохранением. 2003. № 3. С. 38–40.
5. Денисов Э.И., Чесалин П.В. Доказательность в медицине труда: принципы и оценка связи нарушений здоровья с работой. // Медицина труда и пром. экология. // 2006. № 11. С. 6–14.
6. Иванова М.А. Ресурсное обеспечение и оптимизация медицинской помощи больным инфекциями, передаваемыми половым путем, в условиях модернизации здравоохранения. Автореф. дис. докт. мед. наук. М. 2007. 40 с.
7. Куценко Г.И., Царик Г.Н., Васильева Т.П. Основные направления развития охваченного здравоохранения в условиях рыночных отношений. М: Медицина. 2003. 198 с.
8. Никифоров С.А. Муниципальное здравоохранение: пути повышения ресурсного потенциала // Здравоохранение Российской Федерации. 2008. № 4. С. 19–21.
9. Павлов К.В., Степчук М.А., Пинкус Т.М. и др. Модернизация здравоохранения региона: направления, формы и методы. // Региональная экономика: теория и практика. 2011. № 30. С. 55–64.
10. Серегина И.Ф. Опыт всероссийского изучения мнения населения об организации медицинской помощи. // Здравоохранение Российской Федерации. 2009. № 6. С. 9–12.
11. Сибурин Т.А., Мишина О.С. Стратегии развития здравоохранения, реализуемые в мире. // Социальные аспекты здоровья населения. 2011. Т. 18. № 2. URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/278/30/lang_ru/ (дата обращения 21.01.2015).
12. Тихомиров А.В. Рынок в здравоохранении. // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15. № 1. С. 188–189.

Информация об авторах:

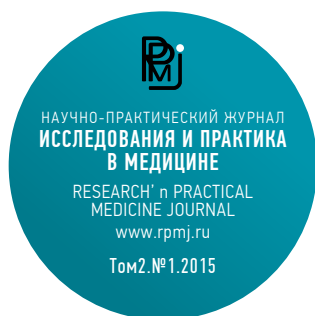
1. Катаонов Сергей Васильевич – к.э.н., доцент кафедры управления персоналом Института экономики и управления ГОУ ВПО СурГУ.
2. Кызласов Павел Сергеевич – к.м.н., зав. отд. реконструктивной урологии и андрологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

References:

1. Andreeva O.V., Turicyn V.I. Aktual'nye voprosy organizacii kontrolja kachestva medicinskoj pomoshhi v sisteme objazatel'nogo medicinskogo strahovanija: sostojanie, problemy, perspektivy. // Vestnik objazatel'nogo medicinskogo strahovanija. 2004. №1. S. 24-31. Russian.
2. Baranov A.A., Il'in A.G., Konova S.R., Antonova E.V. Puti povysheniia kachestva i dostupnosti medicinskoj pomoshhi detjam v uslovijah pervichnogo звена zdravooxraneniia. // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2009. № 4. S. 5-9. Russian.
3. Breusov A.V. Organizacionnye i nauchno-metodicheskie osnovy upravlenija lechebno-diagnosticheskim processom mnogoprofil'nogo stacionara. M. 2002. 183 s. Russian.
4. Grinenko A.Ja., Grishin V.M. Ispol'zovanie sociologicheskikh oprosov naselenija dlja prinjatija upravlencheskikh reshenij v zdravooxranenii. // Problemy upravlenija zdravooxraneniem . 2003. №3. S.38-40. Russian.
5. Denisov Je.I., Chesalin P.V. Dokazatel'nost' v medicine truda: principy i ocenka svjazj narushenij zdorov'ja s rabotoj. // Medicina truda i prom. jekologija. // 2006. №11. S.6-14. Russian.
6. Ivanova M.A. Resursnoe obespechenie i optimizacija medicinskoj pomoshhi bol'nym infekcijami, peredavaemymi polovym putem, v uslovijah modernizacii zdravooxraneniia. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. M. 2007. 40 s. Russian.
7. Kucenko G.I., Carik G.N., Vasil'eva T.P. Osnovnye napravlenija razvitija otechestvennogo zdravooxraneniia v uslovijah rynochnyh otnoshenij. M: Medicina. 2003. 198 s. Russian.
8. Nikiforov S.A. Municipal'noe zdravooxranenie: puti povysheniia resursnogo potenciala // Zdravooxranenie Rossijskoj Federacii. 2008. №4. S.19-21. Russian.
9. Pavlov K.V., Stepchuk M.A., Pinkus T.M. i dr. Modernizacija zdravooxraneniia regiona: napravlenija, formy i metody. // Regional'naja jekonomika: teorija i praktika. 2011. №30. S. 55-64. Russian.
10. Seragina I.F. Opyt vserossijskogo izuchenija mneniia naselenija ob organizacii medicinskoj pomoshhi. // Zdravooxranenie Rossijskoj Federacii. 2009. № 6. S. 9-12. Russian.
11. Siburina T.A., Mishina O.S. Strategii razvitija zdravooxraneniia, realizuemye v mire. // Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija. 2011. T.18. № 2. Russian. URL:http://vestnik.mednet.ru/content/view/278/30/lang_ru/ (data obrashhenija 21.01.2015).
12. Tihomirov A.V. Rynok v zdravooxranenii. // Vestnik novyx medicinskih tehnologij. 2008. T. 15. № 1. S.188-189. Russian.

Information about co-authors:

1. Katasonov S. V. – PhD, associate professor of department of staff management of the Institute of Economics and Management SEI HPE SurSU.
2. Kyzlasov P. S. – PhD, head of department of reconstructive urology and andrology of A.I. Burnazyan FSBO SRC FMBC, Moscow.



Ключевые слова:

сфера здравоохранения, качество медицинской помощи, досудебное разбирательство, гражданский иск, преступления медицинских работников против жизни и здоровья.

Keywords:

health care, quality of medical care, pre-trial level, civil claim, crimes of health professionals against life and health.

DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-1-72-75



Для корреспонденции:

Перепечина Ирина Олеговна – д.м.н., профессор кафедры криминалистики юридического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.
Адрес: 119991, Российская Федерация, ГСП-1, Москва, Ленинские горы, д. 1, строение 13 (4-й учебный корпус)
E-mail: smi-100@mail.ru
Статья поступила 04.02.2015, принята к печати 05.03.2015

For correspondence:

Perepechina Irina Olegovna – MD, professor of the Department of criminology, law faculty of M.V. Lomonosov Moscow State University.
Address: 1, korp 13 (4th educational building), Leninskie gory, Moscow, Russian Federation, 119991
E-mail: smi-100@mail.ru

СПОРЫ И КОНФЛИКТНЫЕ СИТУАЦИИ В СВЯЗИ С НЕНАДЛЕЖАЩИМ ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И ЮРИДИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА ИХ РАЗРЕШЕНИЯ

Перепечина И.О.¹, Перепечин Д.В.^{1,2}, Смирнова Д.В.¹

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва, Российская Федерация)

119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, строение 13

² НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Российская Федерация), 105425, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 4

Резюме:

В настоящей статье представлен анализ статистических данных по Российской Федерации, демонстрирующий, насколько часто в медицинской практике возникают споры и конфликтные ситуации в связи с ненадлежащим оказанием медицинской помощи, а также показаны способы их разрешения.

CONTROVERSY AND CONFLICTS DUE TO IMPROPER MEDICAL CARE AND LEGAL PRACTICE OF THEIR RESOLVING

Perepechina I.O.¹, Perepechin D.V.², Smirnova D.V.¹

¹ M.V. Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russian Federation)

1, korp 13, Leninskie gory, Moscow, Russian Federation, 119991

² N. Lopatkin SRIUIR (Russian Federation), 51-4, 3-ya Parkovaya, Moscow, Russian Federation, 105425

Summary

The paper presents the analysis of the statistical data on the Russian Federation, showing how often controversy and conflicts due to improper medical care occurs in medical practice, as well as what are the ways to resolve them.

Введение

Ежегодно территориальные фонды обязательного медицинского страхования (ТФОМС) проводят социологические опросы с целью получения информации об удовлетворенности граждан качеством бесплатно оказываемой им медицинской помощи. В 2013 году в таких опросах участвовало 1 768 000 человек, что составляет 1,2% населения, застрахованного по обязательному медицинскому страхованию. В среднем по Российской Федерации 59,5% респондентов положительно оценили качество медицинской помощи, 15,9% – больше удовлетворены, чем не удовлетворены, 9,5% – удовлетворены не в полной мере, 7,8% – не удовлетворены, 7,4% – затруднились ответить. В то же время, в городе Москве число респондентов, положительно оценивших качество медицинской помощи, среди опрошенных оказалось лишь 29,6%, а не удовлетворенных качеством медицинской помощи – 11,7%. В Московской области цифры еще более отличаются от средних по Российской Федерации, составляя соответственно 23,6% и 14,9% (Информационно-аналитическая справка «О деятельности по защите прав застрахованных лиц в сфере обязательного медицинского страхования в Российской Федерации за 2013 год», 2013).

В настоящей статье будет рассмотрено, насколько часто в медицинской практике возникают споры и конфликтные ситуации в связи с ненадлежащим оказанием медицинской помощи и каким образом они обычно разрешаются.

Основной материал

О существовании проблем, связанных с оказанием медицинской помощи, свидетельствует огромное, в абсолютном исчислении, количество об-

ращений граждан в ТФОМС и страховые медицинские организации (СМО), а также динамика роста этих обращений, характеризующаяся постепенным возрастанием числа обращений с резким подъемом в последние годы. Так, анализ статистических данных за 1996–2013 гг. (Сон, 2012; Информационно-аналитическая справка ..., 2013) показывает, что за указанный 17-летний период число обращений увеличилось с 37 тыс. до 53 255 203, т. е. почти в 1,5 тыс. раз!

Указанная динамика свидетельствует о все возрастающей активности граждан в сфере защиты своих интересов в области охраны собственного здоровья и здоровья их близких. Разумеется, далеко не все обращения являются жалобами, не все жалобы – обоснованные, и не все обоснованные жалобы – жалобы на качество медицинской помощи. В 2013 г. по РФ было принято 43 160 жалоб, 46% (19 976) которых были признаны обоснованными. Из них жалобы на качество медицинской помощи составили 3,4 тыс., их доля в общем количестве жалоб – в среднем 16,9%, в отдельных регионах – значительно выше. Так, например, в Брянской области, Пермском крае доля жалоб на качество медицинской помощи в общем числе обоснованных жалоб составила 80%.

При проведении экспертиз качества медицинской помощи в 2013 году выявлен 1 721 571 страховой случай, содержащий 2 244 030 нарушений. Проведенный анализ нарушений, выявленных при проведении экспертиз качества медицинской помощи, свидетельствует о преобладании нарушений при оказании медицинской помощи (55,92%), и в первую очередь – нарушений в выполнении необходимых мероприятий в соответствии с порядками или стандартами оказания медицинской помощи. Такого рода нарушений по сравнению с 2012 годом увеличилось почти на 30%: 1 029 106 нарушений против 892 601 нарушения в 2012 г. (Информационно-аналитическая справка ...С. 36, 2013).

В контексте затронутой темы уместно рассмотреть также данные Департамента здравоохранения Управления Роспотребнадзора при Правительстве Москвы («Доклад о состоянии здоровья населения Москвы в 2009 году», 2010) о частоте расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов, свидетельствующих о серьезном неблагополучии в сфере оказания медицинской помощи в столице. Так, по данным Департамента здравоохранения, средний процент расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов в стационарах г. Москвы составляет 15–16%. На основе информации, содержащейся в указанном источнике относительно количества расхождений диагнозов, выявленных при вскрытии трупов лиц, умерших в стационарах и на дому, нами были произведены дополнительные расчеты, показавшие, что в г. Москве каждый год фиксируется в общей сложности более 6 000 расхождений диагнозов, с учетом же судебно-медицинских данных – 7 400 случаев (2009) (Перепечина, 2013 б). Отметим, что применительно к расхождению диагнозов была проанализирована только Московская статистика. Федеральная будет, разумеется, оперировать уже иными числами. Кроме того, речь шла только о летальных исходах. Однако ошибки имеют место и в случаях, не закончившихся

летальным исходом. Наконец, дефекты медицинской деятельности могут состоять не только в расхождении диагнозов, но и в других нарушениях, частота которых значительна. При проведении комиссионных судебно-медицинских экспертиз признаки ненадлежащего оказания медицинской помощи устанавливаются примерно в половине случаев (Ерофеев, 2012). Понятно, что причины и значение диагностических ошибок различны, этот аспект требует специального рассмотрения, однако приведенные цифры заставляют серьезно задуматься. В совокупности все эти данные свидетельствуют о серьезных проблемах с качеством оказания медицинской помощи и медицинских услуг.

Анализ статистических сведений показывает, что основной механизм в разрешении споров и конфликтных ситуаций, обусловленных неудовлетворенностью пациентов качеством оказания медицинской помощи, связан с уровнем досудебного разбирательства. ТФОМС и СМО принимают меры к разрешению споров и конфликтных ситуаций, возникающих в ходе оказания медицинской помощи между застрахованным лицом и медицинской организацией, по возможности не доводя их до суда. В целом в Российской Федерации в 2013 г. было рассмотрено 19,9 тыс. спорных случаев, наибольшее количество которых пришлось на г. Санкт-Петербург (4 696), г. Москву (2 129) и Республику Татарстан (1 825). Из рассмотренных спорных случаев 19,6 тыс., т. е. 98,1%, было удовлетворено, в том числе 3,0 тыс. (15,5% от удовлетворенных случаев) – с материальным возмещением (Информационно-аналитическая справка ...С. 17, 2013). Сумма возмещения составила 13,8 млн. рублей. В среднем на 1 случай, урегулированный в досудебном порядке, сумма возмещения составила 4 529 рублей, в г. Москве – в среднем 24,2 тыс. рублей (Информационно-аналитическая справка ...С. 18, 2013). Представляется, что все большую роль в досудебном разрешении споров будет играть медиация, которой уделяется сейчас большое внимание (Вирченко, 2012; Колпакова, 2013).

Что касается разрешения конфликтов в порядке гражданского судопроизводства, то за 2013 год было рассмотрено 325 судебных дел, удовлетворено 58,5% от количества рассмотренных исков. При этом основной причиной спорных случаев, разрешенных в судебном порядке, явилось именно качество медицинской помощи – это имело место практически в половине случаев (49%). В среднем на один удовлетворенный судебный иск сумма возмещения составила 143,9 тыс. рублей. В целом же сумма возмещения ущерба по удовлетворенным судебным искам составила 21,3 млн., большая часть которой пришлось на возмещение морального вреда – 20,0 млн. рублей, при том что сумма материального возмещения составила лишь 1,3 млн. рублей (Информационно-аналитическая справка ...С. 21).

Наиболее сложным аспектом рассматриваемой проблемы является тот, который связан с разрешением конфликтов, обусловленных неблагоприятными исходами в медицинской практике, в рамках уголовного судопроизводства. Преступления медицинских работников разнотиповы. Говоря о ненадлежащем оказании медицинской помощи, имеют в виду преступления против жизни

и здоровья, совершенные медицинскими работниками по неосторожности. Данная группа преступлений включает в себя следующие составы (Пашинян, Ившин, 2006): причинение по неосторожности, вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей, смерти (ч. 2 ст. 109 УК РФ) или тяжкого вреда здоровью (ч. 2 ст. 118 УК РФ), заражение ВИЧ-инфекцией (ч. 4 ст. 122 УК РФ), а также неоказание помощи больному без уважительных причин лицом, обязанным ее оказывать, если это повлекло по неосторожности причинение средней тяжести вреда здоровью (ч. 1 ст. 124 УК РФ) либо смерть больного или причинение тяжкого вреда его здоровью (ч. 2 ст. 124 УК РФ).

Из следственной практики хорошо известно, что уголовные дела по ятрогенным преступлениям возбуждаются крайне редко. Кроме того, расследование таких дел сопряжено с большими сложностями, в связи с чем значительная их часть впоследствии прекращается либо производство по делу приостанавливается (Сухарникова, 2006).

