

ОНКОЛОГИЯ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

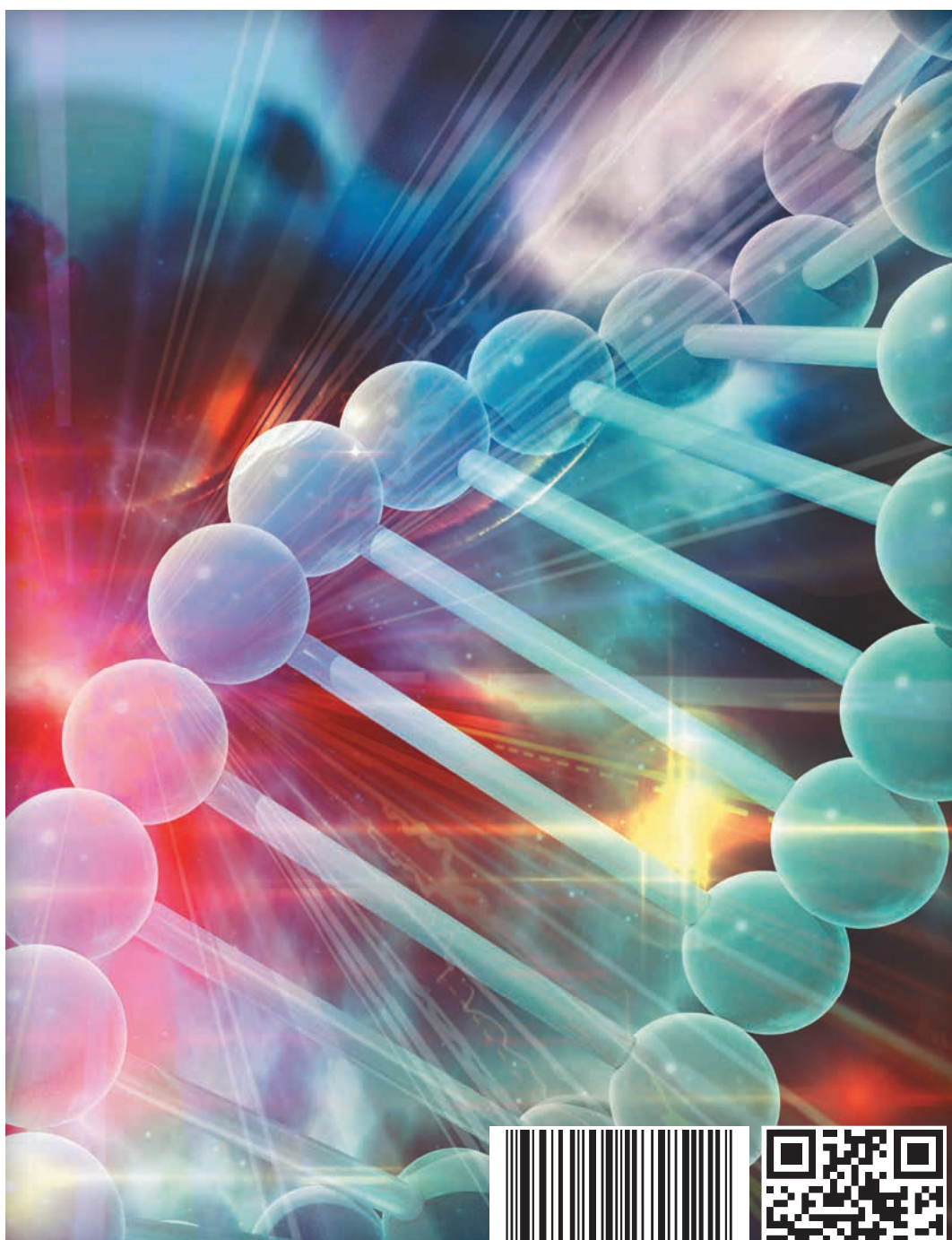
Трепан-биопсии солидных опухолей под контролем компьютерной и магнитно-резонансной томографии; лечение нейроэндокринных опухолей и возможности остеомодифицирующей терапии

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Психоэмоциональное состояние родителей детей с онкологическими заболеваниями; нутриционно-метаболическая терапия больных колоректальным раком; лечение пациентов с опухолевыми заболеваниями и остеоартритом

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Тактика ведения беременных со злокачественными новообразованиями яичников; исходы беременности женщин, излеченных от злокачественных опухолей в детстве



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Гладышев Д.В., д.м.н., зам. глав. врача по хирургии, СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

Древаль А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Ефремов Е.А., д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, кафедра педиатрии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Иванов С.А., д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1 ЛФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Логотова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Мишушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свистушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Федоскова Т.Г., д.м.н., зав. лабораторией молекулярных механизмов аллергии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Гепле Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Туровский А.Б., д.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ, Москва

Хасанов Р.Ш., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

PMJ

№ 6, 2019

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 1117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: http://www.rmj.ru

директор

А.М. Шутая

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

Н.Ш. Бегмуродова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.Л. Соснина

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электровзводская, д. 20, стр. 3

Тираж 7000 экз. Заказ № 268262

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2017 – 0,731

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

30.10.2019

Содержание

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ

Трепан-биопсии солидных опухолей под контролем компьютерной и магнитно-резонансной томографии*М.А. Черкашин, Д.Д. Пучков, Е.А. Реут, А.В. Федоров, Н.В. Никитина, Д.И. Куплевацкая, В.И. Куплевацкий, Н.А. Березина*

3

ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ

Аналоги соматостатина в лечении нейроэндокринных опухолей*Л.Ю. Моргунов*

10

Современные возможности остеомодифицирующей терапии при метастазах в кости*А.В. Снеговой, И.Б. Кононенко*

16

Таргетное действие глюкозамина сульфата в рамках комплексной противоопухолевой терапии*И.Ю. Торшин, О.А. Громова, А.М. Лиля, А.Г. Назаренко, И.С. Романов, Л.Э. Федотова, А.Г. Калачева, И.В. Гоголева*

