

ПАЛЛИАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И РЕАБИЛИТАЦИЯ

№ 2
2021

Журнал издаётся с 1998 года

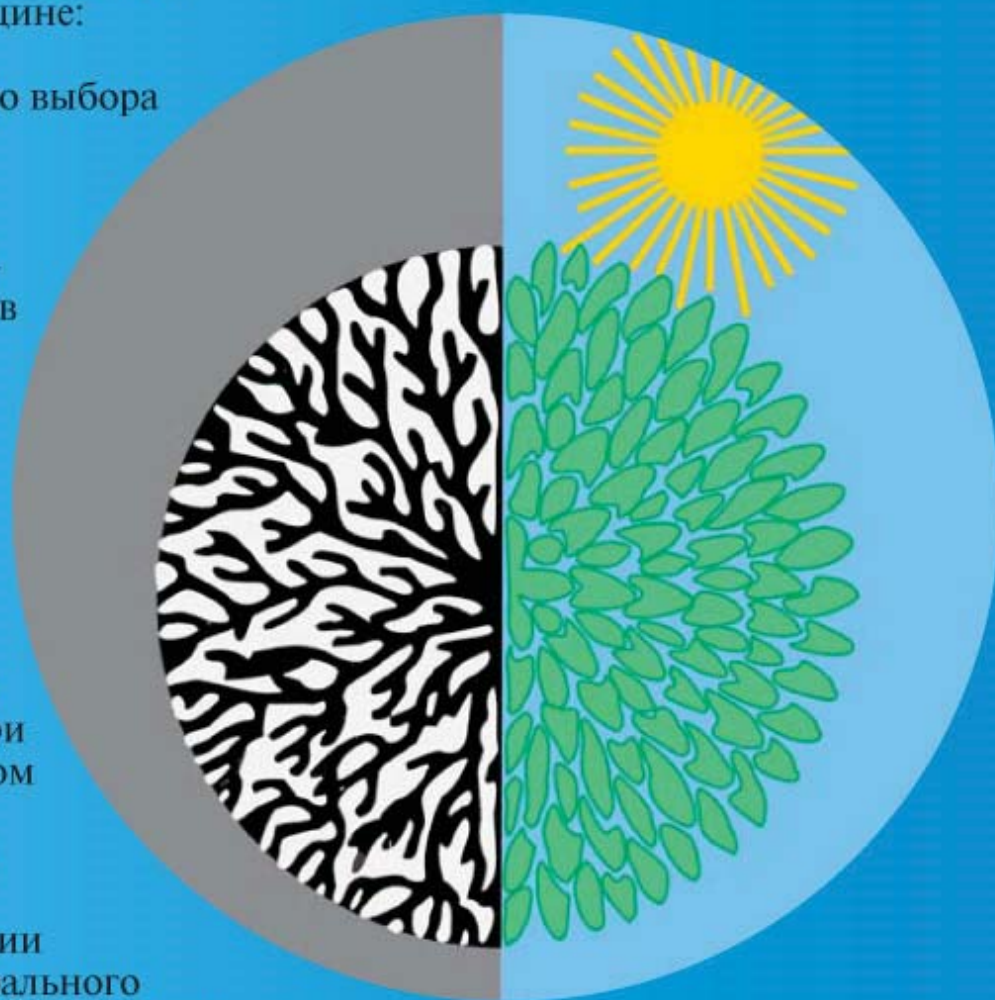
НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Энтеральные питательные смеси
в паллиативной медицине:
возможности
дифференцированного выбора

Качественные
и количественные
тенденции выписыва-
ния сильных опиоидов
в Санкт-Петербурге
в 2018 – 2020 гг.,
гражданам,
имеющим право
на льготное
лекарственное
обеспечение

Определение размера
голосового протеза при
отсроченном голосовом
протезировании
после ларингэктомии

Принципы организации
естественного и энтерального
питания в паллиативной медицине



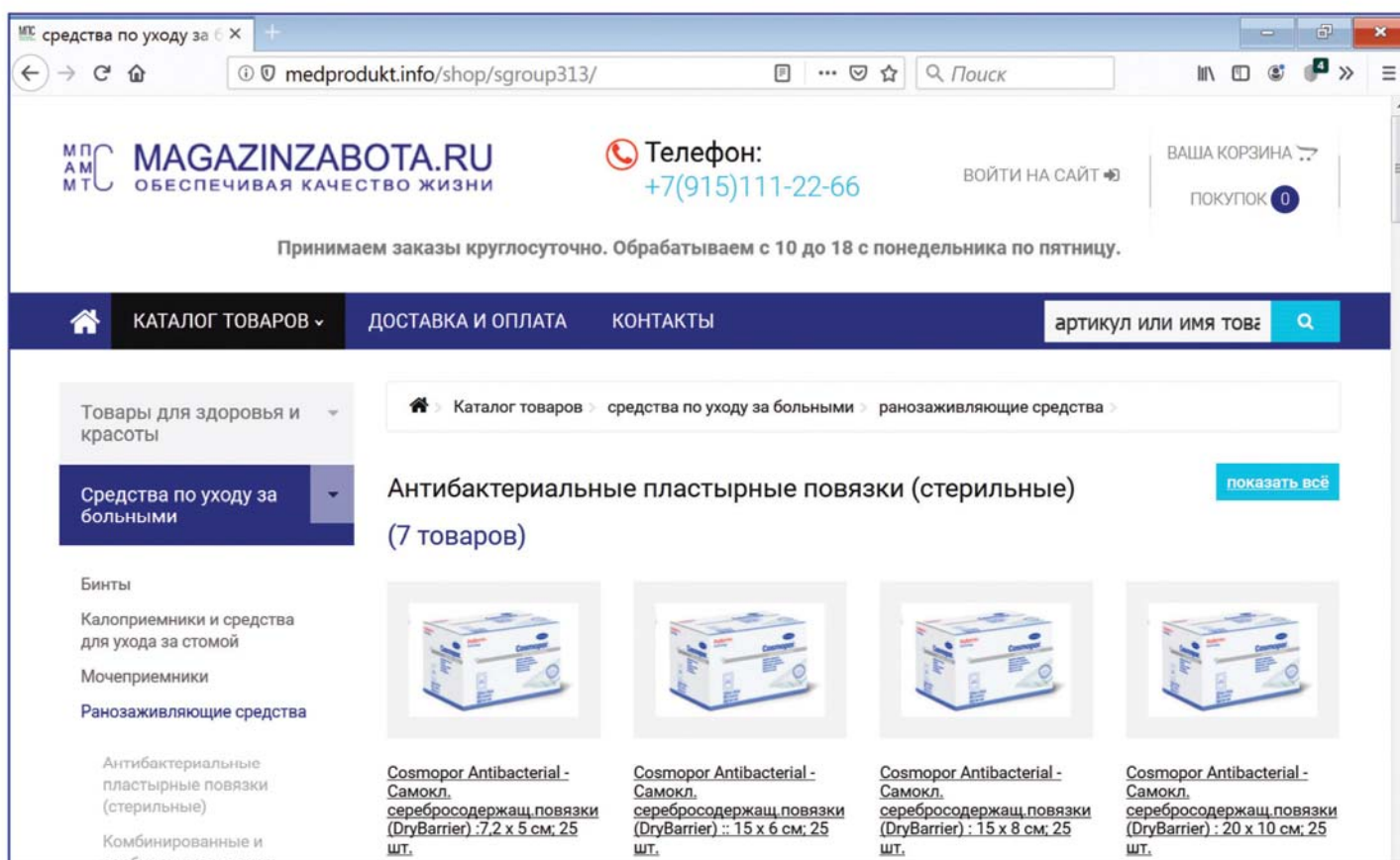
Благотворительный фонд паллиативной медицины «ВМЕСТЕ МЫ МОЖЕМ»



MAGAZINZABOTA.RU

ОБЕСПЕЧИВАЯ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

- Товары для здоровья и красоты, средства по уходу за больными, медицинская мебель, медтехника для реабилитации, ортопедические изделия, медтехника для домашнего индивидуального применения, медицинское оборудование, запасные части и устройства для медицинского оборудования и техники, медицинские расходные материалы
- База данных медицинских и социальных организаций, фирм оказывающих услуги по транспортировке больных, компаний осуществляющих консультации специалистов, лабораторную и инструментальную диагностику в амбулаторных условиях и на дому
- База данных профессиональных сиделок



Адрес: 127055, Россия, Москва, Угловой пер., д.2, оф.46
Тел.: +7 499 973 19 13

www.magazinzabota.ru



Паллиативная медицина и реабилитация

Palliative Medicine and Rehabilitation

Научно-практический журнал

Выходит 4 раза в год

№ 2

апрель — июнь 2021 год

Основан в 1996 году

Свидетельство о регистрации
средства массовой информации ПИ № ФС77 66436



Учредитель
Благотворительный фонд паллиативной медицины
«ВМЕСТЕ МЫ МОЖЕМ»

Главный редактор – Г.А. Новиков, д.м.н., профессор

Ответственный секретарь – С.В. Рудой, к.м.н., доцент

Редакционная коллегия журнала

Г.С. Баласанянц, д.м.н., профессор (С.-Петербург),
А.В. Важенин, д.м.н., профессор, академик РАН (Челябинск),
М.А. Вайсман, к.м.н., доцент (Москва),
Е.С. Введенская, к.м.н. (Н. Новгород),
Э.К. Возный, д.м.н., профессор (Москва),
А.В. Гнездилов, д.м.н., профессор (Москва),
С.И. Емельянов, д.м.н., профессор (Москва),
В.С. Задионченко, д.м.н., профессор (Москва),
П.Б. Зотов, д.м.н., профессор (Тюмень),
М.Л. Кукушкин, д.м.н., профессор (Москва),
Е.П. Куликов, д.м.н., профессор (Рязань),
Э.В. Кумирова, д.м.н., профессор (Москва),
А.Г. Малявин, д.м.н., профессор (Москва),
Г.М. Манихас, д.м.н., профессор (С.-Петербург),
Е.В. Полевиченко, д.м.н., профессор (Москва),
Э.Н. Праздников, д.м.н., профессор (Москва),
Н.Н. Савва, к.м.н., доцент (Москва),
И.А. Снимщикова, д.м.н., профессор (Орёл),
В.И. Соловьев, д.м.н., профессор (Смоленск),
С.В. Стражев, д.м.н., (Москва),
С.В. Рудой, к.м.н., доцент (Москва),
И.В. Шаймарданов, к.м.н., (Казань)
В.И. Шахгильдян, к.м.н., доцент (Москва),
Р.Ш. Хасанов, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Казань)

Журнал входит в **перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий**, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, опубликованной в рекламных объявлениях.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале «Паллиативная медицина и реабилитация», возможна только с разрешения редакции.

Ответственный за выпуск О.В. Иванов

Формат 60х90 1/8. Тираж 1000 экз.

Адрес редакции:
127055 г. Москва, Угловой пер. д.2,
Благотворительный фонд паллиативной медицины
«ВМЕСТЕ МЫ МОЖЕМ»

Телефон: (495) 229-87-78.

© Журнал «Паллиативная медицина и реабилитация». Журнал распространяется только по подписке.
Индекс: 71668 — для индивидуальных подписчиков;
71705 — для организаций.

Зарегистрировано в Министерстве печати РФ.
Рег. ПИ № ФС77-66436

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПАМЯТИ УЧИТЕЛЯ: ЭТАПЫ БОЛЬШОГО ПУТИ

5

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Луфт В.М., Лапицкий А.В., Сергеева А.М.

Энтеральные питательные смеси в паллиативной медицине:
возможности дифференцированного выбора

9

ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Пчелинцев М.В., Модорская А.Н., Оганян Ка.А., Оганян Кр.А.

Качественные и количественные тенденции
выписывания сильных опиоидов в Санкт-Петербурге
в 2018 – 2020 гг., гражданам, имеющим право
на льготное лекарственное обеспечение

15

*Шинкарев С.А., Болдырев С.В., Загадаев А.П.,
Подольский В.Н., Борисов В.А., Костюшина Ю.И.*

Определение размера голосового протеза при отсроченном
голосовом протезировании после ларингэктомии

21

Кучер М.А., Ротань Н.Г.

Принципы организации естественного и энтерального
питания в паллиативной медицине

25

ОБМЕН ОПЫТОМ

*Сарычева М.М., Вазенин А.В., Карабут Р.Ю., Мозерова Е.Я.,
Ложков А.А., Максимовская А.Ю., Тимохина Д.М.*

Факторы злокачественной трансформации и
собственный опыт в паллиативном лечении
рецидивов глиом головного мозга

31

*Бердичевский Б.А., Налетов А.А., Кельн А.А.,
Шидин В.А., Гарагашев Г.Г., Загорчик Е.В.*

Качество жизни пациентов с опухолью мочевого
пузыря в стадии T1N0M0, осложненной
инфекцией мочевых путей

36

Панченко И.С., Панченко С.В., Шарафутдинов М.Г.

Особенности прогрессирования андроген-рецептор
позитивного рака в группе трижды негативного
рака молочной железы

39

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Астахов Д.А., Панченков Д.Н.

Минимально инвазивные хирургические технологии
при нерезектабельных процессах в печени

42

*Панков П.Д., Салпагаров М.Х., Яковлева Н.Н.,
Андронов А.И., Фурсов С.А.*

Критерии отбора пациентов для паллиативной
лучевой терапии

51

IN MEMORY OF THE TEACHER: STAGES OF A LONG WAY

5

CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH

Luft V.M., Lapitsky A.V., Sergeeva A.M.

Enteral nutritional mixtures in palliative medicine:
differentiated choice possibilities

9

ORGANIZATIONAL AND METHODOLOGICAL ASPECTS

Pchelinsev M.V., Modorskaya A.N., Ohanyan Ka.A., Ohanyan Kr.A.

Qualitative and quantitative trends
in the discharge of strong opioids in St. Petersburg
in 2018 - 2020, citizens eligible
for preferential drug provision

15

*Shinkarev S.A., Boldyrev S.V., Zagadaev A.P.,
Podolsky V.N., Borisov V.A., Kostyushina Y.I.*

Determination of size of vocal prosthesis in delayed
vocal prosthesis after laryngectomy

21

Kucher M.A., Rotan N.G.

Features of feeding and nutrition
support in palliative care

25

EXCHANGE OF EXPERIENCE

*Sarycheva M.M., Vazhenin A.V., Karabut R.Yu., Mozerova E.Ya.,
Lozhkov A.A., Maksimovskaya A.Yu., Timokhina D.M.*

Factors of malignant transformation and
personal experience in the palliative treatment
of recurrent brain glioma

31

*Berdichevskyy B.A., Naletov A.A., Colne A.A.,
Shidin V.A., Garagashev G.G., Zagorchik E.V.*

Quality of life in patients with T1N0M0
stage bladder tumor complicated
by urinary tract infection

36

Panchenko I.S., Panchenko S.V., Sharafutdinov M.G.

Features of progression of androgen – receptor
positive cancer in group of triple
negative breast cancer

39

DIGEST

Astakhov D.A., Panchenkov D.N.

Minimally invasive surgical techniques for
unresectable hepatic metastases

42

*P.Pankov, M. Salpogarov, N. Yakovleva,
A.Andronov, S.Fursov*

Symptoms of cancer that may be successfully addressed
by palliative radiotherapy

51

ОТ РЕДАКЦИИ

Уважаемые коллеги!

Паллиативная медицинская помощь имеет огромное медико-социальное значение для нашего общества, помогая обеспечить качество жизни неизлечимо больных граждан в финальном периоде жизни и облегчая скорбь родным и близким пациента. Развитие этого вида медицинской помощи в нашей стране призвано обеспечить ее доступность всем нуждающимся в каждом субъекте Российской Федерации. Пандемия Covid-19 подчеркнула масштаб и сложность проблемы, как и необходимость развития программ поддержки регионального и местного планирования оказания паллиативной медицинской помощи, включающих разработку минимальных клинических протоколов ведения пациентов. Сегодня для всех очевидно, что паллиативная медицинская помощь снижает бремя симптомов и улучшает качество жизни неизлечимых пациентов, а ее раннее оказание улучшает результаты лечения.

В то же время, в недавних исследованиях сообщается о важных проблемах при оказании паллиативной медицинской помощи, сохраняющих свою актуальность до настоящего времени. В частности, показано, что взрослые неонкологические пациенты с меньшей вероятностью получают паллиативную медицинскую помощь на раннем этапе и с меньшей вероятностью она будет высокого качества. Кроме того, до сих пор не определена общая стратегия принятия решений о поддерживающем лечении с учетом пожелания пациентов при одновременном сокращении неэффективного лечения неизлечимых пациентов с плохим прогнозом. Эти и другие данные подчеркивают необходимость дальнейшей разработки и совершенствования организационно-методологических подходов к оказанию паллиативной медицинской помощи с учетом ее более раннего планирования и клинических подходов к ведению пациентов в терминальной стадии заболеваний с плохим прогнозом.

Эти и другие проблемы будут рассмотрены в ходе работы XII Общероссийского медицинского конгресса «Паллиативная медицина в здравоохранении Российской Федерации» который состоится 10-11 июня 2021 года в Московском государственном медико-стоматологическом университете им.А.И.Евдокимова. Организаторы Конгресса - МГМСУ им. А.И.Евдокимова, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения РФ, Общероссийская общественная организация «Общество врачей России», Общероссийское общественное движение «Медицина за качество жизни», Общероссийская общественная организация «Российская Ассоциация паллиативной медицины» и Благотворительный фонд паллиативной медицины «Вместе мы можем» при поддержке Общероссийского национального союза «Ассоциация онкологов России».

Открытие Конгресса состоится 10 июня 2021 г. в 10:00 по адресу: г. Москва, ул. Долгоруковская, д.4, консультативно-диагностическая клиника МГМСУ им.А.И.Евдокимова - конференц-зал, 1 этаж.

Приглашаем всех заинтересованных специалистов принять участие в работе Конгресса!

ПАМЯТИ УЧИТЕЛЯ: ЭТАПЫ БОЛЬШОГО ПУТИ

*Когда уходят в мир иной учителя,
Ученики душою сиротеют.
И сразу на глазах друзей стареют
В час неизбежности, тоскуя и скорбя.*
Ирина Княгиничева



22.12.1934 - 29.05.2021

*Светлой памяти Учителя,
доктора медицинских наук, профессора,
Заслуженного деятеля науки
Российской Федерации
Надежды Анатольевны Осиповой
ПОСВЯЩАЕТСЯ*

Правление Российской Ассоциации паллиативной медицины с глубоким прискорбием сообщает, что 29 мая 2021 года на 87 году жизни ушла из жизни Заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Осипова Надежда Анатольевна.

Не стало нашего замечательного Учителя - строгого, требовательного, справедливого и очень доброжелательного и душевного Человека. Своим ученикам Надежда Анатольевна отдавала всю себя без остатка. Светлая память о нашем Учителе навсегда сохранится в наших сердцах...

Эта автобиография была опубликована к 85-летию со дня рождения Надежды Анатольевны Осиповой в третьем номере нашего журнала за 2019 год.

К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ОСИПОВОЙ НАДЕЖДЫ АНАТОЛЬЕВНЫ: ОСНОВНЫЕ ВЕХИ ЖИЗНИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Вступление.** Эта автобиографическая статья подготовлена по просьбе моего ученика, друга и соратника на поприще развития паллиативной медицины и совершенствования противоболевой помощи в нашей стране председатель Правления Российской Ассоциации паллиативной медицины, заведующего кафедрой паллиативной медицины МГМСУ им. А.И. Евдокимова, д.м.н., профессора **Георгия Андреевича Новикова.

Я родилась 22 декабря 1934 года под Москвой в селе Лопасня (ныне г. Чехов, известный своими историческими и культурными памятниками, связанными с именами А.С. Пушкина, Натальи Гончаровой, А.П. Чехова и их родственников). Мне очень повезло с родителями: мама — Киселева Надежда Дмитриевна (урожденная Хохлова), папа — Киселев Анатолий Михайлович. Всю жизнь они прожили в любви и взаимопонимании, преодолели трудные годы войны. Отец прошел всю войну инженером артиллеристских

войск, дошел до Берлина; мама работала на заводе текстильного машиностроения, выпускавшем в годы войны орудийные снаряды, работала по 12 часов в сутки без выходных дней.) Они вырастили и воспитали меня и мою младшую сестру Нину, которая родилась уже после войны в Германии (г. Магдебург), где отец служил в штабе Советских оккупационных войск. Я училась в бывшей немецкой школе имени короля Бисмарка. Преподавали нам русские учителя, а немецкий язык лучше усваивался при общении с не-

мецкими ребятами и обслуживающим русские семьи персоналом. Хорошо помню помогавшую маме по хозяйству фрау Агату — доброжелательную веселую женщину и отличную кулинарку. По ее рецепту мы до сих пор готовим бисквитный торт со сливочным кремом.

Медицина была моей мечтой с детства. Благодаря любви моих родителей к литературе в доме всегда было много книг. Медицинские разделы большой медицинской энциклопедии я начала изучать, как только научилась читать.

В связи с переездами по местам службы отца мне пришлось сменить 4 школы. После окончания средней школы в Риге в 1952 году я, несмотря на возражения родителей и наличие в Риге мед. института, приняла твердое решение поступать в 1-ый Московский медицинский институт им. И.М.Сеченова (1-ый ММИ), который в те годы был лучшим медицинским ВУЗом страны. Только там я хотела учиться. Скрепя сердце родители вынуждены были отпустить меня одну в Москву, где мне пришлось снимать комнату. Годы учебы были нелегкими, но очень интересными и счастливыми.

В числе моих учителей были великие медики тех лет: терапевты В.Н. Виноградов, А.Л. Мясников, В.Х. Василенко, хирурги Н.Н. Еланский, Б.В. Петровский, М.И. Кузин, фармаколог Д.А. Харкевич. Борис Васильевич Петровский запомнился своей фундаментальностью и филигранной хирургической техникой, умением общаться с тяжело больными детьми кардио-хирургического отделения. Он мог в форме игры и как бы незаметно для ребенка проводить клиническое обследование (аускультацию и перкуссию сердца и легких). Ему было этого достаточно для установления диагноза и определения его хирургической тактики.

В 1958 году я с отличием окончила 1-ый ММИ. На распределении мне, как выпускнице «с отличием», предложили аспирантуру или клиническую ординатуру в клинике госпитальной хирургии. Но мне хотелось «живой» практики, поэтому я выбрала работу в должности врача-хирурга в небольшом шахтерском городке Кимовске Тульской области, где проработала 2 года. Работа оказалась более чем живой. Травматические ампутации конечностей, «острые животы» (прободная язва желудка, флегмонозный аппендицит с перитонитом), синдромы длительного раздавливания и т.д. Никогда не забуду моих первых учителей и доброжелательных наставников: Краснер Раису Моисеевну — опытного хирурга, прошедшую войну, все умевшую и ничего не боявшуюся и ее супруга — Гениса Аркадия Ефимовича — зав. Кимовским райздравотделом. Это были высоконравственные люди, честно выполнявшие свою непростую работу, не жалея на дело, в том числе на меня, своего личного времени. Они помогли мне преодолеть первую неуверенность и страх перед пациентом, обучили необходимым хирургическим навыкам и тонкостям и дали надежду на будущее в практической медицине.

В 1959 году произошло важнейшее событие в моей жизни. Я вышла замуж за **Валентина Петровича Осипова**, с которым мы прожили душа в душу 33 года, до тех пор, пока в 1992 году из-за тяжелой болезни не

оборвалась его жизнь. Человек редкого ума, порядочности, надежности и мудрости, с прекрасным чувством юмора, очень любивший свою малую родину Чебоксары (Чувашия) и Волгу, где родился и вырос, любивший жизнь и свою семью: меня, нашу дочь Веру, которая родилась в 1962 году и внучку Софу (1984). Внука, о котором мечтал, он не дождался: Валентин умер в 1992 году, а Денис родился в 1996-ом.

Когда мы познакомились, Валя Осипов был аспирантом кардиохирурга профессора Глеба Михайловича Соловьева в знаменитом Всесоюзном Научном центре хирургии (ВНЦХ). В.П. Осипов, позднее профессор и заслуженный деятель науки, был одним из первых в России, кто начал внедрять в практику операций на открытом сердце искусственное кровообращение (ИК) и совершенствовать аппаратуру для ИК, добиваясь максимальной его безопасности; более 30 лет возглавлял Лабораторию ИК в ВНЦХ (ныне РНЦХ РАН им Б.В. Петровского). Среди коллег и соратников В.П. Осипова было много замечательных высокопрофессиональных специалистов, среди которых и «большие люди» и талантливые молодые сотрудники, которых он очень уважал и любил: Б.В. Петровский, В.И. Шумаков, Н.М. Амосов, Н.Н. Малиновский, американский кардиохирург Майкл Дебейки. Желая долгих лет его ныне здравствующим коллегам академику РАН Армену Артаваздовичу Бунятяну, профессору Леониду Семеновичу Локшину, который стал достойным преемником В.П. Осипова на его посту, сокурснику — блестящему кардиологу профессору академику РАН Абраму Львовичу Сыркину. Муж высоко ценил поддержку и человеческие качества своих ближайших соратников, объективизировавших качество и безопасность ИК: д.м.н. М.Я. Ходас и И.И. Дементьевой, перфузиологов к.м.н. Г.О. Лурье, В. Заболотского, С. Савельева.

По возвращении в Москву я начала работу в должности младшего, а затем старшего научного сотрудника Научно-исследовательской лаборатории анестезиологии при клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Еланского, в которой проработала с 1960 до 1984 года. Многим обязана профессору, затем директору этой клиники **Михаилу Ильичу Кузину** за понимание значимости анестезиологии и реаниматологии для дальнейшего прогресса хирургии и за содействие моим исследованиям, направленным в первую очередь на изучение нейрофизиологических и клинических эффектов общих анестетиков, опиоидных анальгетиков и психотропных препаратов. Нами были детально изучены все существующие тогда средства внутривенной общей анестезии, нейролептанальгезии и атаралгезии. В 1966 году была защищена кандидатская диссертация, по материалам которой вышла первая монография «Стероидный наркоз» (1969, М.И. Кузин, Н.А. Осипова). Результаты наших совместных работ в значительной степени помогли понять механизмы действия разных средств анестезии и аналгезии на организм человека и легли в основу диссертационных работ моих коллег и других совместных публикаций и монографий, изданных за период с 1969 по 2013 гг. В числе основных: «Нейролептанальгезия в хирургии» (1976, М.И. Кузин, Н.В. Ефимова, Н.А.

Осипова), «Оценка эффекта наркотических, анальгетических и психотропных средств в клинической анестезиологии» (1988, Н.А. Осипова), «Хронический болевой синдром в онкологии» (1996, Н.А. Осипова, Г.А. Новиков, Б.М. Прохоров), «Боль в хирургии. Средства и способы защиты» (2013, Н.А. Осипова, В.В. Петрова). В последней были освещены механизмы боли, классификация средств и методов обезболивания, собственные технологии, предупреждающие хронизацию боли.

В период работы в 1-ом ММИ на моем пути рядом были замечательные коллеги и друзья: Всеволод Анатольевич Светлов (ныне профессор отдела анестезиологии РНЦХ им. Б.В. Петровского), Олег Николаевич Загребельный (к.м.н. бывший зав. межклиническим отделением анестезиологии, рано ушедший из жизни), Эмилия Ароновна Богданова (к.м.н. зав. межклиническим отделением функциональной диагностики, блестящий специалист по электро- и фонокардиографии, совершенствованию технологии регистрации вызванных потенциалов мозга человека в условиях разных видов системной анальгезии и анестезии), Светлана Николаевна Хаджиева — моя сокурсница, специалист по ЭКГ и пневмографии. Все эти люди — не только классные профессионалы, но надежные друзья и соратники в жизни и работе.

В 1984 году по ходатайству директора Московского научно-исследовательского онкологического института (МНИОИ) им. П.А. Герцена академика В.И. Чиссова и по рекомендации академика А.А. Бунятяна я была назначена руководителем отделения анестезиологии и реанимации МНИОИ. Занять эту должность, означало навсегда уйти из родного Первого Меда, в котором училась и проработала 25 лет. Это решение далось нелегко, но я согласилась, и вплоть до 2012 года исполняла эти обязанности. Не жалею об этом, потому что все эти годы ощущала свою полезность.

Большую поддержку мне всегда оказывал директор института академика *Валерий Иванович Чиссов*. Под его руководством в соавторстве с другими коллегами в разные годы нами были разработаны и внедрены в практику важные направления и методы, повышающие эффективность и безопасность противоопухолевой терапии, разных видов хирургических и эндоскопических вмешательств, а также лечения острой и хронической боли. Как мудрый человек и руководитель, Валерий Иванович никогда не спешил с выводами в отношении оценки своих сотрудников и исходил, прежде всего, из их человеческих и профессиональных качеств. Какие-либо конъюнктурные соображения никогда не являлись для него определяющими.

С благодарностью вспоминаю и других своих коллег по МНИОИ: профессоров Р.И. Якубовскую, С.Л. Дарьялову, А.В. Бойко, И.В. Решетова (ныне академика РАН), С.В. Свиридова, к.м.н. Т.В. Долгополову и П.М. Ермолаева, И.Е. Сергееву, Н.Н. Лызову, Л. Воронину.

Уже в первое время работы в онкологическом стационаре, где ежедневно сталкиваешься со страданиями раковых больных, возникает сильная внутрен-

няя потребность облегчить их бремя. Боль — вот что часто и неотвратимо дезадаптирует этих больных. При активном содействии В.И. Чиссова и В.В. Старинского в 1991 году на базе МНИОИ приказом МЗ РФ был образован Центр лечения хронической боли, переименованный затем в Центр паллиативной помощи (руководителем Центра был назначен Г.А. Новиков). Постепенно борьба с болью и не только в онкологической практике стала для меня основной целью жизни. За годы работы нашему коллективу удалось разработать и внедрить в практику несколько эффективных новаторских противоболевых методик, позволяющих значительно облегчить течение даже самых тяжелых хронических болевых синдромов, включая фантомный. В 1996 году вышла в свет монография «Хронический болевой синдром в онкологии» (1996, Н.А. Осипова, Г.А. Новиков, Б.М. Прохоров), ставшая практическим и учебным пособием для российских специалистов по этой проблеме. Результаты наших исследований легли в основу серии периодически обновляемых российских клинических рекомендаций по фармакотерапии острой и хронической боли. По материалам наших исследований было защищено 22 кандидатских и 6 докторских диссертаций, авторы которых трудятся не только в Москве, но и в других регионах России и бывших странах СНГ. Неоднократно представляла материалы и предложения по совершенствованию законодательства с целью улучшения доступности опиоидных анальгетиков для российских пациентов.

Для меня всегда были очень ценны контакты с представителями теоретических наук. Совместное участие клиницистов разного профиля и теоретиков в научных мероприятиях и публикациях позволяет лучше осмысливать механизмы развития боли и еще нерешенные проблемы в лечении разных болевых состояний, выдвигать новые гипотезы, проверять в клинической работе эффективность и безопасность лекарственных и других воздействий на структуры периферической и центральной нервной системы в целях подавления боли без вредных последствий для пациента.

Являюсь членом Федерации анестезиологов и реаниматологов РФ, Российского общества по изучению боли (РОИБ) и лауреатом премии РОИБ в номинации «Исполняя клятву врача» (2007 г.); присоединилась к Российской Ассоциации паллиативной медицины (РАПМ) и по мере сил стараюсь поддерживать ее деятельность. С 2012 года являюсь членом рабочей группы МЗ РФ по оптимизации опиоидной терапии острой и хронической боли и редколлегий журналов «Анестезиология и реаниматология», «Российский журнал боли», «Паллиативная медицина и реабилитация».