С целью получения представления о масштабах уголовного судопроизводства в связи с неблагоприятными исходами медицинской деятельности нами был проведен анализ статистической отчетности Главного информационно-аналитического центра (ГИАЦ) МВД России (данные о состоянии преступности) и Судебного Департамента при Верховном Суде России (данные о судимости) применительно к данной группе преступлений (Перепечина, 2013 а, 2013 б). Оказалось, что в формах статистической отчетности отсутствуют специальные позиции, касающиеся медицинских работников как субъекта преступлений против жизни и здоровья, в силу чего деяния медицинских работников включены в общую статистику, охватывающую и другие профессиональные группы. Это не позволяет установить, сколько медицинских работников осуждено за причинение смерти по неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей (ч. 2 ст. 109 УК), а также за причинение тяжкого вреда здоровью (ч. 2 ст. 118 УК). Известно только, что в целом по данным статьям в России в период 1997–2011 гг. осуждалось соответственно от 83 до 153 человек и от 34 до 118 человек в год. Доступные данные по г. Москве охватывали период 2010–2012 гг., в течение которого по ч. 2 ст. 109 УК было осуждено в общей сложности 15 человек, а по ч. 2 ст. 118 УК 3 человека. Что касается ч. 2 ст. 122 и ст. 124 УК РФ, то эти статьи относятся именно к медицинским работникам, поэтому в отношении этих составов данные вполне определены и они также сопоставимы с масштабами проблемы неблагоприятных исходов. Так, по статье 124 УК РФ в 2011 году в России лишь 7 уголовных дел были направлены в суд с обвинительным заключением или обвинительным актом. Число осужденных по этой статье в 1997–2011 гг. составило от 2 до 15 человек в год, за 15 указанных лет – в общей сложности 140 человек. В г. Москве за три года (2010–2012 гг.) по этой статье не был осужден никто. По ч. 4 ст. 122 (заражение ВИЧ-инфекцией вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей) за 1997–2011 гг. в России было осуждено в общей сложности 4 человека.

Заключение

Как видно из изложенного выше, основная часть обоснованных претензий к качеству оказания медицинской помощи удовлетворяется в досудебном порядке, а также, в значительно меньшей степени, в порядке гражданского судопроизводства, т. е. без привлечения к уголовной ответственности. По ряду причин такие способы урегулирования споров во многих случаях предпочтительнее уголовных дел. Преимущества гражданского судопроизводства по сравнению с уголовным обусловлено преобладанием коллективных технологий медицинской помощи, а также более высокой активностью сторон в гражданском процессе (Ерофеев, 2012). В силу выраженной состязательности, гражданский процесс имеет преимущества перед уголовным с точки зрения полноты исследования обстоятельств медицинского происшествия (Сергеев, Ерофеев, 2006). Большие перспективы в урегулировании таких споров связывают с медиацией.

Уголовная статистика, в том виде, в каком она есть, явно не отражает масштабы проблемы, связанной с качеством оказания медицинской помощи, и не должна вызывать иллюзию неактуальности проблемы расследования преступлений, совершаемых медицинскими работниками. В значительной степени это характерно для г. Москвы, где, как было показано, количество удовлетворенных качеством медицинской помощи вдвое ниже, чем в среднем по стране, медицинская практика изобилует конфликтными ситуациями, частота случаев расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов исчисляется тысячами в год.

Следует также сказать, что в любом случае, каким бы способом ни разрешались конфликты, даже если это происходит на уровне досудебного разбирательства, а тем более, если дело доходит до гражданского иска или уголовного дела, это является признаком срыва работы системы здравоохранения на каком-то этапе. Поэтому, прежде всего, необходимо недопущение неблагоприятных исходов, а это во многом возможно за счет правильной организации медицинской деятельности, эффективной подготовки специалистов, контроля качества медицинской помощи, повышения ее культуры. Только такой комплексный подход позволит минимизировать правонарушения в сфере здравоохранения.

Список литературы:

1. Вирченко Ю. А. Урегулирование конфликтных ситуаций между учреждениями здравоохранения и гражданами посредством медиативных процедур Международный конгресс по здравоохранительному праву стран СНГ и Восточной Европы 7–9 ноября 2012 года, Москва: Сборник тезисов докладов. 2012. С. 49–50.
2. Доклад о состоянии здоровья населения Москвы в 2009 году. Правительство Москвы. Департамент здравоохранения Управления Роспотребнадзора по городу Москве. Москва. 2010. URL: <http://do.gendocs.ru/docs/index-384267.html> (дата обращения: 15.01.2015)
3. Ерофеев С. В. Неблагоприятный исход медицинской помощи: изучение проблемы в судебно-медицинской практике // Международный конгресс по здравоохранительному праву стран СНГ и Восточной Европы 7–9 ноября 2012 г., г. Москва. Сборник тезисов докладов. М.: ИЦ Интермедия. 2012. С. 70–72.
4. Информационно-аналитическая справка «О деятельности по защите прав застрахованных лиц в сфере обязательного медицинского страхования в Российской Федерации за 2013 год». Москва. 2013. URL: <http://tfoms.yar.ru/active/doc/2014/Защита%20прав%20ПГ%202013%20ФОМС.pdf> (дата обращения: 28.01.2015 г.).
5. Колпакова Д. А. Сущность медиации как технологии преодоления правового конфликта в сфере оказания медицинских услуг // Информационно-аналитическая справка «О деятельности по защите прав застрахованных лиц в сфере обязательного медицинского страхования в Российской Федерации за 2013 год». 2013. С. 90–91. URL: <http://tfoms.yar.ru/active/doc/2014/Защита%20прав%20ПГ%202013%20ФОМС.pdf> (дата обращения: 28.01.2015 г.).
6. Пашинян Г. А., Ившин И. В. Профессиональные преступления медицинских работников против жизни и здоровья. М.: Медицинская книга, 2006. С. 59–60.
7. Перепечина И. О. Актуальные вопросы расследования преступлений медицинских работников против жизни и здоровья. // Эксперт-криминалист. 2013. № 4. С. 16–20.
8. Перепечина И. О. Анализ статистических сведений о преступлениях, совершенных медицинскими работниками против жизни и здоровья в Российской Федерации // Российский юридический журнал. 2013. № 5 (92). С. 139–144 [статья размещена в СПС «Консультант Плюс»].
9. Сергеев Ю. Д., Ерофеев С. В. Неблагоприятный исход медицинской помощи: оценка причин и условий инцидента // Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики на современном этапе. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Российского центра судебно-медицинской экспертизы (18–20 октября 2006 г., Москва). Под редакцией В. А. Клевню. М.: РИО ФГУ «РЦСМЭ Росздрава». С. 301–302.
10. Сон И. М. Национальная система управления качеством медицинской помощи в Российской Федерации. Роль аккредитации. Новосибирск, 2012 // URL: http://www.mednet.ru/images/stories/files/materialy_konferencii_i_seminarov/2010/kachestvo_novosibirsk.pdf (дата обращения: 28.01.2015 г.).
11. Сухарникова Л. В. Особенности расследования неосторожного причинения вреда жизни и здоровью граждан медицинскими работниками в процессе профессиональной деятельности: дис. ... канд. юрид. наук. / СПб. 2006.

Информация об авторах:

1. Перепечина Ирина Олеговна – д.м.н., профессор кафедры криминалистики юридического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.
2. Перепечин Дмитрий Владимирович – к.м.н., с.н.с. отдела онкоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова.
3. Смирнова Дарья Владимировна – аспирант кафедры криминалистики юридического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

References:

1. Virchenko Ju. A. Uregulirovanie konfliktnykh situatsiy mezhdu uchrezhdeniyami zdravooohraneniya i grazhdanami posredstvom mediativnykh procedur Mezhdunarodnyy kongress po zdravooohranitel'nomu pravu stran SNG i Vostochnoj Evropy 7–9 nojabrja 2012 goda, Moskva: Sbornik tezisov dokladov. 2012. S. 49–50. Russian.
2. Doklad o sostojanii zdorov'ja naselenija Moskvy v 2009 godu. Pravitel'stvo Moskvy. Departament zdravooohraneniya Upravlenija Rospotrebnadzora po gorodu Moskve. Moskva. 2010. URL: <http://do.gendocs.ru/docs/index-384267.html> (data obrashhenija: 15.01.2015). Russian.
3. Erofeev S. V. Neblagoprijatnyj ishod medicinskoj pomoshhi: izuchenie problemy v sudebno-medicinskoj praktike // Mezhdunarodnyy kongress po zdravooohranitel'nomu pravu stran SNG i Vostochnoj Evropy 7–9 nojabrja 2012 g., g. Moskva. Sbornik tezisov dokladov. M.: IC Intermedija. 2012. S. 70–72. Russian.
4. Informacionno-analiticheskaja spravka «O dejatel'nosti po zashhite prav zastrahovannykh lic v sfere objazatel'nogo medicinskogo strahovanija v Rossijskoj Federacii za 2013 god». Moskva. 2013. URL: <http://tfoms.yar.ru/active/doc/2014/Zashhita%20prav%20PG%202013%20FFOMS.pdf> (data obrashhenija: 28.01.2015 g.). Russian.
5. Kolpakova D. A. Sushhnost' mediacii kak tehnologii preodolenija pravovogo konflikta v sfere okazaniya medicinskih uslug // Informacionno-analiticheskaja spravka «O dejatel'nosti po zashhite prav zastrahovannykh lic v sfere objazatel'nogo medicinskogo strahovanija v Rossijskoj Federacii za 2013 god». 2013. S. 90–91. Russian. URL: <http://tfoms.yar.ru/active/doc/2014/Zashhita%20prav%20PG%202013%20FFOMS.pdf> (data obrashhenija: 28.01.2015 g.). Russian.
6. Pashinjan G. A., Ivshin I. V. Professional'nye prestuplenija medicinskih rabotnikov protiv zhizni i zdorov'ja. M.: Medicinskaja kniga, 2006. S. 59–60. Russian.
7. Perepechina I. O. Aktual'nye voprosy rassledovaniya prestuplenij medicinskih rabotnikov protiv zhizni i zdorov'ja. // Jekspert-kriminalist. 2013. № 4. S. 16–20. Russian.
8. Perepechina I. O. Analiz statisticheskikh svedenij o prestuplenijah, sovershennykh medicinskimi rabotnikami protiv zhizni i zdorov'ja v Rossijskoj Federacii // Rossijskij juridicheskij zhurnal. 2013. № 5 (92). S. 139–144 [stat'ja razmeshhena v SPS «Konsul'tant Pljus»]. Russian.
9. Sergeev Ju. D., Erofeev S. V. Neblagoprijatnyj ishod medicinskoj pomoshhi: ocenka prichin i uslovij incidenta // Aktual'nye voprosy sudebnoj mediciny i jekspertnoj praktiki na sovremennom etape. Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, posvjashhennoj 75-letiju Rossijskogo centra sudebno-medicinskoj jekspertizy (18–20 oktjabrja 2006 g., Moskva). Pod redakciej V. A. Klevno. M.: RIO FGU «RCSMJe Roszdrava». S. 301–302. Russian.
10. Son I. M. Nacional'naja sistema upravlenija kachestvom medicinskoj pomoshhi v Rossijskoj Federacii. Rol' akkreditacii. Novosibirsk, 2012 // URL: http://www.mednet.ru/images/stories/files/materialy_konferencii_i_seminarov/2010/kachestvo_novosibirsk.pdf (data obrashhenija: 28.01.2015 g.). Russian.
11. Suharnikova L. V. Osobennosti rassledovaniya neostorozhnogo prichinenija vreda zhizni i zdorov'ju grazhdan medicinskimi rabotnikami v processe professional'noj dejatel'nosti: dis. ... kand. jurid. nauk. / SPb. 2006. Russian.

Information about co-authors:

1. Perepechina I. O. – MD, professor of the Department of criminology, law faculty of M.V. Lomonosov Moscow State University.
2. Perepechin D. V. – PhD, Senior Scientist Department oncurology N. Lopatkin SRIUIR
3. Smirnova D. V. – criminology graduate student of the law faculty of Moscow State University named after MV Lomonosov



Октагам®10%

Иммуноглобулин
человека
для внутривенного
введения

Компания «Октафарма» специализируется на разработке и производстве высококачественных препаратов протеинов человека, получаемых из плазмы крови и с помощью рекомбинантных технологий. Используя передовые методы очистки и инактивации вирусов, мы стараемся воплотить в жизнь нашу миссию «За безопасное и оптимальное использование плазмы и протеинов».

Мы предоставляем средства жизнесберегающей терапии для наших пациентов по всему миру, предназначенные для лечения разнообразных заболеваний в области гематологии, иммунотерапии, интенсивной терапии и медицины катастроф.

Мы работаем по самым высоким стандартам качества и безопасности, установленным врачами, пациентами и регулирующими органами.

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРЕПАРАТА ОКТАГАМ®10%:

- Раствор, готовый к введению
- Одобрен для применения у детей и взрослых
- Высокая скорость инфузии (до 0,12 мл/кг/мин)
- Не требуется премедикация
(в исследовании по ИТП с высокими дозами и высокой скоростью инфузии)
- 10%-ная концентрация означает меньший объем введения
(преимущество для отдельных групп пациентов)
- Доказанная хорошая переносимость
- Не требуется фильтрация перед введением
- Срок хранения – 2 года при температуре 2–8°C

ВЫСОКОЕ КАЧЕСТВО ПРЕПАРАТА ОКТАГАМ®10%:

- Целостность иммуноглобулина (IgG не менее 95%)
- Без химического и ферментативного расщепления
- Сохранена функция Fc-фрагмента
- Высокое содержание мономеров IgG
- Не содержит сахарозу, фруктозу и консерванты
- Физиологическая осмоляльность

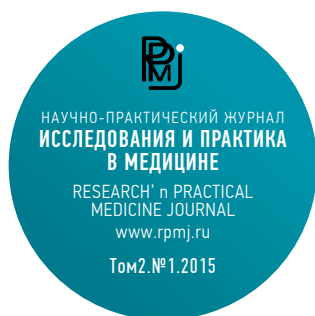
*Список литературы:

1. Siegel, J., The product: all intravenous immunoglobulins are not equivalent. *Pharmacotherapy* 2005; 25:78–84. 2. octagam®10% summary of product characteristics. 3. Robak, T., Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin 10% formulation (octagam® 10%) in patients with immune thrombocytopenia. *Hematology* 2010 October; 15 (5):351-359. 4. Report of EMEA Expert Meeting on the revision of the core Summary of product characteristics and note for guidance for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIG), EMEA/CHMP/ BPWP/361857/2006, 24 Jan. 2008 <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bpwp/36185706en.pdf>. 5. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for Guidance on the Clinical Investigation of Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIG) (CPMP/388/95 rev 1), June 2000. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bpwp/038895en.pdf>. 6. Cherin, P., Relevant criteria for selecting an intravenous immunoglobulin preparation for clinical use. *Biodrugs* 2010; 24 (4):211-223. 7. Debes, A., Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin octagam®: a 10-year prospective observational study, *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Sep;16(9):1038-47.

Представительство в России

Представительство АО Октафарма Нордик АБ
119002 Москва, Денежный пер., 11, стр. 1
Тел.: +7 (495) 785 45 55
Факс: +7 (495) 785 45 58

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения Октагам 10%, одобренной в РФ. Компания Октафарма не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. Регистрационный номер ЛП-000300.



ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ ПО УЛУЧШЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ И ЭКОНОМИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аполихин О.И.¹, Сивков А.В.¹, Катибов М.И.¹, Золотухин О.В.^{2,3}, Шадеркин И.А.¹,
Леонов С.А.⁴, Войтко Д.А.¹, Просянкин М.Ю.¹

¹ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Российская Федерация), 105425, Российская Федерация, г. Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 4.

² БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1», (Воронеж, Российская Федерация) 394066, г. Воронеж, Московский проспект, 151

³ Кафедра урологии и андрологии ИДПО ГОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко» (Воронеж, Российская Федерация) 394066, г. Воронеж, Московский проспект, 151

⁴ ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России (Москва, Российская Федерация), 127254, Россия, г. Москва, ул. Добролюбова, 11

Ключевые слова:

рак предстательной железы,
Программа «Урология»,
дистанционное консультирование
и обучение, клиническая
эффективность

Keywords:

prostate cancer,
program «Urology»,
distant consulting and studying,
clinical efficiency

DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-1-77-82



Для корреспонденции:

Войтко Дмитрий Алексеевич –
м.н.с. отдела развития региональной урологии
НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ
«ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
Адрес: 105425, Российская Федерация,
г. Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 4.
E-mail: 1987vda@mail.ru
Статья поступила 08.02.2015,
принята к печати 05.03.2015

For correspondence:

Voitko Dmitry Alekseevich –
junior researcher of department of development
of regional urology of N. Lopatkin SRIUIR
Address: 51-4, 3-ya Parkovaya, Moscow,
Russian Federation, 105425
E-mail: 1987vda@mail.ru

Резюме:

Цель работы. Улучшение результатов медицинской помощи при РПЖ путем разработки оптимальных подходов к раннему выявлению, стадированию и лечению заболевания.