23

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ВОПРОСЫ

Оценка психоэмоционального состояния родителей детей с онкологическими заболеваниями*Е.М. Никифорова, Н.А. Воробьев, Н.И. Мартынова, Д.А. Антипин*

31

Стратегия сопроводительной нутриционно-метаболической терапии больных колоректальным раком*Л.Н. Костюченко, М.В. Костюченко, Т.Н. Кузьмина, А.Э. Лычкова*

37

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Злокачественные опухоли яичников у беременных*Ю.Э. Доброхотова, Ю.Г. Паяниди, Е.И. Боровкова, К.В. Морозова, Е.А. Нагайцева, А.М. Арутюнян*

45

Исходы беременности женщин, излеченных от злокачественных опухолей в детстве*Д.Н. Курочкина, С.А. Кулева*

53

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «PMЖ»

Журнал «PMЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц (до 24 000 знаков).

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru



Дорогие коллеги, друзья!

Современная онкология — это не только мультидисциплинарный подход, но и прогнозирование будущего наших пациентов. Не случайно в новом номере «PMЖ», посвященном онкологии, акцент сделан на отдаленные результаты лечения. Планирование и ведение беременности при злокачественных новообразованиях, результаты многолетнего наблюдения за исходами беременностей у женщин, получавших в детстве специальное лечение, ведение больных с костными метастазами, работа психолога с детьми-пациентами и их родителями — вот лишь некоторые из тем, поднятых для обсуждения в текущем номере нашего журнала. Онкология сейчас — это не только диагностика, хирургия, химиотерапия и лучевое лечение. В первую очередь это в целом разработка стратегии дальнейшей жизни пациента с болезнью. При определенных видах злокачественных новообразований наши пациенты могут жить, с болезнью либо излечившись от нее, годы и десятилетия, и задача современной медицины — обеспечить таким людям жизнь с адекватным качеством.

В западной практике существует отдельное понятие — survivorship, охватывающее огромный раздел онкологии, посвященный изучению и управлению жизнью пациента после активной болезни либо во время длительного лечения и наблюдения. Хочется надеяться, что и в нашей стране этому вопросу будет уделяться больше внимания.

**Главный редактор номера «PMЖ «Онкология»,
исполнительный директор
Российского общества по радиохирургии и стереотаксической терапии
Михаил Александрович Черкашин**

Трепан-биопсии солидных опухолей под контролем компьютерной и магнитно-резонансной томографии

М.А. Черкашин, Д.Д. Пучков, Е.А. Реут, А.В. Федоров, Н.В. Никитина, к.м.н. Д.И. Куплевацкая, В.И. Куплевацкий, к.м.н. Н.А. Березина

ООО «ЛДЦ МИБС», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Гистологическая верификация диагноза позволяет решить множество задач в работе врача-онколога. Выбор режимов специального лечения, возможность применения таргетной и иммунотерапии, необходимость смены линии химиотерапии — вот только часть вопросов, на которые невозможно ответить без гистологического материала. Наиболее щадящим для пациента способом забора опухолевой ткани является чрескожная трепан-биопсия (ТБ).

Цель исследования: разработать и внедрить стандартные подходы к выполнению чрескожных биопсий солидных новообразований.

Материал и методы: в 2016–2018 гг. в онкологической клинике МИБС было выполнено 280 чрескожных ТБ опухолей различной локализации: средостения, легкого, поджелудочной железы, почки, печени, предстательной железы, молочной железы, костных метастазов и внеорганных новообразований. ТБ выполняли под контролем мультиспиральной компьютерной томографии, ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии (МРТ). В 11 случаях использовался когнитивный фьюжн КТ+ПЭТ-КТ и КТ+МРТ. Вмешательство включало в себя: 1) нативное сканирование и разметку координат входа иглы; 2) установку иглы-метки и повторное сканирование; 3) введение коаксиальной иглы и контрольный скан; 4) введение биопсийной иглы по коаксиалу и забор необходимого количества столбиков тканей; 5) удаление коаксиальной иглы и сканирование для оценки возможных осложнений.

Результаты и обсуждение: успешность первичной патоморфологической верификации составила 92%. Осложнения развились в 7 случаях (2,5%): у 1 пациента — внутрибрюшное кровотечение, потребовавшее лапаротомии; у 2 пациентов — кровотечения, не потребовавшие какого-либо хирургического вмешательства; у 4 пациентов в результате трансторакальных биопсий развился пневмоторакс, однако дренирование плевральной полости и оксигенотерапия в течение суток потребовались лишь в одном случае.

Выводы: 1. Чрескожная ТБ объемных образований является технически несложным и относительно безопасным методом получения достаточного материала для патоморфологического исследования. 2. Технология совмещения изображений (КТ+ПЭТ-КТ и КТ+МРТ) позволяет точно планировать вмешательство. 3. Техника free hand и этапное выполнение манипуляции с постоянным КТ-контролем позволяют безопасно выполнять биопсию даже при малых размерах и сложной локализации опухоли.

Ключевые слова: солидные новообразования, чрескожная трепан-биопсия, КТ-навигация, МР-навигация.

Для цитирования: Черкашин М.А., Пучков Д.Д., Реут Е.А. и др. Трепан-биопсии солидных опухолей под контролем компьютерной и магнитно-резонансной томографии. РМЖ. 2019;6:3–9.

ABSTRACT

Trephine biopsy of solid tumours under the CT and MRI control

M.A. Cherkashin, D.D. Puchkov, E.A. Reut, A.V. Fedorov, N.V. Nikitina, D.I. Kuplevatskaya, V.I. Kuplevatsky, N.A. Berezina

Diagnostic and Treatment Center of the Medical Institute named after Berezin Sergey, Saint Petersburg

Histological diagnosis verification allows solving many problems that arise in the daily clinical work of an oncologist. The choice of special treatment regimes, the possibility of using targeted and immunotherapy, the need to change the chemotherapy line — these are just some of the questions that cannot be answered without histological material sufficient for immunohistochemical and molecular genetic studies. The gentlest method for the patient to collect tumor tissue is percutaneous trephine biopsy.