Многие годы также являюсь членом Международной ассоциации по изучению боли (IASP) и жалею, что из-за своих немалых лет и недостаточно хорошего знания английского языка несколько раз пришлось ответить отказом на настойчивые приглашения стать членом правления IASP. В последние годы привлекаюсь в качестве эксперта Национальным институтом лекарственной зависимости США (NIDA) в связи с

«морфиновой эпидемией» в США и ряде других стран.

Но кроме интенсивной и нелегкой работы в моей жизни были и бонусы. Более 40 лет я была человеком мира. Даже в советские 70-ые годы, не будучи членом КПСС, я много выезжала, как тогда говорили, «за бугор». (К нашему большому счастью ни я, ни мой супруг никогда не примыкали к этой организации по принципиальным соображениям). С результатами собственных исследований мне посчастливилось объехать и многие замечательные города родной страны и пол-мира: конференции, конгрессы, круглые и «прямоугольные» столы, школы для врачей, постерные сессии, доклады... Никогда не испытывала даже незначительного чувства ущербности при общении с иностранными коллегами, всегда чувствовала уважение (и даже удивление) к нашим достижениям. Не хватало только свободного владения английским; впрочем, это не мешало мне черпать необходимую информацию из англоязычных статей. До сих пор вспоминаю встречу Нового Года с бокалом шампанского на борту самолета Дели-Москва. Есть что вспомнить...

В последние годы мое основное внимание и душевные силы были направлены на две проблемы, одна из которых в большей степени российская, вторая международная. Первая - законодательно регламентированная государством низкая доступность наркотического обезболивания для огромной армии российских пациентов, испытывающих непереносимые страдания от хронической боли. Опуская многочисленные детали, со всей ответственностью могу сказать: сделала все что могла, чтобы улучшить ситуацию. В том что, наконец, в России был принят закон, расширяющий права врачей на «безнаказанную» выписку наркотических средств, а пациентов на адекватное обезболивание есть и мой скромный вклад. Вторая проблема - «морфиновая эпидемия», как снежный ком нарастающая в США, Канаде, Австралии (к счастью, в странах Европы в значительно меньшей степени). Подготовленные мной в последние 2 года публикации с критикой широкого применения препаратов быстрого действия морфина вызвали интерес американских альгологов, вплотную столкнувшихся с этой серьезной проблемой и пытающихся противостоять ей.

Против тактики использования морфина короткого действия как основного средства лечения сильной боли всегда выступали и мои прогрессивные соратники, в первую очередь профессор **Георгий Андреевич Новиков**. Все время, что мы знакомы, я ощущаю его поддержку, благодарность за годы совместной работы и внимание. За людьми с такими нравственными и профессиональными качествами — будущее нашего дела в отечественной медицине.

Много сил вложили и продолжают вкладывать в общее «противоболевое дело» академики Н.Н.Яхно и В.К.Решетняк, профессора М.Л.Кукушкин, А.Б.Данилов, Ал.Б.Данилов, к.м.н. М.В.Чурюканов, общественный деятель А.К. Федермессер. Всем российским профессионалам в области обезболивания старшим и молодым коллегам «идущим вслед», желаю

понимающих и верных соратников, принципиальности, физических и душевных сил на непростом пути к совершенствованию противоболевой помощи в нашей стране.

После завершения работы в 2014 году стараюсь продолжать свое дело. В настоящее время являюсь членом диссертационного ученого совета РНИМУ им. Н.Н. Пирогова и редколлегии нескольких профильных журналов, активным «подписчиком» сайта Врачи РФ, на страницах которого регулярно принимаю участие в обсуждении проблем лечения хронической боли.

Несколько слов о моей семье. Я потеряла любимого мужа, но у меня остались дочь, два внука и два правнука. Моя дочь Вера Валентиновна Осипова пошла по нашим «медицинским» стопам. По иронии судьбы она тоже «болевик», только в другой области. Вера - невролог школы академика Александра Моисеевича Вейна, которого она безгранично уважает и чтит его память, и опытный цефалголог (специалист в области диагностики и лечения головной боли, стаж 30 лет). Главная цель ее профессиональной жизни — совершенствование помощи пациентам с головной болью в РФ в соответствии с современными международными рекомендациями. Многие годы она представляла Россию в европейской федерации головной боли (EHF), несколько лет была членом правления. Ее дети и мои внуки постоянно присутствуют в моей жизни, помогая и поддерживая меня. Старшей Софье — 35 лет, Денису — 23 года. Моя кровь продолжается и в правнуках Саше (12 лет) и Веронике (6 лет).

Если попытаться сформулировать то, что я считаю главными итогами своего пути в профессии, то, наверное, это будет выглядеть так: *я стремилась в медицину и всю жизнь сохраняла верность выбранному направлению, честно и с удовольствием выполняла свою работу, хотя иногда и ошибалась, не боялась брать на себя трудные решения и ответственность, была неподкупной. Всю свою жизнь я отстаивала то, что считала правильным и необходимым для дела, в первую очередь - права пациентов на то, что должно поддерживать их здоровье и облегчать жизнь.*

В заключение хочу сказать, что я благодарна всем моим коллегам, молодым и не очень, с которыми многие годы тесно сотрудничала. Особенно благодарна и уважаю тех, у кого хватает профессионализма, внутренних сил и твердости противостоять ошибочным решениям и рекомендациям органов управления разного уровня в России и в мире, если они противостоят интересам пациентов и здоровью будущих поколений. Объединение усилий российских «болеви́ков», их принципиальность и стойкость, активная работа *Российской Ассоциации паллиативной медицины* в сотрудничестве с *Российским обществом по изучению боли* и международными сообществами могут и должны существенно повысить качество противоболевой помощи в нашей стране и облегчить тяжкое бремя пациентов без опасных для них последствий. Это - то, чему я посвятила свою жизнь.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021
УДК 616-006-036.838

Луфт В.М., Лапицкий А.В., Сергеева А.М.

ЭНТЕРАЛЬНЫЕ ПИТАТЕЛЬНЫЕ СМЕСИ В ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ: ВОЗМОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ВЫБОРА

Лаборатория клинического питания СПб НИИ скорой помощи им И.И. Джанелидзе
Северо-Западная ассоциация парентерального и энтерального питания

При медицинском пособии паллиативным больным важное место занимает своевременно назначенная нутриционная поддержка, направленная на оптимизацию субстратного обеспечения больных с неизлечимыми заболеваниями всеми необходимыми для жизни питательными веществами с помощью специальных методов и искусственно созданных современных питательных смесей. Основная цель назначения клинического питания – это противостояние, прежде всего, нарастающей у этих пациентов саркопении и сопряженной с ней астении, существенно снижающих качество жизни. Реализация поддерживающего клинического питания особую актуальность приобретает при нахождении больных в домашних условиях. В настоящее время в России имеются все необходимые условия для обеспечения дифференцированной НП практически по всем направлениям для любой категории больных.

Ключевые слова: паллиативные больные, нутриционная поддержка, энтеральные питательные смеси

In the case of medical care for palliative patients, timely prescribed nutritional support takes an important place, aimed at optimizing the substrate supply of patients with incurable diseases with all nutrients necessary for life using special methods and artificially created modern nutritional mixtures. The main purpose of prescribing clinical nutrition is to oppose, first of all, the growing sarcopenia in these patients and associated asthenia, which significantly reduce the quality of life. The implementation of supportive clinical nutrition is of particular relevance when patients are at home. Currently, Russia has all the necessary conditions to provide differentiated NP in almost all areas for any category of patients.

Key words: palliative patients, nutritional support, enteral nutritional mixtures

Луфт В.М. — дмн, профессор, руководитель лаборатории клинического питания СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Председатель правления Северо-Западной ассоциации парентерального и энтерального питания, заслуженный врач РФ;

Лапицкий А.В. — кмн, научный сотрудник лаборатории клинического питания СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе;

Сергеева А.М. — младший научный сотрудник лаборатории клинического питания СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе.

Хорошо известно, что у различных категорий пациентов с неизлечимыми заболеваниями, как правило, наблюдается прогрессирующая гипотрофия, которая может существенно ухудшать качество и продолжительность их жизни. Так, например, по данным некоторых авторов у каждого пятого онкологического больного непосредственной причиной смерти является кахексия (1-5). Именно в этой связи разумная нутриционная поддержка (НП, клиническое питание), направленная на коррекцию нарушенных структурно-функциональных и метаболических процессов организма, а также обеспечение приемлемого трофического гомеостаза является общепризнанной обязательной составляющей паллиативной медицинской помощи, оказываемой инкурабельным боль-

ным. Своевременно назначенная НП (клиническое питание) направлена на оптимальное субстратное обеспечение больных всеми необходимыми для жизни питательными веществами с помощью специальных методов и искусственно созданных современных питательных смесей с целью противостояния, прежде всего, нарастающей саркопении и сопряженной с ней астении (5-7)

Назначение и реализация НП различных категорий паллиативных больных может осуществляться как в стационарных условиях, так и в домашних условиях, что особенно актуально для подобных пациентов, нуждающихся в длительном поддерживающем лечении.

При этом важно соблюдать определенные принципы НП больных:

- *своевременность назначения* — любую кахексию легче предупредить или отсрочить, чем лечить;
- *адекватность* — разумное субстратное обеспечение больных, соотносясь не только с расчетными потребностями пациента в нутриентах, но и возможностями их ассимиляции больным организмом (много не значит хорошо);
- *оптимальность* сроков проведения активной НП пациентов, так как краткосрочные усилия малоэффективны (критерии — стабилизация основных показателей трофологического статуса и восстановление

значенных для перорального или зондового питания различных категорий пациентов. Такие смеси содержат в качестве источника азота цельный белок, составляющий 15–25% от их общей энергетической ценности. Основными источниками белка являются белковые изоляты, полученные из коровьего молока (казеинаты, сывороточный белок), сои и гороха. Углеводы чаще всего представлены мальтодекстрином (продукт гидролиза крахмала) и малым количеством олигосахаридов. Источником жиров служат растительные масла (соевое, кукурузное, подсолнечное), некоторые ПС обогащены среднецепочечными триглицеридами, выделенными из кокосового масла. Обязательной составляющей таких смесей являются все эссенциальные микронутриенты (витамины, макро- и микроэлементы). Сбалансированные энтеральные ПС (в 1500 ккал) содержат полный набор витаминов и минеральных веществ в соответствии со среднесуточными потребностями организма. Все полимерные ПС не содержат лактозу, а большинство из них еще и глютен.

Данные ПС позволяют длительное время осуществлять субстратное обеспечение больных по всем направлениям. Различают полимерные ПС без ПВ (Нутриэн Стандарт, Нутриэн Энергия, Нутризон, Нутризон Энергия, Нутрикомп Стандарт Ликвид, Ресурс Оптимум, Фрезубин Оригинал, Фрезубин ВП Энергия и др.) и содержащие ПВ, созданные по принципу «все включено» (Нутрикомп Файбер Ликвид, Нутризон Энергия с ПВ, Нутрикомп Энергия Файбер Ликвид, Фрезубин Оригинал или Энергия с ПВ, Суппортан и др.).

Основными показаниями для применения стандартных полимерных смесей с ПВ являются:

- необходимость длительного (более 7–10 дней) энтерального питания;
- пролонгированная (более 7 дней) антибактериальная терапия;
- планируемая или проводимая химио- и лучевая терапия;
- кишечный стаз;
- диарея, как проявление синдрома избыточной тонкокишечной микробной контаминации (ЭПС с большим содержанием растворимой клетчатки);
- запор на фоне проводимого энтерального питания (ЭПС с большим содержанием нерастворимой клетчатки).

В тоже время необходимо помнить, что применение ПС с большим содержанием нерастворимой клетчатки не рекомендуется при выраженных нарушениях абсорбции, при подготовке к операции на кишечнике, после колонэктомии, при наличии кишечных свищей, а также при необходимости подавления моторики кишки.

Следует отметить, что длительное пероральное применение подобных ПС предназначенные как для зондового, так и перорального потребления имеет определенные ограничения у инкурабельных больных из-за их вкусового однообразия и не всегда приятных органолептических свойств. Поэтому для перорального потребления существует весьма разнообразная

линейка энтеральных ПС специально предназначенных для сипинга. Отличительными особенностями подобных ПС являются наличие малообъемных упаковок (125–200 мл) с прилагаемыми соломинками для употребления смеси мелкими глотками, высокая питательная насыщенность и разнообразие вкусовой гаммы. Наличие последней позволяет больным выбирать ПС с учетом часто меняющихся у них вкусовых предпочтений, что важно для лучшего ее усвоения. Характеристика некоторых ПС, предназначенных для перорального сипинга представлена в табл. 2.

Олигомерные (полуэлементные) сбалансированные ПС (Нутриэн Элементаль, Нутризон эдванст Пептисорб, Нутрикомп Пептид Ликвид, Пептамен, Пептамен АФ). Содержат гидролизат сывороточного белка в виде олигопептидов с различной длиной аминокислотной цепи и небольшое количество свободных аминокислот, легко усваивающиеся среднецепочечные триглицериды (50–70%), мальтодекстрин глубокого гидролиза, а также все незаменимые микронутриенты в соответствии с суточной потребностью в 1500 ккал. Указанные ПС создают максимальный функциональный покой органам пищеварения, относительно легко усваиваются и в тоже время имеют оптимальное соотношение азот/ небелковые ккал и содержат все эссенциальные микронутриенты. Они предназначены для перорального или зондового питания пациентов с выраженными нарушениями процессов как внутриполостного (мальдигестия), так и пристеночного (мальабсорбция) пищеварения.

Основным показанием для назначения олигомерных ПС является плохая переносимость больными (желудочная и кишечная диспепсия) не только натуральных продуктов лечебного питания, но и полимерных ПС. Это наиболее часто наблюдается при холестазе, панкреатической недостаточности, портальной гипертензии, тяжелых энтеритах и синдроме короткой кишки, в ряде случаев и при выраженном истощении больных.

Вместе с тем следует учитывать, что относительно длительное применение олигомерных ПС сопровождается угнетением выработки не только собственных ферментов ЖКТ (детренирующий эффект), но и кишечных гормонов, оказывающих прямое влияние как на деятельность пищеварительно-транспортного конвейера, так и на последующую ассимиляцию нутриентов. Наряду с этим, олигопептиды могут являться питательным субстратом для условно патогенной кишечной микрофлоры, способствуя ее избыточному росту. В этой связи не рекомендуется длительное применение олигомерных ПС (более 10 дней) в качестве единственного источника энтерального питания. В тех случаях, когда больные вынуждены длительно использовать олигомерные ПС (синдром короткой кишки, холестаз, портальная гипертензия), их введение целесообразно сочетать с пре-, мета или пробиотиками.

При назначении олигомерной ПС следует учитывать, что чем глубже гидролиз белка, тем хуже ее органолептические свойства, что практически исключает возможность ее перорального потребления (использовать только для зондового питания). ПС, имеющие менее глубокий гидролиз белка, хотя и

Таблица 2

Характеристика некоторых ПС, предназначенных для перорального сипинга

Название	Объем, мл	Белок, г/л	ЭЦ, ккал	ПВ, г	Вкусы
Гиперкалорические гипернитрогенные полимерные ЭПС с наиболее высоким содержанием белка					
Нутридринк Компакт Протеин	125	18	300	-	нейтральный, охлаждающий фруктово-ягодный, согревающий со вкусом имбиря и тропических фруктов
Суппортан напиток	200	20	300	3	капучино, тропические фрукты
Ресурс 2,0	200	18	400		ваниль, абрикос, шоколад и мята, ананас и манго.
Ресурс 2 + Файбер	200	18	400		нейтральный, лесная ягода.
Ресурс Протеин	200	18,8	250	-	ваниль, клубника, шоколад
Фрезубин напиток 2 ккал	200	20	400	-	томатно-морковный и грибной
Фрезубин напиток 2 ккал с ПВ	200	20	400		лимон, капучино, шоколад,
нейтральный.					
Фрезубин напиток 3,2 ккал	125	20	400		лесной орех, манго, ваниль-карамель.
Гиперкалорические гипернитрогенные полимерные ЭПС					
Нутридринк	200	12	300	-	ваниль, клубника, шоколад, банан
Нутридринк Компакт с ПВ	125	12	300	4,5	кофе
Нутрикомп Дринк Плюс	200	12	300	-	ваниль, клубника, банан, шоколад
Нутрикомп Дринк Плюс Файбер	200	12	300	4	персик-абрикос.
Нутрикомп Куриный Суп	200	12	300	4	
Нутрикомп Овощной Суп	200	12	300	4	
Нутриэн Энергия	200	12	300	-	нейтральный
Фортикер	125	11	204	2,6	персик-имбирь, капучино.
Изокалорические изонитрогенные полимерные ЭПС					
Нутриэн Стандарт	200	8	200	-	нейтральный, клубника, карамель.
Нутриэн Стандарт Файбер	200	8	200	3	нейтральный
Специализированные ЭПС при нарушениях углеводного обмена					
Нутрикомп Дринк Диабет	200	8,2	206	4,2	ванильный
Нутриэн Диабет	200	8,6	200	3	нейтральный
Ресурс Диабет	200	18	320	5	ваниль, клубника.
Специализированные ЭПС при почечной недостаточности					
Нутрикомп Дринк Ренал	200	14	400	3,4	ванильный
Ренилон	125	9,1	249	-	капучино, персик-имбирь
Фрезубин Ренал	200	6	400	2,4	ванильный

Примечания:

1. Потребление указанных ПС может осуществляться как дополнительное питание (частичный сипинг) 2-3 р/день (лучше всего в качестве отдельного приема пищи) или в качестве единственного источника полноценного питания (полный сипинг) дробно 5-6 р/день;

2. Во избежание явлений кишечной диспепсии прием ПС (имеют высокую питательную плотность) следует осуществлять медленно (20-30 мин) мелкими глотками (лучше через прилагаемую соломинку).

имеют несколько горьковатый вкус, могут применяться и перорально (Нутриэн Элементаль, Пептамен, Нутрикомп Пептид Ликвид).

Специальные метаболически направленные ПС. Имеют адаптированный химический состав с учетом наиболее значимых метаболических нарушений, что нередко наблюдается при той или иной органной недостаточностью. Применение этих смесей способствует целенаправленной коррекции этих нарушений.

При нарушениях углеводного обмена широко используются метаболически направленные ПС типа «Диабет» (Нутризон эдванст Диазон и Диазон Энергия НР, Нутрикомп Диабет Ликвид, Нутриэн Диабет, Новасурс Диабет и др.). Химический состав этих ПС создан с учетом необходимости снижения постпрандиальной гипергликемии (имеют низкий гликемический индекс) и уменьшения явлений имеющейся инсулинорезистентности. Применение указанных ПС поз-

воляет не только стабилизировать показатели гликемии и в этой связи избежать или снизить потребность больных в назначении гипогликемических препаратов, но и обеспечивать их всеми необходимыми питательными веществами. При этом следует учитывать, что ПС типа «Диабет» содержат большое количество растворимых пищевых волокон, обладающих бифидо- и лактогенным, а также трофическим действием в отношении слизистой оболочки кишечника.

Дыхательная недостаточность, которая наиболее часто наблюдается у больных с хроническими obstructивными заболеваниями легких (ХОБЛ), более чем в половине случаев сопровождается явлениями трофической недостаточности. В свою очередь прогрессирующее истощение больных с ХОБЛ приводит к уменьшению силы респираторных мышц и их выносливости, усугублению дыхательной недостаточности а также снижению физической работоспособности. Основными патогенетическими факторами развития у этих больных недостаточности питания являются: малое потребление пищи вследствие нередко имеющейся гипо- или анорексии; наличие системной воспалительной реакции, приводящей к цитокиновой (TNF, IL-1, IL-6) блокаде клеточных мембран и нарушениям внутриклеточного метаболизма; обильная бронхоэктазия с потерями белка; хроническая гипоксемия и гиперкапния; наличие при формировании легочного сердца «застойной» печени с гепатопривным синдромом, а в поздних стадиях и портальной гипертензией; присоединение вторичной ферментопатии и нарушения пищеварения.

Длительно существующая питательная недостаточность может приводить не только к прогрессирующей потере массы тела, но и к истощению силы и функциональных резервов дыхательной мускулатуры, что сопровождается нарушениями вентиляции легких и альвеолярно-капиллярной диффузии газов, а также выработки легочного сурфактанта. В свою очередь, зачастую имеющаяся у этих больных одышка, сопровождается повышенной работой дыхательной мускулатуры, что приводит к стойким явлениям гиперметаболизма и гиперкатаболизма. Повышению потребностей в нутриентах также способствует рецидивирующая инфекция, наблюдающаяся на фоне часто имеющегося иммунодефицита. В тяжелых случаях течение ХОБЛ сопровождается относительно стойкими метаболическими нарушениями, основными из которых являются гликогенолиз, глюконеогенез, липолиз, нарушение утилизации жирных кислот, инсулинорезистентность, снижение белкового синтеза в печени и катаболическая направленность обмена. Именно поэтому больные с ХОЗЛ нуждаются в своевременном назначении активной нутриционной поддержки, при реализации которой следует учитывать некоторые особенности.

Для дополнительного питания указанных пациентов лучше всего использовать гиперкалорические гипернитрогенные ПС высокой калорической плотности с наименьшим содержанием углеводов. Последние имеют наибольший дыхательный коэффициент (1) и могут, увеличивая кислородный запрос, усугублять явления хронической гиперкапнии, свой-

ственной этим больным. Для пациентов с ХОБЛ в качестве высокобиологически ценного источника дополнительного питания с успехом может применяться специализированная ПС типа «Пульмо» (Нутриэн Пульмо). Особенности её формулы являются: пониженное содержание углеводов (26% от общей ЭЦ); повышенное содержание белка и легко усвояемых жиров, обладающих наибольшей энергетической ценностью при низком ДК=0,7; увеличенное количество антиоксидантов и омега-3 жирных кислот.

Печеночная недостаточность. Может нередко наблюдаться у различных категорий инкурабельных, особенно онкологических, больных. Наиболее частыми причинами ее развития являются выраженная интоксикация и некроз паренхимы печени (чаще всего вследствие химиотерапевтического воздействия или метастатического процесса). Хроническая печеночная недостаточность, как правило, является исходом цирроза печени. Крайнее проявление печеночной недостаточности — это печеночная энцефалопатия, обязательной составляющей которой является метаболическая дисфункция. Последняя характеризуется катаболической направленностью обмена, гипераммониемией и аминокислотным дисбалансом (снижение пула разветвленных и повышение количества ароматических аминокислот и метионина), нарастающей гипопроотеинемией и саркопенией, лабильной гликемией на фоне инсулинорезистентности, гипертриглицеридемией и гипохолестеринемией.

Специально предназначенные для этих больных ПС типа «Геп» (Нутриэн Геп, Нутрикомп Геп Ликвид) имеют наиболее высокое содержание незаменимых аминокислот с разветвленной цепью (валин, лейцин, изолейцин) и низкое ароматических аминокислот (фенилаланин, тирозин, триптофан) и метионина. Основная цель назначения подобных специализированных ПС — купирование явлений энцефалопатии, катаболической направленности обмена и повышение индекса Фишера. Указанные выше ПС могут применяться как методом перорального сипинга, так и при зондовом питании.

Почечная недостаточность. Наличие у инкурабельных больных хронической почечной недостаточности, которая усугубляет прогрессирующую трофическую недостаточность, также требует дифференцированного подхода к НП. Метаболическая дисфункция у этих больных на стадии нарушенной азотвыделительной функции почек характеризуется азотемией, повышенным катаболизмом при одновременном снижении синтеза белка, транзиторной гипергликемией, повышенной скоростью окисления глюкозы и инсулинорезистентностью, гиперлипидемией, развитием почечного ацидоза и нарушением выделения жидкости и электролитов.

Реализация НП инкурабельных больных при наличии почечной недостаточности определенным образом будет зависеть от того получают ли они диализную терапию или нет. Потребности больных в энергии и белке в зависимости от выраженности хронической почечной недостаточности представлены в таблице 3.

Таблица 3

Потребности в нутриентах при почечной недостаточности

Варианты почечной недостаточности	Белок, г/кг в сутки	Энергия, ккал/кг в сутки
ХПН – I	1,0	30
ХПН – II	0,8	35
ХПН – III	0,6	40
Гемодиализ	1,2 – 1,5	30 – 40

При этом больным с ХПН в до- и диализный периоды следует соблюдать определенные принципы лечебного питания (табл. 4).

Таблица 4

Основные принципы питания больных с ХПН

Додиализный период	Диализный период
- Строго определенное количество воды - Меньше натрия (не более 2 г/сут) - Меньше калия (не более 2 г/сут) - Меньше фосфора (не более 1 г/сут) - Меньше белка (0,6 - 1,0 г/кг/сут) - Достаточной энергии (30-40 ккал/кг)	- Меньше жидкости - Меньше натрия (не более 2,5 г/сут) - Меньше калия (не более 2 г/сут) - Меньше фосфора (не более 1 г/сут) - Достаточной белка (1,2-1,5 г/кг/сут) - Достаточной энергии (30-40 ккал/кг)

В настоящее время в России для НП больных с почечной недостаточностью в додиализный период предназначены такие низкобелковые ПС как Нутриэн Нефро и Фрезубин Ренал, а для пациентов находящихся на диализе – ПС с высоким содержанием белка и энергии (Ренилон, Нутрикомп Дринк Ренал).

Модульные ПС. Представляют собой обогащенный концентрат или изолят одного или нескольких макро- или микронутриентов (белковые модули – АтланТЭН, Суперпротеин, Нутринор, Whey-протеин); жировые модули на основе среднецепочечных триглицеридов – Ликвиджен; углеводные модули – мальтодекстрины с различной глубиной гидролиза крахмала и др.). При этом необходимо сразу отметить, что модульные ПС не являются сбалансированными и не должны применяться в качестве единственного источника питания пациентов. Они могут использоваться в качестве дополнения к сбалансированному ПС с целью модифи-

кации, например, их макронутриентного состава (повышение содержания белка или энергетической ценности), а также в качестве дополнительного источника перорального питания к обычному лечебному рациону больных для повышения его биологической ценности.

Таким образом, основными факторами, определяющими дифференцированный выбор ЭПС, являются состояние пищеварительной функции больных, уровень имеющейся гликемии, выраженность явлений гиперметаболизма и гиперкатаболизма, а также наличие у них той или иной органной недостаточности. Все ЭПС не требуют специальной обработки. При выборе ЭПС для перорального потребления следует обязательно учитывать часто меняющиеся у инкурабельных больных вкусовые предпочтения, что будет способствовать большей приверженности паллиативных пациентов к их применению. Конверсию вкуса применяемых ЭПС лучше осуществлять не реже 1 раза в неделю.

Литература:

1. Жвиташвили Ю.Б. Рак и питание. – СПб: «Олма-Пресс», 2001. – 319 с.
2. Луфт В.М., Луфт А.В. Нутриционная поддержка онкологических больных: возможности и противоречия // Ж. Вестник интенсивной терапии // 2008. 2. С.43-50
3. Warren S. The intermediate cause of death in cancer. Am J Med Sci 1932; 184: 665-667
4. Tisdale M.J. Cachexia in cancer patients. Nature Rev. Cancer 2002; 2:862-871.
5. Bozzetti F., Mori V. Nutritional support and tumour growth in humans: A narrative review of the literature. Cl. Nutr. 28 (2009) 226–230.
6. Руководство по клиническому питанию / под ред. Луфта В.М. – СПб. ART-XPRESS, 2016. – 481 с.
7. Парентеральное и энтеральное питание/ Национальное руководство под редакцией Хабутия М.Ш., Поповой Т.С., Салтанова А.И. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 800 с.
8. Основы нутритивной поддержки в онкологической клинике / под ред. А.И. Салтанова - М. 2009. - 239 с.
9. Spiro A, Baldwin C, Patterson A, Thomas J, Andreyev HJ. The views and practice of oncologists towards nutritional support in patients receiving chemotherapy. Br J Cancer 2006; 95:431–4.
10. Справочник по клиническому питанию / под ред. Луфта В.М. – СПб.: ОО «Росбалт», 2018. – 368 с.

Поступила 14.06.2021 г.

ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

УДК 616-039.57-08.212:614.1:31 (471.23)

Пчелинцев М.В., Модорская А.Н., Оганян Ка.А., Оганян Кр.А.

КАЧЕСТВЕННЫЕ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ВЫПИСЫВАНИЯ СИЛЬНЫХ ОПИОИДОВ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ В 2018 – 2020 ГГ., ГРАЖДАНАМ, ИМЕЮЩИМ ПРАВО НА ЛЬГОТНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

Реферат. В работе на основании информации из базы данных Медицинского-информационного аналитического центра (МИАЦ) Комитета по здравоохранению С-Петербурга была проанализирована качественная и количественная структура выписки сильных опиоидных анальгетиков амбулаторным пациентам, имеющим право на льготное лекарственное обеспечение, в С-Петербурге, в 2018, 2019, 2020 гг. Проведено количественное сравнение в анализируемые годы выписывавшихся препаратов с использованием методики расчета «установленных суточных доз» Defined Daily Dose (DDD). Предложены направления дальнейшего совершенствования назначения сильных опиоидных анальгетиков амбулаторным пациентам, страдающим сильной хронической болью.

Ключевые слова: боль, анальгезия, опиоиды, морфин, оксикодон, налоксон, ТТС с фентанилом, тапентадол

Abstracts. In this work, based on the information from the Medical Center for Information and Analysis database of the Saint-Petersburg Healthcare Committee, we analyzed the qualitative and quantitative structure of the opioid analgesics' prescription to out-patients entitled to pharmaceutical benefits in Saint-Petersburg in 2018, 2019, 2020. Over the analyzed years, a quantitative comparison of prescribed medications, using the Defined Daily Dose (DDD) calculation method was performed. The directions of further improvement of the opioid analgesics' prescription to out-patients suffering from severe chronic pain are suggested.

Keywords: pain, analgesia, opioids, morphine, oxycodone, naloxone, tts with fentanyl, tapentadol

Пчелинцев М.В. — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России;

Модорская А.Н. — студентка 4 курса ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России;

Оганян Ка.А. — студентка 5 курса ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Оганян Кр.А. — студентка 5 курса ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

ВВЕДЕНИЕ

Борьба с болью является одной из важнейших задач в работе врача любой специальности. Боль сопряжена у пациента с физическими страданиями и негативными эмоциональными переживаниями. Интенсивная острая и, особенно, хроническая боль вызывает комплекс дезадаптивных реакций в организме. В первую очередь, это относится к пациентам со злокачественными новообразованиями, особенно в III и IV стадиях процесса. В работах различных авторов отмечается, что хроническая боль занимает ведущее место в перечне тягостных

симптомов, от которых страдают онкологические пациенты. [1; 6; 8; 11].

Наиболее эффективными болеутоляющими средствами при интенсивной острой и хронической боли на сегодня остаются алкалоиды опия и их синтетические аналоги. При хронической боли сильные опиоиды назначают на второй (в низких дозах) и третьей ступенях обезболивания. Этот ступенчатый подход рекомендован Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [13] и ведущими специалистами по лечению боли [2; 4; 7; 9; 10; 12]. В России амбулаторно препараты из группы сильных опиоидных анальгетиков обычно назначают участковые терапевты и врачи общей практики. Назначения делаются пациентам, прикрепленным к поликлинике. К сожалению, врачи не всегда четко следуют рекомендованным российским и международным подходам [3; 4; 10; 12].