Материалы и методы. Урологическая помощь пациентам с РПЖ в Воронежской области разделена согласно концепции Программы «Урология» на 4 стандартизированных, комплексных этапа. Первый этап – врачи первичного звена. Задачей данного этапа являлось скрининговое анкетирование мужчин Воронежской области в возрасте от 45 до 74 лет с использованием модифицированной международной анкеты симптомов нижних мочевых путей (IPSS) и номограммы индивидуального риска РПЖ (SWOP № 1). В случае выявления группы риска РПЖ, пациенты направлялись к урологу по месту жительства, который проводя специализированное обследование (ПРИ, УЗИ почек, мочевого пузыря, ТРУЗИ, УФМ) формировал группу риска для верификации диагноза. Далее пациент направлялся на второй этап – межрегиональный урологический центр (МУЦ). Задачей которого на диагностическом этапе являлась верификация диагноза. В случае подтверждения диагноза урологом МУЦ создавался интерактивный консилиум на базе дистанционного консультативного портала Nethealth.ru, где вместе с ведущими сотрудниками НИИ урологии и регионального урологического центра определялась клиническая значимость заболевания и последующая тактика лечения. При выявлении клинически значимого рака предстательной железы пациент направлялся на третий этап – Региональный или дополнительный четвертый этап (центр оказания ВМП) – Федеральный урологический центр, где оказывалась высокоспециализированная медицинская помощь и проводился контроль качества. При выявлении клинически незначимого РПЖ помощь оказывалась на уровне МУЦа (активное наблюдение, выжидательная тактика, а также гормональная терапия по рекомендациям онко-уролога регионального урологического центра).

Результаты. За время реализации Программы на территории Воронежской области развернуто 7 межрайонных (МУЦ) и 1 региональный центр. Наиболее сложные клинические случаи направлялись в Федеральный урологический центр – НИИ урологии. Проучено 140 специалистов из региона, при этом 80 из них проучились с использованием дистанционных технологий. Для реализации Программы был создан консультативный портал NetHealth.ru, на котором было рассмотрено 498 клинических случаев РПЖ, при этом 28 специалистов различных этапов региона приняли активное участие в дистанционном консультировании.

С 2009 по 2013 годы отмечено улучшение целого ряда показателей: увеличение абсолютного количества пациентов с впервые выявленным РПЖ с 451 до 603 случаев, рост доли локализованных стадий с 60,3% до 71,2%, снижение летальных исходов в течение года с момента установления диагноза РПЖ с 14,6% до 6,5% и летальных исходов среди всех находящихся на учете пациентов с РПЖ с 10,4% до 5,5%, снижение доли клинически незначимого РПЖ с 36,4 до 14,1% и др.

Заключение. «Модуль РПЖ» комплексной этапной стандартизированной программы «Урология» является универсальным инструментом для решения проблемы совершенствования организации медицинской помощи при РПЖ, а также принципы работы могут использоваться в других нозологических формах уроло-

гии и других областях медицины. Клиническая и экономическая эффективность, а также универсальность служат основанием для рекомендации ее в качестве приоритета при организации медицинской помощи при РПЖ на всей территории РФ.

THE ORGANIZATION WORKS TO IMPROVE THE CLINICAL AND ECONOMIC OUTCOMES OF CARE FOR PROSTATE CANCER

Apolikhin O. I.¹, Sivkov A. V.¹, Katibov M. I.¹, Zolotukhin O. V.^{2,3}, Shaderkin I. A.¹, Leonov S. A.⁴, Vojtko D. A.¹, Prosyannikov M. Y.¹

¹ N. Lopatkin SRIUIR (Moscow, Russian Federation), 51–4, 3-ya Parkovaya, Moscow, Russian Federation, 105425

² BHC Voronezh region «Voronezh regional clinical hospital № 1» (Voronezh, Russian Federation), 151, Moskovskiy prospekt, Voronezh, Russian Federation, 394066

³ Department of urology and andrology of IAP SEI HPE «N. N. Burdenko VSMA» (Voronezh, Russian Federation), 151, Moskovskiy prospekt, Voronezh, Russian Federation, 394066

⁴ Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)

11, Dobrolyubova, Moscow, Russian Federation, 127254

Summary

Objective. Improving health outcomes in prostate cancer by developing optimal approaches to early detection, staging and treatment of disease.

Materials and methods. Urologic care for patients with prostate cancer in the Voronezh region is divided according to the conception of the Program «Urology» into 4 of standardized, integrated stages. The first stage are primary care physicians. The purpose of this stage is a screening questionnaire for men of Voronezh region between the ages of 45 to 74 years using a modified international questionnaire lower urinary tract symptoms (IPSS) and nomograms individual risk of prostate cancer (SWOP № 1).

In case of identification of risk groups for prostate cancer, patients were sent to the urologist at the place of residence, which is conducting special examinations (FRA, ultrasound of the kidneys, bladder, TRUS, UFW), forming a risk group for verification of diagnosis. Then the patient is directed to the second stage of inter-regional urology center (ITC), whose task in the diagnostic phase is to verify the diagnosis.

In case of confirmation of the diagnosis by an urologist of ITC there was created the interactive consultation on the basis of remote Advisory portal Nethealth.ru together with leading research Institute of urology and regional urology center they identified the clinical significance of the disease and subsequent treatment strategy. In case of the detection of clinically significant prostate cancer patient is sent to the third stage – Regional or an optional fourth stage (center providing PMF) – the Federal urology center, where he is treated with highly specialized medical care and conducted quality control. In case of detection of clinically insignificant PC assistance was provided

at the level of ITC (active surveillance, watchful waiting, hormone therapy on the recommendations of the oncurologist of regional urology center).

Results. During the realisation of the Programme on the territory of the Voronezh region they deployed 7 Interdistrict (ITC) and 1 regional centre. The most difficult clinical cases were sent to the Federal urology center – research Institute of urology. They humiliated 140 experts from the region, with 80 of them they studied using remote sensing technology. For the realisation of the Program it was established an Advisory portal NetHealth.ru, which considered 498 clinical cases of prostate cancer, with 28 of specialists in various stages of the region took an active part in distance counseling.

From 2009 to 2013 an improvement of a number of indicators was marked: increase in the absolute number of patients with newly diagnosed prostate cancer from 451 to 603 cases, a localized increase in the share stages with 60.3% to 71.2%, a decrease of deaths within one year from the date of diagnosis for prostate cancer from 14.6% to 6.5% and deaths among all registered patients with prostate cancer from 10.4% to 5.5%, reducing the proportion of clinically insignificant PCA from 36.4 to 14.1%.

Conclusions. «PC module» of integrated phased standardized program «Urology» is a universal tool for solving the problems of improving the organization of medical care for prostate cancer, as well as the principles of operation can be used in other diseases of urology and other medical fields. Clinical and economic efficiency and the versatility of the basis for its recommendations as a priority in the organization of medical care at a cancer on the entire territory of the Russian Federation.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) стал одной из самых обсуждаемых проблем современной онкоурологии. Это связано с широкой распространенностью и быстрыми темпами роста заболеваемости за последние годы во всем мире. Так, к настоящему времени РПЖ занимает 2 место в мире среди злокачественных новообразований мужчин и 6 место – среди причин смерти от рака (Jemal, et al.,

2001). По данным W. Sark et al. (Sark, et al., 2000), заболеваемость РПЖ ежегодно возрастает на 3% в мировом масштабе. Аналогичные тенденции заболеваемости и смертности РПЖ наблюдаются и в Российской Федерации (РФ). В 2012 году РПЖ занимал 2 место в структуре онкологических заболеваний мужского населения (12,1%), 4 место – в структуре смертности (7,1%) и 1 место – по темпам приро-

ста заболеваемости (на 136,45%) и смертности (на 35,16%) (Каприн, 2012). Существенным недостатком организации медицинской помощи при РПЖ в РФ остается достаточно высокая доля запущенных стадий заболевания. Если в США доля III–IV стадий при впервые выявленном РПЖ составляет 19% (SEER..., 2011), то в РФ она намного больше – 49,6% (Каприн, 2013). Первоначально решение проблемы раннего выявления РПЖ связывали со скринингом, однако ему оказались присущи такие негативные стороны, как гипердиагностика и гиперлечение заболевания с последующим нарастанием необоснованных финансовых затрат и частоты послеоперационных осложнений. В связи с этим актуальным представляется разработка новых подходов в организации медицинской помощи при РПЖ, позволяющих добиться снижения запущенных случаев заболевания с одновременным уменьшением доли клинически незначимых форм, с которыми связаны понятия «гипердиагностика» и «гиперлечение». К таковым может быть отнесена разработанная коллективом ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России (НИИ урологии) и внедренная в 2010 году Воронежской области комплексная этапная стандартизированная программа (Программа).

Материалы и методы

Медицинская помощь при РПЖ в Воронежской области была разделена на 4 уровня (этапа). Первый уровень представлял собой первичное врачебное звено – участковые врачи, врачи общей практики, семейные врачи, фельдшеры и др. Задачей первого этапа служило формирование группы риска РПЖ. Для реализации этой задачи проводили следующие мероприятия:

- обучение врачей первичного звена в плане онконастороженности относительно РПЖ;
- составление списка мужчин старше 45 лет, прикрепленных к каждому врачебному участку;
- создание сетевого графика анкетирования;
- анкетирование мужчин старше 45 лет;
- формирование группы риска РПЖ и направление их на второй уровень.

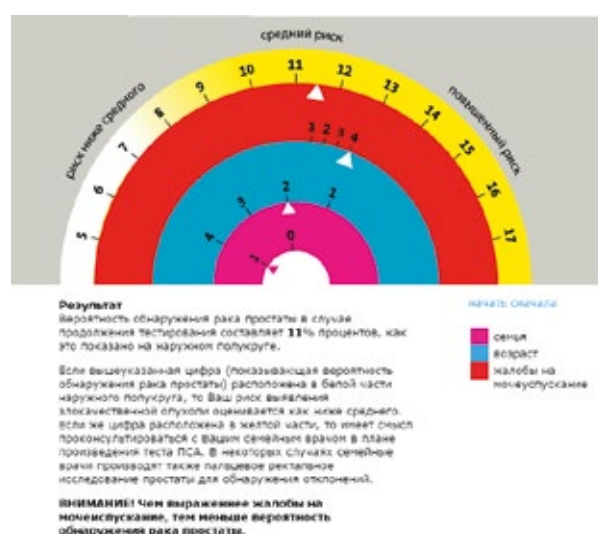


Рисунок 1.

Результат использования Счетчика риска 1 номограммы SWOP.

Анкетирование проводили с использованием Международной шкалы оценки симптомов нижних мочевых путей (IPSS) и вопросов из номограммы индивидуального риска РПЖ, составленной Фондом исследований по раку простаты (SWOP). Оценку риска РПЖ осуществляли с помощью Счетчика риска 1 номограммы SWOP на основе трех признаков: возраста, наследственности по РПЖ и нарушений мочеиспускания (рис. 1). Мужчин со средним и повышенным риском РПЖ направляли на второй уровень.

Второй уровень представлял собой межрайонный урологический центр (МУЦ), которые были созданы из расчета 1 МУЦ на 300000 населения. Задача второго этапа состояла в стратификации групп риска на основе результатов специального обследования. Для этого врач-уролог оценивал результаты обследования первого этапа и определял показания к выполнению анализа крови на простатический специфический антиген (ПСА) у мужчин, направленных из первого этапа. После результатов анализа крови на ПСА и остального специального обследования (данные пальцевого ректального исследования, объем предстательной железы и наличие гипоезогенных образований при УЗИ) определяли показания к биопсии предстательной железы с использованием Счетчика 3 номограммы SWOP. Необходимо отметить, что обязательным условием для реализации задачи второго этапа была стандартизация обучения врачей-специалистов (урологов), материально-технического оснащения рабочего места и методов диагностики (ПСА, биопсия предстательной железы, УЗИ и др.) под методическим руководством НИИ урологии. При создании стандартов руководствовались международными и отечественными рекомендациями, основанными на принципах доказательной медицины (McConnell, 2006; Heidenreich, 2009; Лопаткина, 2009). После морфологической верификации РПЖ пациентов направляли на третий уровень.

Третий уровень представлял собой региональный (областной) урологический центр. Задача третьего этапа заключалась в стадировании заболевания путем проведении дополнительного обследования (компьютерная или магнитно-резонансная томография органов малого таза, остеосцинтиграфия, повторная биопсия предстательной железы по показаниям и др.) и выборе окончательной тактики ведения пациентов, том числе и радикального хирургического лечения. Для полноценной работы данного этапа обязательным условием, как и для предыдущего этапа, была стандартизация обучения врачей-специалистов, оборудования медицинского учреждения, методов диагностики и лечения (показания, противопоказания, техника выполнения) под методическим руководством НИИ урологии. При сложных клинических случаях, в том числе и при осложнениях предыдущего лечения, пациентов направляли на четвертый уровень.

Четвертый уровень представлял собой центр высокотехнологичной медицинской помощи, в качестве которого выступал НИИ урологии. Задачами данного этапа являлись:

- лечение сложных случаев заболевания и коррекция осложнений после предшествовавшего лечения;
- контроль качества всех видов предыдущей медицин-

ской помощи по индикаторам, введенным для каждого уровня;

- методическая помощь предыдущим этапам.

Для реализации указанных задач сотрудниками НИИ урологии были созданы консультативный и образовательный порталы, организованы регулярные выездные циклы и совещания по обучению и подготовке региональных специалистов, а также контролю их деятельности в рамках данной Программы.

Результаты и их обсуждение

Для внедрения и эффективного функционирования Программы в системе здравоохранения Воронежской области были осуществлены организационные изменения. Было создано 7 МУЦ: БУЗ ВО ВГКБСМП № 1 (г. Воронеж), БУЗ ВО ВГКБСМП № 10 (г. Воронеж), БУЗ ВО Аннинская районная больница, БУЗ ВО Лискинская районная больница, БУЗ ВО Россошанская районная больница, БУЗ ВО Новохоперская районная больница. Региональный урологический центр был создан на базе Воронежской областной клинической больницы № 1. Для обеспечения постоянной консультативной и методической помощью региональных специалистов сотрудниками НИИ урологии был разработан консультативный портал «NetHealth.ru», который позволял проводить дистанционные врачебные консилиумы на всех этапах, а также консультировать самых пациентов (рис. 2). За время работы Программы участие в системе дистанционного консультирования NetHealth приняли 28 врачей различных этапов из Воронежской области, а количество консультаций с использованием данного портала составило 498.

Как было отмечено выше, основой реализации данной Программы служило обучение специалистов под методическим руководством сотрудников НИИ урологии. Была разработана программа обучения для специалистов всех уровней (первичное звено, МУЦ, региональный уровень) с привлечением местных образовательных учреждений и ресурсов НИИ урологии. Процесс обучения был непрерывен, активно применялись дистанционные технологии. Для обеспечения высококачественного образовательного процесса на базе НИИ урологии был разработан и внедрен дистанционный медицинский образовательный портал «Uroedu.ru» (Аполихин и др., 2013). На этом сайте за 2012–2013 гг. образова-

тельную программу прошли 80 урологов Воронежской области. За этот же период в целом по стране участие в курсе по основам реализации Программы приняли 366 человек.

В результате внедрения Программы с 2009 года по настоящее время отмечено улучшение целого ряда показателей. Абсолютное количество пациентов с впервые выявленным РПЖ увеличилось с 451 в 2009 году до 600 в 2013 году, при этом относительная доли локализованных стадий выросла с 44,8% до 71,2% соответственно, а частота летальных исходов в течение года с момента установления диагноза РПЖ, наоборот, снизилась с 14,6% до 6,5% соответственно и летальных исходов среди всех находящихся на учете пациентов с РПЖ – с 10,4% до 5,5% (табл. 1).

Достигнутые результаты превышают среднероссийские показатели, что указывает на преимущество Программы перед существующими подходами к диагностике и лечению РПЖ. К примеру, доля локализованных форм РПЖ в 2013 году в среднем по РФ составляла около 48%, а в Воронежской области – 70,6%. Если летальность на первом году с момента установления диагноза в Воронежской области до внедрения Программы в 2009 году была выше, чем в среднем по РФ, то после старта Программы этот показатель был стабильно ниже общероссийских значений (рис. 3).

Кроме того, в результате внедрения Программы было достигнуто улучшение очень важного показателя – частоты клинически незначимого РПЖ. Мы придерживались следующих критериев для определения клинического незначимого РПЖ, которые были применены R. C. van den Bergh et al. (van den Bergh et al., 2009) в исследовании по динамическому наблюдению РПЖ: уровень ПСА ≤ 10 нг/мл, плотность ПСА $< 0,2$ нг/мл/см³, клиническая стадия T1 c-T2, отсутствие опухолей 4 или 5 баллов по Глиссону в биоптате, ≤ 2 положительных биопсийных столбиков. За наблюдаемый период отмечена отчетливая тенденция к снижению доли таких форм РПЖ (табл. 2). Полученные результаты служат убедительным доводом в пользу эффективности предложенного подхода по раннему выявлению заболевания.

Такая организация системы оказания медицинской помощи при РПЖ привела и к положительному экономическому эффекту. С момента внедрения Программы от-

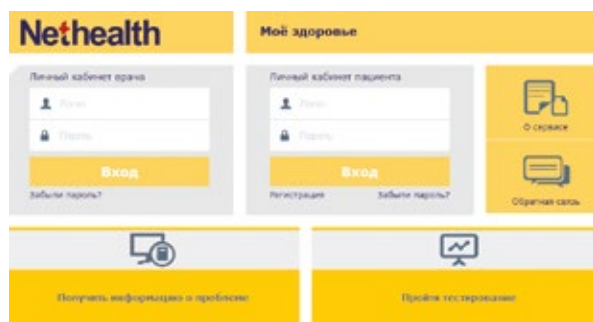


Рисунок 2.
Консультативный портал NetHealth.ru.