Aim: to develop and implement standard approaches to performing percutaneous biopsies of solid tumours.

Patients and Methods: in 2016–2018, at the Oncology Clinic of the Medical Institute named after Berezin Sergey, 280 percutaneous trephine biopsies (TB) of tumours were performed in different localizations: mediastinum, lung, pancreas, kidney, liver, prostate, mamma, bone metastases and extraorgan tumours. TB was performed under the multispiral computed tomography (MSCT), ultrasound, and magnetic resonance imaging (MRI) control. In 11 cases, cognitive fusions of CT + PET-CT and CT + MRI were used. The intervention involved a number of stages: 1) native scanning and marking of needle input coordinates; 2) setting the needle mark and rescanning; 3) injection of the coaxial needle and control scanning; 4) injection of the biopsy needle with the coaxial unit and sampling the required number of tissue columns; 5) removal of the coaxial needle and scanning to assess possible complications.

Results: the success rate of primary pathomorphological verification was 92%. Complications developed in 7 cases (2.5%): intraperitoneal haemorrhage developed in 1 patient that required laparotomy; 2 patients had haemorrhages that did not require any surgical intervention; pneumothorax developed in 4 patients as a result of transthoracic biopsies, however, thoracostomy and oxygen therapy during the day were required only in one case.

Conclusion: 1. Percutaneous trephine biopsy of the mass lesions is a technically simple and relatively safe method to obtain sufficient material for pathomorphological examination. 2. The technology of combining images (CT + PET-CT, CT + MRI) allows accurately planning the intervention. 3. Freehand technique and step-by-step manipulation execution with constant CT-control allow safe biopsy even in cases of small size and complex tumor localization.

Keywords: *solid tumors, percutaneous trephine biopsy, CT-navigation, MR-navigation.*

For citation: *Cherkashin M.A., Puchkov D.D., Reut E.A. et al. Trephine biopsy of solid tumours under the CT and MRI control. RMJ. 2019;6:3–9.*

ВВЕДЕНИЕ

Крайне важным этапом в диагностике и разработке стратегии лечения злокачественных новообразований является патоморфологическая верификация диагноза. Выбор режимов специального лечения, возможность таргетной и иммунотерапии, необходимость смены линии химиотерапии — вот лишь несколько условий, которые позволяют своевременно выполнить гистологическое исследование.

Существует несколько способов получения материала из опухоли [1]:

- 1) открытая биопсия в рамках хирургической операции;
- 2) эндоскопическая биопсия (в ходе лапаро- или видеоторакоскопии, эндоскопического исследования полых органов, чрезбронхиальная биопсия объемных образований легких и средостения);
- 3) тонкоигольная аспирационная биопсия;
- 4) чрескожная трепан-биопсия.

Каждый вид биопсии обладает своими преимуществами и недостатками.

Открытая биопсия выполняется в ходе классического хирургического вмешательства и представляет собой либо забор нескольких участков опухоли при невозможности полной циторедукции, либо тотальное удаление объемного образования или пораженного лимфатического узла с их последующим масштабным гистологическим исследованием. Бесспорным преимуществом данного вида биопсии является получение большого количества опухолевого материала. К недостаткам метода можно отнести необходимость госпитализации пациента, полноценное анестезиологическое сопровождение биопсии, операционную травму и послеоперационные осложнения. На сегодняшний день эксцизионная биопсия в формате циторедуктивной операции является максимально информативным методом одновременно и диагностики, и лечения. Однако существует ряд клинических ситуаций (прогрессирование заболевания и необходимость изучения биологии метастатического очага, прямые противопоказания к циторедукции), в которых предпочтение следует отдавать менее инвазивным методам.

Эндоскопическая биопсия в различных ее модификациях получила широчайшее распространение и является методом выбора при опухолях желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной зоны, ЛОР-органов, центральном раке легкого [2]. Лапароскопические и торакоскопические видеоассистированные вмешательства также активно внедрены в повседневную клиническую практику и вытесняют эксплоративные лапаротомии и торакотомии, демонстрируя гораздо меньший процент осложнений благодаря снижению объемов операционной травмы. Эндоскопические вмешательства позволяют получить значительный объем материала для патоморфологического исследования и занимают весьма значимое место в арсенале хирургической онкологии. Вместе с тем в случаях метастатического поражения паренхиматозных органов, при технически сложном доступе или высоких анестезиологических рисках

данный вид диагностических операций бывает невозможен. Кроме того, не все медицинские учреждения имеют в своем распоряжении специализированные, хорошо оснащенные отделения торакальной или абдоминальной хирургии, что ограничивает выполнение соответствующих видеоассистированных вмешательств.

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) является самым простым, легко воспроизводимым в амбулаторных условиях методом получения материала для исследования. Наиболее часто, как в случаях выполнения пункций лимфатических узлов или молочной железы, данный вид биопсий осуществляется без сопровождения каким-либо методом медицинской визуализации. Однако же при необходимости всегда возможно применение навигации с помощью ультразвукового сканирования. Основным и самым главным недостатком ТАБ является закономерно незначительное количество получаемого опухолевого материала, что, в свою очередь, позволяет выполнить только цитологическое исследование, указывающее лишь на наличие или отсутствие опухолевых клеток в образце. Подготовка парафинового блока с последующей его нарезкой и окраской, выполнение иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований по результатам ТАБ практически невозможны, что автоматически сводит на нет все преимущества данного метода для онколога.