Регулярный анализ назначения сильных опиоидов больным с интенсивной хронической болью на амбулаторном этапе лечения призван оценить текущее состояние проблемы и выработать рекомендации по возможному улучшению лечения амбулаторных пациентов, страдающих сильной болью и получающих лечение по месту жительства. Данные

такого анализа могут служить основой для планирования и обоснования качественных и количественных квот на закупки сильных опиоидных анальгетиков, в том числе для граждан, имеющих право на льготное лекарственное обеспечение. Это, в свою очередь, обеспечит адекватное и своевременное лечение интенсивной хронической боли.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Целью настоящей работы было сравнить качественную и количественную структуру сильных опиоидных анальгетиков, выписанных амбулаторным пациентам, имеющим право на льготное лекарственное обеспечение, в С-Петербурге, в 2018, 2019, 2020 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ назначения сильных опиоидных анальгетиков проводился на основании базы данных Медицинского-информационного аналитического центра (МИАЦ) Комитета по здравоохранению С-Петербурга. Данная информационная база содержит сведения о выписке препаратов группы сильных опиоидных анальгетиков в рамках льготного лекарственного обеспечения ими пациентов — жителей города.

Из базы данных были получены сведения о количестве различных сильных опиоидов, которые были выписаны врачами в рамках льготного лекарственного обеспечения в 2018, 2019, 2020 годах. Все занесенные в базу выписанные сильные опиоиды были сгруппированы по международным непатентованным названиям. Все лекарственные формы, в которых выписывался препарат под тем или иным международным непатентованным названием, были пересчитаны на содержание в них препарата в мг. Было рассчитано суммарное количество выписанного препарата по международному непатентованному названию в мг. В заключение, проводился расчет количества «установленных суточных доз» Defined Daily Dose (DDD), выписанных по международному непатентованному названию препарата. DDD — это расчетная средняя поддерживающая суточная доза лекарственного средства, применяемого по основному показанию у взрослых. Она предложена ВОЗ и используется, как единица измерения потребления лекарственных средств в различных странах мира. DDD морфина для инъекций составляет 30 мг, морфина для приема внутрь — 100 мг, оксикодона в комбинации с налоксоном для приема внутрь — 75 мг, фентанила при введении его с помощью трансдермальной терапевтической системы (ТТС) — 1,2 мг.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2018 году в рамках региональной и федеральной льгот пациентам выписывались следующие сильные опиоиды: морфина гидрохлорид 1% раствор в ампулах по 1 мл; смесь алкалоидов опия, кодеин+морфин+носкапин+папаверина гидрохлорид+тебаин в ампулах по 1 мл; морфина сульфат в таблетках и капсулах пролонгированного действия для приема внутрь в дозах 30 мг, 60 мг и 100 мг; комбинированный препарат оксикодона с налоксоном в таблетках пролонгированного действия, содержащих 10, 20, 40 мг оксикодона в одной таблетке; трансдермальные системы с фентанилом со скоростью высвобождения препарата 12,5 мкг/ч, 25 мкг/ч, 50 мкг/ч, 75 мкг/ч.

При расчете DDD оказалось (таблица 1), что в 2018 году было выписано морфина гидрохлорида в растворе в количестве 3920 DDD, смеси кодеин+морфин+носкапин+папаверина гидрохлорид+тебаин в растворе в количестве 1121 DDD; морфина сульфата в лекарственных формах для приема внутрь 13600 DDD; оксикодона в составе комбинированного препарата, содержавшего оксикодон и налоксон в соотношении 2:1, выписали в количестве 101 DDD. Фентанила в составе трансдермальной терапевтической системы выписали 89081 DDD.

В 2019 году в рамках региональной и федеральной льгот пациентам выписывались следующие сильные опиоиды: морфина гидрохлорид 1% раствор в ампулах по 1 мл; смесь алкалоидов опия, кодеин+морфин+носкапин+папаверина гидрохлорид+тебаин в ампулах по 1 мл; морфина сульфат в таблетках и капсулах пролонгированного действия для приема внутрь в дозах 10 мг, 30 мг, 60 мг и 100 мг; комбинированный препарат оксикодона с налоксоном в таблетках пролонгированного действия, содержащих 10, 20, 40 мг оксикодона в одной таблетке; трансдермальные системы с фентанилом со скоростью высвобождения препарата 12,5 мкг/ч, 25 мкг/ч, 50 мкг/ч, 75 мкг/ч, 100 мкг/ч.

При расчете DDD оказалось (таблица 1), что в 2019 году было выписано морфина гидрохлорида в растворе в количестве 4477 DDD, смеси кодеин+морфин+носкапин+папаверина гидрохлорид+тебаин в растворе в количестве 1539 DDD; морфина сульфата в лекарственных формах для приема внутрь 23764 DDD; оксикодона в составе комбинированного препарата, содержавшего оксикодон и налоксон в соотношении 2:1, выписали в количестве 984 DDD. Фентанила в составе трансдермальной терапевтической системы выписали 155017 DDD.

В 2020 году в рамках региональной и федеральной льгот пациентам выписывались следующие

сильные опиоиды: морфина гидрохлорид 1% раствор в ампулах по 1 мл; смесь алкалоидов опия, кодеин+морфин+ носкапин+папаверина гидрохлорид+тебаин в ампулах по 1 мл; морфина сульфат в таблетках и капсулах пролонгированного действия для приема внутрь в дозах 10 мг, 30 мг, 60 мг и 100 мг; комбинированный препарат оксикодона с налоксоном в таблетках пролонгированного действия, содержащих 10, 20, 40 мг оксикодона в одной таблетке; трансдермальные системы с фентанилом со скоростью высвобождения препарата 12,5 мкг/ч, 25 мкг/ч, 50 мкг/ч, 75 мкг/ч, 100 мкг/ч.

При расчете DDD оказалось (таблица 1), что в 2020 году было выписано морфина гидрохлорида в растворе в количестве 4320 DDD, смеси кодеин+морфин+ носкапин+папаверина гидрохлорид+тебаин в растворе в количестве 638 DDD; морфина сульфата в лекарственных формах для приема внутрь 21696 DDD; оксикодона в составе комбинированного препарата, содержавшего оксикодон и налоксон в соотношении 2:1, выписали в количестве 1928 DDD. Фентанила в составе трансдермальной терапевтической системы выписали 168967 DDD.

Общее количество DDD выписанных в рамках льготного лекарственного обеспечения сильных опиоидов в 2018 году составило 107823; в 2019 году — 185781 и в 2020 году — 197549. Известно, что интенсивный болевой синдром, требующий назначения сильных опиоидов, наиболее часто развивается у пациентов с достаточно далеко зашедшими, III и IV фазами онкологического процесса. В 2018 году было выявлено 4707 больных с III стадией онкологического процесса и 3807 больных с IV стадией онкологического процесса, всего 8514 пациентов (таблица 2). В 2019 году было выявлено 4614 больных с III стадией онкологического процесса и 4034 больных с IV стадией онкологического процесса, всего 8648 пациентов. В 2020 году было выявлено 3895 больных с III стадией онкологического процесса и 3870 больных с IV стадией онкологического процесса, всего 7765 пациентов.

Был выполнен расчет числа DDD сильных опиоидов на одного пациента с выявленной III или IV стадией онкологического процесса в соответствующем году. Расчет сделан, как для DDD отдельных препаратов, так и для всех сильных опиоидов в целом.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В подавляющем большинстве случаев пациенты с интенсивной хронической болью, которым назначаются сильные опиоидные анальгетики, это люди, у которых имеются далеко зашедшие стадии онкологического процесса. Обычно, большинство

из них в С-Петербурге имеют право на льготное лекарственное обеспечение в рамках федеральной или региональной льготы. Таким образом, данные, полученные при анализе базы выписанных рецептов на сильные опиоиды, в рамках льготного лекарственного обеспечения граждан, достаточно объективно отражают существующие подходы к лечению интенсивной хронической боли в С-Петербурге. В лечении боли у онкологических пациентов сегодня мы руководствуемся клиническими рекомендациями «Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» [3]. Данные клинические рекомендации отражают подходы ВОЗ и различных международных ассоциаций по лечению интенсивной хронической боли при онкологических заболеваниях. В рамках этих подходов в качестве препаратов первого ряда рекомендуется использовать сильные опиоиды в лекарственных формах для приема внутрь. В России сегодня зарегистрированы и могут быть назначены пациентам: морфина гидрохлорид в таблетках быстрого высвобождения, короткого действия; морфина сульфат в таблетках и капсулах с пролонгированным высвобождением препарата; продленного действия; комбинированный препарат оксикодона с налоксоном в таблетках пролонгированного действия, тапентадол в таблетках пролонгированного действия, фентанил в форме трансдермальной терапевтической системы.

В случае, если по объективным причинам прием таблетированных форм препаратов невозможен, включая случаи отказа пациента от приема лекарств «через рот», наличия тошноты или рвоты, непереносимости морфина или других сильных опиоидов для энтерального приема, лечение начинают с ТТС фентанила.

В 2018-2020 гг. в С-Петербурге выписывали большинство из зарегистрированных сильных опиоидов, за исключением морфина в таблетках быстрого высвобождения и тапентадола. При достаточно стабильном количестве пациентов с III и IV фазами онкологического процесса, выявленных в 2018 и 2019 гг. и некоторым снижением их количества в 2020 году, отмечалась устойчивая тенденция увеличения выписки сильных опиоидных анальгетиков. Эта тенденция отчетливо проявилась, начиная с 2019 года, когда существенно выросло количество выписываемого морфина сульфата, оксикодона и ТТС с фентанилом. При сравнении выписки сильных опиоидов в 2019 и 2020 гг., несмотря на уменьшение числа выявленных онкологических пациентов в III и IV фазах заболевания, количество выписанных сильных опиоидов, оцененное в DDD в 2020 году несколько возросло. Комбинированный препарат оксикодона с налоксоном в 2020 году был выписан пациентам

Таблица 1

Количество сильных опиоидов в DDD, выписанных в рамках льготного лекарственного обеспечения граждан, в С-Петербурге, в 2018 – 2020 гг.

Препарат, МНН	Количество DDD, выписанное пациентам в рамках льготного обеспечения в 2018 году	Количество DDD, выписанное пациентам в рамках льготного обеспечения в 2019 году	Количество DDD, выписанное пациентам в рамках льготного обеспечения в 2020 году
Морфина Гидрохлорид, ампулы	3920	4477	4320
Кодеин+морфин+ носкапин+папаверина гидрохлорид+тебаин, ампулы	1121	1539	638
Морфина сульфат, таблетки и капсулы пролонгированного действия	13600	23764	21696
Оксикодон в составе комбинированного, содержащего налоксон, препарата, таблетки пролонгированного действия	101	984	1928
Фентанил, трансдермальная терапевтическая система	89081	155017	168967
Суммарное количество DDD всех препаратов, выписанное за год	107823	185781	197549

Таблица 2

Количество пациентов с III и IV стадией онкологического процесса, выявленных в 2018, 2019 и 2020 году

Год	Число выявленных пациентов с III стадией заболевания	Число выявленных пациентов с IV стадией заболевания	Суммарное число выявленных пациентов с III-IV стадией заболевания
2018	4707	3807	8514
2019	4614	4034	8648
2020	3895	3870	7765

Таблица 3

Среднее количество DDD сильных опиоидов выписанных в рамках льготного лекарственного обеспечения, по отдельным препаратам и суммарно, которое приходится на одного пациента с III или IV стадией онкологического заболевания выявленного в 2018, 2019, 2020 гг.

Препарат, МНН	Среднее количество DDD сильных опиоидов, выписан в 2018 годовых пациенту с III и IV стадиями онкологического процесса	Среднее количество DDD сильных опиоидов, выписан в 2019 годовых пациенту с III и IV стадиями онкологического процесса	Среднее количество DDD сильных опиоидов, выписан в 2020 годовых пациенту с III и IV стадиями онкологического процесса
Все препараты	12,67	21,48	25,44
Морфина Гидрохлорид, ампулы	0,46	0,52	0,56
Кодеин+морфин+ носкапин+папаверина гидрохлорид+тебаин, ампулы	0,13	0,18	0,08
Морфина сульфат, таблетки и капсулы пролонгированного действия	1,60	2,75	2,79
Оксикодон в составе комбинированного, содержащего налоксон, препарата, таблетки пролонгированного действия	0,012	0,11	0,25
Фентанил, трансдермальная терапевтическая система	10,46	17,93	21,76

в два раза больших количествах по сравнению с 2019 годом, в 20 раз больших количествах по сравнению с 2018 годом, но в 10 раз меньшем количестве, чем морфина сульфат. Была проанализирована структура выписки сильных опиоидов в рамках льготного лекарственного обеспечения граждан между отдельными видами лекарственных форм сильных опиоидов. В приказе Министерства здравоохранения РФ от 16 ноября 2017 г. N 913 "Об утверждении методических рекомендаций по определению потребности в наркотических средствах и психотропных веществах, предназначенных для медицинского применения" нуждающимися в инъекционных сильных анальгетиках признаны 10% пациентов, 10% нуждаются в энтеральном морфине короткого действия, 40% пациентов нуждаются в пролонгированных энтеральных формах сильных опиоидов, 20% нуждаются в ТТС с фентанилом. К сожалению, данные по выписке сильных опиоидов, полученные в Медицинском информационно-аналитическом центре (МИАЦ) Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга содержали только сведения о количестве выписанных пациентам по льготе сильных опиоидов. Поэтому мы смогли сопоставить только процент DDD того или иного препарата по отношению к общему количеству выписанных DDD в анализируемых годах (таблица).

Как видно из таблицы 4, DDD опиоидов для парентерального введения в растворе составляют 2,51 – 4,55% от общего количества DDD. Энтеральный морфин короткого действия в рамках льготного

обеспечения в анализируемый период пациентам не выписывали. DDD пролонгированных энтеральных форм сильных опиоидов составляли 11,96 – 12,70%, DDD фентанила в ТТС составляли 82,62 – 85,53%. Таким образом, имеется явное доминирование выписывания фентанила в форме ТТС по сравнению с энтеральными формами сильных опиоидов (морфином сульфатом и оксикодоном в комбинации с налоксоном), что противоречит рекомендуемым подходам к назначению сильных опиоидов для лечения интенсивной хронической боли. Аналогичная тенденция отмечалась при анализе выписки сильных опиоидов в рамках льготного обеспечения в 2017 году. Выявленная диспропорция может быть объяснена тем, что в последние несколько лет врачи в С-Петербурге выписывают ТТС с фентанилом, не как альтернативные препараты, а как препараты первой линии. Это может быть объяснено тем, что приказом Минздрава России от 14 января 2019 года №4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты. Порядка оформления указанных бланков их учета и хранения» была разрешена выписка фентанила в ТТС на рецептурном бланке N 148-1/у-88, а не на бланке N 107/у – НП, на котором выписывают морфин, что организационно проще и удобнее врача. Возможно, сыграла свою роль активная работа фармацевтических компаний, производителей фентанила в форме ТТС, которые на протяжении последних 15 лет проводили активные просветительские и обучающие мероприятия для врачей

Таблица 4

Процент различных сильных опиоидов в DDD, выписанных в рамках льготного лекарственного обеспечения граждан в 2018 – 2020 гг., в С-Петербурге

Препарат МНН	Процент DDD препарата, выписанный пациентам в рамках льготного обеспечения в 2018 году к общему количеству DDD	Процент DDD препарата, выписанный пациентам в рамках льготного обеспечения в 2019 году к общему количеству DDD	Процент DDD препарата, выписанный пациентам в рамках льготного обеспечения в 2020 году к общему количеству DDD
Морфина Гидрохлорид, ампулы	3,63	2,41	2,19
Кодеин+морфин+ носкапин+папаверина гидрохлорид+тебаин, ампулы	1,03	0,83	0,32
Морфина сульфат, таблетки и капсулы пролонгированного действия	12,61	12,79	10,98
Оксикодон в составе комбинированного, содержащего налоксон, препарата, таблетки пролонгированного действия	0,09	0,53	0,98
Фентанил, трансдермальная терапевтическая система	82,62	83,44	85,53
Все DDD препаратов в сумме	100	100	100

по преимуществам трансдермальных форм фентанила в лечении хронической боли. Позитивной тенденцией следует считать увеличение выписки комбинированного препарата, содержащего оксикодон и налоксон, который, не уступая морфину сульфату по эффективности, лучше переносится, меньше вызывая констипацию. Однако пока выписывается этот препарат явно в недостаточном количестве, что скорее всего связано с недостаточным знакомством с ним врачей амбулаторной службы.

ВЫВОДЫ

1. Препараты из группы сильных опиоидных анальгетиков, выписываемые амбулаторным пациентам в С-Петербурге в рамках льготного лекарственного обеспечения являются эффективными и рекомендованными в рамках современных подходов к лечению интенсивной хронической боли.

2. За все проанализированные годы отмечалось значительное превалирование назначения амбулаторным пациентам с сильной хронической болью сильных опиоидов в неинвазивных лекарственных формах (ТТС, депо-таблетки, депо-капсулы), что соответствует рекомендациям ВОЗ, международных и российских ассоциаций по оказанию паллиативной помощи и лечению рака.

3. Требуется дальнейшее совершенствование структуры назначения сильных опиоидных анальгетиков амбулаторным пациентам с сильной хронической болью.

а) Необходимо увеличить долю назначения препаратов в энтеральной лекарственной форме, при этом включить в номенклатуру назначаемых сильных опиоидов энтеральный морфин быстрого высвобождения и короткого действия. Использовать эту форму морфина на этапе подбора суточной дозы, с последующим переводом пациента на неинвазивные депо-формы сильных опиоидов.

б) Целесообразно выписывать пациентам тапентадол в форме пролонгированных таблеток.

в) Необходимо увеличить назначение пациентам энтерального комбинированного препарата, содержащий оксикодон и налоксон.

г) Целесообразно снизить в структуре назначения сильных опиоидов долю ТТС с фентанилом, пропорционально увеличив долю энтеральных форм (таблетки, капсулы).

Литература:

1. Абузарова Г.Р., Алексеева Г.С., Невзорова Д.В., Сарманаева Р.Р., Бычкова Н.М., Кузнецов С.В. Персонализированная терапия, как новая стратегия лечения хронической боли в онкологии. Российский журнал боли. 2021;19(1):46–55. <https://doi.org/10.17116/pain20211901146>
2. Абузарова Г.Р. Диагностика и дифференцированная терапия хронического болевого синдрома у онкологических больных. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.—240 с.
3. Клинические рекомендации: Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи, 2018 г.
4. Новиков Г.А. Контроль симптомов в паллиативной медицине. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 248 с.
5. Пчелинцев М.В., Кубынин А.Н. Изменения качественной структуры назначений сильных опиоидных анальгетиков амбулаторным больным в Санкт-Петербурге в 2017 году в сравнении с 2001 и 2005 гг. Паллиативная медицина и реабилитация 2018, № 2, С.15-20.
6. Фармакотерапия хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях: методические рекомендации. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» — филиал ФГБУ «ФНИМЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России / Под редакцией Каприна А.Д., 2015. — 67 с.
7. Штрибель Х.В. Терапия хронической боли. Практическое руководство. / Пер. с нем.; ред. Осипова Н.А., Данилова А.Б., Осипова В.В. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 303 с.
8. Auvinen A. Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: an international collaborative study. Symptom Prevalence Group. J Pain Symptom Manage. 1996 Jul; 12 (1): 3-10.
9. Cancer Pain. Assessment and management: [edited by Bruera E.D., Poteno R.K.]. 2-nd edition. — Cambridge University Press. — 2010. — 643p.
10. Caraceni A., Hanks G., Kaasa S., et al Use of opioids in the treatment of Cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol.2012;13: e 58-68.
11. Van den Beuken-van Everdingen M. H. J., de Rijke J.M., Kessels A.G. et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. Ann Oncol. 2007, 18 (9): 1437–1449.
12. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: WHO; 2018.
13. World Health Organization. Cancer pain relief. With a guide to opioid availability. 2nd edn. — Geneva, WHO. — 1996. — 70p

Поступила 28.05.2021 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021
УДК 616-006.6

Шинкарев С.А.^{1,2}, Болдырев С.В.¹, Загадаев А.П.¹, Подольский В.Н.¹, Борисов В.А.^{1,2}, Костюшина Ю.И.³

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗМЕРА ГОЛОСОВОГО ПРОТЕЗА ПРИ ОТСРОЧЕННОМ ГОЛОСОВОМ ПРОТЕЗИРОВАНИИ ПОСЛЕ ЛАРИНГЭКТОМИИ

¹Липецкий областной онкологический диспансер, Липецк, Россия

²Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

³Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия

Резюме. Авторами статьи предложен оригинальный способ определения размера голосового протеза у пациентов после ларингэктомии. Сущность разработанного способа заключается в проведении эндоскопического ультразвукового исследования через трахеостомическое отверстие при подготовке к отсроченному трахео-пищеводному шунтированию с голосовым протезированием, что позволяет определить суммарную толщину тканей в области формирования фистулы, соответствующую минимальной длине голосового протеза.

Предложенный авторами метод применен при отсроченном голосовом протезировании у 21 пациента после ларингэктомии. Толщина тканей в области формирования трахео-пищеводного шунта, измеренная с помощью эндоУЗИ, варьировала в пределах 7–14 мм. В соответствии с данными эндоскопической сонографии имплантировали голосовой протез соответствующей длины. Все пациенты овладели звуочной речью в сроки от 1 до 3 суток после операции.

Правильная оценка габаритов голосового протеза обеспечивает его оптимальное расположение в формируемой трахео-пищеводной фистуле и повышает процент реабилитированных пациентов, снижает риск послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: рак гортани, голосовая реабилитация, осложнения голосового протезирования.

Abstract. The authors of the article proposed an original method of determining the size of a vocal prosthesis in patients after laryngectomy. Essence of developed method consists in carrying out endoscopic ultrasound examination through tracheostomy opening in preparation for delayed tracheo-esophageal bypass with vocal prosthetics. Total thickness of tissues in area of fistula formation corresponding to minimum length of vocal prosthesis is determined.

The method proposed by the authors is applied in delayed vocal prosthetics in 21 patients after laryngectomy. Tissue thickness in the area of tracheo-esophageal shunt formation, measured by endoultrasound, ranged from 7–14 mm. According to endoscopic sonography data, a voice prosthesis of appropriate length was implanted. All patients took possession of a sonorous speech within 1 to 3 days after the operation.

The correct assessment of the dimensions of the vocal prosthesis ensures its optimal location in the formed tracheo-esophageal fistula and increases the percentage of rehabilitated patients, reduces the risk of postoperative complications.

Keywords: laryngeal cancer, vocal rehabilitation, complications of vocal prosthetics.

Шинкарев С.А. — д.м.н., главный врач ГУЗ «ЛООД», главный внештатный онколог Липецкой области, доцент кафедры онкологии и специализированных хирургических дисциплин ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко;

Болдырев С.В. — зав. отделением патологии головы и шеи, реконструктивной и пластической хирургии ГУЗ «ЛООД»;

Загадаев А.П. — к.м.н., врач-онколог отделения патологии головы и шеи, реконструктивной и пластической хирургии ГУЗ «ЛООД»;

Подольский В.Н. — заслуженный врач РФ, врач-онколог отделения патологии головы и шеи, реконструктивной и пластической хирургии ГУЗ «ЛООД»;

Борисов В.А. — к.м.н., зам. главного врача ГУЗ «ЛООД» по клинико-экспертной работе, ассистент кафедры онкологии и специализированных хирургических дисциплин ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко;

Костюшина Ю.И. — к.п.н., доцент кафедры иностранных языков с курсом русского языка ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

Введение

Злокачественные новообразования гортани составляют 1/4 от общего числа случаев рака головы и шеи [1]. Не менее 70% случаев рака гортани выявляют на III–IV стадии [9]. Ларингэктомия показана большинству пациентов с местно-распространенным раком гортани, соответствующим стадии T3–4, N0–2 [10]. Утрата голосовой функции после ларингэктомии является тяжелым психотравмирующим фактором, нарушает нормальную социальную и трудовую деятельность человека. У 40% больных, перенесших ларингэктомию, выявляют психические расстройства по типу астено-невротических и депрессивных состояний [7].

Все большее внимание уделяется в современной клинической онкологии не только вопросам радикальности противоопухолевого лечения, но и качеству жизни больных. В рамках этого подхода находят современные тенденции лекарственного лечения, радиотерапии и хирургии, а также совершенствуются методы реабилитации. Одним из эффективных способов медицинской реабилитации пациентов после ларингэктомии является трахео-пищеводное шунтирование (ТПШ) с голосовым протезированием. Впервые голосовой протез был

разработан американским ученым Singer-Bloom в 1980 г. Первые отечественные голосовые протезы были разработаны В. О. Олышанским и Л. Г. Кожановым в 1989 г [2].

Наиболее востребованным методом голосовой реабилитации после ларингэктомии на современном этапе является трахео-пищеводное шунтирование с имплантацией в просвет шунта специального приспособления — голосового протеза [3]. Использование методики голосового протезирования позволяет более чем у 90% пациентов добиться восстановления речи [4].

Способ голосового протезирования является относительно простым в исполнении и эффективным, но не лишен недостатков и осложнений. Как отмечает Е.Н. Новожилова, осложнения трахео-пищеводного шунтирования могут быть разделены на три группы: связанные с протезом, связанные с трахео-пищеводной фистулой и обусловленные особенностями фарингоэзофагеального сегмента [6]. К числу осложнений ТПШ с голосовым протезированием относят протекание голосового протеза, вызванное нарушением работы клапана при его микробном поражении или попадании инородных тел; протекание вокруг протеза при недостаточной толщине стенок шунта или неправильно подобранном размере протеза; воспаление в области трахео-пищеводной фистулы, реактивный отек тканей; погружение протеза в просвет шунта; миграция протеза в пищевод; образование грануляций вокруг протеза; кровотечение из фистулы; фарингоспазм.

Оптимальный размер голосового протеза зависит от анатомических особенностей пациента, в частности от толщины тканей в области формирования трахео-пищеводной фистулы. Длина голосового протеза обусловлена расстоянием между задней стенкой трахеи и просветом пищевода в области формирования фистулы, измеренным в сагиттальной плоскости (рис. 1).



Рис. 1. Схематическое изображение области формирования трахео-пищеводной фистулы при голосовом протезировании после ларингэктомии

Установка голосового протеза, размер которого не соответствует параметрам пациента, приводит к развитию послеоперационных осложнений, снижающих качество жизни больного и приводящих к преждевременному выходу из строя голосового протеза. Поэтому для существенного улучшения функциональных результатов голосового протезирования, сведения к минимуму риска послеоперационных осложнений и увеличения срока службы голосовых протезов наиболее важным моментом является возможность ещё до операции определить размер голосового протеза, подходящий для установки конкретному пациенту.

В случае уже имеющегося трахео-пищеводного соустья определение размера голосового протеза при его замене не вызывает сложностей. Известен способ определения глубины трахео-пищеводной фистулы с помощью измерителя длины шунта Provox Measure (рис. 2).

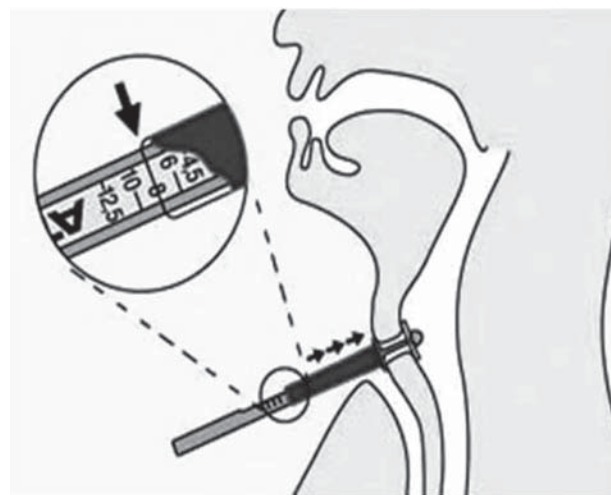


Рис. 2. Определение глубины трахео-пищеводной фистулы с помощью измерителя длины шунта Provox Measure

Посредством данного приспособления невозможно определить размер голосового протеза до формирования трахео-пищеводного соустья. К тому же, введение измерителя Provox Measure в фистулу не исключает возможность её травматизации, требует стерилизации инструмента.

Для оценки размера голосового протеза на дооперационном этапе необходима визуализация тканей в месте его установки. Для этой цели могут применяться такие методы диагностики как рентгенография пищевода с контрастированием, магнитно-резонансная томография (МРТ) и рентгеновская компьютерная томография (РКТ) (рис. 3).

Рентгенография не всегда позволяет точно измерить толщину тканей в области трахео-пищеводной фистулы из-за конституциональных особен-

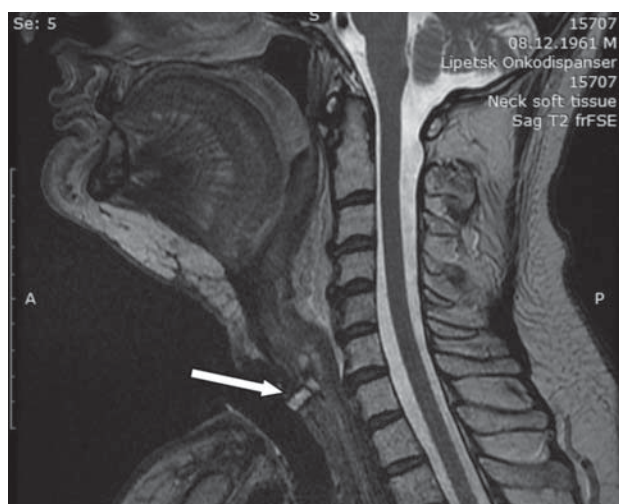


Рис. 3. Визуализация голосового протеза на МРТ у пациента после ларингэктомии с ТППШ и голосовым протезированием (стрелка)

стей больного. Применение МРТ и РКТ для оценки длины голосового протеза ограничивают организационные и экономические проблемы их использования, лучевая нагрузка на пациента.

Таким образом, несмотря на широкие возможности современной диагностики, известные способы не могут в короткие сроки с высокой точностью решить проблему дооперационной оценки размера голосового протеза, а производителями протезов подобный способ не предусмотрен. Данное обстоятельство обуславливает актуальность решения этой проблемы и является стимулом к поиску новых более эффективных способов дооперационного определения размера голосового протеза.

Цель

Целью нашего исследования является разработка способа, позволяющего при неинвазивном характере и простоте исполнения с высокой точностью и безопасностью определять размер голосового протеза до формирования трахео-пищеводной фистулы с минимальными затратами времени и средств.

Материалы и методы

Точное измерение толщины тканей в области трахео-пищеводной фистулы на дооперационном этапе стало возможным с появлением новых технических решений по проведению эндоскопического ультразвукового исследования (эндоУЗИ). Метод эндоскопической сонографии был разработан для диагностики заболеваний поджелудочной железы в начале 80-х годов. На современном этапе эндоскопическая сонография применяется для определения стадии опухолевого процесса в раз-

личных отделах желудочно-кишечного тракта, бронхов и легкого, оценки состояния регионарных лимфатических узлов, дифференциальной диагностики, а также морфологической верификации опухолей [5]. В последние годы были разработаны и внедрены ультратонкие высокочастотные датчики, что значительно повысило разрешающую способность метода эндоскопической сонографии [8]. Использование в приборе очень высоких частот ультразвука (7,5-20 МГц) обеспечивает высокое качество изображения.