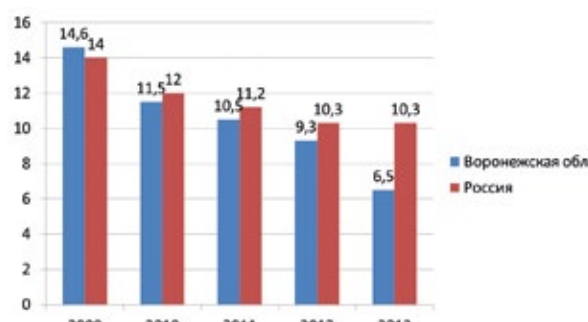


Рисунок 3. Летальность (в %) на первом году с момента установления диагноза РПЖ в Воронежской области и среднем по России.

мечено снижение затрат как на оказание медицинской помощи всем больным РПЖ, так и на ведение одного случая РПЖ (табл. 3).

Заключение

Представленная Программа показала возможность улучшения клинических и экономических результатов оказания медицинской помощи при РПЖ. Четкое разделение данной помощи на указанные этапы позволяет рационально распределить задачи раннего выявления и лечения РПЖ по различным звеньям системы здравоохранения. Обучение специалистов и введение четких

стандартов диагностики и лечения привели к максимальному клиническому эффекту и минимизации необоснованных затрат. Еще одним, крайне важным, преимуществом Программы является то обстоятельство, что представленный подход может быть применен в любой области медицины и относительно любого заболевания.

Таким образом, клиническая и экономическая эффективность, а также универсальность Программы служат основанием для рекомендации ее в качестве приоритета при организации медицинской помощи при РПЖ на всей территории РФ.

Таблица 1
Динамика показателей заболеваемости и смертности по РПЖ в Воронежской области.

Показатель	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Абсолютное количество пациентов с впервые выявленным РПЖ	451	491	569	522	603
Структура стадий при впервые выявленном РПЖ, %					
1 стадия	4,21	6,94	10,19	15,13	18,7
2 стадия	56,1	51,27	54,48	46,36	51,9
3 стадия	15,3	17,26	12,48	11,88	9,0
4 стадия	24,39	24,53	22,85	26,63	20,4
Летальность на первом году с момента установления диагноза РПЖ, %	14,6	11,5	10,5	9,3	6,5
Летальность среди всех пациентов, состоящих на учете по поводу РПЖ, %	10,4	9,3	8,0	7,6	5,5

Таблица 2
Частота выявления клинически незначимого РПЖ в Воронежской области с 2009 по 2013 гг.

Показатель	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Относительная доля клинически незначимого РПЖ среди впервые выявленных случаев согласно критериям R.C. van den Bergh et al. [10]	36,4%	26,4%	22,8%	17,8%	14,1%

Таблица 3
Затраты на оказание медицинской помощи при РПЖ в Воронежской области с 2010 по 2013 гг.

Показатель	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Затраты на оказание медицинской помощи всем больным РПЖ, руб.	46 464 393,19	45 121 478,21	43 334 165,98	43 040 700
Затраты на ведение одного случая РПЖ, руб.	24 467	19 233	16 508	15 102

Список литературы:

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Казаченко А.В., и др. Дистанционные образовательные технологии в урологии: перспективы, тенденции развития. Опыт ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России. //Экспериментальная и клиническая урология. 2013. № 4. С. 4–8.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (Ред.) Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность).. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. 250 с.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году.. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2013. 231 с.
4. Лопаткина Н.А. (Ред.) Урология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 1024 с.
5. Heidenreich A., Bolla M., Joniau S., et al. Guidelines on Prostate Cancer. //EAU guidelines. 2010. 164 p.
6. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics. //CA Cancer J Clin. 2011. Vol. 61. N 2. P. 69–90.
7. McConnell J., Abrams P., Denis L., et al. (Eds.) Male Lower Urinary Tract Symptoms. Evaluation and Management. 6th International Consultation on Prostate Cancer and Prostatic Diseases. Paris,: Health Publications. 2006. 401 p.
8. Sark W.A., Billis A., Ekman P., et al. Epidemiology of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. //Scand. J. Urol. Nephrol. 2000. Vol. 205. P. 11–18.
9. SEER Stat Fact Sheets: Prostate. URL: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> (дата обращения: 21.03.2011).
10. van den Bergh R. C., Roemeling S., Roobol M. J., et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly //Eur. Urol. 2009. Vol. 55. N 1. P. 1–8.

Информация об авторах:

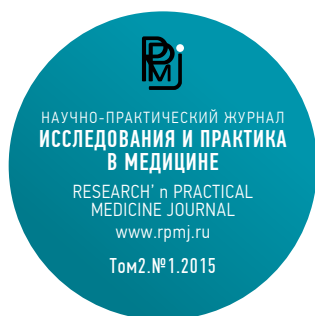
1. Аполихин О.И. – проф. д.м.н., директор НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва
2. Сивков А.В. – к.м.н., первый заместитель директора по научной работе НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва
3. Катибов М.И. – д.м.н., ведущий научный сотрудник, помощник директора НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва
4. Золотухин О.В. – к.м.н., главный уролог Воронежской области, зав. урологическим отделением БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, зав. кафедрой урологии и андрологии ИДПО ГОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко», Воронеж
5. Шадёркин И.А. – зав. отделом развития региональной урологии НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва
6. Леонов С.А. – зав. отделом статистики ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, Москва
7. Войтко Д.А. – м.н.с. отдела развития региональной урологии НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва
8. Просьянников М.Ю. – м.н.с. отдела развития региональной урологии НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва.

References: Russian.

1. Apolihin O. I., Sivkov A. V., Kazachenko A. V., i dr. Distancionnye obrazovatel'nye tehnologii v urologii: perspektivy, tendencii razvitiya. Opyt FGBU «NII urologii» Minzdrava Rossii. //Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija. 2013. № 4. S. 4–8. Russian.
2. Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V. (Red.) Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 godu (zabolevaemost' i smertnost').. M.: FGBU «MNIIOI im. P. A. Gercena» Minzdrava Rossii, 2014. 250 s. Russian.
3. Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2012 godu.. M.: FGBU «MNIIOI im. P. A. Gercena» Minzdrava Rossii. 2013. 231 s. Russian.
4. Lopatkina N. A. (Red.) Urologija: nacional'noe rukovodstvo. M.: GJeOTAR-Media. 2009. 1024 s. Russian.
5. Heidenreich A., Bolla M., Joniau S., et al. Guidelines on Prostate Cancer. //EAU guidelines. 2010. 164 p.
6. Jemal A., Bray F., Center M. M. et al. Global cancer statistics. //CA Cancer J Clin. 2011. Vol. 61. N 2. R. 69–90.
7. McConnell J., Abrams P., Denis L., et al. (Eds.) Male Lower Urinary Tract Symptoms. Evaluation and Management. 6th International Consultation on Prostate Cancer and Prostatic Diseases. Paris,: Health Publications. 2006. 401 p.
8. Sark W. A., Billis A., Ekman P., et al. Epidemiology of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. //Scand. J. Urol. Nephrol. 2000. Vol. 205. P. 11–18.
9. SEER Stat Fact Sheets: Prostate. URL: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> (data obrashhenija: 21.03.2011).
10. van den Bergh R. C., Roemeling S., Roobol M. J., et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly //Eur. Urol. 2009. Vol. 55. N 1. P. 1–8.

Information about co-authors:

1. Apolikhin O. I. – prof, MD, director N. Lopatkin SRIUIR
2. Sivkov A. V. – PhD, first deputy director N. Lopatkin SRIUIR
3. Katibov M. I. – MD, leading researcher, assistant of director N. Lopatkin SRIUIR
4. Zolotukhin A. V. – PhD, main urologist of Voronezh region, head of urological department of BHC Voronezh region «Voronezh regional clinical hospital №1», Voronezh, head of department of urology and andrology of IAPSE SEI HPE «N. N. Burdenko VSMA», Voronezh
5. Shaderkin I. A. – head of department of development of regional urology N. Lopatkin SRIUIR
6. Leonov S. A. – head of department of statistics Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation
7. Voitko V. A. – junior researcher of department of development of regional urology N. Lopatkin SRIUIR
8. Prosyannikov M. Y. – junior researcher of department of development of regional urology N. Lopatkin SRIUIR



Ключевые слова:

Гипербарическая оксигенация
Рак
Гипоксия

Keywords:

Hyperbaric oxygen therapy,
Cancer, Hypoxia

DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-1-83-94

Для корреспонденции:

Автор:

Ingrid Moen
Department of Biomedicine, University of Bergen.
Address: Jonas Lies vei 91, 5009 Bergen, Norway.
E-mail: ingrid.moen@biomed.uib.no



Автор перевода:

Митрохин Андрей Анатольевич -
к.м.н., заведующий отделением ГБО ГКБ
им. С.П.Боткина, доцент кафедры анестезиологии
и неотложной медицины РМАПО
Отделение гипербарической оксигенации (распо-
ложено в 22-ом корпусе на 3-м этаже, секция Б.)
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва,
2-ой Боткинский проезд, д. 5
Телефон: +7 (499) 762-62-81
E-mail: aadoctor@mail.ru
Статья поступила 27.01.2015,
принята к печати 05.03.2015

For correspondence:

Author:

Ingrid Moen
Department of Biomedicine, University of Bergen,
Jonas Lies vei 91, 5009 Bergen, Norway. ingrid.
moen@biomed.uib.no

Written translation:

Mitrokhin A.A. - PhD, Clinical Director of the HB02
Department, Botkin Hospital, Associate Professor of
anesthesiology and emergency medicine Department
RMAPEs,
Department of hyperbaric oxygen therapy (located in
the 22nd building on the 3rd floor, section B.)
5, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow,
Russian Federation, 125284
Tel: +7 (499) 762-62-81
E-mail: aadoctor@mail.ru

ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ И РАК

Моэн Ингрид, Стур Е.Б. Линда
(перевод Митрохина А.А.)

Отделение биомедицины, Университет г. Бергена (Берген, Норвегия)
5009, Норвегия, г. Бергена, улица Йонаса Лиеса, 91

Предисловие к русскому переводу

В повседневной клинической практике нередко встречаются пациенты, которым показано лечение ГБО и имеющие в анамнезе или даже текущей истории болезни те или иные аспекты онкологии (в прошлом опухоль удалена или излечена консервативно, есть доброкачественные новообразования и т.д.). Профильные специалисты, и даже многие барологи, в подобных ситуациях однозначно возражают против включения ГБО в комплексную терапию. Но в настоящее время на высоком уровне доказательности установлено, что ГБО может помочь спасти конечность от ампутации, вернуть слух при острой нейросенсорной тугоухости, уменьшить койко-день при ожогах, помочь в заживлении проблемных ран и при многих других состояниях (всего Обществом Гипербарической и Подводной Медицины США одобрено 14 групп показаний). Насколько обоснованно мы лишаем специфической, не имеющей альтернативы терапии больных, в ней нуждающихся? В личном общении с профильными специалистами – высококлассными профессионалами в своих разделах медицины, можно услышать в основном причину, построенную на личном представлении о механизме действия гипербарического кислорода: заживляет раны – значит стимулирует рост клеток. И конечно же раковых. Однако в отечественной литературе последних лет нет данных о серьезных исследованиях в этом направлении. Между тем за рубежом есть не только ряд таких исследований, но и обзоры, подробно суммирующие их результаты, в основном не совпадающие с устоявшимися в нашей стране представлениями. Перевод одного из этих обзоров представляется вниманию читателя.

Митрохин Андрей Анатольевич,
к.м.н., заведующий отделением ГБО ГКБ им. С. П. Боткина,
доцент кафедры анестезиологии и неотложной медицины РМАПО.

Резюме

Гипоксия является важным свойством солидных опухолей, затрагивающим усиление жизнеспособности клеток, ангиогенез, гликолитический метаболизм и метастазирование. Более века лечение гипербарической оксигенацией (ГБО) применяли для облегчения или излечения заболеваний связанных с гипоксией и ишемией за счет увеличения количества кислорода, растворенного в плазме и, таким образом, повышения доставки O_2 к тканям. Исследования ГБО и рака до недавнего времени были сфокусированы на вопросе, действует ли повышенное содержание кислорода как стимулятор рака или нет. Поскольку кислород считается необходимым для всех основных процессов заживления ран, высказывались опасения, что эффект ГБО будет применим так же и к раковой ткани и будет усиливать ее рост. Более того, некоторые авторы опасались, что применение ГБО пациентам, получавшим лечение от рака, может привести к его рецидиву. Однако в двух системных обзорах, посвященных ГБО и раку, авторы пришли к заключению, что применение ГБО пациентам со злокачественными опухолями безопасно. С целью развития предшествовавших обзоров, мы суммировали работы, выполненные по теме ГБО и рак за период с 2004 по 2012.

Исходя из результатов как предлагаемого, так и предыдущих обзоров, можно говорить о том, что нет данных, указывающих на стимуляцию роста опухоли или ее рецидивирования под действием ГБО. С другой стороны, есть данные за то, что применение ГБО может ока-

зывать ингибирующее влияние на некоторые подтипы опухолей. Мы настоятельно полагаем, что нам необходимо расширять знания об эффектах и механизмах, сопровождающих оксигенацию опухоли.

HYPERBARIC OXYGEN THERAPY AND CANCER – A REVIEW

Ingrid Moen, Linda E.B.Stuhr.

Department of Biomedicine, University of Bergen, Jonas Lies vei 91, 5009 Bergen, Norway

Summary

Hypoxia is a critical hallmark of solid tumors and involves enhanced cell survival, angiogenesis, glycolytic metabolism, and metastasis. Hyperbaric oxygen (HBO) treatment has for centuries been used to improve or cure disorders involving hypoxia and ischemia, by enhancing the amount of dissolved oxygen in the plasma and thereby increasing O_2 delivery to the tissue. Studies on HBO and cancer have up to recently focused on whether enhanced oxygen acts as a cancer promoter or not. As oxygen is believed to be required for all the major processes of wound healing, one feared that the effects of HBO would be applicable to cancer tissue as well and promote cancer growth. Furthermore, one also feared that exposing patients who had been treated for cancer,

to HBO, would lead to recurrence. Nevertheless, two systematic reviews on HBO and cancer have concluded that the use of HBO in patients with malignancies is considered safe. To supplement the previous reviews, we have summarized the work performed on HBO and cancer in the period 2004–2012. Based on the present as well as previous reviews, there is no evidence indicating that HBO neither acts as a stimulator of tumor growth nor as an enhancer of recurrence. On the other hand, there is evidence that implies that HBO might have tumor-inhibitory effects in certain cancer subtypes, and we thus strongly believe that we need to expand our knowledge on the effect and the mechanisms behind tumor oxygenation.

Поисковые термины

Мы искали в PubMed статьи, касающиеся гипербарической оксигенации и рака за период с 2004 по 2012, используя поисковые термины («гипербарическая оксигенация» и/или «гипероксия» и «неоплазма»). Всего было найдено 28 отвечающих заданному критерию статей, прямо включающих применение ГБО как самостоятельного, так и вспомогательного лечения различных типов рака. Мы сфокусировались на росте и жизнеспособности клеток, ангиогенезе и метастазах, наблюдавшихся при раках, леченных ГБО, за последние 9 лет, как в виде самостоятельной, так и вспомогательной терапии, и сравнили их с более ранними публикациями на эту тему.

Предпосылки

Рак и гипоксия

Солитные опухоли часто содержат зоны, подверженные острой или хронической гипоксии (Michieli, 2009), различающиеся по тяжести у пациентов как внутри одного типа опухоли, так и между разными типами (Vaupel, Mayer, 2007). Хотя тяжелая или длительная гипоксия вредна, адаптация к гипоксической среде позволяет раковым клеткам выживать и пролиферировать в таких неблагоприятных обстоятельствах (Harris, 2002). Гипоксия опухоли развивается вследствие структурных и функциональных аномалий структуры ее сосудов, так как рост рака часто опережает способность сосудов опухоли адаптироваться к повышению потребности в кислороде.