Наиболее щадящим для пациента и одновременно информативным способом получения опухолевого материала является **чрескожная трепан-биопсия (ТБ)**, которая позволяет получить достаточное количество ткани для иммуногистохимического и молекулярно-генетического анализов. Чрескожные ТБ выполняются под контролем компьютерной томографии (КТ), ультразвукового сканирования (УЗИ), а в последние годы при наличии показаний — под контролем магнитно-резонансной томографии (МРТ). При необходимости, для максимально прицельного планирования и выполнения вмешательства, возможно аппаратное или когнитивное совмещение изображений, полученных различными методами лучевой диагностики, — fusion [3]. ТБ производится в условиях местной анестезии и заключается в проведении специальной иглы к опухолевой массе с последующим забором различного количества столбиков ткани. Вместе с тем ряд организационных трудностей, ограниченная доступность расходных материалов и отсутствие у многих врачей навыков когнитивного таргетинга с совмещением результатов позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ), МРТ и КТ, препятствуют широкому распространению данной методики.

Цель исследования: разработать и внедрить стандартные подходы к выполнению чрескожных биопсий солидных новообразований под контролем различных методов медицинской визуализации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 2016–2018 гг. в онкологической клинике МИБС было выполнено 280 чрескожных ТБ опухолей различной локализации: средостения, легкого, поджелудочной же-

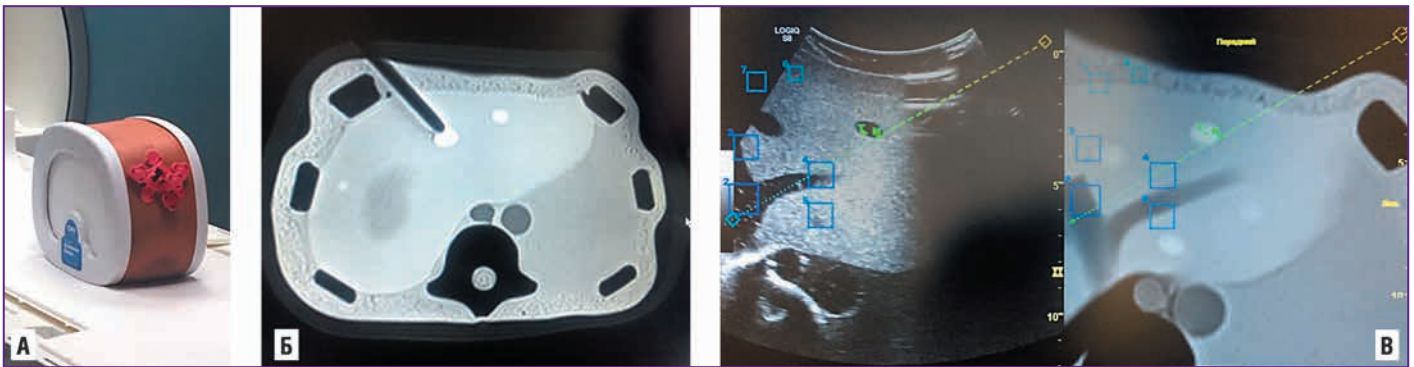


Рис. 1. МР-направленная биопсия. **А** – сканирование фантома; **Б** – прямая биопсия печени; **В** – совмещение изображений МРТ и УЗИ

лезы, почки, печени, предстательной железы, молочной железы, костных метастазов и внеорганных новообразований. ТБ выполнялись под контролем мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), УЗИ, МРТ. В 11 случаях использовался когнитивный фьюжн КТ+ПЭТ-КТ и КТ+МРТ. Ведущим методом визуализации, используемым непосредственно в ходе биопсии, являлась МСКТ с толщиной срезов 1,5 мм. При необходимости исследование выполняли с внутривенным контрастным усилением с помощью автоматического инжектора. Первоначально вмешательства проводились на стандартном столе томографа; однако с учетом накопленного клинического опыта укладка пациентов была модифицирована, а процедура стала выполняться на плоском рентгенпрозрачном столе, предназначенном для планирования лучевой терапии. При выявлении технических трудностей доступа (близкое расположение к опухоли магистральных сосудов или полых органов) выполняли 3D-реконструкцию. Все вмешательства производили в диагностическом кабинете (КТ или МРТ, ультразвуковой диагностики) в асептических условиях, с соответствующей обработкой операционного поля и инструментов.

В 11 сложных клинических ситуациях, при недостаточной визуализации опухолевой массы в ходе нативной КТ, выполнялись когнитивный фьюжн — совмещение на рабочей консоли изображений КТ и ПЭТ-КТ или КТ и МРТ. В одном случае биопсия образования печени выполнялась под контролем МРТ, это было обусловлено размерами очага 6,5×6,0 мм и его расположением в VI сегменте.

Все хирургические манипуляции производились по технологии free hand с помощью коаксиальных игл прямого доступа, через которые заводились биопсийные иглы на автоматических пистолетах различных производителей. Исходя из спланированной в ходе первичного КТ-сканирования траектории, иглы проводились в опухолевую массу под различным углом относительно анатомических ориентиров или стола томографа.

Для трансторакальных биопсий органов грудной полости и средостения применялись наборы Tsunami Medical, выбор размера иглы (18 или 20G), как и длины столбика (12 или 25 мм), осуществлялся в каждом случае индивидуально и зависел от расположения очага и его топографических взаимоотношений с другими анатомическими структурами. Для периферических новообразований, с предполагаемой короткой дистанцией прохождения через здоровую ткань легкого, использовались иглы большего диаметра. Для центрально расположенных очагов, с целью минимизации травмы и снижения риска разви-

тия тяжелого пневмоторакса, обычно применялись более тонкие иглы 20G.

При чрескожных биопсиях паренхиматозных органов брюшной полости, забрюшинного пространства и внеорганных очаговых образований использовались коаксиальные и биопсийные иглы на автоматическом пистолете Bard Magnum. Наиболее часто применялись комплекты игл C1620 и MN1620. В отдельных случаях, при поверхностном расположении опухолей, вмешательство выполнялось с помощью игл 1420. Длина столбика (15 или 22 мм) также варьировала в зависимости от размеров очага и его взаимоотношений с другими органами.