Сущность разработанного способа заключается в проведении эндоскопического ультразвукового исследования через трахеостомическое отверстие при подготовке к отсроченному трахео-пищеводному шунтированию с голосовым протезированием у пациентов после ларингэктомии. При проведении эндоУЗИ определяют суммарную толщину мембранозной части трахеи и передней стенки пищевода в области формирования трахео-пищеводной фистулы, соответствующую минимальной длине голосового протеза. При этом датчик эндоУЗИ устанавливают в область задней стенки трахеи в зоне формирования будущего трахео-пищеводного шунта. Дооперационное инструментальное исследование (эндоскопическая ультразвукография) обеспечивает хорошую визуализацию мембранозной части трахеи и передней стенки пищевода, что позволяет быстро и точно измерить толщину тканей в области формирования трахео-пищеводной фистулы для предварительного выбора оптимальной длины голосового протеза (рис. 4).

Результаты

Предложенный авторами метод применен при отсроченном голосовом протезировании у 21 пациента после ларингэктомии. У 16 больных показанием для ларингэктомии был рак гортани, у 5 — рак

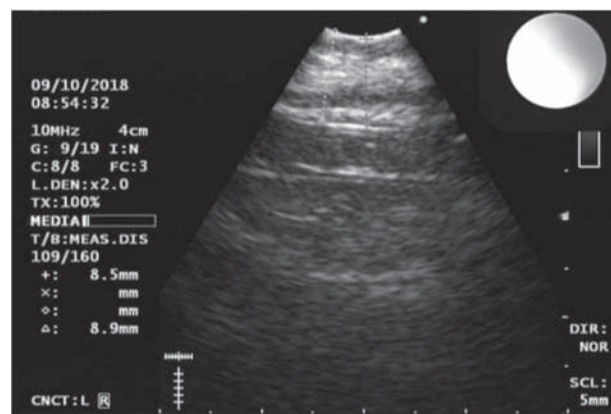


Рис. 4. Измерение толщины тканей в области формирования трахео-пищеводной фистулы при проведении эндоскопической сонографии через отверстие трахеостомы

гортаноглотки. Во всех случаях пациенты перед операцией ТПШ с голосовым протезированием получали дистанционную лучевую терапию в предоперационном (6 человек) или послеоперационном (15 человек) вариантах. Суммарная очаговая доза варьировала в пределах 50-70 Грей в зависимости от показаний к проведению лучевой терапии. Все пациенты были мужского пола. Устанавливались голосовые протезы Provox. Средний срок от выполнения ларингэктомии до операции отсроченного трахео-пищеводного шунтирования с голосовым протезированием составил $4,2 \pm 1,6$ месяца. Критерием для включения пациента в исследование было первичное заживление раны после ларингэктомии. Эндоскопическую сонографию выполняли при подготовке к операции голосового протезирования. Для проведения исследования использовали фибробронхоскоп Olympus с ультратонким датчиком эндоУЗИ с частотой 7,5 МГц.

Толщина тканей в области формирования трахео-пищеводного шунта, измеренная с помощью эндоУЗИ, варьировала в пределах 7-14 мм. В соответствии с данными эндоскопической сонографии пациентам имплантировали голосовые протезы нужной длины: 4-м больным установлены протезы Provox длиной 8 мм, 14-ти больным — 10 мм, 2-м пациентам — 12 мм и одному больному установлен протез длиной 15 мм. Осложнений голосового протезирования в послеоперационном периоде мы не наблюдали. Все пациенты овладели звучной речью в сроки от 1 до 3 суток.

Приоритет авторов статьи подтвержден патентом на изобретение РФ № 2719664 «Способ определения размера голосового протеза на дооперационном этапе трахео-пищеводного шунтирования с голосовым протезированием».

Заключение

Правильная оценка габаритов голосового протеза обеспечивает его оптимальное расположение в формируемой трахео-пищеводной фистуле и повышает процент реабилитированных пациентов, снижает риск послеоперационных осложнений. Голосовой протез должен соответствовать толщине трахео-пищеводной фистулы — это минимально допустимая длина, а оптимальная длина голосового протеза, подходящего для установки, превышает его минимально допустимую длину на 1-2 мм.

Преимущества эндоУЗИ перед другими методами исследования поднимают дооперационную диагностику на качественно новый уровень, позволяя определять размер голосового протеза еще до формирования шунта, а значит, существенно увеличить эффективность трахео-пищеводного шунтирования с голосовым протезированием. Разрабо-

танный авторами способ экономичен и прост в исполнении, позволяет упростить процесс оценки размера голосового протеза.

Проведение эндоскопической сонографии дает адекватное представление о толщине тканей в области формирования трахео-пищеводной фистулы, выгодно отличается от других методов лучевой диагностики приемлемой стоимостью, высокой информативностью, точностью, простотой проведения, отсутствием лучевой нагрузки, побочных эффектов и противопоказаний. Эндоскопическая сонография позволяет выполнить точную предоперационную оценку размера голосового протеза, способствует снижению риска послеоперационных осложнений, повышает процент реабилитированных пациентов.

Литература:

1. Аллахвердиева Г.Ф., Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю. и соавт. Возможности ультразвукового исследования в диагностике опухолей гортани и гортаноглотки / Опухоли головы и шеи. — 2019. — Т. 9. — № 2. — с. 17–28.
2. Кожанов А.Л. Современные аспекты лечения и реабилитации больных при раке гортани / Опухоли головы и шеи. — 2016. — № 2. — с. 17–25.
3. Косова Е.В., Петрова Т.А. Влияние некоторых факторов на процесс логопедической реабилитации голоса у пациентов с голосовыми протезами после ларингэктомии с трахеопищеводным шунтированием / Опухоли головы и шеи. — 2016. — № 2. — с. 70–72.
4. Крюков А.И., Решетов И.В., Кожанов А.И. и соавт. Системный подход к реабилитации больных раком гортани после резекции органа и ларингэктомии с трахеопищеводным шунтированием и эндопротезированием / Вестник оториноларингологии. — 2016. — № 4. — с. 54–59.
5. Малихова О.А., Поддубный Б.К., Поддубная И.В. Эндоскопическое ультразвуковое исследование в диагностике лимфом желудка / Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2007. — № 3. — с. 56–60.
6. Новожилова Е.Н., Махсон А.Н. Восстановление голосовой и дыхательной функции у больных после ларингэктомии и ларингфарингэктомии по поводу рака. — М. — 2015. — 104 с.
7. Новожилова Е.Н. Восстановление голосовой и дыхательной функций у больных после ларингэктомии и ларингофарингэктомии по поводу рака. — Дис. д-ра мед. наук. — М. — 2009. — 259 с.
8. Оноприев А.В., Катрич А.Н., Быков М.И. Эндоскопическое ультразвуковое исследование внепеченочных желчных протоков. Возможности и перспективы / Кубанский научный медицинский вестник. — 2007. — №1-2. — с. 126–129.
9. Шахсуварян С.Б., Поляков Б.И., Ломая М.А. Прогностическая роль клинических, морфологических и молекулярно-генетических характеристик рака гортани, медицинская реабилитация, количественная оценка степени функциональных нарушений при осуществлении экспертно-реабилитационной диагностики / Опухоли головы и шеи. — 2015. — № 4. — с. 28–40.
10. NCNN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCNN Guidelines). Head and Neck Cancers. Version 2.2018 — June 20, 2018. — Перевод с английского Ю.В. Алымова. — «АБВ Пресс». — 2019.

Поступила 18.03.2021 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021
УДК 616-08-039.75

Кучер М.А., Ротань Н.Г.

ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЕСТЕСТВЕННОГО И ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ В ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой;
ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Минздрава России

Краткий реферат. Современная нутриционная поддержка (НП) основанная на диагнозе, состоянии нутритивного статуса и метаболизма пациента и, включающая сипинг, энтеральное и/или парентеральное питание, повышает эффективность лечения, качество жизни и общую выживаемость больных с различными заболеваниями. В паллиативной медицине своевременное клиническое питание, также может приводить к увеличению продолжительности и качества жизни больных, преимущества которого, однако нивелируются и не очевидны в поздней стадии заболевания. Несвоевременная и несбалансированная НП может приводить к развитию метаболических нарушений и ухудшать функцию органов и систем организма, что требует соблюдения рекомендаций и алгоритмов, а также повышения эрудированности медицинских работников в свете совершенствования методов медицинского питания.

Ключевые слова: питание, энтеральное питание, нутриционная поддержка, паллиативная медицина

Abstract. Current individualized nutrition support (NS) based on the patient's diagnosis, nutritional status and metabolism rate include sipping, enteral and/or parenteral nutrition and increases the effectiveness of treatment, quality of life and overall survival in patients with various diseases. In palliative care, timely NS can also lead to an increase in life expectancy and quality of life, the benefits of which, however, are leveled and are not obvious in the end of life stage of the disease. Untimely and unbalanced NS can lead to the development of metabolic disorders and impair the organs function, which requires compliance with recommendations and standards, as well as increasing the education level of medical coworkers according to further development of clinical nutrition.

Keywords: feeding, enteral nutrition, nutrition support, palliative care

Кучер М.А. — доктор медицинских наук, руководитель отдела клинического питания НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой; доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Ротань Н.Г. — старшая медицинская сестра отделения лечебного питания НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой

Введение

Реализация у пациента независимо от диагноза естественного питания или в случае необходимости нутриционной поддержки (НП), является основополагающей задачей врача любой специализации. Адекватное обеспечение больного энергией, макро- и микронутриентами оказывает благоприятное влияние на течение заболевания, процессы регенерации тканей и профилактику развития осложнений терапии, что приводит к увеличению качества и продолжительности жизни [5, 6]. В связи с вышесказанным НП, которая включает в себя сипинг, энтеральное питание (ЭП) и парентеральное питание (ПП) является неотъемлемой частью сопроводительной терапии и постоянно совершенствуется. Современные технологии НП

позволяют эффективно и безопасно применять клиническое питание у пациентов с различными заболеваниями, как в стабильном состоянии, так и нуждающихся в интенсивной терапии, с дисфункцией пищеварительной системы, с наличием органной или полиорганной недостаточности, в ремиссии или в активной стадии онкологического заболевания [7, 8].

Питание и НП входят в программы мультимодального подхода при осуществлении пре- и реабилитации в хирургии, например при использовании стратегии «хирургии ускоренной реабилитации» (ERAS — early rehabilitation after surgery), улучшают прогноз пациента в рамках современной концепции паллиативной медицины, которая реализуется, например уже на этапе установления онкологического диагноза, а не только на этапе так называемой end of life (лечение в конце жизни) терапии [9-11].

Учитывая разнообразие диагнозов, сопутствующей патологии у пациентов, нуждающихся в паллиативной помощи, многогранность аспектов НП, вероятность развития, прежде всего метаболических нарушений, необходимо чётко представлять возможности и риски при осуществлении клинического питания.

Целью настоящей публикации является улучшение качества оказания паллиативной медицинской помощи за счёт повышения уровня осведомленности врачей в вопросах естественного и клинического питания.

Алгоритмы нутриционной поддержки

На фоне паллиативного лечения часто грудное вскармливание и/или естественное питание может быть недостаточным или невозможным по разным причинам, например в результате сниженного усвоения питательных веществ при синдроме короткой кишки, дефиците уровня сознания после острого нарушения мозгового кровообращения, травмы или опухоли головного мозга, нарушения акта глотания и т.д. В таких случаях у пациента быстро развивается и прогрессирует белково-энергетическая недостаточность, отмечается снижение массы тела и адаптационных резервов организма. Для поддержания нутритивного статуса методом выбора является НП, которая в зависимости от клинической ситуации может включать сипинг, ЭП, ПП или комбинацию этих методов.

Для обеспечения своевременного, достаточного и безопасного питания и НП необходимо придерживаться следующих последовательных этапов:

- определение показаний и противопоказаний к НП;
- оценка нутритивного статуса и диагностика метаболизма;
- расчет потребности пациента в жидкости, энергии, макро- (белки, углеводы, жиры) и микро-нутриентах (микроэлементы, витамины);
- реализация НП: выбор метода, смеси/раствора и способа доставки питательных веществ;
- профилактика и мониторинг осложнений НП, оценка эффективности.

Противопоказания к нутриционной поддержке

Противопоказания включают: все виды шока, органную дисфункцию в стадии декомпенсации, гипоксию — $pO_2 < 50$ мм.рт.ст., ацидоз — $pH < 7,2$; гиперкапнию — $pCO_2 > 80$ мм.рт.ст., гиперлактатемию > 3 ммоль/л, анурию или гипергидратацию без возможности проведения гемодиализа, жировую эмболию (для жировых эмульсий), индивидуальную непереносимость компонентов смесей и растворов для НП. Выявление вышеуказанных состояний и особенностей метаболизма позволяет снизить риск развития или усугубления метаболических нарушений и органной недостаточности.

Диагностика нутритивного статуса

Диагностика нутритивного статуса способствует выявлению предпосылок к развитию недостаточности питания или определению уже имеющихся нарушений питания, как гипотрофии, так и ожирения. Объем исследования состояния питания зависит от этапа лечения: стационарный, амбулаторный или в домашних условиях. Для

первоначального скрининга у взрослых возможно применение диагностических шкал, например NRS 2002 — nutritional risk screening, основанной на динамике массы тела [12, 13]. В данном случае базовыми параметрами являются антропометрические показатели — рост, масса тела, индекс массы тела (индекс Кетле). У детей с рождения и подростков целесообразно ориентироваться на степень физического развития согласно центильным таблицам [1, 2] или использовать программу для расчета, предложенную ВОЗ — WHO Anthro и WHO Anthro plus для детей старше 5 лет [4].

Более информативными и в то же время доступными методами антропометрии являются измерение окружности плеча с помощью измерительной ленты с сантиметровой шкалой, толщины кожно-жировой складки над трицепсом ручным или механическим калипером, толщины мышц плеча, рассчитанной на основе двух вышеперечисленных параметров, динамометрия с помощью кистевого динамометра или эспандера с измерителем силы.

Последующие методы диагностики требуют специализированного медицинского оборудования: биоимпедансометрия — для определения количества мышечной, жировой ткани и водных секторов организма, непрямая калориметрия — для оценки интенсивности основного обмена.

Обязательно должен осуществляться лабораторный контроль проводимой НП, который, прежде всего, направлен на выявление адекватности усвоения питательных веществ и включает рутинные показатели — уровень гликемии и электролитов (калий, натрий), а при необходимости — расширенный биохимический анализ крови (альбумин, мочевины, креатинин, билирубин, щелочная фосфатаза, -глутамилтранспептидаза, триглицериды, хлор, кальций, магний, фосфор) и параметры кислотно-основного состояния. При длительном искусственном питании целесообразен периодический контроль микроэлементов (железо, цинк, медь) и витаминов для недопущения развития их дефицита или передозировки.

Расчет потребности в нутриентах

Общая суточная энергетическая ёмкость питания и НП, выражаемая в килокалориях, у пациентов старше 18 лет рассчитывается на идеальную массу тела, в том числе при наличии ожирения, согласно уравнению Харриса-Бенедикта (в среднем 25–30 ккал/кг для пациента в стабильном состоянии), а также с учетом коэффициентов, повышающих или понижающих энергетические потребности организма, например постельный режим, лихорадка, применение наркотических анальгетиков и т.д. [14]. Выбор уравнения Харриса-Бенедикта является общепринятой практикой и осно-

ван на многочисленных данных, которые свидетельствуют об отсутствии значимых отличий при определении энергии основного обмена (basal metabolic rate) в сравнении с методом непрямого калориметрии — «золотым стандартом» оценки энергетических потребностей организма, в том числе у детей [15].

У пациентов младше 16 лет и с массой тела < 75 кг суточная потребность в энергии может быть рассчитана исходя из уровня энергии основного обмена согласно рекомендациям ВОЗ (табл. 1) [16], умноженной на коэффициент от 1,4 до 1,6 [17]. Для пациентов старше 16 лет и > 75 кг применяется коэффициент от 1,3 до 1,4.

Таблица 1

**Расчёт энергии основного обмена у детей
согласно ВОЗ, 1985 год**

Пол/Показатель	Возраст, лет	Формула
Мальчики		
	0-3	$(60,9 \times \text{кг}) - 54$
	3-10	$(22,7 \times \text{кг}) - 495$
	10-18	$(17,5 \times \text{кг}) - 651$
Девочки		
	0-3	$(61 \times \text{кг}) - 51$
	3-10	$(22,5 \times \text{кг}) - 499$
	10-18	$(12,2 \times \text{кг}) - 746$

Одним из альтернативных вариантов расчета энергетических потребностей может быть применение уравнения Сишо (Seashore) для детей до 15 лет:

$(55 - 2 \times \text{возраст}) \times \text{масса тела} = \text{ккал/сут};$

полученный показатель умножается на коэффициент — 1,4-1,6

Вторым ключевым аспектом при составлении плана НП является определение потребности в белке, которая преимущественно зависит от возраста пациента и текущего клинического состояния и составляет: 1-6 лет — 2,5-3 гр/кг/сут; 7-10 лет — 2,4 гр/кг/сут; 11-14 лет — 2 гр/кг/сут; 15-18 лет — 1,8 гр/кг/сут; взрослые — 1,2-1,5 гр/кг/сут [17, 18].

Реализация нутриционной поддержки: выбор метода, смеси/раствора и способа доставки питательных веществ

При осуществлении питания пациента возможно применение следующих методов:

- грудное вскармливание;
- естественное питание и лечебные диеты;
- НП: сипинг, ЭП и ПП
- комбинация методов

Перед началом НП целесообразно оценить количество и качество самостоятельного питания с помощью анализа пищевых дневников, которые пациент или сопровождающее его лицо могут заполнять в письменной форме или с помощью специальных приложений (калькулятор калорий) в мобильном телефоне или компьютере.

Выбор рациона питания и НП зависит от возраста пациента, наличия пищевой аллергии или непереносимости, особенностей заболевания и наличия факторов, которые препятствуют естественному полноценному питанию.

В дальнейшем при реализации НП, пациентов можно условно классифицировать по наличию синдромокомплексов и функциональному состоянию пищеварительной системы, которые оказывают влияние на развитие белково-энергетической недостаточности и определяют возможность алиментации:

- без патологии желудочно-кишечного тракта, но при наличии факторов ограничивающих самостоятельное питание (недостаточный уровень сознания, анорексия);
- синдром мальдигестии (синдром короткой кишки, воспалительные заболевания кишечника, синдром избыточного бактериального роста, мукозит);
- запоры (алиментарный, механический, дискинетический);
- органная и полиорганная недостаточность, метаболический синдром;
- иммунодефицит.

Выявление той или иной патологии позволяет выбрать наиболее подходящий для пациента в данный момент времени вид НП.

Прежде всего, необходимо сохранить возможность грудного вскармливания, которое согласно ВОЗ является критически важным до 6 месяцев жизни [19] и оптимально до 1,5-2,0 лет [3].

Для сохранения полноценного акта питания, поддержания интереса к процессу приёма пищи, важно не пренебрегать диетическим питанием, которое может отличаться по количеству белка и калорийности, а также по составу разрешённых продуктов (безлактозная, безглютеновая, бездрожжевая) и видам кулинарной обработки. Отдельно стоит упомянуть низкомикробную диету, которая должна применяться у пациентов с иммунодефицитными состояниями, основанной на принципе сниженного количества колониеобразующих единиц бактерий < 500 Ед/гр продукта за счёт методов промышленной пастеризации или термической обработки пищи [20].

При всём многообразии подходов к реализации НП, целесообразно использовать наглядные алгоритмы, которые в зависимости от состояния паци-

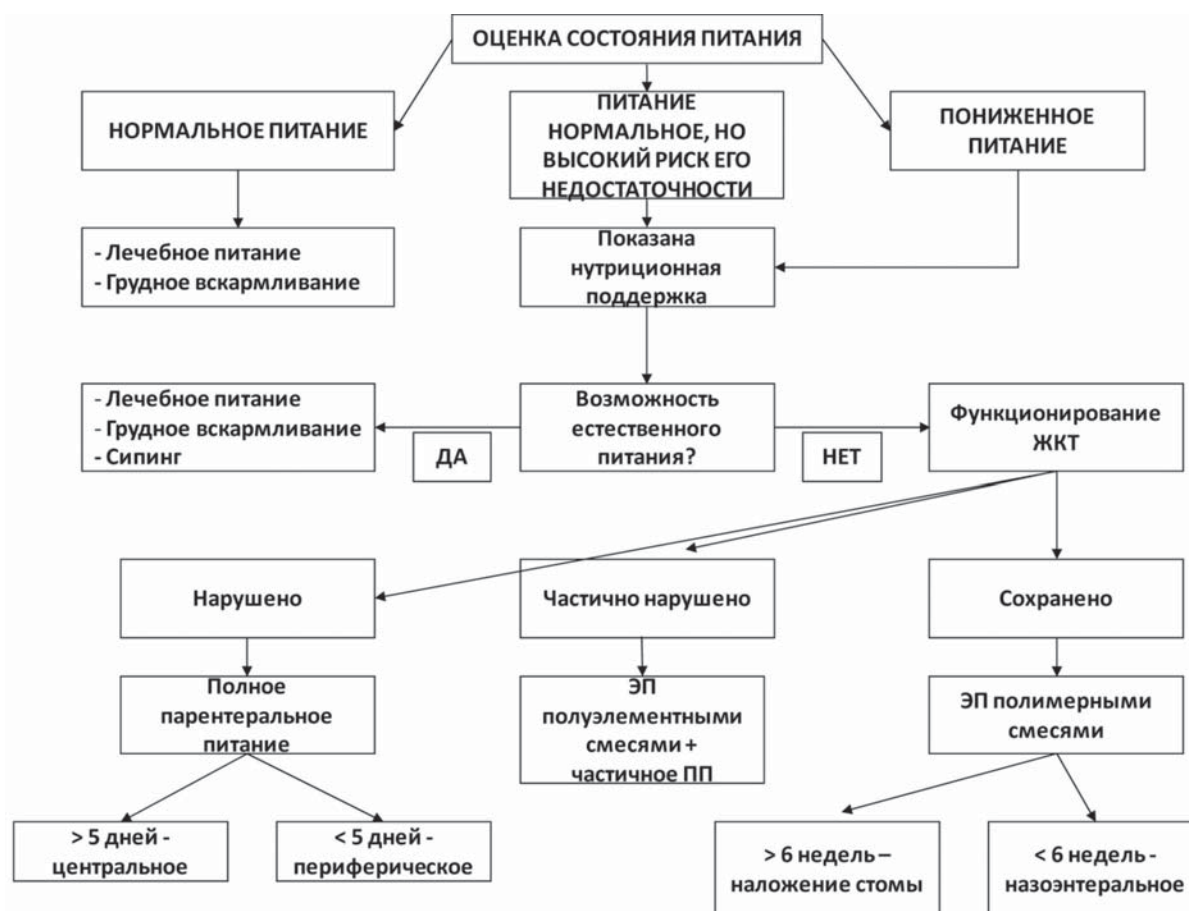


Рис. 1. Алгоритм выбора вида нутриционной поддержки

ента и потребностей в нутриентах, помогают быстро сориентироваться в выборе наиболее адекватного вида питания (рис. 1).

Выбор средств доставки энтерального питания

В случае необходимости ЭП, введения лекарственных препаратов и регидратации наиболее распространённым вариантом является использование назогастрального зонда, в определённых случаях при поражении верхних отделов пищеварительной системы и при парезе желудка — назоинтестинального. Важно учитывать длину и размер зонда, материал, который будет определять допустимую длительность применения: на основе поливинилхлорида — до 7 суток, силикона — до 30 суток, полиуретана — 45-60 суток. Также зонды могут отличаться наличием рентгеноконтрастной метки для визуализации положения зонда и стилета, который предотвращает скручивание и дислокацию зонда при установке и должен быть удален после инсталляции.

Диагностика положения зонда является ключевым моментом реализации ЭП, так как неправильная локализация может привести к тяжёлым

осложнениям, например аспирационной пневмонии, и может включать аускультацию (проба с воздухом), получение по зонду желудочного содержимого с последующей pH-метрией, рентгенографию. Немаловажным аспектом является уход за зондом, который позволяет снизить количество осложнений, прежде всего дислокаций и нарушения проходимости, и тем самым увеличить сроки его использования.

При необходимости длительного ЭП целесообразно применять гастро- или еюностомические питательные трубки из медицинского силикона, устанавливаемые с помощью современных малоинвазивных методов с использованием чрескожной эндоскопической, рентгеноскопической или лапароскопической технологии. При этом гастростомические трубки доступны в стандартном и в низкопрофильном варианте исполнения, что практически не ограничивает физическую активность пациента. Благодаря вышеуказанным подходам, в настоящее время стало возможным в большинстве случаев отказаться от операции гастростомии, которая требует подготовки пациента к лапаротомии с необходимостью системного анестезиологического пособия.

Наиболее частыми показаниями для гастростомии являются механические проблемы — опухоли головы и шеи, опухоли ЛОР-органов, злокачественные опухоли пищевода; неврологические проблемы — инсульт, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз; лейкозы, муковисцидоз.

Выбор смеси для энтерального питания

Благодаря интенсивному развитию отрасли медицинского питания существует большое разнообразие смесей для сипинга для самостоятельного употребления гиперкалорийных и гипернитрогенных коктейлей с различными вкусами и ЭП — для введения через зонд, как в жидкой, так и в порошкообразной форме. С одной стороны это позволяет подобрать максимально подходящий вариант для каждой конкретной клинической ситуации, а с другой стороны затрудняет выбор практикующим врачом.

Для подбора оптимальной смеси необходимо руководствоваться следующими факторами:

Возраст пациента. В педиатрической практике применяются смеси максимально адаптированные к составу грудного молока и в соответствии с рекомендациями для определённого возраста (с рождения до 1 года, до 3 лет, до 10 лет и старше) суточными нормами энергии, белков, жиров, углеводов, витаминов и микроэлементов.

Наличие пищевой аллергии или непереносимости белка коровьего молока требует применения смесей на основе высокогидролизованного белка молочной сыворотки, который обладает меньшей аллергенностью и быстрее эвакуируется из желудка, а в тяжёлых клинических ситуациях — на основе аминокислот.

Следующим аспектом является функциональное состояние пищеварительной системы. В зависимости от степени выраженности синдрома мальдигестии оптимально использовать не стандартные — полимерные смеси, а полуэлементные с более высокой степенью гидролиза белков, наличием среднецепочечных триглицеридов, которые являются быстрым источником энергии, не требующим участия ферментных систем, безлактозные и со сниженным количеством пищевых волокон. При этом немаловажным моментом является технология доставки смеси: в виде болюсов, имитирующих приём пищи — при сохранной функции желудочно-кишечного тракта, продленное капельное введение за 10-16 часов с помощью гравитационно-капельных систем или энтероматов или круглосуточное — при сниженной толерантности к смесям.

У пациентов с первичным или вторичным иммунодефицитом на фоне нейтропении, снижен-

ного уровня иммуноглобулинов, например в результате цитостатической, лучевой терапии, лечения миелотоксичными препаратами, а также при нарушенной целостности слизистой желудочно-кишечного тракта не рекомендуется использовать смеси с пробиотиками.

Профилактика осложнений и оценка эффективности нутриционной поддержки

При реализации питания важно помнить, что определённые группы продуктов, компоненты НП сами по себе, а также доза и скорость их введения могут провоцировать развитие осложнений. Бесконтрольное использование НП может привести к ухудшению состояния пациента за счёт возникновения метаболических нарушений, декомпенсации функций внутренних органов, синдрома «перекормливания» (refeeding syndrome), нарастанию белково-энергетической недостаточности и прогрессирующей потере массы тела [21].

На степень адекватности и переносимости НП помимо лабораторных параметров (гипергликемия, гипертриглицеридемия, гипофосфатемия — характерный маркер синдрома «перекормливания», особенно у истощенных пациентов), может указывать изменение общего состояния пациента, появление или усугубление специфических и неспецифических симптомов. Например, персистирование или усиление тошноты, рвотных позывов, рвоты, метеоризма, чувства тяжести и дискомфорта/болей в животе, изменение консистенции стула, как правило, в сторону неоформленного и его кратности в сторону его увеличения, изменение темпа диуреза.

При подтверждении наличия осложнений связанных с НП, его необходимо остановить или скорректировать до момента стабилизации пациента или уменьшения клинических проявлений и нормализации лабораторных показателей.

Критериями эффективности проводимой НП являются стабильные антропометрические показатели и лабораторные маркеры нутритивного статуса (альбумин, лимфоциты, трансферрин), сохранение мышечной силы по данным динамометрии.

Заключение

В зависимости от заболевания и, соответственно, различных патогенетических механизмов возможно развитие или усугубление исходной белково-энергетической недостаточности, дефицита и дисбаланса макро- и микронутриентов, которые необходимы для обеспечения базовых витальных функций, репаративных процессов, а также предотвращения истощения организма.

Сформировавшаяся недостаточность питания является самостоятельным отягощающим фактором течения многих заболеваний. Неоднократно подтверждена чёткая взаимосвязь недостаточности питания со снижением эффективности проводимого лечения за счёт повышенного риска осложнений, в том числе инфекционных, и как следствие увеличения времени госпитализации и негативного влияния на общую выживаемость.

Обеспечение пациента достаточными по количеству и качеству энергетическими и пластическими субстратами с помощью естественного питания и НП, позволяет улучшить общее состояние больных нуждающихся в паллиативной медицинской помощи и эффективность сопроводительной терапии.