Традиционно гипоксию считали фактором, ограничивающим рост рака за счет снижения способности клеток

к делению. Однако в последнее время было доказано, что гипоксия становится причинным фактором многих патофизиологических изменений, включая прогрессирование рака. В ряде работ было продемонстрировано, что снижение напряжения кислорода избирательно для наиболее злокачественных клеток и индуцирует множество вариантов адаптации клеток, что, в свою очередь, способствует и ускоряет прогрессирование опухоли и, таким образом, индуцирует рост рака (Рис. 1). Сообщается, что гипоксия вызывает клеточные реакции, улучшающие оксигенацию и жизнеспособность клеток через индукцию ангиогенеза, перестройку метаболизма за счет повыше-



Рисунок 1. Гипоксия является свойством солидных опухолей. Суммированы индуцируемые гипоксией факторы, влияющие на рост и прогрессирование рака

ния гликолиза и положительной регуляции генов, участвующих в выживании/апоптозе клеток (Holmquist et al., 2006). Было так же показано, что гипоксия усиливает генетическую нестабильность, активирует инвазивный рост и сохраняет недифференцированное состояние клеток (Michieli, 2009; Harris, 2002). Исследования продемонстрировали, что гипоксия вносит вклад в резистентность к традиционной терапии (Shannon, et al., 2003). Концентрация кислорода играет особо важную роль в радиационной онкологии и резистентности к облучению (Gray, et al., 1953; Overgaard, 2011). Было показано, что эпителиально-мезенхимальный переход при раке индуцируется гипоксическими состояниями (Cannito, et al., 2008), что ведет к раку инвазивного или метастатического фенотипа (Thiery, 2002). Исходя из важности роли гипоксии как негативного прогностического фактора, она рассматривается как одна из лучших целей в лечении рака.

В связи с двойственной ролью кислорода возникает вопрос: будет ли его недостаток ингибировать прогрессирование рака или гипероксигенация опухолевой ткани может быть способом предотвращения роста и развития рака?

Гипербарическая оксигенация

Гипербарическую оксигенацию можно использовать для ликвидации гипоксии. ГБО основана на применении 100% кислорода под давлением выше нормального атмосферного. ГБО повышает количество кислорода, растворенного в плазме, таким образом повышая доставку O_2 к тканям, независимую от гемоглобина (Gill, Bell, 2004). Как и в нормальных тканях, pO_2 в раковой ткани под действием ГБО значительно увеличивается (Brizel, et al., 1995). Так было показано, что повышение давления кислорода в опухоли клинически сохраняется приблизительно в течение 30 минут после воздействия ГБО (Kinoshita, et al., 2000; Verpu, et al., 2002). Лечение ГБО в настоящее время принято и рутинно применяется при множестве заболеваний, связанных с ишемией и/или гипоксией (Gill, Bell, 2004). При использовании современных стандартных лечебных протоколов ГБО безопасна, осложнения встречаются весьма редко. Подводным и Гипербарическим Медицинским Обществом (UHMS) одобрен перечень показаний к ГБО, включающий декомпрессионную болезнь, тяжелое отравление окисью углерода, незаживающие раны и поздние лучевые поражения.

Поскольку считается, что кислород необходим для всех основных процессов, участвующих в заживлении ран, включая сопротивление инфекции, активацию фибробластов, отложение коллагена, ангиогенез и эпителизацию (Norpf, Rollins, 2007), были опасения, что ГБО могла бы оказывать пролиферативное влияние на рак. В связи с этим в течение многих десятилетий усилия были сконцентрированы на том, чтобы установить, усиливает ли ГБО рост опухоли. В начале 2000-х, Feldmeier et al. (Feldmeier, et al., 2003) и Daruwalla et al. (Daruwalla, Christophi, 2006 a) одновременно выполнили обзоры литературы, касающейся ГБО и рака. Обзоры включали экспериментальные и клинические исследования, рассматривающие различные типы рака – как с сопутствующим лечением, так и без него. Результаты показали различную реакцию. Однако заключения в обоих обзорах говорили о том, что ГБО не усиливает

рост рака, и что применение ГБО пациентам со злокачественными новообразованиями было вполне безопасным.

Существует множество исследований влияния ГБО на нормальные ткани и раны. Интересно, что полученные данные дают основания полагать, что реакция раковой ткани может отличаться от реакции нормальной ткани. Исследования по ГБО и раку сложны в связи с широким диапазоном организации эксперимента и лечебных режимов. Тем не менее, пытаясь прояснить различия в реакции на оксигенацию, мы суммировали литературу, касающуюся влияния ГБО на наиболее важные признаки рака, влияние ГБО на химиотерапию и лучевую терапию, и, кроме того, мы сгруппировали реакции рака разных типов.

ГБО и жизнеспособность клеток

Исследования длительной гипероксии показали, что повышенные уровни реактивных кислородных радикалов (РКР) преодолевают антиоксидантную защиту, что ведет к повреждению клетки и, возможно, органной дисфункции (Gore, et al., 2010). Было найдено, что повреждение ткани зависит от типа клеток, концентрации кислорода и длительности экспозиции. Gore et al. (Gore, et al., 2010), суммируя молекулярные механизмы индуцированной гипероксией гибели клеток, открыли сложную сигнальную систему, включающую протеинкиназы и рецепторы, такие как RAGE, CXCR2, TLR3 и TLR4.

Исследования апоптоза в неопластических процессах, подвергнутых воздействию ГБО, не многочисленны. Два исследования *in vitro* на раковых клетках молочной железы и полости рта не выявили изменений апоптоза после ГБО (Granowitz, et al., 2005; Sun, et al., 2004). Более того, Chen et al. (Chen, et al., 2007) наблюдали активацию про-апоптозного пути MAPK и отрицательную регуляцию анти-апоптозного пути ERK в гематопоэтических клетках после ГБО. Кроме того, исследование ГБО с использованием клеток остеосаркомы также продемонстрировало индукцию апоптоза (Kawasoe, et al., 2009). В двух различных экспериментах на животных с глиомами и опухолью молочной железы наша группа продемонстрировала индукцию гибели клеток после применения ГБО (Raa, et al., 2007; Stuhr, et al., 2007; Moen, et al., 2009 a).

Более того, после лечения ГБО ДМБА-индуцированных опухолей молочной железы также *in vivo* было продемонстрировано уменьшение пролиферации клеток одновременно со значительным изменением гистологии (Raa, et al., 2007; Moen, et al., 2009 a). Granowitz et al. (Granowitz, et al., 2005) наблюдали такое же уменьшение пролиферации клеток в своём исследовании опухолей молочной железы *in vitro*. Кроме того, два исследования клеток остеосаркомы (Kawasoe, et al., 2009) и назофарингеальной карциномы (Peng, et al., 2010) поддержали данные об ингибировании деления клеток после лечения ГБО.

Всё вместе это может свидетельствовать о том, что изменения концентрации кислорода влияют на антиоксидантные пути (Godman, et al., 2010), что ведёт к изменению сигнализации о выживаемости клеток. Однако общая картина сложна и прежде, чем будут приняты какие-либо окончательные заключения необходимо провести исследования этих механизмов.

ГБО и ангиогенез

В наше время ангиогенез считается ключевым фактором роста и метастазирования рака. Так, в больших экспериментальных и клинических исследованиях был рассмотрен эффект ангиогенной терапии при лечении рака. Так как было продемонстрировано, что ГБО в целом усиливает пролиферацию сосудов и клеток в нормальных тканях и ранах (хотя механизм не вполне понятен), считалось, что ГБО так же будет индуцировать ангиогенез при раках. Вопреки ожиданиям, описываемым литературными источниками, было показано, что ГБО индуцирует антиангиогенный эффект в двух экспериментах на модели опухоли молочной железы (Raa, et al., 2007; Moen, et al., 2009 а; Moen, et al., 2012) и еще одном на модели глиомы (Stuhr, et al., 2007). Более того, во множестве исследований не было найдено изменений ангиогенеза после лечения ГБО (Shi, et al., 2005; Heys, et al., 2006; Chong, et al., 2004; Schonmeyer, et al., 2008; Thom, 2011, Tang, et al., 2009 б). В своём обзоре Feldermeier et al. (Feldermeier, et al., 2003) пристально исследовав кислород и опухолевой ангиогенез, выделили различия между опухолевой тканью и ранами и пришли к заключению, что усиление ангиогенеза в результате ГБО маловероятно. Thom (Thom, 2011), комментируя факт того, что влияние ГБО имеет работающим индуцируемый гипоксией фактор изоформной экспрессии, который выглядит различно в разных тканях и, возможно, во времени (т.е. наблюдается рано или поздно после ранения или ишемического повреждения). Мы полагаем важным различать ткани нормальные, раненные или опухолевые когда это касается эффекта ГБО на ангиогенез, поскольку данных за усиление ангиогенеза в опухолевых тканях нет.

ГБО и метастазы

В 1966 Johnson и Lauchlan первыми высказали опасение о том, что ГБО потенциально может усиливать метастазирование (Johnson, Lauchlan, 1966). Однако было невозможно показать статистически значимое количество пациентов с отдалёнными метастазами, так как число пациентов в исследовании было слишком мало. Тем не менее, особое внимание было уделено росту метастаз, поскольку первые сообщения предполагали, что ГБО могла вмешиваться в эту часть прогрессирования опухоли (Feldermeier, et al., 1994). Метастазирование есть сложный процесс, состоящий из нескольких этапов, включающих локальную инвазию опухолевой клетки, проникновение в кровеносные или лимфатические сосуды и повторную пенетрацию и колонизацию в отдалённых местах (van Zijl, et al., 2011). В конечном итоге для формирования отдалённых метастаз необходим также и ангиогенез.

До сих пор проводились только обсервационные исследования и исследований эффекта ГБО на отдельные этапы процесса метастазирования мало (Feldermeier, et al., 1994). Ни в одном из рассмотренных исследований не было найдено свидетельств о том, что ГБО индуцирует метастазы (Kawasoe, et al., 2009; Haroon, et al., 2007; Moen, et al., 2012; Daruwalla, Christophi, 2006 б; Daruwalla, et al., 2007). Более того, недавно было установлено, что ГБО индуцирует мезенхимально-эпителиальный переход (MET) в DMBA-индуцированных опухолях молочной железы, что

приводит к снижению агрессивности типа опухоли (Moen, et al., 2009 а), и это указывает на кислород как возможно ключевой фактор MET (de Bock, et al., 2011). В результате этого переноса должен приводить к типу рака с менее инвазивным и метастатическим фенотипом.

ГБО и химиотерапия

Гипоксия была описана как важный фактор резистентности к химиотерапии (Shannon, et al., 2003). Teicher (Teicher, 1994) отмечал важное обстоятельство: реакция на химиотерапию при гипоксии в значительной степени зависит от препарата. Тем не менее, хеморезистентность в результате гипоксии приписывали: (1) изменениям клеточного метаболизма, снижающим цитотоксичность препарата; (2) редокс состоянию, подразумевая, что для максимальной цитотоксичности препарата необходим кислород, чтобы генерировать ROS (реактивные кислородные радикалы); и (3) генетической нестабильности, которая может стать причиной более скорого развития резистентности клеток к препарату. Кроме цитотоксичности, для достижения максимальной эффективности важно наличие достаточно высокой дозы химиотерапевтического препарата. Анатомия опухолевой ткани влияет на транспорт внутривенно введённых веществ к раковым клеткам, и, таким образом, определяет эффективность препарата.

Al-Waili et al. (Al-Waili, et al., 2005) суммировали роль сочетания ГБО с традиционными методами лечения. Они высказали предположение, что ГБО может помогать преодолевать химиотерапевтическую резистентность, повышая одновременно перфузию опухоли и чувствительность клеток (Al-Waili, et al., 2005).

Исследования ГБО как дополнения к химиотерапии показали усиление эффективности как *in vitro* (Granowitz, et al., 2005; Kawasoe, et al., 2009; Peng, et al., 2010; Ohgami, et al., 2010), так и *in vivo* (Kawasoe, et al., 2009; Suzuki, et al., 2009; Ohguri, et al., 2009; Selvendiran, et al., 2010, Stuhr, et al., 2004), хотя механизм (ы) остаются неясными. Heys et al. (Heys, et al., 2006) исследовали эффект ГБО в клинических условиях, применяя ГБО в качестве предварительного лечения для улучшения васкуляризации, и, таким образом, улучшения эффекта химиотерапии в целом. Однако ГБО не повышала неоваскуляризацию, и они сочли, что это коррелирует с отсутствием усиления химиотерапии. На модели опухоли молочной железы, Moen et al. (Moen, et al., 2009 б) нашли, что захват химиотерапевтического препарата повышается во время и сразу после сеанса ГБО. Исходя из этого исследования, усиления эффекта химиотерапии вероятно может не случиться, если только химиотерапевтический препарат не назначен во время или сразу после сеанса ГБО, когда pO_2 повышено. В другом исследовании, на такой же модели опухоли молочной железы, Moen et al. (Moen, et al., 2009 а) нашли изменения экспрессии генов после ГБО, указывающие на изменения в сторону менее активного опухолевого метаболизма, что, вероятно, влияет на эффект химиотерапии. Многие авторы приписывали повышение эффективности химиотерапии после ГБО повышению уровней PKP. Moen et al. (Moen, et al., 2009 б), однако, не нашли после ГБО изменения уровней MDA, и это указывало на то, что в этом исследовании уровни PKP не могут быть детерминантой

повышения эффективности химиотерапии. Микрогенетические исследования дали возможность классифицировать раки молочной железы на молекулярном уровне (Sorlie, et al., 2001; Perou, et al., 2000) и установить корреляцию их характерных признаков с метаболическим поведением и клиническим исходом лечения, что облегчило развитие целевой терапии. Говоря о важности субтипирования раков молочной железы, необходимо отметить значение различий между разными моделями опухолей: Moen et al. (Moen, et al., 2009 б) нашли усиление захвата химиотерапевтического препарата 5-FU DMBA-индуцированными опухолями после ГБО, тогда как Jevne et al. (Jevne, et al., 2011) не смогли найти такой же корреляции для 4 T1 модели опухоли молочной железы.

Сочетание ГБО и химиотерапии также было опробовано и на других типах рака. Suzuki et al. (Suzuki, et al., 2009) предположили, что лечение ГБО удлиняет время биологического пребывания карбопланина у пациентов с глиомами. Однако всё еще остаются неясности относительно механизмов действия ГБО на эффективность карбопланина. Эта же группа авторов нашла, что ГБО усиливает трансэндотелиальную проницаемость в мозге крыс и ГБО, таким образом, может быть полезной для усиления захвата и, следовательно, повышения эффективности карбопланина (Suzuki, et al., 2008). Предварительные результаты небольшого клинического исследования немаленьких клеток рака лёгких показали обещающими при сочетании гипотермии и ГБО с препаратами паклитаксел и карбоплатин (Ohguri, et al., 2009). Однако они отметили, что в исследовании отсутствовал достаточный контроль, что затрудняет определение дополнительного значения влияния ГБО на эффективность химиотерапии. Kawasoe et al. (Kawasoe, et al., 2009) нашли, как *in vivo*, так и *in vitro*, что ГБО повышает эффективность химиотерапии карбоплатином при остеосаркомах. Более того, сочетание ГБО и цисплатины значительно снижало объём опухоли на модели ксенотрансплантированного рака яичников человека (Selvendiran, et al., 2010).

В тоже время важно напомнить, что Mayer et al. (Mayer, et al., 2005) перечислили пять химиотерапевтических препаратов (доксорибуцин, блеомицин, дисульфiram, цисплатина и амфенида ацетат); все они строго противопоказаны в сочетании с ГБО в связи с возможным усилением токсичности (Kindwall, 2002). В рассмотренных нами работах только Heyes et al. (Heyes, et al., 2006) и Selvendiran et al. (Selvendiran, et al., 2010) применяли перечисленные химиопрепараты в сочетании с ГБО.

Знания, касающиеся соотношения разных химиотерапевтических методик и подтипов рака будут важны для дальнейших исследований, а также развития методик основного/вспомогательного лечения. Кроме того, необходимы соответствующим образом организованные рандомизированные исследования для того, чтобы сделать возможным окончательные выводы относительно эффективности сочетания ГБО и химиотерапии.

ГБО и лучевая терапия

Лучевая терапия в сочетании с ГБО клинически применяется в двух вариантах: (1) как терапевтическое средство для лечения отсроченных лучевых поражений и (2)

для повышения чувствительности к облучению, с целью, в конечном итоге, повысить эффективность лучевой терапии (Mayer, et al., 2005). В данном обзоре мы сфокусировались только на последнем варианте применения ГБО.

Gray et al. (Gray, et al., 1953), в 1950-х доказали, что концентрация кислорода влияет на эффективность лучевой терапии, и с тех пор началось широкое изучение влияния модификации гипоксии на лучевую терапию. В 2011 Overgaard опубликовал мета-аналитический обзор влияния модификации гипоксии на лучевую терапию карцином головы и шеи (Overgaard, 2011). В целом, Overgaard пришел к выводу, что среди различных методик модификации гипоксии, ГБО демонстрировала наиболее выраженный эффект (Overgaard, 2011), и значит будет повышать эффективность лучевой терапии. Тем не менее, Bennett et al. (Bennett, et al., 2012) недавно выполнили обширный обзор, в котором также проанализировали эффективность лучевой терапии в сочетании с ГБО. Они пришли к заключению, что есть некоторые свидетельства того, что ГБО улучшает локальный контроль опухоли и снижает летальность при опухолях головы и шеи; однако, исходы лечения выглядят связанными с необычными фракционирующими схемами, и Bennett et al. (Bennett, et al., 2012) таким образом, пришли к выводу, что преимущества ГБО следует интерпретировать с осторожностью.