Для биопсии под контролем МРТ использовали немагнитную титановую иглу прямого доступа 18G и стандартный одноразовый автоматический пистолет в комплекте. Возможность работы данным набором предварительно была проверена в условиях магнитного поля напряженностью 1,5 Т в томографе Siemens Magnetom Aera RT; манипуляция отработывалась на фантоме (рис. 1).

Для исследования использовали специальные дуги фирмы CIVCO, на которых крепилась катушка для тела, тем самым обеспечивался доступ хирурга к пунктируемой зоне. Протокол исследования состоял из адаптированных импульсных последовательностей turbo spin echo и vibe 3d в режиме Dixon. После получения первых сканов хирург вводил иглу, далее выполнялось повторное исследование в режимах T2/T1 для оценки положения иглы. С помощью инструментов замеряли оставшееся расстояние от кончика иглы до очага и угол наклона иглы. Последовательная корректировка положения иглы сопровождалась контрольным сканированием.

В случаях биопсии костных метастазов первый этап состоял в прохождении замыкательной пластинки кости и заборе столбика костной иглой 9G с последующим заведением через нее иглы MN1620 на пистолете Bard Magnum и забором мягкотканной части опухолевой массы.

В ходе выполнения биопсии следует выделить ряд этапов (рис. 2).

1. Нативное сканирование и разметка координат входа иглы. При биопсии образований средостения, легких, поджелудочной железы, печени в ряде случаев выполнялось болюсное контрастирование с оценкой васкуляризации предполагаемой зоны интереса.
2. Установка иглы-метки (обычно использовалась инъекционная игла после местной анестезии лидокаином) для оценки траектории и расчета глубины заведения иглы прямого доступа. Последующее повторное сканирование.

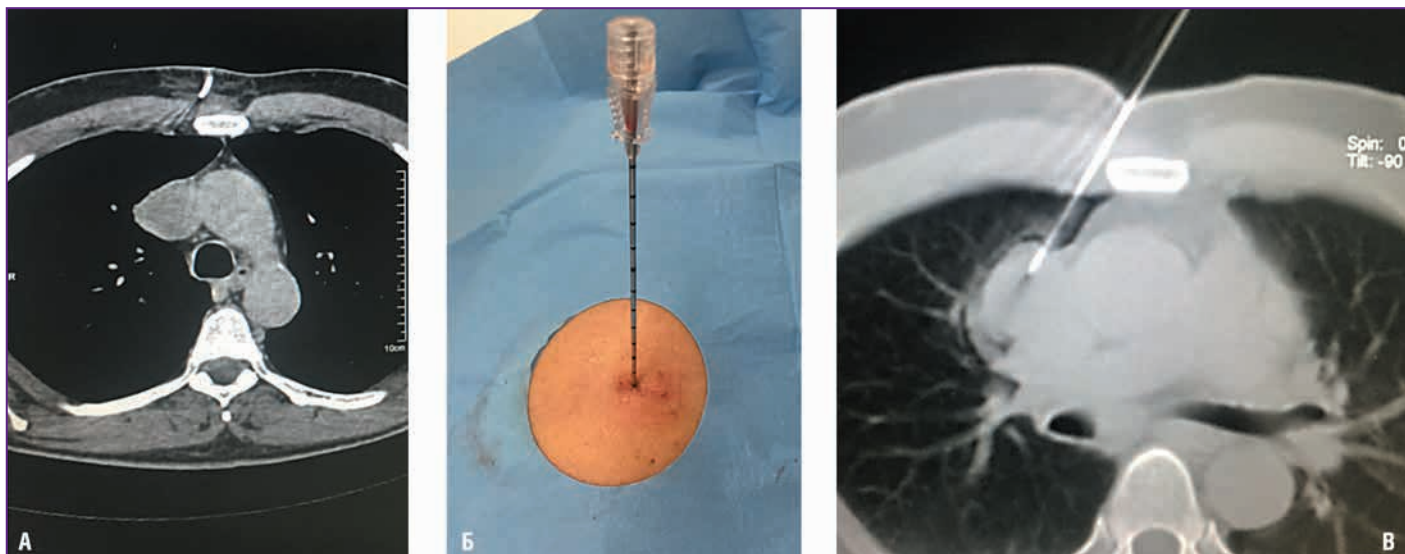


Рис. 2. Этапы выполнения биопсии под контролем компьютерной томографии. **А** – установка иглы-метки (снимок КТ); **Б** – установленная коаксиальная игла; **В** – коаксиальная игла установлена в опухоль (снимок КТ)

3. Введение коаксиальной иглы по рассчитанной траектории на необходимую глубину в толщу опухолевой массы и контрольный скан.
4. Введение биопсийной иглы по коаксиалу и забор необходимого количества столбиков.
5. Удаление коаксиальной иглы и контрольное сканирование для оценки возможных ранних осложнений, таких как гематома, пневмоторакс, повреждение полых органов.
6. Контрольное КТ-сканирование спустя минимум час после биопсии.

Для профилактики геморрагических осложнений на завершающем этапе в биопсийный канал вводили гемостатические препараты. При выявлении в ходе контрольной компьютерной томографии признаков продолжающегося кровотечения или формирования клинически значимой гематомы назначали системную гемостатическую терапию.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичная техническая успешность биопсии, которая заключается в гистологическом подтверждении наличия в парафиновых блоках атипичных клеток, составила 92% (257 биопсий). В 23 случаях потребовалось выполнение повторной биопсии. В связи с тем что проводка материала и его окраска гематоксилин-эозином занимает около 8 ч, повторное вмешательство выполнялось в среднем через сутки после неинформативной биопсии. При заборе материала из костных метастазов, вследствие необходимости предварительной декальцинации препарата, первичный ответ получали в среднем через 6 сут.