Литература:

- Геппе Н.А., Подчерняева Н.С. Пропедевтика детских болезней: учебник для студентов медицинских вузов. / М.: ГОЭТАР-Медиа, 2008. — 464 с.
- Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. / М.: Медицина, 1985. — 432 с.
- Методические рекомендации МЗ РФ. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ 03.09.2019. / https://nczd.ru/wp-content/uploads/2019/12/Met_rekom_1_god_.pdf (дата обращения 01.06.2021)
- Программа расчета перцентилей у детей. / <https://www.who.int/childgrowth/software/ru/> (дата обращения 01.06.2021)
- Weisdorf S.A., Lysne J., Wind D. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. / *Transplantation*. — 1987. — №43. — P.833-838.
- Chow R., Bruera E., Chiu L., Chow S., Chiu N., Lam H., McDonald R., DeAngelis C., Vuong S., Ganesh V., Chow E. Enteral and parenteral nutrition in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. / *Ann Palliat Med*. — 2016. — Jan;5(1). — P.30-41. doi: 10.3978/j.issn.2224-5820.2016.01.01.
- Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casaer M.P., Hiesmayr M., Mayer K., Montejo J.C., Pichard C., Preiser J.C., van Zanten A.R.H., Oczkowski S., Szczeklik W., Bischoff S.C. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. / *Clin Nutr*. — 2019. — Feb;38(1). — P.48-79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
- Arends J., Bachmann P., Baracos V., Barthelemy N., Bertz H., Bozzetti F., Fearon K., Hütterer E., Isenring E., Kaasa S., Krznaric Z., Laird B., Larsson M., Laviano A., Mählbach S., Muscaritoli M., Oldervoll L., Ravasco P., Solheim T., Strasser F., de van der Schueren M., Preiser J.C. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. / *Clin Nutr*. — 2017. — Feb;36(1). — P.11-48. doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015.
- Good P., Richard R., Symmis W., Jenkins-Marsh S., Stephens J. Medically assisted nutrition for adult palliative care patients. / *Cochrane Database Syst Rev*. — 2014. — Apr 23;2014(4). — CD006274. doi: 10.1002/14651858.CD006274.pub3.
- Bozzetti F. Is there a place for nutrition in palliative care? / *Support Care Cancer*. — 2020. — Sep;28(9). — P.4069-4075. doi: 10.1007/s00520-020-05505-x. Epub 2020 May 16.
- Kaye E.C., Rubenstein J., Levine D., Baker J.N., Dabbs D., Friebert S.E. Pediatric palliative care in the community. / *CA Cancer J Clin*. — 2015. — Jul-Aug;65(4). — P.316-33. doi: 10.3322/caac.21280.
- Kondrup J., Rasmussen H.H., Hamberg O., Stanga Z. Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. / *Clin Nutr*. — 2003. — Jun;22(3). — P.321-36. doi: 10.1016/s0261-5614(02)00214-5.
- Hersberger L., Bargetzi L., Bargetzi A., Tribolet P., Fehr R., Baechli V., Geiser M., Deiss M., Gomes F., Kutz A., Kligi-Braun N., Hoess C., Pavlicek V., Schmid S., Bilz S., Sigrist S., Brändle M., Benz C., Henzen C., Nigg M., Thomann R., Brand C., Rutishauser J., Aujesky D., Rodondi N., Donz J., Stanga Z., Mueller B., Schuetz P. Nutritional risk screening (NRS 2002) is a strong and modifiable predictor risk score for short-term and long-term clinical outcomes: secondary analysis of a prospective randomised trial. / *Clin Nutr*. — 2020. — Sep;39(9). — P.2720-2729. doi: 10.1016/j.clnu.2019.11.041.
- Bozzetti F., Arends J., Lundholm K., Micklewright A., Zurcher G., Muscaritoli M. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology. / *Clin Nutr*. — 2009. — №28. — P.445-54.
- Duro D., Bechard L.J., Feldman H.A., Klykov A., O'Leary A., Guinan E.C., Duggan C. Weekly measurements accurately represent trends in resting energy expenditure in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. / *J Parenter Enteral Nutr*. — 2008;32(4). — P.427-432. doi:10.1177/0148607108319804
- FAO/WHO/UNU. Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Geneva. — 1985. — P.1-112.
- Seattle Cancer Care Alliance. Hematopoietic stem cell transplantation nutrition care criteria. / 2nd ed. Seattle, Wash: Seattle Cancer Care Alliance — 2002.
- Elliot L., Molseed L.L., McCullum P.D. The clinical guide to oncology nutrition. / *Oncology Nutrition Dietetic Practice Group, American Dietetic Association*, 2nd ed. — 2006. — P.270.
- Victora C., Bahl R., Barros A., Franca G.V.A., Horton S., Krause J., Murch S., Sankar M.J., Walker N., Rollins N.C. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms and lifelong effect. / *The Lancet*. — 2006;387 (10017) — P.475-490.
- Pizzo P.A., Purvis D.S., Waters C. Microbiological evaluation of food items. For patients undergoing gastrointestinal decontamination and protected isolation. / *J Am Diet Assoc*. — 1982. — Sep;81(3) — P.272-9.
- da Silva J.S.V., Seres D.S., Sabino K., Adams S.C., Berdahl G.J., Citty S.W., Cober M.P., Evans D.C., Greaves J.R., Gura K.M., Michalski A., Plogsted S., Sacks G.S., Tucker A.M., Worthington P., Walker R.N., Ayers P. Parenteral nutrition safety and clinical practice committees, American society for parenteral and enteral nutrition. ASPEN consensus recommendations for refeeding syndrome. / *Nutr Clin Pract*. — 2020. — Apr;35(2). — P.178-195. doi: 10.1002/ncp.10474.

Поступила 12.06.2021 г.

ОБМЕН ОПЫТОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

УДК 616.831-006.484-036.87-085.849

Сарычева М.М.^{1,2}, Важенин А.В.^{1,2}, Карабут Р.Ю.¹, Мозерова Е.Я.^{1,2}, Ложков А.А.¹,
Максимовская А.Ю.¹, Тимохина Д.М.¹

ФАКТОРЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ В ПАЛЛИАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

¹ГБУЗ «Челябинский Областной Клинический Центр Онкологии и Ядерной Медицины», г. Челябинск, Россия
²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, Россия

Резюме. Целью данной работы было определение наиболее значимых факторов, влияющих на результаты паллиативного лечения у пациентов с трансформацией рецидивов глиом низкой степени злокачественности в высоко злокачественные глиомы. В данное исследование вошло 25 пациентов с морфологически подтверждённым диагнозом трансформации рецидива глиом низкой степени злокачественности в высоко-злокачественную, получившие лечение с 2000 гг. по 2019 гг. в ЧОКЦО и ЯМ. Озлокачествление отмечено в срок от 10 до 50 месяцев. Средний возраст пациентов $40 \pm 4,7$ лет. Соотношение мужчин и женщин 2:1. Преобладали больные с первичным морфологическим заключением астроцитомы Grade I ($n = 10$), в 7 случаях диагностирована протоплазматическая астроцитома Grade II, у олигодендроглиомы. У 12 пациентов диагностирован рецидив с трансформацией в глиобластому, у 13 – в анапластическую астроцитому.

Так медиана общей выживаемости составила 72 мес., показатели 1-летней ОВ – 96,6%; 3х-летней – 81,3%; 5х-летняя – 75,9%. Медиана общей выживаемости после лечения рецидива для всех пациентов составила 36 месяцев.

Основными факторами, влияющими на неблагоприятный прогноз в отношении общей выживаемости, согласно нашему исследованию, были трансформация в глиобластому и возраст более 50 лет.

Ключевые слова: злокачественная трансформация, рецидивы злокачественных глиом, темозоломид.

Abstract. The aim of this work was to determine the most significant factors influencing the results of treatment in patients with the transformation of recurrent low-grade glioma into highly malignant glioma.

This study included 25 patients with a morphologically confirmed diagnosis of the transformation of recurrent low-grade gliomas into high-grade ones, who received treatment since 2000. to 2019 in oncology centre (Chelyabinsk). Malignancy was noted within 10 to 50 months. The average age of patients was 40 ± 4.7 years. The ratio of men to women is 2: 1. Patients with a primary morphological conclusion of Grade I astrocytoma ($n = 10$) prevailed, in 7 cases protoplasmic astrocytoma Grade II was diagnosed, in 8 - oligodendroglioma. A relapse with transformation into glioblastoma was diagnosed in 12 patients, and in 13 - into anaplastic astrocytoma.

So the median overall survival was 72 months, the 1-year OS was 96.6%; 3-year-olds - 81.3%; 5 years old - 75.9%. The median overall survival after treatment for relapse for all patients was 36 months.

The main factors influencing the poor prognosis in terms of overall survival, according to our study, were transformation to glioblastoma and age over 50 years.

Key words: malignant transformation, recurrence of malignant gliomas, temozolomide.

Сарычева М.М. - к.м.н., врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения общего профиля ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», ассистент кафедры «Онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии» ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет».

Важенин А.В. - академик РАН., д.м.н., профессор, зав. кафедрой «Онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии» ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»; главный врач ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины».

Карабут Р.Ю. - врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения общего профиля ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины».

Мозерова Е.Я. - к.м.н., заведующая радиотерапевтическим отделением общего профиля ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», доцент кафедры «Онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии» ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет».

Ложков А.А. - врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения общего профиля ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины».

Максимовская А.Ю. - врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения общего профиля ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины».

Тимохина Д.М. - врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения общего профиля ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины».

Введение

В соответствии с классификацией ВОЗ 2016 года диффузные глиомы сгруппированы в соответствии с характером роста, клиническим поведением, генетическими мутациями и прогностическими маркерами [1]. Диффузные астроцитомы II степени злокачественности по ВОЗ и анапластические астроцитомы III степени теперь подразделяются на 3 категории: IDH-мутантный тип (подавляющее большинство), IDH-дикий тип (очень редко) и неопределенные (NOS).

Определение молекулярного статуса опухоли приобретает не только прикладное значение, а так же клиническое значение: Leu et al [2,3] рассмотрев результаты лечения 210 больных с глиомами низкой степени злокачественности, установили, что у пациентов с IDH-мутацией (IDH—mut) имеется более высокий риск трансформации глиом низкой степени злокачественности в высокозлокачественные глиомы по сравнению с классом опухолей «дикого типа», без наличия IDH-мутации. Наличие в опухоли двойной комбинации мутаций IDH—mut и MGMT—met, а так же тройная комбинация IDH—mut, MGMT—метелированный и 1p/19q, несмотря на значительно более низкие риски смерти по сравнению с IDH—диким типом, не имеет значения для трансформации ($p = 0,0008$.) и наоборот, тройная комбинация IDH—mut / MGMT—met / TP53pos, имела значительно более высокий риск для возникновения трансформации ($p = 0,0452$).

Время, необходимое для злокачественной трансформации, очень варьируется в различных клинических случаях. Согласно данным литературы, среднее время трансформации занимает около 24 — 56,8 месяцев [4,5]. С учетом сроков трансформации, можно предположить, что существует гетерогенность в опухоли GII, за счет которой развивается микроочаг GIII-опухоли, который в последующем служит морфологическим субстратом для трансформации. В исследовании Zoe-Pedeutour-Braccini et al [6] объектом для исследования послужил морфологический материал после резекций у больных с опухолями GII: исследовалось наличие микрофокусов с высокой плотностью клеток, а именно пролиферацию клеток, гипоксию, васкуляризацию и изменения онкогенных путей с помощью иммуногистохимического исследования (Ki-67, CD31, HIF-1-альфа, EGFR, P-AKT, P53, MDM2) и флуоресцентной гибридизации *insitu* (EGFR, MDM2, PDGFRA). Во всех случаях экспрессия Ki-67 и CD31 была выше в ис-

следуемых очагах, чем на фоне опухоли. Аберрантная экспрессия белковых маркеров и геномные aberrации также наблюдались в некоторых очагах, отличных от опухолевого фона. При этом выживаемость была меньше при наличии в опухоли микрофокуса GIII.

Constantin [7] с коллегами предприняла попытку определить, имеются липатогмоничные метаболические паттерны, такие как миоинозитол, 2-гидроксиглутарат, гипотаурин, холин, глицерофосфохолин, фосфохолинглютамин, которые можно было бы использовать в качестве прогностических факторов для рецидивирующих глиом GII. В исследовании представлены характеристики низко-злокачественных глиом, которые коррелируют с агрессивной биологией и плохим клиническим исходом, и, соответственно ведут к трансформации. Таким образом, изучив биохимический профиль опухоли можно предсказать ее трансформацию.

Значимыми предикторами возникновения трансформации, согласно литературным данным, являются пожилой возраст, мужской пол, изначально большой объем предоперационной опухоли и малый объем хирургической резекции, а также наличие остаточной опухоли после проведенного лечения [8,9,10], однако на сегодняшний день до конца не ясно влияют ли данные факторы на прогноз и исход лечения.

Следует отметить, что связь между возникновением трансформации и предшествующей лучевой терапии до конца не установлена [11].

Еще одним фактором, влияющим на трансформацию глиом, является темозоломид: в исследовании Serah Choi [12] представлена гипотеза о темозоломид-индуцированной гипермутации, которая может способствовать злокачественной трансформации низкоклеточных глиом.

Суммируя все вышесказанное, целью нашего ретроспективного исследования являлась оценка влияния данных прогностических факторов на результаты лечения больных с трансформацией низко злокачественных глиом головного мозга в высоко злокачественные, а также определение наиболее эффективных схем лечения данной категории пациентов.

Материалы и методы

В результате ретроспективного исследования у 25 пациентов с рецидивами глиом низкой степени злокачественности находившихся на лечении в ГБУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины» с 2010 по 2020г. по данным гистологического заключения после реоперации выявлена злокачественная трансформация. Среди всех больных с трансформацией соотношение мужчин и женщин было 2:1. Средний возраст па-

циентов составил $42 \pm 7,24$ лет (от 22 до 55 лет). Преобладали больные с первичным морфологическим заключением астроциома Grade I ($n = 10$), в 7 случаях диагностирована протоплазматическая астроцитомы Grade II, у 8 олигодендроглиома. У 12 пациентов (45%) диагностирован рецидив с трансформацией в глиобластому, у 13 (55%) – в анапластическую астроцитому. Лечение первичных опухолей заключалось в проведении хирургического лечения в различном объеме с последующим проведением курса лучевой терапии: исключение составляли только опухоли GI, лечение которых на I линии оканчивалось только проведением операции.

Лечение рецидива включало в себя: проведение реоперации, повторного дистанционной лучевой терапии на визуализируемые по данным МРТ рецидивные опухолевые очаги с традиционным режиме фракционирования с подведением суммарной дозы в 40–50 Гр (с учетом остаточной дозы от предыдущего курса лучевой терапии до суммарной кумулятивной дозы, не превышающей 100 изогр), химиотерапия темозоломидом (в дозе 200 мг/м² с 1 по 5 день, каждые 28 дней).

Необходимо также отметить, что 25 человек один рецидив зафиксирован только у 15 пациентов, тогда как «повторные» рецидивы у 10 человек: 2 рецидива у 7 пациентов, 3 и более рецидива у 3 пациентов. При лечении больных с возникновением как минимум 2-х последовательных рецидивов проводилась вторая линия лечения рецидива, которая заключалась в проведении курса химиолучевой терапии у 1 пациента (радиомодификация Темозоломидом 75 мг/м² в дни лучевой терапии), только повторной лучевой терапии в 4 случаях и монокимиотерапии темозоломидом (в дозе 200 мг/м² с 1 по 5 день, каждые 28 дней) у 5 пациентов. Терапия третьей линии (3 и более рецидива) представлена только проведением монокимиотерапии темозоломидом. Более подробно характеристика пациентов представлена в таблице № 1.

В данной работе мы оценили показатели общей выживаемости, определили срок возникновения трансформации. Предприняли попытку оценить влияние таких значимых для первичных опухолей головного мозга параметров, как: возраст, пол, морфологическое заключение с позиции их влияния на показатели выживаемости при возникновении рецидива с перерождением в злокачественную трансформацию. Анализ результатов лечения выполнен при помощи программы IBM SPSS Statistics 20.0.

Результаты

Медиана общей выживаемости составила 72 мес., показатели 1-летней ОВ – 96,6 %; 3х-летней – 81,3%; 5х-летняя – 75,9% (рисунок 1).

Таблица 1

Характеристика пациентов

Признак	Абсолютное количество	%
Пол:		
Женский	10	37,5%
Мужской	15	62,5%
Морфология первичной опухоли		
Астроциома Grade I	10	41,6%
протоплазматическая астроцитомы Grade II	7	29,2%
Олигодендроглиома	8	29,2%
Морфология рецидива		
Глиобластома	12	45%
анапластическая астроцитомы	13	55%
Первичное лечение глиомы GII		
Хирургическое	11	41,6%
Комбинированное	14	58,4%
Лечение пациентов с рецидивами (n=25)		
Реоперация	5	20%
лучевая терапия	8	32%
Комбинированное	6	24%
Химиотерапия	6	24%
Лечение пациентов с 2 рецидивами (n=10)		
химиолучевая терапия	1	10%
лучевая терапия	4	40%
Монокимиотерапия	5	50%
Лечение пациентов с 3 и более рецидивами: (n=3)		
Монокимиотерапия	3	100%

Медиана возникновения злокачественной трансформации составила 44 месяца, что соответствует срокам, представленным в литературных данных [12].

Опираясь на многочисленные исследования об известных факторах, приводящих к трансформации, а также на результаты, полученные в ходе обобщения и анализа нашего опыта, мы выделили следующие аспекты нашего исследования – это определение влияния гистологического заключения, пола и возраста на показатели общей выживаемости (ОВ).

Так трансформация в самую злокачественную форму – глиобластому, имела более неблагоприятный прогноз и наименьшие показатели ОВ в сравнении с пациентами с перерождением в анапластическую астроцитому (рисунок 2).

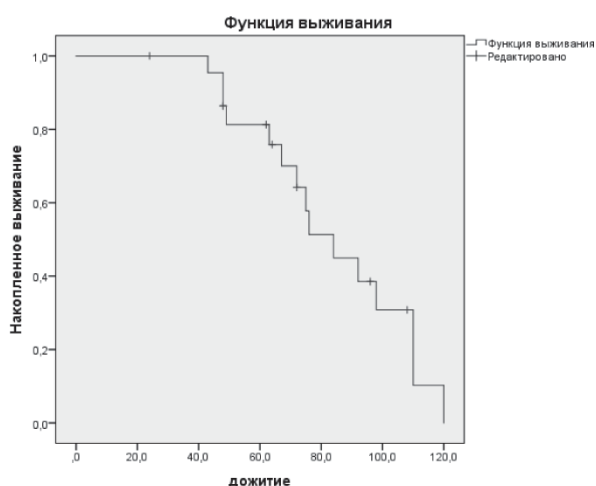


Рисунок 1. Общая выживаемость пациентов

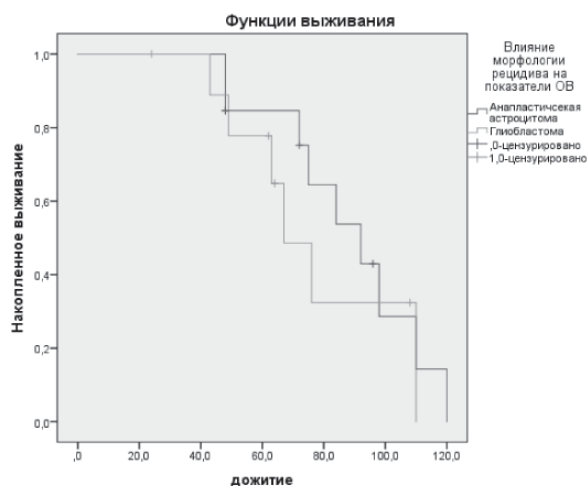


Рисунок 2. Показатели выживаемости пациентов в зависимости от морфологического варианта рецидивной опухоли

При этом отличались показатели не только общей выживаемости, но и выживаемости после проведения повторного лечения. Более подробно данные представлены в таблице № 2.

Таблица 2

Показатель выживаемости у пациентов с рецидивами низко злокачественных глиом в высоко злокачественные в зависимости от морфологии рецидивной опухоли

Морфология рецидива	1-летняя ОВ	3х-летняя ОВ	5-летняя ОВ	Медиана ОВ	Выживаемость после повторного лечения
ГБ	100 %	81,0%	54,6 %	65 мес.	11 мес.
АА	100 %	84,0 %	67,0%	82 мес.	23 мес.

Не менее интересным было изучить влияние пола на показатели ОВ. Согласно полученным данным, медиана общей выживаемости у пациентов женского пола была значительно выше в сравнении с мужчинами, и составила 92 против 72 месяцев, но без статистической значимости ($p=0,96$), и вероятнее всего это связано с изначальным преобладанием в нашем исследовании лиц мужского пола. Рисунок 3.

Еще одним из основных и независимых прогностических факторов является возраст. Так, медиана общей выживаемости была выше в возрастной группе до 50 лет в сравнении с более старшей возрастной группой: 84 и 72 месяца соответственно ($p=0,9$), рисунок 4.

С учетом того, что у 10 из 25 пациентов рецидив возникал 2 и более раз, возникла гипотеза о возможной связи между количеством рецидивов и показателями ОВ: в результате полученных нами данных, 3 летняя ОВ у пациентов с 1 рецидивом составила 86,7% с 2 рецидивами - 76 %, тогда как с 3 и более рецидивами - только 49 %. Несмотря на то, что гипотеза не соответствует критериям достоверности ($p=0,78$) в клинической практике мы отметили, что более короткий без рецидивный период и большее количество рецидивов в анамнезе, являются неблагоприятными прогностическими факторами в отношении выживаемости.

Не менее значимым вопросом на наш взгляд, стало определение дальнейшей тактики лечения рецидива: необходимо ли проводить рекомендованные для больных рецидивами глиом низкой степени злокачественности курсы химиотерапии темозоломидом, или все таки лечение должно быть более агрессивным, и предусматривать в проведе-

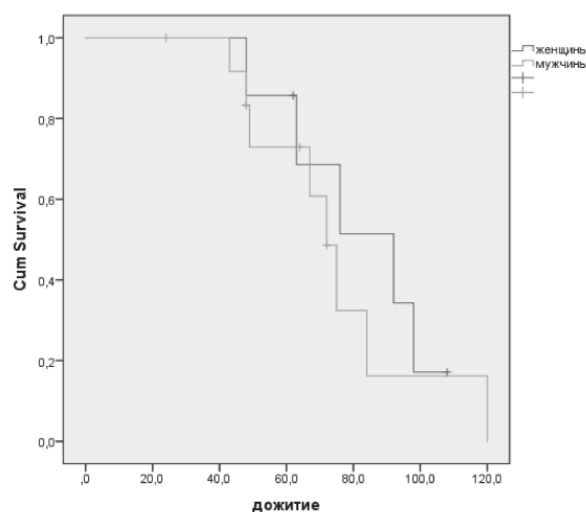


Рисунок 3. Показатели общей выживаемости пациентов в зависимости от пола

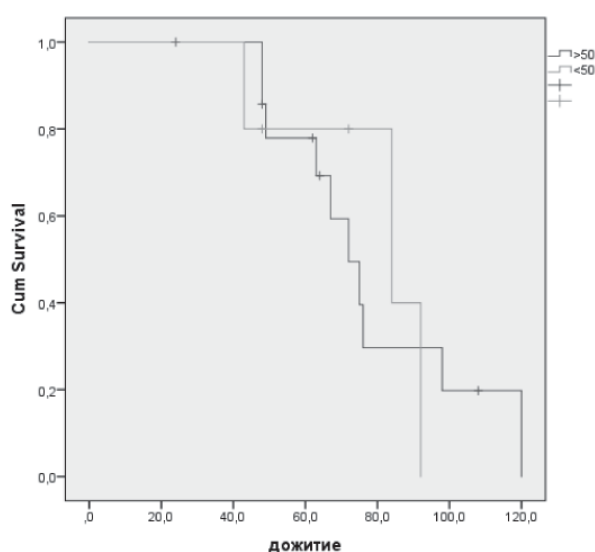


Рисунок 4. Показатели общей выживаемости пациентов в зависимости от возраста.

ние повторного курса лучевой терапии наряду с химиотерапевтическим компонентом, как при первичных высоко злокачественных глиомах?

Мы не получили однозначного ответа в виду малого количества больных, вошедших в исследование, но отметили тенденцию к увеличению показателей метод-специфической ОВ у пациентов, кому проведена повторная лучевая терапия с последующим добавлением в схему лечения темозоломида в сравнении с пациентами, кому проведена только повторная лучевая терапия или химиотерапия – 38 месяцев, 32 месяцев и 17 месяцев соответственно ($p=0,7$). Более подробно полученные нами данные представлены в таблице № 3.

Таблица 3

Показатели выживаемости у пациентов с рецидивами низко злокачественных глиом в высоко злокачественные в зависимости от метода лечения рецидива

Вариант лечения	1-летняя ОВ	3-летняя ОВ	5-летняя ОВ	Медиана ОВ	Выживаемость после повторного лечения
ХТ	88 %	83,3%	62,5%	67 мес.	17 мес.
ДЛТ	97 %	87,5%	56,3 %	75 мес.	32 мес.
ДЛТ+ ХТ	99 %	90,0 %	72,0 %	98 мес.	38 мес.
реоперация	97 %	82 %	67,4 %	74 мес.	34 мес.
ЛТ+ реоперация	98,2 %	88,6 %	79 %	89 мес.	66мес.

Но для более глубокого анализа выбора нужной стратегии лечения больных со злокачественной трансформацией необходимо проведения дальнейших исследований в данной области.

Заключение

В результате проведенного нами исследования наиболее неблагоприятными факторами, влияющим на прогноз у пациентов со злокачественной трансформацией, являются перерождение глиом низкой степени злокачественности в глиобластому и возраст более 50 лет. Преимущество при лечении больных с трансформацией следует отдавать комбинированным, либо комплексным методам лечения, которые являются стандартами при первичных глиомах высокой степени злокачественности.

Литература:

1. Cancer Cell Int 2019 Oct 11;19:265. doi: 10.1186/s12935-019-0972-1. eCollection 2019.
2. Leu S., von Felten S., Frank S., et al. IDH mutation is associated with higher risk of malignant transformation in low-grade glioma. J Neurooncol. 2016. V. 127. No. 2. P. 363-372. doi: 10.1007/s11060-015-2048-y.
3. Leu S., Felten S., Frank S., et al. IDH/MGMT-driven molecular classification of low-grade glioma is a strong predictor for long-term survival. Neuro Oncol. 2013. V. 15. No. 4. P.469-479. doi: 10.1093/neuonc/nos317
4. Tom M.C., Park D.Y., Yang K., et al. Malignant Transformation of Molecularly Classified Adult Low-Grade Glioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019.V.105. No. 5.P.1106-1112. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.08.025.
5. Murphy E.S., Leyrer C.M., Parsons M., et al. Risk Factors for Malignant Transformation of Low-Grade Glioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018.V.100. No. 4.P.965-971. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.12.258.
6. Zou Pedetour-Braccini Microfoci of malignant progression in diffuse low-grade gliomas: towards the creation of an intermediate grade in glioma classification? Neurosurg. 2012;117:1039–52 DOI 10.1007/s00428-014-1712-53
7. Constantin A. Identifying malignant transformations in recurrent low grade gliomas using high resolution magic angle spinning spectroscopy. ArtifIntell Med. 2012 May;55(1):61-70. doi: 10.1016/j.artmed.2012.01.002.
8. Rees J., Watt H., Jager H. R., et al. Volumes and growth rates of untreated adult low-grade gliomas indicate risk of early malignant transformation. Eur J Radiol. V. 72. No. 1. P. 54–64. http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.06.013.
9. Vertosick F.T., Selker R.G., Arena V.C. Survival of patients with well differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography. Neurosurgery. 1991.V.28. No. 4. P.496-501.
10. Jung T.Y., Jung S., Moon J.H., et al. Early prognostic factors related to progression and malignant transformation of low-grade gliomas. Clin Neurol Neurosurg. 2011. V. 113. No. 9. P. 752-757.
11. Vertosick F.T., Selker R.G., Arena V.C. Survival of patients with well differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography. Neurosurgery. 1991.V.28. No. 4. P.496-501.
12. Rotta J.M., Oliveira M.F., Reis R.C. Malignant transformation of low-grade gliomas in patients undergoing adjuvant therapy. Acta Neurol Belg. 2017.V.117. No. 1. P.235-239. doi: 10.1007/s13760-016-0657-7.

Поступила 26.05.2021 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021
УДК 616-006.04

Бердичевский Б.А., Налетов А.А., Кельн А.А., Шидин В.А., Гарагашев Г.Г., Загорчик Е.В.
**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЬЮ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ
В СТАДИИ T1N0M0, ОСЛОЖНЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ**

Кафедра онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ

Актуальность. ТУР опухолей мочевого пузыря в ранних стадиях проявления онкологического процесса является методом выбора, вместе с тем до, и послеоперационный период часто сопровождается клиническими проявлениями инфекции нижних мочевых путей снижающих качество жизни этих пациентов.

Цель исследования. Дать оценку причинно-следственной связи проявлений инфекции мочевых путей, с наличием опухолевого процесса и проведенной трансуретральной резекцией опухоли.

Материалы и методы. Проведен анамнестический и клинико-лабораторный анализ взаимосвязи проявлений инфекции нижних мочевых путей снижающих качество жизни пациентов с наличием опухолевого процесса в мочевом пузыре и перенесенной трансуретральной резекцией с анализом эффективности профилактических и лечебных мероприятий направленных на улучшение качества жизни этих больных.

Результаты и обсуждение. В процессе проведенного исследования установлено, что начальные проявления инфекции нижних мочевых путей совпадали или предшествовали периоду постановки онкологического диагноза и усиливались после проведения ТУР опухоли. Этиотропное антибактериальное лечение сопровождалось только временным уменьшением клинических проявлений дисфункции мочевого пузыря.

Выводы. Качество жизни пациентов после ТУР мочевого пузыря по поводу раковой опухоли в стадии T1N0M0 значительно снижается в связи с обострением инфекции нижних мочевых путей и плохо поддается антибактериальному лечению, что требует специального исследования причин этого явления.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря. ТУР мочевого пузыря, инфекция мочевых путей.

Relevance. TUR of bladder tumors in the early stages of the oncological process is the method of choice; however, the pre- and postoperative period is often accompanied by clinical manifestations of lower urinary tract infections that reduce the quality of life of these patients.

Purpose of the study. To assess the causal relationship of manifestations of urinary tract infection, with the presence of a tumor process and performed transurethral resection of the tumor.

Materials and methods. Anamnestic and clinical and laboratory analysis of the relationship between manifestations of lower urinary tract infections that reduce the quality of life of patients with the presence of a tumor process in the bladder and underwent transurethral resection was carried out with an analysis of the effectiveness of preventive and therapeutic measures aimed at improving the quality of life of these patients.

Results and discussion. In the course of the study, it was found that the initial manifestations of lower urinary tract infection coincided with or preceded the period of oncological diagnosis and intensified after TUR of the tumor. Etiotropic antibacterial treatment was accompanied only by a temporary decrease in the clinical manifestations of bladder dysfunction.

Findings. The quality of life of patients after TUR of the bladder for cancer is significantly reduced due to exacerbation of lower urinary tract infection and does not respond well to antibacterial treatment, which requires a special study of the causes of this phenomenon.

Key words: bladder cancer. TUR of the bladder, urinary tract infection

Бердичевский Б.А. - д.м.н., профессор кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

Налетов А.А. - ассистент кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

Кельн А.А. - к.м.н., ассистент кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

Шидин В.А. - к.м.н., доцент кафедры гистологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

Гарагашев Г.Г. - ординатор кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

Загорчик Е.В. - ординатор кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

Актуальность

Согласно рекомендаций EAU-2020, в понятие инфекции мочевых путей входит выявление микробно-воспалительного процесса в мочевых путях без уточнения его локализации, особенно это касается латентного течения болезни, когда проявления мочевого синдрома не сопровождается клиническими проявлениями болезни. Иными словами, мы не знаем, где расположен очаг деструкции, продукты которого вымываются током мочи, но, то, что деструкция имеет место быть, не вызывает сомнения [1, 2]. Существует точка зрения, что длительный локальный микробно-воспалительный процесс может быть предиктором образования не только мочевых камней, но и злокачественной опухоли [3, 4, 5]. Считается, что опухоль провоцирует оседание на своей поверхности бактерий с формированием вторичного воспаления [6, 7]. Утверждается, что в процессе ТУР опухолевого образования эрозия тканей становится платформой для возникновения местного воспаления [8]. ТУР опухолей

мочевого пузыря в ранних стадиях проявления онкологического процесса является методом выбора, вместе с тем послеоперационный период часто сопровождается клиническими проявлениями инфекции нижних мочевых путей снижающих качество жизни этих пациентов [2, 3]. Актуальность вопроса более чем высока, учитывая эпидемиологические показатели роста заболеваемости раком мочевого пузыря как в России [9], так и регионе исследования [10, 11].

Цель исследования

Дать оценку причинно-следственной связи проявлений инфекции мочевых путей с наличием опухолевого процесса и проведенной трансуретральной резекцией опухоли.