Было также показано, что при использовании ГБО в сочетании с лучевой терапией возможны неблагоприятные побочные эффекты, такие как кислородная интоксикация и тяжелое лучевое поражение тканей (Bennett, et al., 2012). Однако следует подчеркнуть важность планирования времени ГБО и облучения (Mayer, et al., 2005). Kohshi et al. (Kohshi, et al., 1999) нашли, что во избежание опасных побочных эффектов облучение следует проводить немедленно после сеанса ГБО – но не одновременно с ним. Было показано, что нормоксические состояния персистируют некоторое время после воздействия ГБО благодаря продленной сатурации и кинетике вымывания (Kinoshita, et al., 2000; Verru, et al., 2002). Так, изменение протоколов, вероятно, может снизить или предупредить серьезные побочные эффекты и, таким образом, сделать оправданным применение ГБО для повышения чувствительности к облучению (Mayer, et al., 2005). Заключение относительно применения ГБО в сочетании с лучевой терапией всё еще остаётся неясным.

ГБО и типы рака

Этот обзор суммирует работы, выполненные по ГБО и раку за последние 9 лет (Таблица 1) и подтверждает предшествовавшие находки (Feldmeier, et al., 2003; Daruwalla, Christophi, 2006 а), так как ни одно исследование не сообщает об активизации рака в связи с применением ГБО. Однако мы сместили фокус к проблеме: может ли ГБО обладать ингибирующим эффектом на рост опухоли. Спектр реакций, наблюдаемых при раке после применения ГБО, говорит в пользу того, что мы знаем сегодня, т. е. что ни одна из отдельно взятых методик лечения любого вида не будет эффективна против всех типов рака. И все же, может ли лечение быть эффективным при некоторых типах рака? А если да, то почему мы наблюдаем эти различия?

ГБО и рак молочной железы

Рак молочной железы – наиболее часто встречающийся рак женщин, во всём мире достигает 22,8% случаев рака у женщин (Boyle, Levin, 2008). Granowitz et al. (Granowitz, et al., 2005) показали, что лечение ГБО само по себе оказывает выраженный антипролиферативный эффект на различные клетки рака молочной железы *in vitro*. Они высказали предположение, что ГБО может быть эффективной терапией рака молочной железы. В пользу этого говорят и результаты шести различных экспериментов на животных, выполненные за последние 9 лет, с применением клинически принятых протоколов ГБО. Они показали значительный ингибирующий эффект ГБО как самостоятельного вида лечения *in vivo* (Raa, et al., 2007; Moen, et al., 2009 a; Moen, et al., 2012; Stuhr, et al., 2004; Moen, et al., 2009 б; Jevne, et al., 2011), (Таблица 1). Feldmeier et al (Feldmeier, et al., 2003) и Daruwalla et al. (Daruwalla, Christophi, 2006 а) проанализировали три более ранних исследования по опухолям молочной железы и ГБО, все выполненные на одной модели СЗ Н у мышей. Ни в одном из них влияния на рост опухоли найдено не было (Suit, Maeda, 1967; McCredie, et al., 1966; Shewell, Thompson, 1980). Однако в своих обзорах они не рассматривали обширное исследование от 1964, в котором Kluft et al. (Kluft, 1965) сообщили, что ГБО замедляла рост карциномы молочной железы (ТМ 8013), пересаженной черным мышам.

Поскольку основное внимание более ранних исследований было сосредоточено на подтверждении или опровержении способности ГБО активизировать рак, большинство из них рассматривали только рост рака и метастазирование. Однако несколько последних исследований, продемонстрировавшие ингибирующий рак эффект ГБО, были более детализированными. Как упоминалось выше, на двух моделях опухоли молочной железы было продемонстрировано, что ГБО индуцирует антиангиогенный эффект (Raa, et al., 2007; Moen, et al., 2009 б; Jevne, et al., 2011). Более того, увеличение гибели клеток и ослабление их пролиферации, одновременно со значительным изменением гистологии, также было продемонстрировано после лечения ГБО при DMBA-индуцированных опухолях молочной железы *in vivo* (Raa, et al., 2007; Moen, et al., 2009 а). В отношении метастазирования было продемонстрировано, что ГБО индуцировало МЭП при DMBA-индуцированных опухолях молочной железы, приводящий к менее агрессивному типу поведения опухоли (Moen, et al., 2009 а). На модели опухоли молочной железы 4Т1 Haroon et al. (Haroon, et al., 2007) нашли, что ГБО ограничивает рост колоний больших опухолевых клеток. Moen et al. (Moen, et al., 2012) нашли после ГБО метастазы в лёгких при этой же модели опухоли, то есть в этом случае ГБО не препятствовало метастазированию. Однако у них не было сравнимых точек контроля и, таким образом, заключение о том, было ли бы там меньше колоний, невозможно.

Несмотря на большое количество экспериментов на животных, клинических исследований по ГБО и раку молочной железе как таковым не проводилось, доступно лишь одно небольшое клиническое исследование сочетанного лечения. Исходя из вышеизложенного, мы приходим к заключению о том, что исследование эффек-

та ГБО при подтипах рака молочной железы необходимо расширять, с особым вниманием к возможному эффекту ГБО в качестве вспомогательного лечения опухолей.

ГБО и рак головы и шеи

Национальный Институт Рака определяет рак головы и шеи как неопластический процесс, исходящий из полости носа, синусов, губ, рта, слюнных желез, глотки или гортани (National ..., 2011a). За последние годы было выполнено только одно исследование, в котором было рассмотрено сочетание ГБО и лучевой терапии при экспериментальной карциноме головы и шеи у мышей (Shi, et al., 2005), (Таблица 1). В нем найдено, что даже несмотря на уменьшение при помощи ГБО гипоксического состояния опухолей, ГБО не оказывает никакого влияния на рост опухоли, ни самостоятельно, ни в сочетании с лучевой терапией (Shi, et al., 2005). Более того, не найдено признаков усиления ангиогенеза в опухоли после лечения ГБО, ни при окраске CD31, ни при измерении экспрессии VEGF, что говорит в пользу мнения о том, что ГБО не индуцирует ангиогенез в опухолях.

Как упоминалось выше, Bennett et al. (Bennett, et al., 2012) выполнили обзор эффективности сочетания ГБО с лучевой терапией. Несмотря на то, что исследования показали положительные результаты в отношении локального контроля опухоли, летальности и локального рецидивирования, протоколы рассмотренной ими литературы привели к заключению о невозможности оправдать рутинное применение ГБО в сочетании с лучевой терапией (Bennett, et al., 2012). Несмотря на это, как обсуждалось в «ГБО и лучевая терапия» заключение в области ГБО и повышения чувствительности к облучению консенсуса еще не достигло.

ГБО и колоректальный рак

Колоректальный рак есть заболевание, исходящее из эпителиальных клеток, выстилающих толстую или прямую кишку желудочно-кишечного тракта (National ..., 2011 б). В большинстве случаев колоректальный рак связан с образом жизни и возрастом, и лишь в незначительном количестве случаев в его основе лежат генетические расстройства (Watson, Collins, 2011). Даже если рак диагностирован на ранних стадиях и операция может быть радикальной, при продвинутом раке обычно применяется дополнительное лечение (National ..., 2011 б).

В нескольких исследованиях был рассмотрен эффект ГБО в сочетании с другими видами лечения колоректального рака. В старом клиническом исследовании Dische и Senanayake (Dische, Senanayake, 1972) продемонстрировали позитивные результаты при сочетании ГБО и лучевой терапии у пациентов с карциномой толстой или прямой кишки. Hjelde et al. (Hjelde, et al., 2005) исследовали эффект гипероксии в сочетании с фотодинамической терапией при трёх различных карциномах толстой кишки *in vitro* (Таблица 1). Они пришли к заключению, что гипероксия не повышает частоту гибели клеток после фотодинамической терапии. фотодинамической терапии (Maier, et al., 2000 а; Dong, et al., 1987; Maier, et al., 2000 б; Chen, et al., 2002; Jirsa, et al., 1991). Так, отсутствие реакции в исследовании Hjelde et al. (Hjelde, et al., 2005) может быть приписано отсутствию гипоксии

клеток в экспериментальных условиях *in vitro*. Кроме того, в двух статьях Daruwalla et al. (Daruwalla, Christophi, 2006 б; Daruwalla, et al., 2007) представили результаты исследования эффекта ГБО при двух разных моделях опухоли толстой кишки *in vivo* (Таблица 1). В первой статье описан эффект ГБО *per se* (Daruwalla, Christophi, 2006 б). Авторы пришли к заключению, во-первых, что ГБО не обладает никаким стимулирующим опухоль эффектом и не способствует формированию отдаленных метастаз, и, во-вторых, что ГБО, таким образом, можно безопасно применять в сочетании с другими видами лечения. Более того, они выполнили эксперименты на модели первичной карциномы толстой кишки *in vivo* с ГБО как отдельно, так и в сочетании со стирен малеиновой кислотой (СМК) – пирарубицином (Daruwalla, et al., 2007). И в этом случае они пришли к заключению что ГБО отдельно эффекта не оказывает. Однако ГБО в сочетании с СМК-пирарубицином вызывала уменьшение как метастазов в печени, так и роста опухоли, в дополнение к индукции повышения уровня некроза. Таким образом представляется, что ГБО в качестве самостоятельного лечения не оказывает эффекта на колоректальный рак, но в качестве дополнительного лечения выглядит интересной альтернативой и ее потенциал необходимо исследовать шире.

ГБО и глиомы

Глиомы есть опухоли, исходящие из глиальных клеток головного или спинного мозга. Прогноз пациентов с глиомами высокой степени в целом пессимистичен (Wrensch, et al., 2002), и заболевание редко оказывается курабельным. Формирование терапии сложно в связи с инфильтративным характером неопластического процесса, его резистентностью к апоптозу, склонностью к рецидивированию и резистентностью к терапии (Ferguson, 2011). В 2011 Verpu et al. (Verpu, et al., 2011) выполнили обзор влияния ГБО на глиомы. Однако этот обзор существует только на японском языке и изучению не доступен.

В 2007 Stühr et al. (Stühr, et al., 2007) опубликовали результаты экспериментального исследования, в котором рассмотрели эффект ГБО на рост и развитие у крыс пересаженной глиомы *per se* (Таблица 1). Они нашли, что повышение уровней pO_2 при помощи нормобарического кислорода или умеренной ГБО, значительно замедляет рост опухоли, вероятно усиливая гибель клеток и снижая плотность сосудистой сети. Это может говорить о том, что ГБО отдельно может обладать позитивным эффектом на глиомы. Однако необходимо подчеркнуть, что экспериментальные опухоли были имплантированы на шею – но не в мозг, и это могло серьезно сказаться на результате экспериментов.

Далее, только три статьи о применении ГБО при глиомах было опубликовано за период с 2004 по 2012 (Таблица 1). Все они были предварительными исследованиями ГБО в сочетании с лучевой терапией и химиотерапией (Suzuki, et al., 2009; Kohshi, et al., 2007; Ogawa, et al., 2006). Kohshi et al. (Kohshi, et al., 2007) и Ogawa et al. (Ogawa, et al., 2006) пришли к заключению, что сочетание ГБО с лучевой терапией вероятно имеет преимущества, но они также подчеркнули необходимость дальнейших исследований в этой области. Особое внимание необходимо при интерпретации результатов исследования Kohshi et al. (Kohshi, et

al., 2007), так как в клиническое исследование включены пациенты с анапластическими астроцитомами, и их сравнение с пациентами с глиобластомой неоднозначно.

В исследовании ГБО и химиотерапии, Suzuki et al. (Suzuki, et al., 2009) высказали предположение, что лечение ГБО удлиняет время биологического присутствия карбоплатина. Однако механизм действия ГБО на клиническую эффективность карбоплатина остается неясным. Некоторые данные дают основания полагать, что ГБО в качестве дополнения к традиционной терапии глиом необходимо продолжать исследовать, и это может привести к улучшению существующих схем лечения.

ГБО и лейкемия

Лейкемия есть рак крови или костного мозга, для которого характерно аномальное повышение содержания незрелых лейкоцитов (National..., 2011 в). Два недавних экспериментальных исследования *in vitro* дали обещающие результаты при лечении клеток лейкемии при помощи ГБО (Chen, et al., 2007; Ohgami, et al., 2010) (Таблица 1). Кроме того, Tonomura и Granowitz (Tonomura, Granowitz, 2007), в редакционной статье 2007 прокомментировали эффект ГБО при лейкемии. Они пришли к заключению, что поскольку ГБО способствует апоптозу лейкемических клеток, ее следует и далее использовать как новый вариант лечения лейкемии. Однако важно отметить, что это основано на экспериментах на культуре клеток, и, таким образом, необходима дальнейшая оценка на моделях *in vivo*, с тем, чтобы исключить вероятность того, что этот феномен работает только *in vitro*. В двух более старых экспериментах исследование выполняли по ГБО с использованием модели лейкемии у животных (Johnson, et al., 1971; Johnson, et al., 1967). Ни в одном эксперименте *in vivo* не наблюдалось различий скорости роста или метастазирования после лечения ГБО. Однако ограниченное количество исследований может сделать необходимым дальнейшее изучение ГБО при лейкемии.

ГБО и рак предстательной железы

Рак предстательной железы – второй по частоте тип рака у мужчин во всем мире, составляющий до 13,6% всех случаев (Boyle, Levin, 2008). Лечение рака предстательной железы зависит от стадии заболевания. В большинстве случаев этот рак растет медленно, некоторые раки не лечат совсем. Агрессивные типы лечат хирургически, в сочетании с химиотерапией, гормональной терапией, иммунотерапией и/или облучением.

Недавно были опубликованы результаты трех исследований на животных по ГБО как самостоятельному виду лечения при раке предстательной железы (Таблица 1). Ни Chong et al. (Chong, et al., 2004), ни Tang et al. (Tang, et al., 2009 а; Tang, et al., 2009 б), не нашли каких-либо изменений роста *in vivo* после воздействия ГБО. Никакие из патологических характеристик, таких как плотность микрососудистой сети, статус дифференциации, пролиферация или апоптоз не изменились. В дополнение к этому, Kalns et al. (Kalns, et al., 1998; Kalns, Piermeier, 1999) в конце 1990-х опубликовали две статьи, в которых показали, что ГБО может снижать скорость роста и повышать чувствительность к противоопухолевым препаратам

Таблица 1
Исследования эффективности гипербарической оксигенации (ГБО) как в виде самостоятельного лечения, так и в сочетании с традиционным лечением, с 2001 по 2012.

Исследование	Год	Тип	Тип рака	ГБО протокол	Доп лечение	ГБО per se	Комбо лечение	Mts	Ангиогенез
Рак молочной железы									
Stuhr et al. [47]	2004	In vivo	DMBA-индуцированные опухоли молочной железы у крыс	0,2 МРа, 4 сеанса по 90 мин, 11 дней или 7 сеансов, 24 дня	5-FU	↓	↓		
Gtanowitz et al. [18]	2005	In vitro	Клетки молочной железы из нормального эпителия, первичной опухоли и метастатической опухоли + клетки человека линии MCF7	0,24 МРа	Мелфалан, гемцитабин, паклитаксель	↓	↓		
Neves et al. [28]	2006	Клин	Локально распространенная карцинома молочной железы	0,24/0,2 МРа 90 мин ежедневно (5 в неделю) 10 дней	Цикло-фосфамид, доксорубин, винкристин		↔		↔
Raa et al. [22]	2007	In vivo	DMBA-индуцированные опухоли молочной железы у крыс	Гипероксия (100 % O ₂) или 0,15 МРа, 4 сеанса по 90 мин 11 дней	5-FU	↓	↓		↓
Haroony et al. [36]	2007	In vivo	Аденокарцинома молочной железы мышей линии 4T1GFP	0,28 МРа 45 мин ежедневно (5 в неделю) до 5 недель				↓	
Moen et al. [24]	2009	In vivo	DMBA-индуцированные опухоли молочной железы у крыс	0,2 МРа, 4 сеанса по 90 мин, 11 дней		↓			↓
Moen et al. [48]	2009	In vivo	DMBA-индуцированные опухоли молочной железы у крыс	0,2 МРа, 4 сеанса по 90 мин 11 дней или 1 сеанс 90 мин	5-FU		↓		
Jevne et al. [51]	2011	In vivo	Опухоль молочной железы у мышей 4T1 в NOD/SCID	0,25 МРа, 3 сеанса по 90 мин за 8 дней	5-FU		↔		↓
Moen et al. [37]	2012	In vivo	Опухоль молочной железы у мышей 4T1 в NOD/SCID	0,25 МРа, 90 мин 3 сеанса прерывисто или 7 ежедневно за 8 дней		↓		(↔/↑)	↓/↔
Рак предстательной железы									
Chong et al. [29]	2004	In vivo	Клетки предстательной железы человека (LNCaP) у мышей с иммунодефицитом	0,236 МРа, 20 сеансов по 90 мин, 5 в неделю в течение 4 недель		↔(↓)			↔
Tang et al. [31]	2009	In vivo	Клетки предстательной железы человека PC-3 у мышей с иммунодефицитом	0,2 МРа, 20 сеансов по 90 мин, 5 в неделю в течение 4 недель		↔			↔
Tang et al. [32]	2009	In vivo	Клетки предстательной железы человека (LNCaP) у мышей с иммунодефицитом	0,2 МРа, 20 сеансов по 90 мин, 5 в неделю в течение 4 недель		↔			↔
Колоректальный рак									
Hjelde et al. [66]	2005	In vitro	Традиционные клетки карциномы (AY-27), первичная колоректальная карцинома человека (WiDr) и клетки линии (SW 480) первичной колоректальной карциномы человека	0,1, 0,2 и 0,3 МРа O ₂ в течение 30 мин	Фотодинамическая терапия		↔		

Таблица 1

Исследования эффективности гипербарической оксигенации (ГБО) как в виде самостоятельного лечения, так и в сочетании с традиционным лечением, с 2001 по 2012.