Средняя продолжительность биопсии, в зависимости от технической сложности, составила 32 мин (от 25 до 58 мин). Среднее число включений электронно-лучевой трубки компьютерного томографа – 5 (от 4 до 7). Число взятых столбиков ткани составило от 2 до 14 и варьировало в зависимости от типа, размеров и локализации опухоли, а также от сложности доступа. При расположении опухоли рядом с крупными магистральными сосудами (наиболее часто это встречалось в средостении и легком) приходилось ограничиваться двумя столбиками, поскольку риск повреждения полых вен или аорты в ходе вмеша-

тельства расценивался как высокий. Аналогичная ситуация, как правило, встречалась при вмешательствах на головке поджелудочной железы. Исходя из анатомии гепатобиллярной зоны, варибельности расположения и подвижности полых органов брюшной полости, степени васкуляризации брыжеек и сальника, наиболее часто приходилось ограничиваться минимальным размером (длина 15 мм) и количеством образцов ткани. Максимальное количество материала удавалось получить в ходе биопсии метастатических очагов в печени.

В среднем на каждую биопсию использовался один комплект игл: коаксиальная и биопсийная. Исключения составили случаи биопсии объемных образований в костях (3 иглы) и сочетанные вмешательства (одномоментно костная биопсия и забор материала из солидного образования в паренхиматозном органе).

В 95,86% случаев чрескожные ТБ выполняли в условиях дневного стационара. К назначенному времени пациент прибывал в клинику с результатами необходимых анализов; затем производились разметка в томографе и само вмешательство, а спустя 1–2 ч – контрольное сканирование и выписка на амбулаторный этап. Продление госпитализации (перевод в хирургический стационар клиники) требовалось лишь при развитии осложнений и не превышало 1 койко-дня. Осложнения развились у 7 больных (2,5%). У одного пациента (биопсия объемного образования печени) развилось внутрибрюшное кровотечение, потребовавшее лапаротомии. В 2 случаях (биопсия поджелудочной железы и надпочечника) было диагностировано кровотечение: у 1 пациента – с образованием гематомы брыжейки поперечной ободочной кишки объемом 75 мл, у второго пациента – с образованием забрюшинной гематомы объемом 180 мл. В обеих ситуациях не потребовалось какого-либо хирургического вмешательства, кровотечения были остановлены консервативными мероприятиями, местной и системной гемостатической терапией. У 4 пациентов в результате трансторакальных биопсий было отмечено развитие пневмоторакса. Два из них протекали без выраженной клинической симптоматики: частота дыхательных движений в пределах 12–16, SpO₂ 96–99%. Однако у 2 пациентов объем пневмоторакса составил в среднем 400 мл, в связи с чем им была выполнена пункция плевральной по-

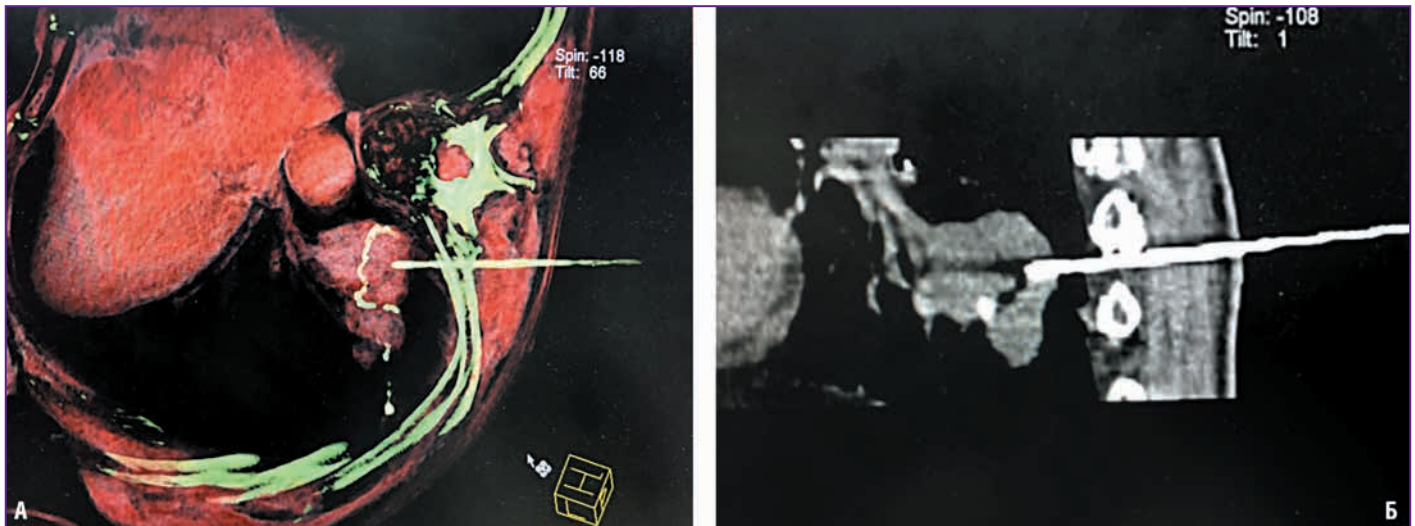


Рис. 3. Биопсия рецидивной опухоли легкого под контролем КТ с использованием техники free hand. Местный рецидив в зоне операции и механического шва металлическими скрепками. **А** – 3D-реконструкция (этап введения коаксиальной иглы в опухоль); **Б** – сагиттальный скан – игла проводится выше зоны металлических скрепок

лости с ультразвуковой навигацией (линейным датчиком) во II межреберье на стороне поражения с эвакуацией воздуха шприцем из набора Pleugocap и последующим рентгенологическим контролем спустя 1 и 2 ч соответственно. У одного из этих пациентов для разрешения пневмоторакса потребовалось дренирование плевральной полости и оксигенотерапия в течение суток. Рентгенологических признаков смещения средостения или развития дыхательной недостаточности не было ни у одного из больных.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В большинстве случаев в нашей стране биопсию рассматривают исключительно как метод верификации впервые выявленного онкологического диагноза. Вместе с тем в зарубежных публикациях в последние десятилетия четко прослеживается новая тенденция — использование биопсии для оценки биологии опухоли и ее патоморфоза в ходе специального лечения, особенно при неэффективности терапии и росте очагов (в т. ч. при местном рецидиве или продолжном росте), а также при появлении вторичных образований (метастазировании) [4].