Материалы и методы

Проведен анамнестический и клиничко-лабораторный анализ взаимосвязи проявлений инфекции нижних мочевых путей снижающих качество жизни у 100 (50 мужчин и 50 женщин) пациентов в медианой возраста 47 (41;60) лет с наличием опухолевого процесса в мочевом пузыре T1N0M0 до и после перенесенной трансуретральной резекции с анализом эффективности профилактических и лечебных мероприятий направленных на улучшение качества жизни этих больных. Исследование проведено на базе ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень (Областной онкологический диспансер), а также в университетской клиники ФГБОУ ВО «ТюмГМУ» Минздрава России. Расчет мочевого осадка проводился аппаратом для клинических исследований фирмы «Бакстер» в автоматическом режиме и дополнялся результатами бактериологического исследования мочи. Оценка качества жизни (QOL) проводилась согласно шкалы, разработанной комитетом по измерениям Американской урологической ассоциации, которая предусматривает ответ только на один вопрос. Как бы Вы отнеслись к тому, что Вам придется мириться с имеющимися у Вас проблемами с мочеиспусканием до конца жизни? исходя из 7-бальной шкалы в которой; 0 - прекрасно; 1 - хорошо; 2 - удовлетворительно; 3 - смешанные чувства; 4 - не удовлетворительно; 5 - плохо; 6 - очень плохо.

Статистическая обработка материала проведена согласно международным требованиям, предъявляемым к обработке данных научных исследований при помощи программы для персональных компьютеров Statistica for Windows (версия 11.5). Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm m$. (Среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего). Достоверность выявленных различий оценивалась по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В процессе проведенного ретроспективного изучения результатов исследования мочи по амбулаторным картам пациентов проходящих плановую диспансеризацию за 12 месяцев до обнаружения опухоли мочевого пузыря установлено, что субклинические проявления инфекции нижних мочевых путей в 35% совпадали и 32% предшествовали периоду установления онкологического диагноза и в 33% сохранялись в течение 12 месяцев диспансерного наблюдения безрецидивного течения основного заболевания после проведения ТУР мочевого пузыря. Данные представлены в таблице 1.

Во всех наблюдениях этиотропное антибактериальное лечение по результатам бактериологического исследования мочи сопровождалось только временным уменьшением клинических проявлений дисфункции мочевого пузыря (не менее 2 обострений в месяц).

Таблица 1

Особенности клиничко-лабораторных проявлений ИМП у пациентов в процессе диагностики и диспансерного наблюдения после ТУР мочевого пузыря по поводу опухоли T1N0M0 (%)

Проявление ИМП	Частота проявления
Наличие ИМП до обнаружения опухоли	32%
Наличие ИМП при обнаружении опухоли	35%
Наличие ИМП после ТУР опухоли	33%
ИМП с отсутствием роста бактерий	35%
Эффективность этиотропной а/б терапии	76%
Эффективность эмпирической а/б терапии	18%
Клиничко-лабораторное несоответствие	35%
Ранний рецидив ИМП	100%

В 35% наблюдений, при отсутствии роста микрофлоры на питательных средах, бактерии обнаруживались микроскопически. В 24% антибактериальное лечение по чувствительности микрофлоры мочи не имело эффекта. В 18% эмпирическое лечение, не совпадающее с результатами бактериологического исследования чувствительности патогена, приводило к эффективной санации мочи. У 35% больных клинические проявления инфекции мочевых путей не соответствовали тяжести проявления мочевого синдрома указывающего на выраженность локальной деструкции в мочевых путях.

Динамика качества жизни в зависимости от клинико-лабораторных проявлений ИМП у пациентов в процессе диагностики и лечения мочевого пузыря по поводу опухоли TINOM0 представлена в таблице 2.

Таблица 2

Динамика качества жизни в зависимости от клинико-лабораторных проявлений ИМП у пациентов в процессе диагностики и лечения мочевого пузыря по поводу опухоли TINOM0 ($M \pm m$)

Анализируемый показатель	До выявления опухоли МП (n-20)	На момент выявления опухоли МП (n-20)	После ТУР опухоли МП (n-20)
Маркеры мочевого осадка	1	2	3
Эритроциты (п/з)	4,1 $\pm$ 1,3	71,1 $\pm$ 3,0*	55,1 $\pm$ 2,1*
Лейкоциты (п/з)	16,5 $\pm$ 2,3	61,12 $\pm$ 2,4*	45,1 $\pm$ 2,6*
Бактерии (п/з)	35,4 $\pm$ 3,7	54,35 $\pm$ 1,28*	37,7 $\pm$ 3,9
Бактерии (КОЕ)	<103 КОЕ/мл	>105 КОЕ/мл	<105 КОЕ/мл
Показатели мочеиспускания			
Общий диурез, мл	1650 $\pm$ 135	1720 $\pm$ 184	1700 $\pm$ 154
Разовый диурез, мл	236 $\pm$ 42	119 $\pm$ 44	142 $\pm$ 36*
Число микций, сут	7,0 $\pm$ 1,0	14,5 $\pm$ 1,8*	11,0 $\pm$ 1,5*
Качество жизни			
(QoL) баллы	2,5 $\pm$ 0,2 Удовлетворительное	4,7 $\pm$ 0,5* Плохое	3,5 $\pm$ 0,5* Смешанные чувства

Примечание: * - $p < 0,05$ * различия статистически достоверны (критерий достоверности t-Стьюдента).

В результате проведенного исследования ретроспективно у 20 пациентов по данным амбулаторных карт за шесть месяцев до обнаружения опухоли мочевого пузыря имели место субклиническое проявление изолированного мочевого синдрома, которые на момент обнаружения новообразования приобрели клиническую значимость в виде дизурии, снижающий качество жизни до состояния плохого. В течение 12 месяцев безрецидивного течения основного заболевания после проведенной ТУР мочевого пузыря, клинические проявления ИМП на фоне этиотропной терапии временно купировались, однако рецидивировали не реже 2

раз в месяц, что вызывало смешанные чувства пациентов относительно состояния мочевых путей.

Выводы

Качество жизни пациентов после ТУР мочевого пузыря по поводу раковых опухолей в стадии TINOM0 значительно снижается в связи с обострением инфекции нижних мочевых путей и плохо поддается антибактериальному лечению, что требует специального исследования причин этого явления.

Литература:

- Бердичевский В.Б., Быкова И.Н. Диагностика и лечение часто встречающихся заболеваний при диспансеризации работников нефтедобывающей промышленности // Терапевтический архив. 2013. Т. 85, № 1. С. 66-68.
- Chang A.H., Parsonnet J. Role of bacteria in oncogenesis. Clin Microbiol Rev. 2010; 23 (4): 837-857. doi:10.1128/CMR.00012-10
- Бердичевский В.Б. Гиперактивный мочевой пузырь // Медицинская наука и образование Урала. 2015. Т. 16, № 2-1 (82). С. 146-149.
- Feng X, Han L, Ma S, et al. Microbes in Tumoral In Situ Tissues and in Tumorigenesis. Front Cell Infect Microbiol. 2020; 10: 572-570. Published 2020 Nov 24. doi:10.3389/fcimb.2020.572570
- Новосёлов Н.В., Лыков А.В., Воронин Е.В., Гарагашев Г.Г. Состояние микробиоты человека и её роль в образовании мочевых камней // Научный форум. Сибирь. 2029. Т. 5, № 2. С. 5-6.
- Бердичевский В.Б. Дисфункция нижних мочевых путей у пациентов с хроническим пиелонефритом // Вестник урологии. 2014. № 4. С. 13-24.
- Pan Y.T., Lavelle J.P., Bastacky S.I. et al. Detection of tumorigenesis in rat bladders with optical coherence tomography // J Medical Physics. 2001. № 28. Р. 2432.
- Katongole P., Sande O.J., Joloba M., Reynolds S.J., Niyonzima N. The human microbiome and its link in prostate cancer risk and pathogenesis. Infect Agent Cancer. 2020; 15: 53. Published 2020 Aug 31. doi:10.1186/s13027-020-00319
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. / Статистический сборник. МНИОИ им. П.А. Герцена. Москва, 2020.
- Чемакина А.А., Кельн А.А. Эпидемиология рака мочевого пузыря в Тюменской области за период 2008-2018 гг. // Академический журнал Западной Сибири. 2020. Т. 16, № 2. С. 39-43.
- Павлова В.И., Федоров Н.М., Зотов П.Б., Подгальняя Е.Б., Зайнетдинова Д.З., Хаматова О.Г., Думанов Р.Б. Динамика показателей заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований населения юга Тюменской области в 2019 году // Академический журнал Западной Сибири. 2020. Т. 16, № 2. С. 23-26.

Поступила 21.03.2021 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021
УДК 616 – 006.699

Панченко И.С., Панченко С.В., Шарафутдинов М.Г.

ОСОБЕННОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АНДРОГЕН-РЕЦЕПТОР ПОЗИТИВНОГО РАКА В ГРУППЕ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра онкологии и лучевой диагностики медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова Института
Медицины Экологии и Физической культуры Ульяновского государственного университета,
Государственное учреждение здравоохранения Областной клинический онкологический диспансер (ГУЗ ОКОД)

Резюме. Введение. Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) — является наиболее неблагоприятным подтипом рака молочной железы (РМЖ). Это связано не только с отсутствием эффективного лечения, но также с частым развитием локорегионарного рецидива и отдаленных метастазов при данном виде злокачественных новообразований. В основе нашего исследования лежало изучение особенностей прогрессирования одной из подгрупп ТНРМЖ — андроген-рецептор-позитивного трижды негативного рака молочной железы.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ данных прогрессирования опухолевого процесса у 253 пациенток с морфологически верифицированным инвазивным трижды негативным раком молочной железы (ТНРМЖ), получавших лечение в ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер г. Ульяновска в период с 2014 — по 2020 годы.

Результаты исследования и их обсуждение. За прогрессирование ТНРМЖ в нашем исследовании мы принимали развитие локорегионарного рецидива (ЛРР) и отдаленного метастазирования. Было выявлено 12 случаев ЛРР и 34 случая отдаленного метастазирования. Мы продемонстрировали, что случаи с экспрессией АР характеризовались более частым возникновением ЛРР, чем случаи без экспрессии АР (11% против 2% соответственно). Обнаружить взаимосвязь между экспрессией АР и развитием отдаленного метастазирования при ТНРМЖ нам не удалось.

Выводы. Экспрессия андрогенных рецепторов (АР) при ТНРМЖ ассоциируется с локорегионарным рецидивом и не ассоциируется с отдаленным метастазированием.

Ключевые слова: Рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), андрогенные рецепторы (АР), локорегионарный рецидив (ЛРР), прогрессирование ТНРМЖ.

Abstract. Introduction. Triple negative breast cancer (TNBC) is the most unfavorable subtype of breast cancer. This is due not only to the lack of effective treatment, but also to the frequent development of locoregional recurrence and distant metastases in this particular type of malignant tumours. Our study was based on the study of the characteristics of the progression of one of the TNBC subgroups - androgen receptor-positive triple-negative breast cancer.

Materials and methods. The analysis of tumor progression data was carried out in 253 patients with morphologically verified invasive triple negative breast cancer (TNBC) who received treatment at the Regional Clinical Oncological Center in Ulyanovsk in the period from 2014 to 2020.

Results and discussion. For the progression of TNBC in our study, we took the development of locoregional relapse (LRR) and distant metastasis. There were 12 cases of LRR and 34 cases of distant metastasis. It was shown that cases with AR expression were characterized by a more frequent occurrence of LRR than cases without AR expression (11% versus 2% respectively). We did not find a correlation between AR expression and the development of distant metastasis in TNBC.

Conclusions. Expression of androgen receptors in TNBC is associated with locoregional recurrence and is not associated with distant metastasis.

Key words: Breast cancer, triple negative breast cancer (TNBC), androgen receptors (AR), locoregional relapse (LRR), progression of TNBC.

Панченко И.С. — аспирант кафедры онкологии и лучевой диагностики медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»;

Панченко С.В. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»;

Шарафутдинов М.Г. — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии и лучевой диагностики медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет».

Введение

Локорегионарный рецидив (ЛРР) при раке молочной железы (РМЖ) — это повторное возникновение опухоли в области операции: в остатке молочной железы

после органосохраняющей операции (ОСО), в зоне послеоперационного рубца на грудной стенке после радикальной мастэктомии (РМЭ), в бассейне регионарных лимфатических узлов. Наиболее часто развитие ЛРР наблюдается при трижды негативном раке молочной железы (ТНРМЖ).

В настоящее время продолжают работы по изучению факторов риска ЛРР при ТНРМЖ.

Чаще ЛРР при ТНРМЖ случается в первые 3 года после радикального лечения. Данное утверждение было продемонстрировано Wang S.L. et al на примере 141 пациентки с ТНРМЖ.

Важным фактором риска возникновения ЛРР при ТНРМЖ может быть вид оперативного вмешательства. Gabosetal показал, что после РМЭ риск ЛРР выше, чем после ОСО. На наш взгляд, это может быть связано с тем, что все пациентки, которым проводилась ОСО, в обязательном порядке получали дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) в послеоперационном периоде, которая является дополнительным методом локального воздействия на ложе опухоли.

Jagsi R. et al и Truong P.T. et al подтвердили, что проведение ДЛТ после РМЭ пациенткам с ТНРМЖ начальных стадий (pT1-T2N0) значительно снижает риск ЛРР. Аналогичные результаты показали в своем исследовании Dragun A.E. et al.

Риск ЛРР при ТНРМЖ может быть связан с ответом опухоли на неоадьювантную полихимиотерапию (НАПХТ). Пациентки с ТНРМЖ чаще, чем пациентки с другими подтипами РМЖ, достигают полного патоморфологического ответа. Однако чем лучше ответ, тем хуже результат лечения — хуже показатели безрецидивной и общей выживаемости. Данное явление получило название «парадокс тройного негативного рака молочной железы».

Морфологические параметры, которые ассоциируются с развитием прогрессирования при ТНРМЖ, в целом не отличаются от морфологических параметров прогрессирования, свойственных другим подтипам РМЖ.

Gabani P. et al утверждают, что риск ЛРР при ТНРМЖ повышается при наличии в опухоли лимфоваскулярной инвазии и экстранодального распространения.

Steward L. et al данную мысль подтвердили, полагая, что риск ЛРР повышается при большом размере опухолевого образования, местно-распространенной форме заболевания.

Fayaz S. et al подчеркнули значимость клинической стадии, лимфоваскулярной инвазии, как факторов, влияющих не только на возникновение ЛРР, но и на выживаемость при ТНРМЖ.

Учитывая вышеизложенные факты, логичным и обоснованным выглядит включение в клинические рекомендации по лечению пациенток с ТНРМЖ дополнительного локального вида воздействия на опухоль — послеоперационной ДЛТ. Однако, несмотря на ее проведение, показатели ЛРР при ТНРМЖ остаются высокими, что на наш взгляд, связано с низкой чувствительностью данной опухоли к ионизирующему облучению. По этой причине в настоящее время, ведутся работы по поиску радиосенсибилизаторов — лекарственных соединений, которые могут повышать чувствительность опухоли к облучению.

Tu Xinyi предполагает, что топотекан (VX-970) может с успехом применяться у пациенток с ТНРМЖ и наличием резидуальной опухоли после проведенной НАПХТ, так как повышает чувствительность опухоли к ДЛТ.

ТНРМЖ характеризуется наихудшими показателями выживаемости по сравнению с другими подтипами. По данным Dent R. et al около 1/3 пациенток с ТНРМЖ имеют отдаленные метастазы. Наиболее часто поражаются легкие, реже мозг, кости, печень.

Эра молекулярной медицины позволяет выделять внутри ТНРМЖ подтипы с мишенями для таргетной терапии. В основе нашего исследования лежало изучение подтипа с экспрессией андрогенных рецепторов (АР) — люминальный андрогенный подтип (ЛАР).

Результаты и обсуждение

Мы проводили анализ прогрессирования 253 пациенток с ТНРМЖ. За прогрессирование в нашем исследовании принимали возникновение ЛРР и отдаленных метастазов. Всего было зарегистрировано 12 случаев ЛРР и 34 случая отдаленных метастазов. ЛРР наиболее часто располагался в зоне послеоперационного рубца после РМЭ — 9 случаев, в оставшейся молочной железе после ОСО — 2 случая, в зоне подмышечных лимфатических узлов — 1 случай. Удалось установить наличие тенденции к более частому возникновению ЛРР в группе пациенток с экспрессией андрогенных рецепторов (АР+), по сравнению с пациентками без экспрессии андрогенных рецепторов (АР-) (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

Взаимосвязь между экспрессией АР и локализацией ЛРР в ТНРМЖ

Correlation between AR expression and localization of LRR in TNBC

Локализация ЛРР Localization of LRR	АР+ AR+	АР- AR-	Всего Total
Послеоперационный рубец Postoperative scar	5 (11%)	4 (2%)	9
Молочная железа Breast	0 (0%)	2 (1%)	2
Подмышечные лимфоузлы Axillary lymphatic nodes	0 (0%)	1 (0%)	1
Не было ЛРР Absence of LRR	40 (89%)	201 (97%)	241

Однако данное различие не было статистически достоверным ($p=0,46$). Согласно литературным данным, случаи АР+ при ТНРМЖ ассоциируются с развитием ЛРР, особенно в группе пациентов, получавших ДЛТ по послеоперационной программе.

При анализе структуры метастазирования, проследить четкой тенденции к различию в анализируемых группах не удалось ($p=0,11$) (табл. 2).

Однако, было продемонстрировано, что множественные метастатические поражения внутренних органов чаще встречались среди пациенток с АР+ (12%). Наши данные не согласуются с литературными источниками. В исследовании Tung N.M. et al было показано, что пациентки с АР+ реже имели поражение внутренних органов, в отличие от пациенток с АР-: 5,3% — против 34,7% соответственно.

Выводы

Экспрессия АР при ТНРМЖ ассоциируется с локорегионарным рецидивом и не ассоциируется с отдаленным метастазированием.

Таблица 2
Table 2

**Взаимосвязь между экспрессией АР и локализацией
отдаленных метастазов при ТНРМЖ
Correlation between AR expression and localization
of distant metastases in TNBC**

Локализация отдаленных метастазов Localization of distant metastases	AP+ AR+	AP- AR-	Всего Total
Кости Bones	2 (4%)	0 (0%)	2
Легкие Lungs	0 (0%)	1 (0%)	1
Плевра Pleura	0 (0%)	1 (0%)	1
Печень Hepar	0 (0%)	2 (1%)	2
Головной мозг Brain	0 (0%)	4 (2%)	4
Другие органы	1 (2%)	3 (1%)	4
Множественные поражения Multiple lesions	5 (12%)	15 (8%)	20
Нет отдаленных метастазов Absence of distant metastases	37 (82%)	182 (88%)	219

Литература:

- Brain D Lehmann, Bojana Jovanovic, Xi Chen, Monica V Estrada, Kimberly N Johnson, Yu Shyr, Harold L Moses, Melinda E Sanders, Jennifer A Pietenpol. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. PLoS One. 2016 Jun 16;11(6):e0157368.
- Cardoso F, Senkus-Konefka E, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v15-9.
- Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res. 2007 Aug 1;13(15 Pt 1):4429-34.
- Dragun AE, Pan J, Rai SN, Kruse B, Jain D. Locoregional recurrence in patients with triple-negative breast cancer: preliminary results of a single institution study. Am J Clin Oncol. 2011 Jun;34(3):231-7.
- Fayaz S, Demian GA, El-Sherify M, Eissa H, Aziz M, Abuzallouf S. Triple Negative Breast Cancer: 10-Year Survival Update of The Applied Treatment Strategy in Kuwait. Gulf J Oncolog. 2019 Jan;1(29):53-59.
- Gabani P, Merfeld E, Srivastava AJ, Weiner AA, Ochoa LL, Mullen D, Thomas MA, Margenthaler JA, Cyr AE, Peterson LL, Naughton MJ, Ma C, Zoberi I. Predictors of Locoregional Recurrence After Failure to Achieve Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. J Natl ComprCancNetw. 2019 Apr 1;17(4):348-356.
- Gabos Z, Thoms J, Ghosh S, Hanson J, Deschenes J, Sabri S, Abdulkarim B. The association between biological subtype and locoregional recurrence in newly diagnosed breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010 Nov;124(1):187-94.
- Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, Harris L, Hait W, Toppmeyer D. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2006 Dec 20; 24(36): 5652-7.
- Jagsi R, Raad RA, Goldberg S, Sullivan T, Michaelson J, Powell SN, Taghian AG. Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Jul 15;62(4):1035-9.
- Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, Andre F, Tordai A, Mejia JA, Symmans WF, Gonzalez-Angulo AM, Hennessy B, Green M, Cristofanilli M, Hortobagyi GN, Pusztai L. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2008 Mar 10;26(8):1275-81.
- Matthew D Burstein, Anna Tsimelzon, Graham M Poage, Kyle R Covington, Alejandro Contreras, Suzanne A W Fuqua, Michelle I Savage, C Kent Osborne, Susan G Hilsenbeck, Jenry C Chang, Gordon B Mills, Ching C Lau, Powel H Brown. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. Clin Cancer Res. 2015 Apr 1;21(7):1688-98.
- Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N, Viale G, Renne G, Cancellato G, Balduzzi A, Scarano E, Veronesi P, Luini A, Zurrada S, Monti S, Mastropasqua MG, Bottiglieri L, Goldhirsch A, Colleoni M. Breast cancer subtypes and outcome after local and regional relapse. Ann Oncol. 2012 Feb;23(2):324-31.
- Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, Abi Raad RF, Boon WL, Bellon JR, Wong JS, Smith BL, Harris JR. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. J Clin Oncol. 2008 May 10;26(14):2373-8.
- Panoff JE, Hurley J, Takita C, Reis IM, Zhao W, Sujoy V, Gomez CR, Jorda M, Koniaris L, Wright JL. Risk of locoregional recurrence by receptor status in breast cancer patients receiving modern systemic therapy and post-mastectomy radiation. Breast Cancer Res Treat. 2011 Aug;128(3):899-906. doi: 10.1007/s10549-011-1495-1. Epub 2011 Apr 8. PMID: 21475999.
- Steward L, Conant L, Gao F, Margenthaler JA. Predictive factors and patterns of recurrence in patients with triple negative breast cancer. Ann Surg Oncol. 2014 Jul;21(7):2165-71. doi: 10.1245/s10434-014-3546-4. Epub 2014 Feb 21. PMID: 24558065.
- Steward L, Conant L, Gao F, Margenthaler JA. Predictive factors and patterns of recurrence in patients with triple negative breast cancer. Ann Surg Oncol. 2014 Jul;21(7):2165-71. doi: 10.1245/s10434-014-3546-4. Epub 2014 Feb 21. PMID: 24558065.
- Truong PT, Lesperance M, Culhaci A, Kader HA, Speers CH, Olivetto IA. Patient subsets with T1-T2, node-negative breast cancer at high locoregional recurrence risk after mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 May 1;62(1):175-82. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.09.013. PMID: 15850919.
- Tu X, Kahila MM, Zhou Q, Yu J, Kalari KR, Wang L, Harmsen WS, Yuan J, Boughey JC, Goetz MP, Sarkaria JN, Lou Z, Mutter RW. ATR Inhibition Is a Promising Radiosensitizing Strategy for Triple-Negative Breast Cancer. Mol Cancer Ther. 2018 Nov;17(11):2462-2472. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-18-0470. Epub 2018 Aug 30. PMID: 30166399; PMCID: PMC6215494.
- Tung N. M., Garber J. E., Hacker M. R. et al. Distant recurrences in triple negative breast cancer (TNBC) according to androgen receptor (AR) status [ASCO 2016 abstract 1085]. J Clin Oncol. 2016; 34 (suppl)
- Voinea SC, Sandru A, Blidaru A. Management of Breast Cancer Locoregional Recurrence. Chirurgia (Bucur). 2017 Jul-Aug;112(4):429-435. doi: 10.21614/chirurgia.112.4.429. PMID: 28862119.
- von Minckwitz G, Untch M, Blohner JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, Gerber B, Eiermann W, Hilfrich J, Huober J, Jackisch C, Kaufmann M, Konecny GE, Denkert C, Nekljudova V, Mehta K, Loibl S. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol. 2012 May 20;30(15):1796-804.
- Wang SL, Li YX, Song YW, Wang WH, Jin J, Liu YP, Liu XF, Yu ZH. Triple-negative or HER2-positive status predicts higher rates of locoregional recurrence in node-positive breast cancer patients after mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Jul 15;80(4):1095-101.
- Yaewon Yang, Ahum Min, Kyung-Hun Lee, Han Suk Ryu, Tae-Yong Kim, Go-Un Woo, KoungJin Suh, Dae-Won Lee, Han-Byeol Lee, Hyeon-Gon Moon, Woonshik Han, In Ae Park, Dong-Young Noh, Seock-Ah Im. Prognostic role of androgen receptor expression in surgically resected early breast cancer patients. J Breast Cancer. 2020 Apr 20;23(2):182-193.

Поступила 02.06.2021 г.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021
УДК 616-08-039.75

Астахов Д.А.¹, Панченков Д.Н.^{1,2,3}

МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ В ПЕЧЕНИ

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

²ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и
медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства

³ФГБУ Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина
Федерального медико-биологического агентства России

Аннотация. За последние годы в современной онкологии появился большой арсенал средств минимально инвазивных хирургических технологий, позволяющих оказывать эффективную помощь наиболее многочисленной группе пациентов с диссеминированным онкологическим процессом. Ранее пациенты с 4 стадией заболевания при наличии отдаленных метастазов не могли, за редким исключением, рассчитывать на хирургическую составляющую в лечении и традиционно подлежали паллиативным химиотерапевтическим режимам. В настоящее время существующие технологии активно внедряются в рамках мультидисциплинарного подхода в алгоритмы лечения. В работе рассмотрены технологии локального воздействия на первичные и метастатические опухоли, их механизм действия и физические принципы. Представлены данные исследований по сравнительной оценке, эффективности сочетания методов.

Ключевые слова: радиочастотная абляция, микроволновая абляция, ультразвуковая абляция, криоабляция, фотодинамическая абляция, необратимая электропорация, химиоэмболизация.

Abstract. In recent years, a large arsenal of minimally invasive surgical technologies has appeared in modern oncology, allowing to provide effective assistance to the most numerous groups of patients with disseminated oncological process. Previously, patients with stage 4 of the disease in the presence of distant metastases could not, with rare exceptions, rely on a surgical component in their treatment and traditionally underwent palliative chemotherapy regimens. Currently, existing technologies are being actively implemented as part of a multidisciplinary approach to treatment algorithms. The paper discusses the technologies of local action on primary and metastatic tumors, their mechanism of action and physical principles. The data of studies on comparative assessment, the effectiveness of the combination of methods are presented.

Key words: radiofrequency ablation, microwave ablation, ultrasound ablation, cryoablation, photodynamic ablation, irreversible electroporation, chemoembolization.

Панченков Д.Н. — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии и хирургических технологий ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России; заведующий лабораторией минимально инвазивной хирургии НИИ «ТЕХНОБИОМед» ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России. Советник Директора ФГБУ «ГНЦ ЛМ ФМБА России» по инновационной деятельности.

Астахов Д.А. — кандидат мед.наук, доцент кафедры хирургии и хирургических технологий ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории минимально инвазивной хирургии НИИ «ТЕХНОБИОМед» ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России. Врач онколог.

К настоящему времени уже выпущено значительное число аналитических обзоров, монографий, диссертационных работ, посвящённых различным паллиативным процедурам, способам лечения направленных на улучшение качества жизни паци-

ентов и продления их жизни при неизлечимых на сегодняшний день стадиях онкологического процесса.

С техническим прогрессом совершенствуются хорошо известные и появляются новые технические средства воздействия на диссеминированный опухолевый процесс и коррекцию его осложнений. Больших успехов достигает сочетание и совершенствование средств физико-химического воздействия и доставки: радиоэмболизация, химиоэмболизация лекарственно насыщаемыми микросферами. Существуют хорошо проработанные вопросы с воспроизводимым статистическим популяционным результатом: РЧА, МВА, Hi-FU. Накапливаются данные по лазерной термоабляции, необратимой электропорации как в самостоятельном варианте их использования у пациентов с истощенным диапазоном лекарственного воздействия, так и в сочетании с ним. В недавнем прошлом пациенты с диссеминированным онкологическим процессом не рассматривались в качестве кандидатов для активной курации. Современные минимально инвазивные методы лечения позволили оказывать эффективную помощь этой наибо-

лее многочисленной группе пациентов, значимо продляя им жизнь и облегчая тягостные проявления онкологического процесса. Роль и место методов локальной деструкции при различных клинических ситуациях у пациентов с нерезектабельным процессом до настоящего времени не определены.

Целью нашей работы было продемонстрировать имеющийся арсенал средств локального воздействия на диссеминированный опухолевый процесс, дать характеристику методам и сравнить эффективность комбинации различных методов локальной деструкции опухолей.

Среди имеющихся на сегодняшний день минимально инвазивных технологий локальной деструкции выделяют следующие.

Радиочастотная абляция новообразований

Радиочастотная абляция исторически один из первых методов локальной деструкции продемонстрировавших эффективность в отношении первичных и метастатических опухолей.

При проведении радиочастотной абляции переменный электрический ток высокой частоты (до 500 КГц, соответствует радиочастотному диапазону) обеспечивает формирование немодулированной синусоидальной электромагнитной волны. Волны заданных характеристик, приводят к ионному фрикционному теплообразованию [2,45,51]. Основным элементом электрохирургической системы является электрогенератор. Высокочастотный ток передается на электроды. Аппарат нагревает прилегающие к электроду мягкие ткани высокочастотным током специальной формы. В процессе разогрева с периодичностью 2 мс контролируется импеданс тканей. Высокочастотный ток может подаваться однократно или циклически в течение заданного времени. При однократной подаче высокочастотный ток разогревает прилегающие к электроду ткани до температуры (95–110°C) и в момент полного высушивания тканей подача тока автоматически прекращается. При циклической подаче аппарат в течение установленного времени повторяет следующие циклы: подача высокочастотного тока до разогрева (95–110°C) и полного высушивания тканей, выдержка паузы для увлажнения (уменьшения импеданса), возобновление подачи высокочастотного тока. Циклический процесс подачи тока, разогрева и высушивания, повторяющийся многократно, позволяет поддерживать высокую температуру в зоне абляции длительное время и достигать большого объема коагулированной ткани. Форма и объем зоны абляции зависят от выбранного электрода и режима работы. Зона абляции делится на три области по степени поражения ткани: ближе к электроду расположена область высушивания (дессикации) мягких тканей; далее располагается область коагуляции мягких тканей;

область девитализации располагается вокруг зоны коагуляции. При увеличении длительности (экспозиции) процедуры абляции общая зона абляции растёт незначительно, однако область дессикации увеличивается [7,21,22,25,32].

Микроволновая абляция новообразований

Микроволновая абляция (МВА) — аналогичный РЧА метод локальной деструкции, отличающийся в физическом смысле лишь частотной характеристикой генерируемых электромагнитных волн (915 МГц или 2450 МГц). Повышение частоты приводит к более значительному фрикционному нагреву за счет колебания заряженных молекул (диполей воды). Во время МВА происходит повышение температуры в целевом очаге до 60–110°C, что вызывает денатурацию белковых структур, испарение и карбонизацию тканей [8,48]. Синонимом микроволновых электромагнитных колебаний является более привычный термин «токи сверхвысокой частоты» или СВЧ-токи [16].