Исследование	Год	Тип	Тип рака	ГБО протокол	Доп лечение	ГБО per se	Комбо лечение	Mts	Ангиогенез
Daruwalla et al. [38]	2005	In vivo	Клетки индуцированной диметилгидразин-ом первичной карциномы толстой кишки у мышей	0,24 МРа, 90 мин ежедневно в течение 7, 13, 19 и 25 дней		↓/↑		↔	(↔)
Daruwalla et al. [39]	2006	In vivo	Клетки первичной карциномы толстой кишки у мышей	0,24 МРа, 5 сеансов 90 мин ежедневно в течение 9 дней	SMA-пирарубицин	↔	↓	↓	
Глиомы									
Ogawa et al. [76]	2007	Клин	Пациенты с глиомами высокой степени	0,28 МРа, 30 – 60 мин	Лучевая терапия и прокарбазин, нимустин и винкристин		↔/↓		
Stuhr et al. [23]	2006	In vivo	Глиома крыс BT4C, ксенотрансплантационная голым крысам	100% O ₂ или 0,2 МРа, 3 сеанса по 90 мин в течение 8 дней		↓			↓
Kohshi et al. [75]	2007	Клин	Пациенты с анапластической астроцитомой и мультиформной глиобластомой	0,25 МРа 60 мин	Лучевая терапия (до этого - химиотерапия)		↔/↓		
Suzuki et al. [44]	2007	Клин	Пациенты с глиомами злокачественными или ствола мозга	0,2 МРа, 60 с одновременной ВВ инфузией карбоплатина + 24 часа после введения препарата	Карбоплатин		↓		
Другие									
Chon et al. [20]	2007	In vitro	Лейкемия человека (Jurkat), множественная миелома (NCI-H929), карцинома (A549) и аденокарцинома молочной железы (MCF-7) в культуре клеток	0,25 или 0,3 МРа кислородом или воздухом в течение 2 – 12 часов		↓/↔			
Ohgami et al. [43]	2010	In vitro	Клетки лейкемии человека Molt-4	0,35 МРа, 90 мин	Артемизинин	↓	↓		
Sun et al. [19]	2004	In vivo	Оральный рак человека в культуре у мышей	0,25 МРа, 20 сеансов по 90 мин		↔			
Shi et al. [27]	2005	In vivo	Чешуйчатоклеточная карцинома головы и шеи (Sq208 Detroit 562) у мышей	0,24 МРа 90 мин 5 раз в неделю в течение 2 – 4 недель	Лучевая терапия (однократно)	↔	↔		↔
Schonnmeier et al. [30]	2008	In vitro in vivo	Чешуйчатоклеточная карцинома (SCC-VII) мышей в культуре и на мышах	0,21 МРа ежедневно по 90 минут		↔			↔
Ohguri et al. [45]	2009		Пациенты с не-мелкоклеточным раком лёгких (NSCLC)	0,2 МРа, 60 – 90 мин, после химиотерапии и гипертермии	Паклитаксел и карбоплатин		↔/↓		
Kawasoe et al. [21]	2009	Клин	Культура клеток остеосаркомы мышей (LM8) in vitro и с имплантацией мышам	0,25 МРа 90 мин	Карбоплатин	↓	↓	↓	
Selvendiran et al. [46]	2010	In vitro in vivo	Ксенотрансплантационная карцинома человека	0,2 МРа, сеанс 90 мин ежедневно, до 21 дня	Цисплатина	↓	↓		
Peng et al. [25]	2010	In vitro	Клетки назофарингеальной карциномы CNE2Z	0,2 МРа, 85 % O ₂ , сеанс 40 мин с интервалом 4 часа	5-FU	↓/↔	↓		

таксол и доксирубицин в экспериментах *in vivo* за счет аккумуляции раковыми клетками предстательной железы в хемочувствительной части клеточного цикла. Дальнейшие исследования на моделях *in vivo* рака предстательной железы очевидно необходимы для выработки какого-либо окончательного заключения о роли ГБО как дополнительного лечения при этом заболевании.

ГБО при раке шейки матки и мочевого пузыря

Рак шейки матки составляет до 8,8% случаев рака у женщин, а рак мочевого пузыря – до 3,0% раков у обоих полов (Boyle, Levin, 2008). Основываясь на результатах десяти клинических исследований, Daruwalla et al. (Daruwalla, Christophi, 2006 a) пришли к заключению, что пациенты с раком шейки матки и мочевого пузыря не получают от ГБО никаких преимуществ и результаты лечения не улучшаются. Более старые клинические исследования ГБО в сочетании с лучевой терапией в основном не показали изменений роста рака или выживаемости пациентов. Вероятно именно по этой причине нет новых исследований ГБО при этих типах рака. Таким образом, ни рак шейки матки, ни рак мочевого пузыря не выглядят подходящими кандидатами на улучшение эффекта традиционной терапии в сочетании с ГБО.

Комментарии и дальнейшая работа

В настоящее время существует консенсус относительно того, что исследования, выполненные до настоящего времени, не смогли продемонстрировать способность ГБО активизировать рак или вызывать его рецидивы. В тоже время недавние и более старые ис-

следования показали, что ГБО может ингибировать и замедлять скорость роста некоторых типов рака, таких как рак молочной железы. С другой стороны, рак шейки матки и рак мочевого пузыря, по-видимому, не реагируют на ГБО. Исследования *in vitro* подтвердили, что существуют расхождения во фракциях роста между различными линиями раковых клеток после воздействия гипероксии (Gill, Bell, 2004). Таким образом, необходимы рандомизированные исследования ГБО как самостоятельного лечения или компонента комбинированного лечения для определенных типов и подтипов рака.

Различия, наблюдаемые в реакции на ГБО за последние десятилетия можно объяснить как различиями типа рака, так и значительной вариативностью применяемых протоколов лечения. Таким образом различия реакций на кислород не должны стать причиной исключения ГБО из арсенала средств лечения некоторых типов рака, как самостоятельного метода – так и компонента. Необходимо также дальнейшее исследование ГБО и механизмов ее действия.

Для выяснения, важна ли гипоксия опухоли для прогрессирования рака, как на то указывает литература, ГБО можно использовать как важный исследовательский инструмент. Одновременные исследования гипероксии («оборотной стороны медали») и гипоксии могут быть важными и дать нам дополнительно важную информацию о том как кислород влияет на рост рака и метастазирование. Мы, таким образом, считаем, что необходимо расширять наше понимание того, что происходит во время оксигенации раковой ткани у разных типов и подтипов рака.

Благодарности. Авторы выражают свою благодарность профессорам Rolf R. Reed и Ian F. Prime за ценную дискуссию и полезные комментарии к этому тексту. Эта работа была поддержана грантами Университета Бергена. Спонсор исследования не имеет отношения к тексту.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Открытый доступ & Оригинал опубликован в сети 2 октября 2012 Targeted Oncology (2012)7:233–242

© 2012. Открытый доступ к статье предоставлен на Springerlink.com. URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11523-012-0233-x>. Эта статья распространяется по условиям Общей креативной авторской лицензии, позволяющими любое использование, распространение и воспроизведение в любом средстве информации с обязательной ссылкой на оригинальный источник и авторов.

Received: 14 May 2012/Accepted: 20 September 2012/Published online: 2 October 2012

© The Author (s) 2012. This article is published with open access at Springerlink.com

URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11523-012-0233-x>

Информация об авторах:

1. Ингрид Мозн – Отделение биомедицины, Университет г. Бергена, улица Йонаса Лиеса, 91, 5009, Берген, Норвегия, ingrid.moen@biomed.uib.no
2. Линда Е. Б. Стур, Отделение Физиологии, Университет г. Бергена, улица Йонаса Лиеса, 91, N-5009, Берген, Норвегия

Information about the authors:

1. Ingrid Moen — Department of Biomedicine, University of Bergen, Jonas Lies vei 91, 5009 Bergen, Norway. ingrid.moen@biomed.uib.no
2. Linda E.B. Stuur Department of Physiology, University of Bergen, Bergen, Norway. Department of Physiology, University of Bergen, Jonas Liesv. 91, N-5009 Bergen, Norway.

Информация об авторе перевода:

1. Митрохин Андрей Анатольевич – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и неотложной медицины РМАПО, водолазный врач, лауреат премии г. Москвы по медицине (2004). Высшая квалификационная категория по анестезиологии и реаниматологии с 1992. Диплом врача водолазной медицины и сертификат на осуществление медицинской или фармацевтической деятельности по специальности «Водолазная медицина»

Information about the author of translation:

1. Mitrokhin A.A. – PhD, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Emergency Medicine RMAPES, specialist in Diving Medicine, Moscow City Award in medicine (2004).

Список литературы:

- Al-Waili N.S., Betler G., Beale J., et al. Hyperbaric oxygen and malignancies: a potential role in radiotherapy, chemotherapy, tumor surgery and phototherapy. // *MedSciMonit.* 2005. V. 11. P. RA279–RA289.
- Bennett M.H., Feldmeier J., Smee R., Milross C. Hyperbaric oxygenation for tumour sensitisation to radiotherapy. // *Cochrane Database Syst.* 2012. Rev. 4. P. CD005007.
- Beppu T, Tanaka K, Kohshi K. Hyperbaric oxygenation for treatment of glioma. // *Gan To Kagaku Ryoho.* 2011. V. 38. P. 933–936.
- Beppu T., Kamada K., Yoshida Y., et al. Change of oxygen pressure in glioblastoma tissue under various conditions. // *J Neurooncol* V. 58. P. 47–52.
- Boyle P., Levin B. (eds) World cancer report. IARC, Lyon.
- Brizel D.M., Lin S., Johnson J.L., et al. The mechanisms by which hyperbaric oxygen and carbogen improve tumor oxygenation. // *Br J Cancer.* 1995. V. 72. P. 1120–1124.
- Cannito S., Novo E., Compagnone A., et al. Redox mechanisms switch on hypoxia-dependent epithelial-mesenchymal transition in cancer cells. *Carcinogenesis.* 2008. V. 29. P. 2267–2278.
- Chen Q., Huang Z., Chen H., et al. Improvement of tumor response by manipulation of tumor oxygenation during photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 76:197–203.
- Chen Y.C., Chen S.Y., Ho P.S., et al. Apoptosis of T-leukemia and B-myeloma cancer cells induced by hyperbaric oxygen increased phosphorylation of p38 MAPK. *Leuk.* 2007. Res 31. P. 805–815.
- Chong K.T., Hampson N.B., Bostwick D.G., et al. Hyperbaric oxygen does not accelerate latent in vivo prostate cancer: implications for the treatment of radiation-induced haemorrhagic cystitis. // *BJU Int.* 2004. V. 94. P. 1275–1278.
- Daruwalla J., Christophi C. Hyperbaric oxygen therapy for malignancy: a review. // *World J Surg.* 2006a V. 30. P. 2112–2131.
- Daruwalla J., Christophi C. The effect of hyperbaric oxygen therapy on tumour growth in a mouse model of colorectal cancer liver metastases. // *Eur J Cancer.* 2006b. V. 42. P. 3304–3311.
- Daruwalla J., Greish K., Nikfarjam M., et al. Evaluation of the effect of SMApirarubicin micelles on colorectal cancer liver metastases and of hyperbaric oxygen in CBA mice. // *J Drug Target.* 2007. V. 15. P. 487–495.
- de Bock K., Mazzone M., Carmeliet P. Antiangiogenic therapy, hypoxia, and metastasis: risky liaisons, or not? // *Nat Rev Clin Oncol.* 2011. V. 8. P. 393–404.
- Dische S., Senanayake F. Radiotherapy using hyperbaric oxygen in the palliation of carcinoma of colon and rectum. // *Clin Radiol.* 1972. V. 23. P. 512–518.
- Dong G.C., Hu S.X., Zhao G.Y., et al. Experimental study on cytotoxic effects of hyperbaric oxygen and photodynamic therapy on mouse transplanted tumor. // *Chin Med J (Engl).* 1987. V. 100. P.697–702.
- Feldmeier J., Carl U., Hartmann K., Sminia P. Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy? // *Undersea Hyperb Med.* 2003 V. 30. P. 1–18.
- Feldmeier J.J., Heimbach R.D., Davolt D.A., et al. Does hyperbaric oxygen have a cancercausing or -promoting effect? A review of the pertinent literature. // *Undersea Hyperb Med.* 1994 V. 21. P. 467–475.
- Ferguson S.D. Malignant gliomas: diagnosis and treatment. // *Dis Mon.* 2011. V. 57. P. 558–569.
- Gill A.L., Bell C.N.A. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. // *QJM.* 2004. V 97. P. 385–395.
- Godman C.A., Joshi R., Giardina C., et al. Hyperbaric oxygen treatment induces antioxidant gene expression. // *Ann N Y Acad Sci.* 2010. V. 1197. P. 178–183.
- Gore A., Muralidhar M., Espey M.G., et al. Hyperoxia sensing: from molecular mechanisms to significance in disease. // *J Immunotoxicol.* 2010. V. 7. P. 239–254.
- Granowitz E.V., Tonomura N., Benson R.M., et al. Hyperbaric oxygen inhibits benign and malignant human mammary epithelial cell proliferation. // *Anticancer Res.* 2005. V. 25. P. 3833–3842.
- Gray L.H., Conger A.D., Ebert M., Hornsey S., Scott O.C. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. // *Br J Radiol.* 1953. V. 26. P.638–648.
- Haroon A.T., Patel M., Al-Mehdi A.B. Lung metastatic load limitation with hyperbaric oxygen. // *Undersea Hyperb Med.* 2007. V. 34. P.83–90.
- Harris A.L. Hypoxia—a key regulatory factor in tumor growth. // *Nat Rev Cancer.* 2002. V. 2: P. 38–47.
- Heys S.D., Smith I.C., Ross J.A., et al. A pilot study with long term follow up of hyperbaric oxygen pretreatment in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. // *Undersea Hyperb Med.* 2006. V. 33. P.33–43.
- Hjelde A., Gederaas O.A., Krokan H.E., Brubakk A.O. Lack of effect of hyperoxia on photodynamic therapy and lipid peroxidation in three different cancer cell lines. // *Med SciMonit.* 2005. V. 11. P. BR351–BR356.
- Holmquist L., Lofstedt T., Pahlman S. Effect of hypoxia on the tumor phenotype: the neuroblastoma and breast cancer models. // *Adv Exp Med Biol.* 2006. V.587. P. 179–193
- Hopf H.W., Rollins M.D. Wounds: an overview of the role of oxygen. // *Antioxid Redox Signal.* // V. 9. P. 1183–1192.
- Jevne C., Moen I., Salvesen G., et al. A reduction in the interstitial fluid pressure per se, does not enhance the uptake of the small molecule weight compound 5-fluorouracil into 4T1 mammary tumours. // *Drug Ther Stud.* 2011. V. 1. P. 10–14.
- Jirsa M. Jr, Pouckova P., Dolezal J., et al. Hyperbaric oxygen and photodynamic therapy in tumour-bearing nude mice. // *Eur J Cancer* 27:109.
- Johnson R., Lauchlan S.C. Epidermoid carcinoma of the cervix treated by 60Co therapy and hyperbaric oxygen. In: *Proceedings Int Cong of Hyperb Med.* 1966. P. 648–652.
- Johnson R.J., Wiseman N., Lauchlan S.C. The effect of hyperbaric oxygen on tumour metastases in mice. // *Clin Radiol.* 1971. V 22. P. 538–540.
- Johnson R.E., Kagan A.R., Bryant TL. Hyperbaric oxygen effect on experimental tumor growth. *Radiology* 88:775–777.
- Kalns J.E., Krock L., Piepmeier E. Jr. The effect of hyperbaric oxygen on growth and chemosensitivity of metastatic prostate cancer. // *Anticancer Res.* 1998. V 18. P. 363–367.
- Kalns J.E., Piepmeier E.H. Exposure to hyperbaric oxygen induces cell cycle perturbation in prostate cancer cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 35:98–101.
- Kawasoe Y., Yokouchi M., Ueno Y., et al. Hyperbaric oxygen as a chemotherapy adjuvant in the treatment of osteosarcoma. // *Oncol Rep* 22:1045–1050.
- Kindwall E. *Hyperb medicine practice*, 2nd edn. Best,Flagstaff.
- Kinoshita Y., Kohshi K., Kunugita N. et al. Preservation of tumor oxygen after hyperbaric oxygenation monitored by magnetic resonance imaging. // *Br J Cancer.* 2000. V. 82/ P. 88–92.
- Kluft O. Hyperbaric oxygen in experimental cancer in mice. *Universiteit van Amsterdam, Amsterdam.*
- Kohshi K., Kinoshita Y, Imada H., et al. Effects of radiotherapy after hyperbaric oxygenation on malignant gliomas. // *Br J Cancer.* 1999. V. 80. P. 236–241.
- Kohshi K., Yamamoto H., Nakahara A., et al. Fractionated stereotactic radiotherapy using gamma unit after hyperbaric oxygenation on recurrent high-grade gliomas. // *J Neurooncol.* 2007. V. 82. P. 297–303.
- Maier A., Anegg U., Fell B., et al. Hyperbaric oxygen and photodynamic therapy in the treatment of advanced carcinoma of the cardia and the esophagus. // *Lasers Surg Med.* 2000a. V. 26. P. 308–315.