Вопрос о том, какой специалист должен выполнять биопсию, в настоящее время является дискуссионным. В зарубежной традиции в большинстве случаев биопсию под контролем КТ выполняют врачи-рентгенологи, прошедшие дополнительное обучение по направлению «Интервенционная радиология». В России, в силу сложившихся традиций и образовательной модели, подобные вмешательства чаще выполняются врачами-хирургами с различной дополнительной специализацией. В нашей клинике операционная бригада состоит из врача-хирурга, врача-диагноста и операционной сестры. Исходя из собственного опыта, мы считаем такой подход оправданным. Во-первых, мануальные навыки врача-хирурга при технике free hand имеют далеко не последнее значение. Во-вторых, при развитии интраоперационных осложнений всегда существует вероятность конверсии, т. е. перевода изначально малоинвазивного вмешательства в большую открытую операцию, связанную с необходимостью остановки кровотечения либо ушивания поврежденного полого органа. И организационно (возможность максимально ско-

рой подачи осложненного пациента в операционную или экстренного вмешательства по жизненным показаниям непосредственно на столе томографа), и стратегически (оперирующий хирург полностью владеет информацией о механизме, локализации и характере осложнения) такой подход выглядит логичным и оправданным.

В настоящее время производители оборудования разрабатывают и активно внедряют в клиническую практику различные системы навигации для малоинвазивных вмешательств, включающие в свой состав механические роботизированные устройства, предназначенные для закрепления и позиционирования биопсийной иглы [5]. При ряде локализаций опухоли (молочная или предстательная железа, головной мозг), где возможна жесткая фиксация анатомической области и адекватное устранение влияния дыхательных движений на подвижность мишени, подобные устройства значительно упрощают и стандартизируют технику биопсии [6]. Однако расположение очага в грудной или брюшной полости предполагает, что опухоль обязательно будет смещаться при дыхании пациента с достаточно значимой амплитудой (около 2–3 см). В этих случаях жесткое закрепление иглы в направляющей не обеспечит ее правильного попадания в мишень, а только будет способствовать травматизации окружающих тканей и самого биопсируемого органа. Именно по этим причинам мы в подавляющем числе случаев применяем технику free hand, при которой угол наклона, траектория и глубина введения иглы динамично меняются хирургом в ходе вмешательства, исходя из анализа рентгенологической картины, получаемой на каждом этапе (рис. 3).

Техника «свободной руки» при необходимости позволяет моментально корректировать положение иглы, менять глубину ее установки, обходить стоящие на ее пути полые органы и крупные сосуды, не повреждая их, что в целом снижает хирургические риски и увеличивает вероятность успешного выполнения биопсии.

При использовании различных методов медицинской визуализации в диагностике злокачественных новообразований, даже в условиях адекватного контрастного усиления, рентгенологи и онкологи нередко сталкиваются со сложностями дифференциации между воспалительными и неопластическими процессами. Типичным примером

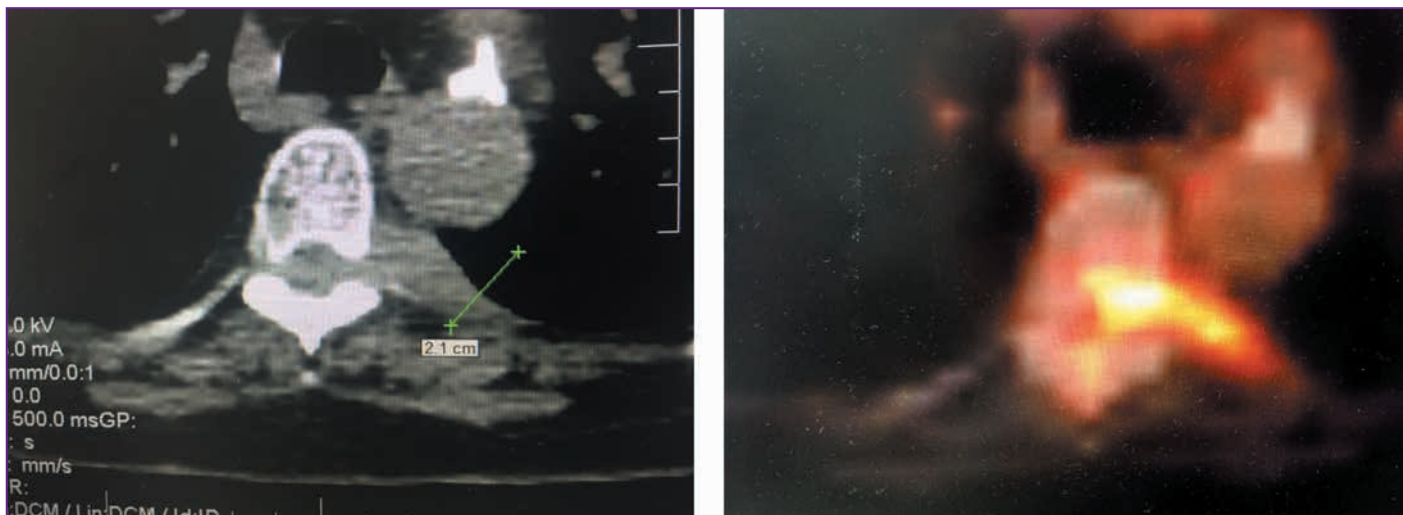


Рис. 4. Совмещение изображений КТ и ПЭТ-КТ на этапе планирования биопсии (лимфома атипичной локализации)

служит параканкрозная пневмония при раке легкого, когда результаты КТ говорят лишь о наличии ателектаза сочетанного генеза. Невозможно точно и прицельно спланировать биопсию такого смешанного очага, и вероятность получения в материале лишь воспалительных изменений очень высока. В подобных клинических ситуациях мы используем технологию совмещения на одной консоли изображений (fusion), полученных на амбулаторном этапе с помощью ПЭТ-КТ и нативной КТ в ходе биопсии (рис. 4).