Преимущества данного метода абляции кроются в физических предпосылках. При повышении частоты снимаются ограничения на проникающую способность, при которой микроволны могут воздействовать на ткани с различными значениями сопротивления (импеданса) и гидратации. С учетом того, что микроволновый излучатель осуществляет одномоментный нагрев всего массива зоны воздействия — могут быть достигнуты высокие температуры облучаемой зоны до 110, по некоторым данным 150°C за короткое время в диапазоне до 10 минут. Для практики это означает создание значительных зон равномерного некроза до 3–5 см за короткое время, что отчасти решает проблему присущую РЧА, так называемый эффект радиатора, когда за счет теплоотведения потоком крови, проходящим по крупному сосуду, не достигаются целевые значения нагрева тканей и не обеспечивается равномерная абляция зоны воздействия.

Одним из существенных недостатков технологии является достаточно большой диаметр аппликаторов (14–17 G, или 2,1–1,5 мм), громоздкие волноводы и высокая цена аппаратов и комплектующих изделий [2,8]. Учитывая создание крупных зон абляции, повышаются риски несанкционированного повреждения окружающих органов и структур, не подлежащих абляции, что в целом снижает безопасность процедуры и ограничивает анатомические области ее применения.

Лазерная абляция новообразований

Лазерная абляция (Laser-InducedThermotherapy (LITT) - интерстициальная лазер-индуцированная термотерапия) — при которой происходит переход когерентного монохроматического или коллими-

рованного электромагнитного излучения в диапазоне длин волн 590–1064 нм. Происходит поглощение лазерного излучения с прямым нагревом облучаемой зоны до 120°C, приводящей к денатурации белка и развитию коагуляционного некроза. Пенетрантность излучения в тканях определяется длиной волны и скоростью температурных некробиотических изменений в тканях.

Наибольшей проникающей способностью обладает свет ближнего инфракрасного спектра, поэтому для абляции применяют низкомощностной Nd: YAG лазер (твердотельный лазер, в качестве активной среды которого используется алюмо-иттриевый гранат, легированный ионами неодима) с длиной волны 1064 нм либо диодный лазер с длиной волны 800–980 нм. [55].

Энергия поступает в очаг через кварцевое оптоволокно диаметром 300 мкм, которое вводится в ткань с помощью иглы диаметром менее 1 мм. (21 G = 0,8 мм). Световод выступает на 10 мм из иглы и находится в непосредственном контакте с опухолью. Современные системы позволяют вводить одновременно до 4 световодов при расположении их на расстоянии от 1,2 до 1,8 см друг от друга формируя зону коагуляции до 6 см в диаметре. Указанное обстоятельство позволило преодолеть наиболее значительное ограничение данного метода, заключающееся в малой зоне абляции. Современные аппараты лазерной абляции не уступают по объемам обрабатываемых очагов другим системам и может достигать более 5 см особенно с применением методики обратного позиционирования в дистальной части опухолевого узла с последующим использованием техники подтягивания световодов. По данным литературы для достижения абляции крупных очагов может потребоваться до 3-х сеансов за одну процедуру. Разовое воздействие для 1 сеанса составляет 360 сек., количество излучаемой энергии одним электродом 1800 Дж на волокно [4,15,29,30,33].

Фотодинамическая абляция

В продолжении темы применения лазеров для абляции очаговых образований особое место занимает фотодинамическая абляция. Метод является трехкомпонентным. Для его применения принципиальным является наличие фотосенсибилизатора, вещества, обладающего свойством селективно накапливаться в тканях с интенсивным обменом веществ. Второй компонент системы — это непосредственно лазерное излучение, возбуждающее фотосенсибилизатор, соответственно его пику поглощения. Третий компонент системы — синглетный кислород образующийся непосредственно в облучаемой ткани [4,5]. Накопившийся в опухоли фотосенсибилизатор активируется путем локального светового воздействия на патологически из-

мененные ткани. Возникает фотохимическая реакция продуктом которой является высокоактивный окислитель — синглетный кислород. Образуются множественные свободные радикалы, приводящие к разрушению липидных и белковых комплексов клеточных мембран и мембран органелл — то есть непосредственное цитотоксическое действие на клетку. Дополнительный вклад в девитализацию ткани — мишени вносит разрушение микроциркуляторного русла за счет тромбоза и прямого разрушения питающих опухоль капилляров. По данным экспериментальных исследований на сосудистый механизм приходится 60% противоопухолевого действия, прямое цитотоксическое повреждение клеток опухоли — 30% и на иммунные механизмы до 10%. Диапазон длин волн излучения варьирует от 600 до 900 нм. Например, максимум спектрального поглощения препарата фотодитазина составляет 661 нм. Диапазон выходной мощности лазерного излучения составляет от 0,01 до 2,00 Вт. Подается излучение через кварц-полимерное оптическое волокно с диаметром световода 600 мкм. [18]. В зависимости от вида фотосенсибилизатора учитываются такие параметры как доза препарата, длительность введения, время распределения (до процедуры от нескольких часов до суток), время выведения препарата определяющее отсроченную кожную фототоксичность. Глубина пенетрации не велика и составляет от 3 до 8 мм, в некоторых системах зона абляции может достигать до 2 см, тем не менее это ограничивает применение метода. Преимущественная область использования как на поверхностно расположенных структурах так и при различных трансклюминальных вмешательствах при лечебных воздействиях и паллиативных реканализациях на протоковых системах, бронхах и при неопухолевых поражениях [3,17,18].

Интерстициальная ультразвуковая абляция

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия (HIFU-терапия, ультразвуковая абляция) — метод неинвазивной абляции опухолей, использующий в качестве повреждающего фактора фокусированные механические волны с частотой выше 20 кГц. Основными биологическими эффектами HIFU являются термическая деструкция тканей в зоне фокуса, явления акустической кавитации, прямое повреждение мелких сосудистых структур, развитие иммунной реакции организма на продукты клеточного распада, без повреждения кожных покровов, окружающих тканей и органов [9,14,54]. Нагрев в зоне фокуса УЗ лучей достигает 60–90°C, что приводит к развитию коагуляционного некроза [2, 8].

Преимуществами метода являются: совмещение процессов визуализации и абляции очагового образования посредством трансдюссера апплика-

тора, формирование четко отграниченной зоны абляции за счет быстрого нагрева тканей, возможность посредством аппликаторов различной конфигурации обеспечить формирования направленного излучения, повысив безопасность процедуры [2,8,14].

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

Криоабляция

Среди методов термического воздействия на опухолевые очаги особое место занимает гипотермический метод, получивший название — криоабляция.

В основе данного метода лежит охлаждение тканей подлежащих абляции посредством криозондов введенных непосредственно в очаг. Данный подход имеет давнюю историю, но из-за технических сложностей и первых сомнительных результатов сопровождавшихся большим процентом осложнений и летальности активно не развивался. Совершенствование средств доставки и методики охлаждения от жидкого азота к газу аргону привели к значительному прогрессу в распространении и популяризации данного подхода, поставив в один ряд с традиционными гипертермическими методами как РЧА, микроволновая абляция по минимальной инвазивности процедуры, не уступая им в эффективности. Принцип действия современных криогенных установок состоит в следующем. Чрезкожная криоабляция выполняется путем введения криозондов в опухолевый очаг под контролем доступного вида визуализации (УЗИ, КТ или МРТ). При инициации работы аппарата, криозонды быстро охлаждаются, отводя тепло от ткани за счет теплопроводности при непосредственном физическом контакте с поверхностью зонда. Быстрое охлаждение криозонда происходит за счет эффекта Джоуля-Томпсона, заключающегося в феномене изменения температуры при понижении давления. Быстрое расширение газа приводит к изменению его температуры. Большинство газов включая кислород, азот, аргон — охлаждаются. Однако, из-за уникальных физических характеристик водорода и гелия, эти газы нагреваются при быстром расширении. Криозонд — это по сути, система расширения газа с замкнутым контуром высокого давления. Когда газ под высоким давлением до 230 бар при комнатной температуре (обычно аргон) достигает дистальной части криозонда, аргон пропускается через дроссель (узкое отверстие), а затем ему дают возможность быстро расшириться до атмосферного давления. Быстрое расширение аргона вызывает снижение температуры газа (эффект Джоуля-Томпсона), которая быстро переда-

ется посредством конвекции и проводимости металлических стенок криозонда. Сброшенный газ выходит обратно из ступицы иглы. Нагревание криозонда и оттаивание ткани осуществляется через одну и ту же систему с использованием гелия высокого давления, который нагревает криозонд во время расширения до атмосферного давления [2,23,26]. Быстрое охлаждение до -160°C – -220°C непосредственно зонда приводит к формированию «ледяного шара» в терапевтической области с диапазоном температур от 0°C на периферии до -40°C близ поверхности зонда. Современные криозонды способны формировать в тканях «ледяной шар» с изотермой -20°C размерами $3,0 \times 4,8$ см (при этом общие размеры «ледяного шара» составляют $4,0 \times 5,5$ см). Во время процедуры одновременно можно использовать до 25 параллельно устанавливаемых аппликаторов, работающих независимо друг от друга. Обязательным условием эффективности процедуры, с учетом биологических эффектов, являются повторные циклы замораживания и оттаивания [2,23,26]. На данном этапе технологического развития криоабляция это эффективный и относительно безопасный метод локальной деструкции опухолей печени, позволяющий воздействовать на крупные очаги недоступные для иных методов термической абляции.

Электрохимический лизис новообразований

Химико-физические принципы электрохимического лизиса (ЭХЛ). ЭХЛ представляет собой разрушение биологических тканей под воздействием постоянного электрического тока. Процесс ЭХЛ состоит из двух фаз, электрофоретическая зарядка (Фаза I) и разгрузка (Фаза II). Электроны перемещаются в металлических частях контура ЭХТ, а ионы в электролите тела. При низком начальном напряжении ток в схеме не течет. Причина в том, что границы раздела фаз электрод-электролит, а также границы ионопроводящих сред организма представляют собой резисторы, которые необходимо преодолеть. При постепенном увеличении вольтажа между электродами, постоянный электрический ток начинает течь при определенном напряжении, которое соответствует уровню выше так называемого напряжения равновесия. Величина разности потенциалов выше напряжения равновесия будет управлять контуром и называется потенциалом превышения. При этом происходит множество эффектов с формированием анодных и катодных продуктов реакции. Образование продуктов реакции и поток ионов соответствуют электрофоретической зарядке клетки (поляризация системы, Фаза I). Когда внешний источник силы поляризовал клетку, создается самоуправляющаяся система. Это означает, что ток будет течь в обратном направлении, и клетка будет разряжаться

(Фаза II). Причем, биологическая ткань способна к самостоятельному реверсированию тока. Это возможно из-за множества БЗЭК-систем в тканях, которые также содержат окислительно-восстановительные ферменты, служащие обратимыми электродами. При позиционировании электродов нужно исходить из следующего. При биологически адекватных параметрах постоянного тока (1–50 мА, V~8 В), диаметр зоны первичного некроза вокруг каждого электрода пропорционален количеству приложенного к ткани электричества и составляет примерно 13–15 мм на 100 кулон [12,13,41].

ЭХЛ обладает следующими основными преимуществами перед другими методами абляции опухолей: нейтральная температура в очаге абляции позволяет выполнять процедуру под местным обезболиванием с премедикацией; объем абляции практически неограничен, т.к. зависит только от числа используемых электродов; значительно уменьшая себестоимость операции.

Необратимая электропорация

При нетепловой необратимой электропорации применяется мощное внешнее электрическое поле воздействующее на клетки, что приводит к повышению трансмембранного потенциала и индуцирует образование пор в мембране. Формирование проницаемой поры становится возможно только по достижении критического порогового уровня, который зависит от типа клетки и обычно находится в диапазоне 200 — 300 мВ/см. Мощность импульса и его длительность, превосходящая пороговый уровень устойчивости клеточной мембраны приводит к формированию множественных нанопор. Сформировавшиеся в мембране под воздействием электрического поля нанопоры остаются постоянно открыты. Данные изменения ведут к клеточной гибели из-за неспособности мембраны вернуться к исходному гомеостатическому состоянию. Клетки высоко компартментализированы биоллипидными плазматическими мембранами, обеспечивающими регуляцию внутри- и внеклеточного транспорта растворенных веществ. Когда внешнее электрическое поле воздействует на клетку оно распространяется вокруг клетки, а не непосредственно через нее. Это создает разность плотности тока на поверхности клетки и внутри нее, и приводит к появлению разности потенциалов на мембране. Когда трансмембранный потенциал достигает определенного критического уровня клетка становится нестабильной и плазматическая мембрана подвергается разрушению или перестройки с формированием нанопор, обеспечивающих пассивный входящий ионный поток. [1, 50]. В связи с тем, что мембрана стала проницаемой, в клетке возрастают энергетические потребности для под-

держания разности трансмембранной концентрации ионов. Проводимость плазматической мембраны резко возрастает и, если АТФ-зависимые ионные насосы неспособны компенсировать диффузию ионов через поры в плазматической мембране, наступает энергетическое истощение и прекращение биохимических процессов, так называемый «биохимический арест» приводящий к гибели клетки. Необратимо поврежденные клетки элиминируются иммунной системой. Ряд авторов показали, что ультракороткие (более 100 в наносекунду) и высокоинтенсивные (200–300 кВ/см) импульсы напрямую воздействуют на внутриклеточные органеллы без необратимого повреждения клеточных мембран. Клеточная смерть обусловлена в данном случае апоптозом индуцируемым митохондриями, и связана с высвобождением кальция из эндоплазматической сети и повреждением ДНК [19,38,50]. Прецизионные механизмы клеточной гибели при НЭ до сих пор являются предметом дебатов. Однако, считается что оба механизма и некроз, и апоптоз могут играть роль в клеточной деструкции. Последние данные указывают на возрастание маркеров апоптоза в зоне тканей подвергшихся НЭ. Апоптоз инициирует врожденную клеточную регенерацию в результате требуется меньше времени для восстановления тканей, чем при некрозе. В дополнение к сказанному, при апоптозе в меньшей степени обнаруживаются фиброзные изменения в областях подвергшихся абляции чем при некрозе, что предотвращает дальнейшее повреждение органов подвергшихся абляции, и подтверждается экспериментальными данными.

Общим преимуществом для всех методов абляции, использующих для подведения волновой энергии электроды, антенны, зонды и световоды — это применение их в кластерном варианте, или возможность одномоментной установки от 2 до 6 в зависимости от методики. Данное техническое решение позволяет разрешить проблему обработки крупных опухолевых образований со сложной геометрией либо одномоментно воздействовать на несколько образований сокращая время процедуры [2].

Химиоэмболизация артерий лекарственно насыщаемыми микросферами

В интервенционной радиологии для лечения первичных метастатических опухолей применяют такие методы: химиоинфузия в артерии опухоли, позволяющая создать максимальную концентрацию химиопрепарата в ограниченной анатомической области на короткое время; химиоэмболизация артерии, сочетающая введение в одну из ветвей этого сосуда смеси раствора цитостатика и рентгеноконтрастного вещества на масляной основе, что вызывает окклюзию сосуда и более длительно со-

храняет концентрацию действующего вещества в очаге поражения; эмболизация артериальных ветвей без применения цитостатиков;

Наиболее современной рентгеноэндоваскулярной методикой является трансартериальная химиоэмболизация лекарственно насыщаемыми микросферами, депонирующими лекарство в самой опухоли. Уже накоплен достаточно большой опыт ее применения у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой [6,31,34,40,47]. Лечебное воздействие осуществляется как за счет остановки кровотока в зоне эмболизации, так и за счет создания высоких концентраций химиопрепарата непосредственно в очаге патологии и его прямого цитотоксического эффекта. Артериальная химиоэмболизация через катетеры различного диаметра является минимально инвазивной, технически сложной и эффективной процедурой, особенно для уменьшения размеров опухоли в печени, гепатоцеллюлярной карциномы и метастазов рака толстой кишки, рака молочной железы и других солидных опухолей [6,10,11,31,34,35,36,40,46,47,52,53]. Техника эмболизации сосудов опухолей существует уже более 60 лет: метод был подробно описан Сельдингером в 1953 г. [46], далее принят в клиническую практику и в настоящее время применяется во многих клиниках мира. Технологический прогресс в эндоваскулярной хирургии обеспечивает возможность суперселективных воздействий на опухоль за счет разработки более совершенных микрокатетеров и лекарственно-насыщаемых микроэмболов различного диаметра что позволило значительно расширить применение метода в онкологии [6,31,36,40]. При злокачественных опухолях артериальный кровоток очень разветвленный, артерии всегда имеют извитой характер, часто мелкий диаметр, что приводит к большим техническим трудностям при их микрокатетеризации. При этом размер опухоли является независимым фактором прогноза выживаемости [10,11,36]. Дифференцированный подбор размеров микрокатетера и микросфер, имеющих возможности переносить кратковременное сжатие, позволяет вводить их прицельно в сосуды, связанные с неоангиогенезом и опухолевым прогрессом, при рецидивах и метастазах опухолей [40]. Сегодня накапливается опыт химиоэмболизации не только очагов гепатоцеллюлярной карциномы, но и печеночных метастазов нейроэндокринного рака и рака кишечника [36], также метод успешно применяется при эмболизации гиперваскуляризированных опухолей малого таза [52]. Применение лекарственно насыщаемых микроэмболов показало 3-кратное преимущество перед жирорастворимыми контрастными препаратами, не позволяющими точно рассчитать дозу лекарства и время его сохранения при блокировании сосудов [35,52,53].

Несмотря на совершенствование эндоваскулярных методик, эти технологии применяются индивидуально, часто с паллиативной целью, и результаты описаны в виде отдельных клинических наблюдений.

Результаты сравнительных исследований

Работы по проведению сравнительного анализа различных подходов и комбинации методов у данной тяжелой категории пациентов ведутся многими научными группами. Анализ литературы в рамках настоящего обзора выявил следующие тенденции.

Традиционно проводят анализ результатов лечения пациентов с применением резекционных методик по сравнению с методами локальной деструкции. В настоящее время в большинстве случаев при резектабельности процесса предпочтение отдают оперативным методам лечения. В исследовании COLLISION посвященной сравнению результатов лечения пациентов с метастазами колоректального рака в печень сравнивали резекцию с методиками термической абляции метастазов. Исследовалась радиочастотная и микроволновая абляция. Ключевым выводом данного исследования стало то, что термическая абляция не хуже по результатам лечения по показателям общей выживаемости, длительности безрецидивного периода и времени до прогрессирования при лечении метастатических образований печени менее 3 см. Изменение подхода в лечении малых образований от резекции в пользу минимально инвазивных технологий (РЧА, МВА) позволит снизить уровень послеоперационных осложнений и летальности, длительность пребывания в стационаре и дополнительных затрат без ущерба для онкологического результата у пациентов с метастазами колоректального рака в печень [43]. По данному выводу достигнут консенсус специалистов широкой панели в составе преимущественно голландских врачей, однако любые рекомендации профессиональных сообществ отражают взгляд конкретной группы специалистов и подлежат широкому обсуждению.

Выбор метода микроволновой или радиочастотной абляции до сих пор остается на повестке. В частности, исследование, проведенное под руководством Du S. с соавт. насчитывало 472 завершённых наблюдения, где 218 пациентов подверглись МВА и 234 РЧА соответственно. Авторы не выявили значимой разницы между применяемыми методами абляции у пациентов с гепатоцеллюлярным раком по критерию общей и безрецидивной выживаемости [37].

В сравнительном исследовании Гайа С. с соавторами изучалась эффективность радиочастотной и микроволновой абляции на модели гепато-

целлюлярного рака ранней стадии (BCLA 0 или A). Учитывая тот факт, что оба эти метода рекомендованы в качестве стандарта, а также наличие исследований, которые не показали существенного отличия по критерию общей и безрецидивной выживаемости актуальным оставался вопрос выбора методики [24,27]. Исследование включало 251 пациента с ГЦК; 81 пациенту проведена МВА и 170 - РЧА. Частота полного ответа была аналогичной в группах МВА и РЧА (из 331 очага 87,5% (91/104) подверглись воздействию МВА и 84,2% (186/221) РЧА, $p = 0,504$). При анализе в подгруппах установлено, что для образований размером 21–35 мм вероятность достижения полного ответа при использовании МВА была почти в 5 раз выше, чем для РЧА ($OR = 4,88$, 95% ДИ 1,37–17,31, $p = 0,014$). Более того, частота рецидивов при опухолях размером 21–35 мм была выше при РЧА по сравнению с МВА (31,9% против 13,5%, $p = 0,019$). Общая выживаемость составила 80,4% (45/56) при применении МВА и 62,2% (56/90) при РЧА ($p = 0,027$). Не наблюдалось существенной разницы между МВА и РЧА в группе очагов 15–20 мм. Данное исследование показало, что МВА более эффективна по сравнению с РЧА в достижении полного ответа при размерах образований гепатоцеллюлярного рака диаметром от 21 до 35 мм. [28].

Группа исследователей под руководством Bouda D. основываясь на анализе результатов полученных при проведении РЧА и МВА у 152 пациентов пришли к выводу, что показатель локального прогрессирования гепатоцеллюлярной карциномы после МВА был ниже, чем при монополярной РЧА, независимо от размера опухоли и контакта с сосудистыми структурами. Техника абляции также не влияла на риск внутриорганный прогрессирования заболевания [20].

Potretzke с соавторами выявил двукратное увеличение риска прогрессирования после РЧА по отношению к МВА при размере очага гепатоцеллюлярного рака более 3 см. [42]. Перечисленные выше и ряд аналогичных более ранних исследований показывают большую эффективность микроволновой абляции по сравнению с радиочастотной. Вероятнее всего, не смотря на общий физический принцип действия, применение разной частоты (РЧА в пределах 500 кГц, МВА 900-2450 МГц), и мишени (ионы при РЧА и молекулы воды при МВА) обеспечивает более равномерный и быстрый нагрев всего объема аблируемой ткани при МВА вне зависимости от расположенных в зоне воздействия сосудистых образований, что позволяет избежать так называемого эффекта радиатора, характерного для РЧА и привести к полной девитализации обрабатываемого участка ткани.

Наиболее логичным шагом для улучшения результатов лечения пациентов с нерезектабельными

процессами является использование всего имеющегося инструментария. Сочетание методов резекции и термоабляции позволяет предположить совокупное улучшение результативности лечения и ожидать повышение общей и безрецидивной выживаемости. Тем не менее метаанализ отдаленных результатов резекции печени в самостоятельном варианте и в сочетании с радиочастотной абляцией у пациентов с метастазами колоректального рака, проведенный Li Long, Li Wei, Wu Hong в 2018г. привел к сдержанным выводам. В метаанализ было включено 10 исследований с общим охватом 3900 пациентов. Пациенты, которым проводилась только резекция печени в сравнении с комбинацией резекция печени + РЧА показали лучшую общую выживаемость ($HR: 2,07$, 95% CI: 1,82-2,37) и сопоставимые результаты по показателю безрецидивной выживаемости ($HR: 1,36$, 95% CI: 0,99-1,88).

Эффективность термической абляции снижается с увеличением размера очага поражения. Рекомендации гласят, что термическая абляция является предпочтительным вариантом для нерезектабельных колоректальных метастазов в печень (КРМП) ≤ 3 см и стереотаксической лучевой терапии (SBRT), когда термическая абляция невозможна. Остается неясным, какой метод местного лечения следует рекомендовать при нерезектабельном КРМП размером 3-5 см. Этому вопросу посвящены исследования COLLISION-XL, RCT в Дании (NCT03654131) и RCT в Италии (NCT02820194) для метастазов колоректального рака в печень размерами менее 4 см, в которых сравнивается микроволновая абляция и стереотаксическая лучевая терапия [39]. В исследовании COLDFIRE-2 изучается роль необратимой электропорации для парабилиарно и периваскулярно расположенных опухолей. Часть исследований завершена, ожидается публикация результатов, которые помогут пролить свет на данный вопрос [44].

Chengwu Tang с соавторами при сравнении результатов сочетания методик химиоэмболизации артерий печени с РЧА получены результаты подтверждающие улучшение 3-летней безрецидивной выживаемости в группе комбинации методов, чем в группе только химиоэмболизации в самостоятельном варианте (42.50% против 20.93%; 95% доверительный интервал, 0.3022–0.8625; $P = 0.0094$) [49].

Заключение. Таким образом, рядом сравнительных исследований подтверждается предположение о суммации эффективности методов локальной деструкции, приводящее к увеличению общей и безрецидивной выживаемости. Каждый из перечисленных видов абляции тканей имеет свои преимущества и недостатки, но все они нацелены на минимизацию операционной травмы

при максимально возможной полной или частичной циторедукции опухоли и подчинены одной цели излечить или, как минимум продлить и облегчить жизнь пациентам с онкологическими заболеваниями. Дальнейшие сравнительные исследования позволят разработать оптимальные алгоритмы сочетания методов локальной деструкции опухолей в составе комплексного лечения пациентов с распространенным опухолевым поражением.

Литература:

1. Астахов Д.А., Панченков Д.Н.1, 2, Иванов Ю.В.1, 2, Шабловский О.Р., Кедрова А.Г., Соловьев Н.А., Нечунаев А.А., Злобин А.И., Лебедев Д.П. Необратимая электропорация при местнораспространенном раке поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*, 2018, том 23, №2. с 59-68.
2. Балахнин П.В., Шмелев А.С., Шашинов Е.Г. Чрезкожная энергетическая абляция опухолей: принципы, технологии, результаты. *Практическая онкология*. 2016; 17(3): 129-153.
3. Баранов А.В., Борискин А.А., Дербенев В.А., Мустафаев Р.Д., Корнев А.И., Ачилов А.А., Кожухов Д.А., Горин Д.С. Применение лазерной фотодинамической терапии в лечении хронического цистита. *Лечение и профилактика*. 2020. Т. 10. № 4. С. 70-73.
4. Баранов А.В., Цыганова Г.И., Пименова Л.Я., Картусова Л.Н. Состояние научных исследований в области лазерной медицины в российской федерации в 2017 году. *Лазерная медицина*. 2018. Т. 22. № 1. С. 66-73.
5. Баранов А.В., Цыганова Г.И., Пименова Л.Я., Картусова Л.Н. Состояние научных исследований в области фотодинамической терапии в российской федерации в 2016-2017 гг. *Лазерная медицина*. 2018. т. 22. № 3. с. 44-49.
6. Виршке Э. Р. Чрескатетерная артериальная химиоэмболизация неоперабельного гепатоцеллюлярного рака. *Медицинская визуализация*. 2007. № 5. С. 68-75.
7. Долгушин Б.И. Радиочастотная термоабляция опухолей печени. / Б.И. Долгушин, В.Ю. Косырев; под ред. М.И. Давыдова. — М.: Практическая медицина, 2015; 192с.
8. Емельянов С.И., Новиков Г.А., Богданов Д.Ю., Матвеев Н.Л., Панченков Д.Н., Курганов И.А., Нечунаев А.А., Иванов Ю.В., Рудой С.В., Астахов Д.А., Соловьев Н.А., Введенская Е.С., Вайсман М.А., Подкопаев Д.В. Минимально инвазивные хирургические технологии в паллиативной медицинской помощи. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2017. № 4. С. 52.
9. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Серебряник П.С., Слабожанкина Е.А. Возможности HIFU-технологии в комплексном лечении онкологических больных. *Главный врач Юга России*. 2010; 2(21): 31-32.
10. Кедрова А.Г., Лебедев Д.П., Астахов Д.А., Косый В.В., Забозлаев Ф.Г., Ищенко Р.В. Применение гепасфер для химиоэмболизации злокачественных опухолей малого таза как этап комплексного лечения. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2018; 14(4): 35-42.
11. Лебедев Д.П., Кедрова А.Г., Астахов Д.А., Шабловский О.Р., Ванке Н.С. Современная химиоэмболизация артерий малого таза как этап лечения злокачественных опухолей тела и шейки матки. *Клиническая практика*. 2016. № 2 (26). С. 50-57. <https://doi.org/10.17816/clin-pract7250-57>.
12. Матвеев Н.Л. Методика электрохимического лизиса новообразований. Учебно-методические рекомендации. 2005г. http://oncogram.ru/view_page.php?page=112 (дата доступа 28.04.2021).
13. Методологические подходы к оказанию специализированной паллиативной медицинской помощи. Методические рекомендации / под ред. профессора Г.А. Новикова — М.: МЕДИЦИНА ЗА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, 2020. — 208 с., табл., рис.
14. Необратимая электропорация опухолей: моногр. / под редакцией Д.Н. Панченкова, Ю.А. Степановой, Ю.В. Иванова. — М.: Редпринт., 2020. — 212с.
15. Свиридов Д.В., Степанов С.О., Ложкин М.В., Петров Л.О., Гуц О.В., Костин А.А., Исаева А.Г. Первый российский опыт применения интегрированной системы лазерной термоабляционной терапии при лечении метастатического рака печени. *Исследования и практика в медицине*. 2017; 4(3): 100-107. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-10
16. Сидоров Д.В., Степанов С.О., Гришин Н.А., Ложкин М.В., Петров Л.О., Майновская О.А. Микроволновая абляция при лечении злокачественных новообразований печени. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2013; 2: 27-3.
17. Странадко Е.Ф., Баранов А.В., Дуванский В.А., Лобаков А.И., Морохотов В.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия рака большого дуоденального сосочка и внепеченочных желчных протоков. *Biomedical Photonics*. 2020. Т. 9. № 2. С. 18-28.
18. Фотодинамическая терапия / А.Ф. Цыб, М.А. Каплан, Ю.С. Романко, В.В. Попучиев. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — 192 с.: ил.
19. Beebe S.J., Blackmore P.F., White J., Joshi R.P., Schoenbach K.H. Nanosecond pulsed electric fields modulate cell function through intracellular signal transduction mechanisms. *Physiol. Meas.* 2004; 25(4): 1077-1093.
20. Bouda, D.; Barrau, V.; Raynaud, L.; Dioguardi Burgio, M.; Paulatto, L.; Roche, V.; Sibert, A.; Moussa, N.; Vilgrain, V.; Ronot, M. Factors associated with tumor progression after percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: Comparison between monopolar radiofrequency and microwaves. Results of a propensity score matching analysis. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2020 DOI: 10.1007/s00270-020-02549-8
21. Cha C.H., Lee F.T. Jr., Gurney J.M., Markhardt B.K., Warner T.F., Kelcz F., Mahvi D.M. CT versus sonography for monitoring radiofrequency ablation in a porcine liver. *Am J Roentgenol.* 2000 Sep; 175(3): 705-711.
22. Chopra S., Dodd G.D. 3rd, Chanin M.P., Chintapalli K.N. Radiofrequency ablation of hepatic tumors adjacent to the gallbladder: feasibility and safety. *Am J Roentgenol.* 2003 Mar; 180(3): 697-701.
23. Chu K.F., Dupuy D.E. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy // *Nat Rev Cancer.* — 2014. — Vol. 14, №3. — P. 199-208.
24. Du, S.; Yang, J.Z.; Chen, J.; Zhou, W.G.; Sun, Y.Y. Comparisons of recurrence-free survival and overall survival between microwave versus radiofrequency ablation treatment for hepatocellular carcinoma: A multiple centers retrospective cohort study with propensity score matching. *PLoS ONE* 2020, 15. doi.org/10.1371/journal.pone.0227242
25. Elias D., Sideris L., Pocard M., Dromain C., De Baere T. Intraductal cooling of the main bile ducts during radiofrequency ablation prevents biliary stenosis. *J. M. Col. Surgery.* 2004 May; 198(5): 717-721.
26. Erinjeri J.P., Clark T.W. Cryoablation: mechanism of action and devices // *J Vasc Interv Radiol.* — 2010. — Vol. 21, 8 Suppl. — S187-91.
27. Facciorusso, A.; Di Maso, M.; Muscatiello, N. Microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Hyperth.* 2016, 32, 339-344 DOI: 10.3109/02656736.2015.1127434
28. Gaia, S.; Ciruolo, M.; Ribaldone, D.G.; Rolle, E.; Migliore, E.; Mosso, E.; Vola, S.; Risso, A.; Fagoonee, S.; Saracco, G.M.; et al. Higher Efficiency of Percutaneous Microwave (MWA)