45. Maier A., Tomaselli F., Anegg U., et al. Combined photodynamic therapy and hyperbaric oxygenation in carcinoma of the esophagus and the esophago-gastric junction. // *Eur J Cardiothorac Surg* 20006. V. 18. P.649–654, discussion 654–645.
46. Mayer R., Hamilton-Farrell M.R., van der Kleij A.J., et al. Hyperbaric oxygen and radiotherapy. // *Strahlenther Onkol*. 2005 V. 181. P. 113–123.
47. McCredie J.A., Inch W.R., Kruuv J., Watson T.A. Effects of hyperbaric oxygen on growth and metastases of the C3HBA tumor in the mouse. // *Cancer*. 1966. V. 19. P. 1537–1542.
48. Michieli P. Hypoxia, angiogenesis and cancer therapy: to breathe or not to breathe? // *Cell Cycle*. 2009. V.8. P.3291–3296.
49. Moen I., Jevne C., Wang J., et al. Gene expression in tumor cells and stroma in dsRed 4T1 tumors in eGFP-expressing mice with and without enhanced oxygenation. // *BMC Cancer* 12:21.
50. Moen I., Oyan A.M., Kalland K.H., et al. Hyperoxic treatment induces mesenchymal-to-epithelial transition in a rat adenocarcinoma model. // *PLoS*. 2009a. One 4. P. e6381.
51. Moen I., Tronstad K.J., Kolmannskog O., et al. Hyperoxia increases the uptake of 5-fluorouracil in mammary tumors independently of changes in interstitial fluid pressure and tumor stroma. // *BMC Cancer*. 2009b. V. 9. P. 446.
52. National Cancer Institute. 2011a. Available from <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/head-and-neck> (дата обращения: 12.03.2015).
53. National Cancer Institute. 2011b. Available from <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/colon-and-rectal> (дата обращения: 12.03.2015).
54. National Cancer Institute. 2011b. Available from <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/leukemia> (дата обращения: 13.03.2015).
55. Ogawa K., Yoshii Y., Inoue O., et al. Phase II trial of radiotherapy after hyperbaric oxygenation with chemotherapy for high-grade gliomas. *Brit J of Cancer*. 2006. V. 95. P. 862–868.
56. Ohgami Y., Elstad C.A., Chung E., et al. Effect of hyperbaric oxygen on the anticancer effect of artemisinin on molt-4 human leukemia cells. // *Anticancer Res*. 2010. V. 30. P. 4467–4470.
57. Ohguri T., Imada H., Narisada H., et al. Systemic chemotherapy using paclitaxel and carboplatin plus regional hyperthermia and hyperbaric oxygen treatment for non-small cell lung cancer with multiple pulmonary metastases: preliminary results. *Int J Hyperthermia*. 2009. V. 25 P.160–167.
58. Overgaard J. Hypoxic modification of radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck—a systematic review and meta-analysis. // *Radiother Oncol*. 2011. V.100. P. 22–32.
59. Peng Z.R., Zhong W.H., Liu J., Xiao P.T. Effects of the combination of hyperbaric oxygen and 5-fluorouracil on proliferation and metastasis of human nasopharyngeal carcinoma CNE-22 cells. // *Undersea Hyperb Med*. 2010. V. 37. P. 141–150.
60. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., et al. Molecular portraits of human breast tumours. // *Nature*. 2000. V. 406. P. 747–752.
61. Raa A., Stansberg C., Steen V.M., et al. Hyperoxia retards growth and induces apoptosis and loss of glands and blood vessels in DMBA-induced rat mammary tumors. // *BMC Cancer* 7:23.
62. Schonmeyer B.H., Wong A.K., Reid V.J., et al. The effect of hyperbaric oxygen treatment on squamous cell cancer growth and tumor hypoxia. // *Ann Plast Surg*. 2008. V. 60. P. 81–88.
63. Selvendiran K., Kuppusamy M.L., Ahmed S., et al. Oxygenation inhibits ovarian tumor growth by downregulating STAT3 and cyclin-D1 expressions. // *Cancer Biol Ther*. 2010. V.10 P. 386–390.
64. Shannon A.M., Bouchier-Hayes D.J., Condon C.M. Tumour hypoxia, chemotherapeutic resistance and hypoxia-related therapies. *Cancer Treat Rev* 29:297–307.
65. Shewell J., Thompson S.C. The effect of hyperbaric oxygen treatment on pulmonary metastasis in the C3H mouse. // *Eur J Cancer*. 1980. V. 16. P. 253–259.
66. Shi Y., Lee C.S., Wu J., et al. Effects of hyperbaric oxygen exposure on experimental head and neck tumor growth, oxygenation, and vasculature. // *Head Neck*. 2005. V. 27. P. 362–369.
67. Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R.H., et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001. V. 98. P. 10869–10874.
68. Stühr L.E., Iversen V.V., Straume O., et al. Hyperbaric oxygen alone or combined with 5-FU attenuates growth of DMBA-induced rat mammary tumors. // *Cancer Lett*. 2004. V.210 P. 35–40.
69. Stühr L.E., Raa A., Oyan A.M., et al. Hyperoxia retards growth and induces apoptosis, changes in vascular density and gene expression in transplanted gliomas in nude rats. // *J Neurooncol*. V. 85. P. 191–202.
70. Suit H.D., Maeda M. Hyperbaric oxygen and radiobiology of a C3H mouse mammary carcinoma. // *J Natl Cancer Inst*. 1967. V. 39. P. 639–652.
71. Sun T.B., Chen R.L., Hsu Y.H. The effect of hyperbaric oxygen on human oral cancer cells. // *Undersea Hyperb Med*. 2004. V. 31. P. 251–260.
72. Suzuki Y., Tanaka K., Neghishi D., et al. Increased distribution of carboplatin, an anti-cancer agent, to rat brains with the aid of hyperbaric oxygenation. // *Xenobiotica*. 2008. V. 38. P. 1471–1475.
73. Suzuki Y., Tanaka K., Negishi D., et al. Pharmacokinetic investigation of increased efficacy against malignant gliomas of carboplatin combined with hyperbaric oxygenation. // *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2009. V. 49. P. 193–197, discussion 197.
74. Tang H., Sun Y., Xu C., et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on tumor growth in murine model of PC-3 prostate cancer cell line. // *Urology*. 2009. V. 73. P. 205–208.
75. Tang H., Zhang Z.Y., Ge J.P., et al. Effects of hyperbaric oxygen on tumor growth in the mouse model of LNCaP prostate cancer cell line. // *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2009. V. 15. P. 713–716.
76. Teicher B.A. Hypoxia and drug resistance. // *Cancer Metastasis*. 1994. Rev. 13. P. 139–168.
77. Thiery J.P. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. // *Nat Rev Cancer*. V. 2. P. 442–454.
78. Thom S.R. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. // *Plas Recon Surg* 2011. V. 127. Suppl 1. P. 131S–141S.
79. Tonomura N., Granowitz E.V. Hyperbaric oxygen: a potential new therapy for leukemia? *Leuk Res* 31:745–746.
80. van Zijl F., Krupitza G., Mikulits W. Initial steps of metastasis: cell invasion and endothelial transmigration. *Mutat Res* 728:23–34.
81. Vaupel P., Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis*. 2007. Rev 26. P. 225–239.
82. Watson A.J., Collins P.D. Colon cancer: a civilization disorder. // *Dig Dis*. 2011. V. 29. P. 222–228.
83. Wrensch M., Minn Y., Chew T., et al. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. // *Neuro Oncol*. 2002. V. 4. P. 278–299.



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.); затем, через запятую указываются город, где расположено учреждение и страна;
- 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, в помощь врачу, обмен опытом и др.) – резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

6. Требования к оформлению текста статьи.

Формат листа – А4, шрифтом Times New Roman, кеглем 12, межстрочный интервал – 1,5. Формат документа при отправке в редакцию – *.doc или *.docx.

- Объем статей: не более 15 страниц – для оригинальной,
- 20 – для обзора литературы, 12 – для лекций, 8 – для клинического наблюдения.
- При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название – МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

7. Литература. Библиографические ссылки в тексте статьи располагаются в круглых скобках. Пристатейный список составляется по алфавиту. В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы – не более 60, в лекциях и других материалах – до 15. К статье прилагаются 2 списка литературы в виде отдельного файла.

Основной список литературы (Литература).

Все источники оформляются в соответствии с форматом Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

В списке литературы указывается:

- при цитировании статьи в журнале – фамилии и инициалы авторов (если авторов семь и более, то указывают первых шесть авторов и ставят «и др.» в русских

статьях или «et al.» – в английских), полное название статьи, сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год, том, номер, страницы (первая и последняя);

- при цитировании книжного издания (книги, монографии, материалов конференций и др.) – фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания.

Второй список литературы (References) является полным аналогом списка литературы с источниками на русском языке, в котором библиография на русском языке должна быть представлена латинскими буквами (транслитерация). Транслитерация имен авторов и названий журнала/книжного издания проводится на сайте <http://www.fotosav.ru/services/transliteration.aspx>.

8. К статье прилагается минимальное количество иллюстративного материала в виде таблиц и рисунков (фотографий, рисунков, рентгенограмм, графиков и т.д.). Местоположение иллюстрации указывается автором в тексте статьи путем установки ссылки на таблицу или рисунок. Нумерация иллюстративного материала ведется в порядке упоминания (Пример: рисунок 1, рисунок 2 и т.д., таблица 1, таблица 2 и т.д.).

9. Редакция оставляет за собой право отбора материалов для опубликования, редактирования, сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

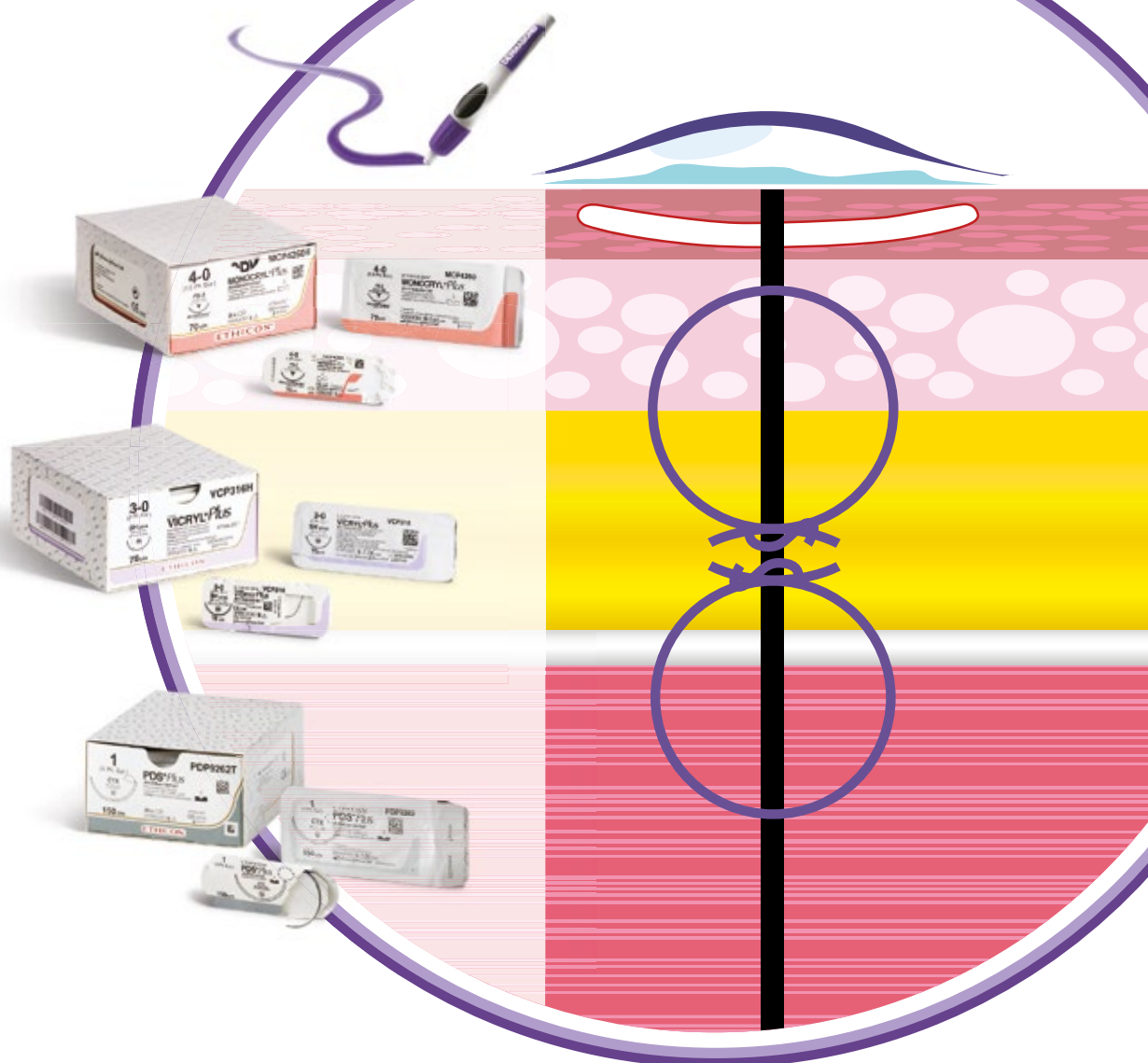
Извещение	Форма №ПД-4 ООО «КВАЗАР» наименование получателя платежа 7720500514 ИНН получателя платежа в ООО КБ «МИЛБАНК» г. Москва 40702810000000001059 номер счета получателя платежа БИК 044579304 наименование банка получателя платежа 30101810900000000304 Номер кор./сч. банка получателя платежа 30101810900000000304 Исследования и практика в медицине с №3/2015 по № 4/2015 (подписка на журнал) наименование платежа Ф.И.О. плательщика _____ Адрес плательщика _____ Сумма платежа <u>2000</u> руб. <u>00</u> коп. Итого _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп. « ____ » _____ 20 г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен. Подпись плательщика _____
	Квитанция

Кассир



Плюс нити и DERMABOND® – надежное закрытие и защита раны

Даже один случай инфекции –
уже слишком много



ООО «Джонсон & Джонсон»
121614 Москва, ул. Крылатская 17, корп.3, этаж 2
Тел.: +7 (495) 580 77 77
Факс: +7 (495) 580 78 78

РУ №ФСЗ 2009/04557 от 15.06.2009, РУ №ФСЗ 2007/00529 от 05.05.2010,
РУ №ФСЗ 2010/06042 от 10.09.2010, РУ №ФСЗ 2010/07135 от 04.06.2010.
Товар сертифицирован.

Для медицинских специалистов.



АЦЕЛЛБИЯ®

ритуксимаб



BIOCAD
Biopharmaceutical Company

198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, А biocad@biocad.ru
Телефон: +7 (812) 380 49 33 www.biocad.ru

КЛЮЧЕВОЙ
КОМПОНЕНТ ТЕРАПИИ
CD20+ НХЛ И ХЛЛ