- Than Radiofrequency Ablation (RFA) in Achieving Complete Response in Cirrhotic Patients with Early Hepatocellular Carcinoma. *Curr. Oncol.* 2021, 28, 1034–1044. <https://doi.org/10.3390/curroncol28020101>
29. Giovan Giuseppe Di Costanzo, Giuseppe D'Adamo, Raffaella Tortora, Filomena Zanfardino, Silvana Mattered, Giampiero Francica, Claudio Maurizio Pacella A novel needle guide system to perform percutaneous laser ablation of liver tumors using the multifiber technique *Acta Radiol.* 2013 Oct;54(8):876–81. doi: 10.1177/0284185113489825
 30. Giorgio A, Tarantino L, De Stefano G, Farella N, Catalano O, Cusati B, Del Viscovo L, Alaia A. The echo-guided interstitial laser photocoagulation of malignant liver tumors. The authors' personal technic, immediate results and short-term complications in patients with normal and altered liver function. *Radiol Med.* 2000 Apr;99(4):264–9.
 31. Guan Y.S., He Q., Wang M.Q. Transcatheter arterial chemoembolization: history for more than 30 years. *ISRN Gastroenterol* 2012;2012:480650. PMID: 22966466. DOI: 10.5402/2012/480650
 32. Herrera L.J., Fernando H.C., Perry Y., Gooding W.E., Buenaventura P.O., Christie N.A., Luketich J.D. Radiofrequency ablation of pulmonary malignant tumors in nonsurgical candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Apr; 125(4): 929–937.
 33. Jolesz F.A., Bleier A.R., Jakab P., Ruenzel P.W., Huttli K., Jako G.J. MR imaging of laser-tissue interactions. *Radiology.* 1988; 168: 249–253.
 34. Kato T., Nemoto R., Mori H. et al. Transcatheter arterial chemoembolization of renal cell carcinoma with microencapsulated mitomycin C. *J Urol* 1981;125(1):19–24. PMID: 7463576.
 35. Martin R.C., Scoggins C.R., Schreeder M. et al. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. *Cancer* 2015;121(20):3649–58. DOI: 10.1002/cncr.29534.
 36. Massmann A., Rodt T., Marquardt S. et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for colorectal liver metastases – current status and critical review. *Langenbecks Arch Surg* 2015;400(6):641–59. PMID: 26088872. DOI: 10.1007/s00423-015-1308-9.
 37. McDevitt, J.L.; Collard, M.D.; Murphy, R.P.; Sutphin, P.D.; Yopp, A.C.; Singal, A.G.; Kalva, S.P. Comparison of radiofrequency and microwave ablation and identification of risk factors for primary treatment failure and local progression. *Clin. Imaging* 2020, 67. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.06.014
 38. Meaking W.S., Edgerton J., Wharton C.W., Meldrum R.A. Electroporation induced damage in mammalian cell DNA. *Biochim. Biophys. Acta.* 1995; 1264(3): 357–362. DOI:10.1016/0167-4781(95)00177-8
 39. Meijerink, M.R. COLLISION XL: Unresectable Colorectal Liver Metastases (3–5cm): Stereotactic Body Radiotherapy vs. Microwave Ablation. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04081168> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02820194> (accessed on 07 March 2020).
 40. Negussie A.H., Dreher M.R., Carmen G.J. et al. Synthesis and characterization of image-able polyvinyl alcohol microspheres for image-guided chemoembolization. *J Mater Sci Mater Med* 2015;26(6):198. PMID: 26105830. DOI: 10.1007/s10856-015-5530-3.
 41. Nilsson E., von Euler H., Berendson J., Thorne A., Wersall P., Naslund I., Lagerstedt A.S., Narfstrom K., Olsson J.M. Electrochemical treatment of tumours. *Bioelectrochemistry.* 2000 Feb; 51(1): 1–11.
 42. Potretzke, T.A.; Ziemlewicz, T.J.; Hinshaw, J.L.; Lubner, M.G.; Wells, S.A.; Brace, C.L.; Agarwal, P.; Lee, F.T., Jr. Microwave versus radiofrequency ablation treatment for hepatocellular carcinoma: A comparison of efficacy at a single center. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2016, 27, 631–638. doi: 10.1016/j.jvir.2016.01.136
 43. Puijk RS, Ruars AH, Vroomen LGPH, van Tilborg AAJM, Scheffer HJ, Nielsen K, de Jong MC, de Vries JJJ, Zonderhuis BM, Eker HH, Kazemier G, Verheul H, van der Meijis BB, van Dam L, Sorgedraeger N, Coupe VMH, van den Tol PMP, Meijerink MR; COLLISION Trial Group. Colorectal liver metastases: surgery versus thermal ablation (COLLISION) - a phase III single-blind prospective randomized controlled trial. *BMC Cancer.* 2018 Aug 15;18(1):821. doi: 10.1186/s12885-018-4716-8
 44. Scheffer, H.J.; Vroomen, L.G.; Nielsen, K.; van Tilborg, A.A.; Comans, E.F.; van Kuijk, C.; van der Meijis, B.B.; van den Bergh, J.; van den Tol, P.M.; Meijerink, M.R. Colorectal liver metastatic disease: Efficacy of irreversible electroporation—a single-arm phase II clinical trial (COLD FIRE-2 trial). *BMC Cancer* 2015, 15, 772. DOI 10.1186/s12885-015-1736-5
 45. Scudamore C.H., Patterson E.J., Shapiro A.M., Buczkowski A.K. Liver tumor ablation techniques. *J Invest Surg.* 1997; 10(4): 157–164.
 46. Seldinger S.I. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta Radiol* 1953;39(5):368–76. PMID: 13057644.
 47. Shashi B.P., Gamanagatti S., Sreenivas V. et al. Trans-arterial chemoembolization (TACE) in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: experience from a tertiary care centre in India. *Indian J Radiol Imaging* 2011;21(2):113–20. PMID: 21799594. DOI: 10.4103/0971-3026.82294.
 48. Soliman A.F., Abouelkhair M.M., Hasab Allah M.S., El-Kady N.M., Ezzat W.M., Gabr H.A., Elsayed E.H., Saleh A.I., Kamel A. Efficacy and Safety of Microwave Ablation (MWA) for Hepatocellular Carcinoma (HCC) in Difficult Anatomical Sites in Egyptian Patients with Liver Cirrhosis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019 Jan 25; 20(1): 295–301.
 49. Tang, Chengwu; Shen, Jian; Feng, Wenming; et al. Combination therapy of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma, a retrospective study. *Medicine*: May 2016 - Volume 95 - Issue 20 - p e3754. doi: 10.1097/MD.0000000000003754
 50. Tarek M. Membrane Electroporation: A Molecular Dynamics Simulation. *Biophys J.* 2005; 88(6): 4045–4053. DOI:10.1529/biophysj.104.050617
 51. Tatli S., Tapan U., Morrison P.R., Silverman S.G. Radiofrequency ablation: technique and clinical applications. *Diagn Interv Radiol.* 2012; 18(5): 508–516.
 52. Tsubamoto H., Wada R., Kanazawa R. et al. Neoadjuvant transarterial chemoembolization (TACE) using cisplatin with the combination of dose-dense intravenous administration of paclitaxel for the locally advanced cervical adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(suppl):e16518. DOI:10.1200/jco.2009.27.15_suppl.e16518
 53. Toyama T., Nitta N., Ohta S. et al. Clinical trial of cisplatin-conjugated gelatin microspheres for patients with hepatocellular carcinoma. *Jpn J Radiol* 2012;30(1):62–8. DOI: 10.1007/s11604-011-0010-2
 54. van den Bijgaart R.J., Eikelenboom D.C., Hoogenboom M., Futterer J.J., den Brok M.H., Adema G.J. Thermal and mechanical high-intensity focused ultrasound: perspectives on tumor ablation, immune effects and combination strategies. *Cancer Immunol Immunother.* 2017 Feb; 66(2): 247–258.
 55. Vogl T.J., Farshid P., Naguib N.N., Darvishi A., Bazrafshan B., Mbalisike E., Burkhard T., Zangos S. Thermal ablation of liver metastases from colorectal cancer: radiofrequency, microwave and laser ablation therapies. *Radiol Med.* 2014 Jul; 119(7): 451–461.

Поступила 30.05.2021 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021
УДК 616-08-039.75

Панков П.Д., Салпагаров М.Х., Яковлева Н.Н., Андронов А.И., Фурсов С.А.

КРИТЕРИИ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

ГБУЗ «ГКБ имени братьев Бахрушиных ДЗМ»

Лучевая терапия является эффективным методом лечения больных с метастатическим поражением костей с выраженным обезболивающим эффектом. Прогрессирование злокачественных новообразований вызывает тяжелые и изнурительные последствия включая боль, сдавление спинного мозга, и патологический перелом. Лучевая терапия обеспечивает успешное паллиативное лечение метастазов в кости с выраженным болевым синдромом, эффективно по времени, без побочных эффектов. При прогнозе жизни пациента не более одного месяца, лучевая терапия не является противопоказанием и проводится для улучшения качества жизни. Некоторые прогностические модели могут помочь спланировать выживаемость и оптимальное лечение. Использование более коротких или однократных схем может быть полезным, особенно у пациентов с плохим прогнозом течения болезни. Тщательное рассмотрение преимуществ паллиативной лучевой терапии в этой популяции пациентов может принести наибольшую пользу от паллиативной лучевой терапии в конце жизни.

Ключевые слова: лучевая терапия, метастазы в кости, боль.

Radiation therapy is a very effective method of treatment patients with metastatic bone complication with a pronounced analgesic effect. Bone metastases are a common manifestation of malignancy that can cause severe and debilitating effects including pain, spinal cord compression, and pathologic fracture. Radiation therapy (RT) provides successful palliation of painful bone metastases that is time-efficient and associated with very few side effects. Palliative radiotherapy may be effective near the end of life and to improve the quality of life. Some predictive models would help predict survival and optimal treatment. Use of shorter or single fraction regimens may be beneficial, especially in patients with poor performance status. Careful consideration of the benefits of palliative RT in this patient population can benefit the most from palliative RT at the end of life.

Key words: palliation radiotherapy, pain, metastatic bone complication.

Панков П.Д. — врач-радиолог дневного стационара радиологического профиля ГБУЗ «Городская клиническая больница имени братьев Бахрушиных ДЗМ».

Салпагаров М.Х. — врач-радиолог дневного стационара радиологического профиля ГБУЗ «Городская клиническая больница имени братьев Бахрушиных ДЗМ».

Яковлева Н.Н. — эксперт-физик дозиметрической лаборатории радиологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница имени братьев Бахрушиных ДЗМ».

Андронов А.И. — врач-радиолог дневного стационара радиологического профиля ГБУЗ «Городская клиническая больница имени братьев Бахрушиных ДЗМ».

Фурсов С.А. — д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница имени братьев Бахрушиных ДЗМ».

Цель этой работы состоит в обобщении рекомендаций при принятии решения о проведении паллиативной лучевой терапии метастазов в кости, неврологических симптомов, а также метастазов в мозг. Множественные исследования подтвердили эффективность паллиативной лучевой терапии при прогрессировании заболевания даже среди пациентов с ограниченной продолжительностью жизни.

Паллиативная лучевая терапия может быть использована для пациентов с запущенным или метастатическим раком, вызывающим болевые симптомы [1].

Для радиационных онкологов разработаны прогностические модели выживаемости [2, 3, 5, 19], которые необходимо использовать при планировании курса лечения с момента поступления пациента в отделение лучевой терапии. В моделях учитываются гистология, локализация метастаза, оценка по индексу Карновского (KPS) и т.д. Прогностические модели помогают оценить прогноз предполагаемой продолжительности жизни пациента. TEACNN модель [9] является лучшей моделью при планировании лечения пациентов с прогнозируемым периодом жизни менее 3 месяцев и более 1 года. Вероятность выживания уменьшается в соответствии с количествомотягощающих факторов. При наличии 5–6 баллов наблюдается самая короткая продолжительность жизни. Применение моделей существенно облегчает принятие решения о выбранном курсе лечения. Примеры подсчета баллов по моделям TEACNN, Show Score, Osmersty Risk представлены в таблице 1, таблице 2, таблице 3.

Лучевая терапия предлагает наиболее эффективную и хорошо переносимую терапию болезненных костных метастазов в сочетании с сопутствующими методами лечения, такими как хирургическая фиксация, укрепляющая кости, радиофармпрепараты и режимы обезболива-

Таблица 1

Подсчет баллов по TEACNH модели

Критерии TEACNH модели	Фактор риска	Количество баллов и средняя продолжительность жизни
Тип основной опухоли	Молочная железа, простата	0
	Легкие, и другие виды опухолей	1
ECOG статус	0-1	0
	2-4	1
Возраст	Меньше 60 лет	0
	Старше 60 лет	1
Число курсов паллиативной терапии	Менее 2	0
	Более 2	1
Метастазы в печень	отсутствие	0
	наличие	1
Предыдущая госпитализация в течении 3 месяцев	да	0
	нет	1
Сумма факторов	1	20 месяцев
	4	5 месяцев
	5-6	1 месяц

Таблица 2

Подсчет баллов по Show Score модели

Фактор риска	Количество баллов и средняя продолжительность жизни
Тип опухоли	
Молочная железа	0
Другие	1
Область метастазирования	
Кости	0
Другие	1
Индекс Карновского	
> 60	0
≤60	1
Сумма баллов	
0-1	55-64 баллов
2	19-28 месяцев
3	9-10 месяцев

Таблица 3

Подсчет баллов по Oswersty Risk Index модели

Фактор риска	Количество баллов
Основная опухоль, патология	
-Медленно растущие опухоли: молочная железа, простата, щитовидная железа, миелома, гемангиома, эндопителиома, Неходжкинская лимфома	1
-Средне растущие опухоли: почка, шейка матки, миндалины, носоглотка, синовиальная клеточная саркома, метастатическая тиома	2
Быстро растущие опухоли: желудок, прямая кишка, печень, меланома, тератома, сигмовидная кишка, поджелудочная железа, тонкая кишка, неизвестного происхождения	3
Очень быстро растущие опухоли: легкое	4
Состояние по шкале Карновского (KPS)	
Хороший: KPS 80-100%	0
Средний : KPS 50-70%	1
Плохой: KPS 1—40%	2
Сумма баллов	Продолжительность жизни
1	23 месяца
2-3	6 месяцев
4-5	4 месяца
6	2 месяца

ния с полным обезболиванием от 30% до 50% [11, 12]. У 60–80% пациентов наступает частичное облегчение болевого синдрома через 3–4 недели после начала паллиативной лучевой терапии. Обычно курс ЛТ проводился на область головного мозга (28%), грудная клетка (27%), позвоночник (25%) и кости (13%). Различные схемы лечения для лечения метастазов в кости, включая 30 Гр за 10 фракций; 20 Гр за 5 фракций и однократная фракция 8 Гр демонстрируют эквивалентное обезболивание [7, 18]. Снижение болевого синдрома может быть достигнуто всего за одну фракцию, что облегчает дополнительные затраты на транспортировку и является разумным вариантом для пациентов с ограниченной продолжительностью жизни [14]. При прогнозе жизни пациента не более одного месяца, ЛТ не должна являться противопоказанием и может проводиться для улучшения качества жизни [4]. В среднем частота повторного лечения составляет 8% среди пациентов, получающих мультифракционные схемы, и 20% среди пациентов, получающих однократную фракцию [6, 8].

При проведении лучевой терапии с паллиативной целью необходимо оценить прогноз: пользу и вред лечения, стоимость лечения, уход, включая уход в конце жизни, своевременное направление в хоспис. Точный прогноз выживаемости имеет первостепенное значение при определении того, когда паллиативная лучевая терапия может быть полезной и когда она может вызывать чрезмерные побочные эффекты. Необходимо учитывать, что лечение одной фракцией может уменьшить боль, что позволяет снизить дозу наркотических средств, уменьшить побочные эффекты, вызванные обезболивающими наркотическими средствами и уменьшить стоимость лечения [13, 20, 21]. Лучевая терапия метастазов в экстракраниальной области, в позвоночнике, ведущие к нервному параличу более целесообразна, чем хирургическое вмешательство [17], потому что время, затрачиваемое на лечение и физическую реабилитацию после процедуры, может превышать ожидаемую продолжительность жизни пациента.

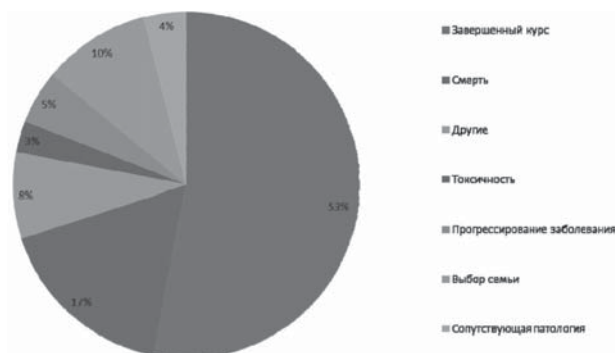
Критерии направления пациентов на паллиативную лучевую терапию:

1. облегчения боли при лечении метастазов в кости;
2. наличие неврологических симптомов у пациентов при сдавлении спинного мозга, а так же в состоянии послеоперационной фиксации;
3. наличие метастазов в головной мозг: головные боли, судороги, неврологические нарушения;
4. дисфагия, одинофагия, кровотечение, обструкция при заболевании пищевода;

Противопоказания к проведению паллиативной лучевой терапии:

1. короткий период жизни (скорая смерть);
2. множественные сопутствующие заболевания;
3. неспособность предоставить согласие о лечении;
4. невозможности транспортировки;
5. если риск побочных эффектов перевешивает пользу лечения;
6. если лечение превышает нормальную толерантность тканей после предыдущего курса лучевой терапии;
7. курс лечения слишком длинный;
8. дорогое лечение.

При анализе проведенных длительных курсов лучевой терапии был отмечен высокий уровень (53–82%) незавершенного лечения у пациентов в основном из-за смерти, прогрессирующего заболевания или сопутствующей патологии. На рисунке 1 показана диаграмма, в которой демонстрируется процент незавершенных случаев лечения. На диаграмме показано процентное соотношение продолжительности жизни при проведении курсов лучевой терапии. Почти половина из 115 пациентов закончили курс и умерли после окончания лечения (синий цвет). Остальные пациенты не закончили лечение по различным причинам [10].



При изучении возникновения барьеров в оказании паллиативной лучевой терапии и понимания и использования этого метода специалистами паллиативной терапии, было обнаружено, что большинство специалистов знают, что лучевая терапия является эффективным методом лечения [22]. Однако менее 3% из 480 опрошенных, фактически предлагали паллиативную лучевую терапию. Препятствием для более тесного сотрудничества между врачами и радиационными онкологами является стоимость лечения, трудности с транспортировкой, короткая продолжительность жизни и отсутствие сотрудничества / образования среди врачей паллиативной помощи и радиационных онкологов, включая отсутствие готовности со стороны радиационных онкологов предлагать лучевую терапию. Доступность паллиативной лучевой терапии может быть улучшена путем обучения специалистов по

уходу за больными и напоминания радиационным онкологам о том, что подведение высокой дозы за одну фракцию идеально подходит для пациентов с ограниченными финансовыми ресурсами, особенно в конце жизни.

Лучевая терапия – высокоэффективный способ лечения больных с метастатическим поражением костей с выраженным анальгетическим эффектом. Лучевая терапия может быть использована для облегчения боли при лечении метастазов в кости, неврологических симптомов местного прогрессирования опухоли. Снижение болевого синдрома может быть достигнуто всего за одну фракцию, что облегчает дополнительные затраты на транспортировку. Короткие курсы лечения эффективно обеспечивают облегчение симптомов. И даже при прогнозе жизни пациента не более одного месяца, ЛТ не является противопоказанием и проводится для улучшения качества жизни [15,16]. Прогностические модели помогают в прогнозировании выживаемости и определения оптимального курса лечения. Лучевая терапия продолжает оставаться основной формой лечения метастазов в кости при хорошей координации между онкологом, хирургом, радиационным терапевтом, специалистом по паллиативной терапии.

Литература:

- Салпагаров М.Х., Панков П.Д., Яковлева Н.Н. Паллиативная лучевая терапия при метастатическом поражении костей (обзор литературы). / Журнал Паллиативная медицина и реабилитация». - М., 2019. - № 3. - с. 48-42.
- Anshushaug M, Gynnild MA, Kaasa S, Kvikstad A, Gronberg BH. Characterization of patients receiving palliative chemo – and radiotherapy during end of life at a regional cancer center in Norway. / Acta Oncol. 2015. № 54. - с.395–402. <https://doi.org/10.3109/028486X.2014.948061>.
- Chow E, Fung K, Panzarella T, and ect. A predictive model for survival in metastatic cancer patients attending an outpatient palliative radiotherapy clinic. / Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002. № 53. - с. 1291-1302.
- Guadagnolo BA, Liao K-P, Elting L, Giordano S, Buchholz TA, Shih Y-CT. Use of radiation therapy in the last 30 days of life among a large population-based cohort of elderly patients in the united states. / J Clin Oncol 2013. № 31. -с.80. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.0585>.
- Harrell F, Lee K, Mark D. Multivariable prognostic models: Issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. / Stat Med. 1996. - с.с.361–387.
- Hernanz R, Montero A, Fernandez-Lizarbe E, Polo A, Ramos A. Retreatment with radiotherapy for symptomatic bone, brain or visceral metastases. / Clin Transl Oncol. 2013. № 15. -с.с.72-78.
- Howell DD, James JL, Hartsell WF, et al. Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases-equivalent efficacy, less toxicity, more convenient: A subset analysis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. / Cancer. 2013. № 119. - с. 888-896.
- Huisman M, van den Bosch MA, Wijlemans JW, et al. Effectiveness of reirradiation for painful bone metastases: A systematic review and meta-analysis. / Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012. № 84 - с. 8-14.
- Krishnan MS, Epstein-Peterson Z, Chen YH, et al. Predicting life expectancy in patients with metastatic cancer receiving palliative radiotherapy: the TEACHH model. / Cancer. 2014. № 120. - с. 134-141.
- Kapadia NS, Mamet R, Zornosa C, Niland JC, D'Amico TA, Hayman JA. Radiation therapy at the end of life in patients with incurable nonsmall cell lung cancer. / Cancer 2012. № 118. - с. 4339–45.
- Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. / Pract Radiat Oncol. 2017. № 7. -с.с.4–12. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2016.08.001>.
- Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. / Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011. № 79. -с.с.965-976.
- Maranzano E, Trippa F, Casale M, et al. 8Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase III randomized multicentre Italian trial. / RadiotherOncol. 2009. №93. -с.с.174–179.
- McDonald R, Ding K, Brundage M, Meyer RM, Nabid A, Chabot P, et al. Effect of radiotherapy on painful bone metastases: a secondary analysis of the NCIC clinical trials group symptom control trial SC.23. / JAMA Oncol. 2017. № 3. -C.953. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6770>.
- Meeuse JJ, van der Linden YM, van Tienhoven G, Gans ROB, Leer JWH, Reyners AKL, et al. Efficacy of radiotherapy for painful bone metastases during the last 12 weeks of life: Results from the Dutch Bone Metastasis Study./ Cancer 2010. № 2716. -C.25. <https://doi.org/10.1002/cncr.25062>.
- Nieder C, Tollaali T, Dalhaug A, Haukland E, Aandahl G, Pawinski A, et al. Active anticancer treatment during the final month of life in patients with non-small cell lung cancer. / Anticancer Res. 2014. № 34:1015. -C.20.
- Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. / Lancet. 2005. №366. -с.с.643-648.
- Radiation Therapy and Oncology Group. RTOG 0631 Protocol Information-Phase II/III Study of Image-Guided Radiotherapy / SBRT for Localized Spine Metastasis - RTOG CCOP Study. <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0631>.
- Rades D, Dunst J, Schild SE. The first score predicting overall survival in patients with metastatic spinal cord compression. / Cancer. 2008. №112:157. - C.6.
- Schuster J, Han T, Anscher M, Moghanaki D. Hospice providers awareness of the benefits and availability of single-fraction palliative radiotherapy. / J Hosp Palliat Nurs. 2014. № 16. -с.с.67-72.
- Sze WM, Shelley MD, Held I, Wilt TJ, Mason MD. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy—a systematic review of randomised trials. / Clin Oncol (R Coll Radiol). 2003. №15 (6). - с. 345-352.
- Tseng YD, Krishnan MS, Sullivan AJ, Jones JA, Chow E, Balboni TA. How radiation oncologists evaluate and incorporate life expectancy estimates into the treatment of palliative cancer patients: a survey-based study. / Int J Radiat Oncol. 2013. № 87. - с. 471. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.06.2046>.

Поступила 22.12.2020 г.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Научно-практический журнал «Паллиативная медицина и реабилитация» рассчитан на широкий круг врачей всех специальностей, медицинских работников, пациентов и их родственников. Главная цель журнала — распространение в медицинских и общественных кругах информации по актуальным вопросам паллиативной медицины и реабилитации, имеющим непосредственную связь с современными проблемами отечественного здравоохранения. Основное внимание журнал уделяет методам паллиативной медицинской помощи, улучшению качества жизни и реабилитации больных с различными нозологическими формами прогрессирующих хронических заболеваний.

Журнал приводит сведения о новейших фармакологических препаратах, медицинской технике, аппаратуре и оборудовании, средствах мониторингового наблюдения, экспресс-диагностики.

Периодичность издания с 1998 года — 4 номера в год.

Подписаться на наш журнал можно:

1. В отделениях представительств «Урал-Пресс». Подписной индекс: 71668 — для индивидуальных подписчиков, 71705 — для организаций. Электронный подписной каталог и контакты всех представительств «Урал-Пресс» — на сайте www.ural-press.ru
2. АО «Почта России» на сайте он-лайн подписки <https://podpiska.pochta.ru> Подписной индекс: ПП750 — для индивидуальных подписчиков, ПП785 — для организаций.
3. ОАО «Агентство по распространению зарубежных изданий» Электронный подписной каталог <https://www.pressa-rf.ru/cat/>
Подписной индекс: Т71668



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Редакция научно-практического журнала «Паллиативная медицина и реабилитация» приглашает к сотрудничеству. Мы будем рады получить от вас материалы для публикации в рубриках: клинические и экспериментальные исследования, организационно-методологические аспекты, подготовка кадров, обмен опытом, заметки из практики, ошибки и осложнения в паллиативной медицине и реабилитации пациентов, история паллиативной медицины, проблемы экономики и финансирования в здравоохранении, обзоры литературы, лекции, стандартная информация о новых лекарственных средствах, круглый стол; юридические и правовые вопросы, психотерапевтические аспекты, экспертное мнение.

Для публикации принимаются материалы, рассчитанные на широкий круг врачей всех специальностей, работников сферы здравоохранения, пациентов и их близких, поэтому информация должна быть изложена в доступной форме, понятным языком, с четкими рисунками и схемами.

Ваша рукопись будет рассмотрена редколлегией и при необходимости отредактирована.

Материалы из редакции не возвращаются, поэтому не забудьте сохранить экземпляр для себя.

Периодичность издания с 1998 года — 4 номера в год.

ПРАВИЛА ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ СТАТЕЙ

Рукописи для рассмотрения принимаются в двух экземплярах, отпечатанные на стандартной бумаге формата А4 через 1,5 интервала с широкими полями (слева — 2,5 см, справа — 1 см, сверху и снизу — по 2,5 см). Набор рукописи прилагается на диске или флэш-носителе, в программе Win-Word для Windows. Возможен вариант отправки по электронной почте: editor@palliated.ru

Рукопись обязательно должна включать название статьи (на русском и английском языке), УДК (индекс Универсальной десятичной классификации); фамилии и инициалы авторов и краткие сведения о них (ученая степень, звание, должность); полное название учреждения, где выполнена работа; краткий реферат с ключевыми словами на русском и английском языках. Предоставляемая для публикации в журнале статья может сопровождаться рецензией ведущего специалиста по профилю данной работы (оригинал рецензий представляется обязательно). Кроме того, необходимо указать адрес для переписки и контактный телефон.

Иллюстрации должны быть выполнены в виде отдельных файлов, содержащих пронумерованные и подписанные черно-белые схемы (рисунки) или черно-белые контрастные фотографии. Принимаются файлы с расширением .TIFF или .JPEG с разрешением 300 dpi, схемы с текстом — 600 dpi.

Список цитируемой или использованной в работе литературы обязательно должен включать имя автора (авторов), название работы, название периодического издания и его номер, место (для монографий — издательство), год издания, номера страниц.

В списке первоисточников первыми указываются русскоязычные, а затем иностранные источники в алфавитном порядке.

Текст рукописи строится по схеме: введение, цели и задачи работы, использованные материалы и методы, результаты работы, их обсуждение, заключение или выводы. Формулы должны быть либо размечены, либо четко вписаны от руки. Верхние и нижние индексы в формулах также необходимо разметить. Во избежание ошибок будьте особенно внимательны в написании специальных терминов, аббревиатур и в их расшифровке!

Напоминаем, что в том случае, если рукопись уже публиковалась, необходимо иметь разрешение правообладателя.

Кроме того, следует получить согласие на упоминание в публикации лиц, каким-либо образом участвовавших в подготовке материала.

Редакция не принимает на себя ответственность за нарушение авторских и других прав по вине авторов присланных материалов.

БЛАГОТВОРИТЕЛЬНЫЙ ФОНД ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ «ВМЕСТЕ МЫ МОЖЕМ»



МИССИЯ:

**Поддержка развития паллиативной медицинской помощи (ПМП)
в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных
граждан Российской Федерации**

ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФОНДА:

Содействие пациентам, нуждающимся в ПМП

Содействие медицинским организациям, оказывающим ПМП

Содействие в организации подготовки медицинских кадров по ПМП

Издательская деятельность по вопросам ПМП

Реквизиты Фонда

Получатель: Благотворительный фонд паллиативной медицины «ВМЕСТЕ МЫ МОЖЕМ»

Банк получателя: ПАО «Сбербанк», г. Москва

Расчетный счет 40703810238000001835 (рубли РФ)

Корсчет 30101810400000000225

БИК 044525225 ИНН 7715043870

КПП 770701001 ОГРН 1027739589052

Благотворительный фонд паллиативной медицины «ВМЕСТЕ МЫ МОЖЕМ»

Адрес: 127055, Россия, Москва, Угловой пер., д.2, оф.46

Тел.: +7 495 229 87 78

Факс +7 499 973 19 13

E-mail: info@vmeste.org.ru

www.vmeste.org.ru

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ А.И. ЕВДОКИМОВА
ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ



XIII Общероссийский медицинский конгресс

«ПАЛЛИАТИВНАЯ МЕДИЦИНА В ЗДРАВООХРАНЕНИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

июнь 2022 года, Москва, Россия

Информацию о мероприятиях можно получить
по телефону: +7 (499) 973-973-2:

по участию в экспозиции - Фурцев Руслан Алексеевич;
по участию в экспозиции - Подкопаев Дмитрий Викторович;
по связям с общественностью и СМИ - Глашкин Андрей Анатольевич;
по научной программе - Рудой Сергей Владимирович.

www.palliamed.ru

info@palliamed.ru