Помимо этого, у пациентов с очаговыми образованиями костного скелета оказалось возможным применение данного подхода, используя предоперационную МРТ с динамическим контрастированием. На практике мы столкнулись с ситуациями, в которых обычная рентгеновская КТ не позволяет визуализировать мягкотканый компонент опухоли, выходящий за пределы костной ткани, тогда как совмещение изображения с данными МРТ дает возможность четко идентифицировать расположение и размеры очага, тем самым упрощая планирование и выполнение биопсии.

Помимо КТ и технологии совмещения изображений, одним из наиболее современных и перспективных методов визуализации в ходе различных инвазивных вмешательств является МРТ. За последнее десятилетие биопсия образований предстательной и молочной желез под контролем МРТ во многих клиниках мира, в т. ч. и в нашей клинике, используется довольно широко [7]. Вместе с тем применение МРТ-навигации в ходе вмешательств на паренхиматозных органах пока ограничено. Существенным преимуществом биопсии печени под контролем МРТ по сравнению с другими диагностическими методами является возможность получить высокую тканевую контрастность патологического очага и окружающей ткани [8]. За счет этого минимальный размер пунктируемой зоны может быть снижен до 5 мм. С другой стороны, смещение внутренних органов, в т. ч. печени, вследствие дыхания пациента является важным фактором, накладывающим ряд требований к визуализации. Однако с появлением новых технологий сканирования его влияние можно устранить.

Внедряя данную методику, нам пришлось решить ряд технических задач.

1. За одну фазу сканирования (не более 20 с) получить массив данных, удовлетворяющий требованиям визуализации: пространственная разрешающая способность и межтканевая контрастность для опре-

деления форм и локализаций очаговых поражений от 5 мм и выше.

2. Визуализация органов брюшной полости предполагает использование специальной поверхностной катушки, которая накладывается на зону сканирования. В данном случае при сохранении качества визуализации необходимо обеспечить доступ к зоне биопсии для хирурга.
3. Срезы должны покрывать всю печень при одной задержке дыхания для исключения несовпадения анатомических изображений.
4. Геометрические искажения (дисторсия), создаваемые иглой, должны быть минимальными.

При настройке импульсных последовательностей оценивали параметры дисторсии от иглы и пространственной разрешающей способности. Результатом адаптации параметров стали 2 последовательности. Первая — t2 turbo spin echo в коронарной плоскости с высоким значением ширины полосы пропускания для снижения эффекта химического сдвига и дисторсии. Она проводилась без задержки дыхания, с триггером, отслеживающим движение диафрагмы. Для снижения динамических артефактов при сканировании на пациентах применялся метод расчета времени повторения импульсов в соответствии с индивидуальным циклом дыхания. Вторая последовательность — t1 vibe 3d в режиме Dixon, позволяющая получить 3 контрастности за один проход с толщиной среза 1,5 мм и покрытием всей печени в фазе, противофазе и в режиме жироподавления. Конструкция из дуг и катушки обеспечивает качественное изображение, полностью удовлетворяющее задачам визуализации. Имея в распоряжении высокоскоростные программы сбора данных, синхронизированные с дыханием пациента, можно добиться точного положения иглы. При этом с учетом толщины среза 3–4 мм минимальный размер очагов-мишеней может составлять 1 см и менее, что в ряде случаев важно и позволяет не ждать прогрессирования заболевания для гистологической верификации.

С точки зрения обеспечения доступа и использования расходных материалов существует 2 принципиально разных подхода. Ряд специалистов применяют только биопсийную иглу и автоматический пистолет, совершая для забора каждого столбика отдельный прокол. На наш взгляд, первичный доступ к очагу с помощью коаксиальной иглы, через которую затем заводится непосредственно биопсийная, обла-

дает рядом преимуществ. Во-первых, в здоровых тканях остается только один биопсийный канал, а не несколько, что, особенно при вмешательстве на паренхиматозных органах (печень, почка), пропорционально снижает риск геморрагических осложнений. При биопсиях легкого наличие всего одного канала также снижает риск пневмоторакса. Во-вторых, забор и перемещение опухолевого материала внутри коаксиальной иглы, а не через здоровые ткани, обеспечивает абластичность и значительно уменьшает вероятность имплантационных метастазов — обсеменения опухолевыми клетками непораженных органов. В-третьих, при правильной установке иглы прямого доступа не требуется перепроверять ее положение при заборе каждого столбика. Простым наклоном данной иглы легко можно добиться получения материала из различных участков очага, что достаточно важно для качества и результата гистологического исследования, поскольку нередко опухоли, особенно метастатические, по своей структуре неоднородны и содержат обширные зоны некроза. Коаксиальная техника незначительно увеличивает себестоимость вмешательства, однако ее преимущества делают ее методом выбора [9].

Отдельным и стратегически важным вопросом является биопсия лимфатических узлов, пораженных метастазами, либо лимфопролиферативными заболеваниями. Как правило, механическое повреждение ткани лимфатического узла приводит к обширным артериальным реактивным изменениям в столбиках ткани, что значительно снижает информативность патоморфологического исследования. В своей практике мы несколько раз сталкивались с невозмож-

стью точного определения клеточного типа лимфомы даже по результатам иммуногистохимического исследования, в связи с чем в настоящее время, на наш взгляд, позиция, декларируемая в ведущих клинических рекомендациях по диагностике и лечению лимфолиферативных заболеваний, является абсолютно оправданной, и методом выбора стала эксцизионная биопсия лимфатического узла целиком [10]. Также необходимо отметить, что при распространенной лимфаденопатии, для эксцизии необходимо выбирать максимально активный по результатам ПЭТ-КТ узел.

Выводы

1. Чрескожная ТБ объемных образований является технически несложным и относительно безопасным методом получения материала для патоморфологического исследования.
2. Технология совмещения изображений (КТ+ПЭТ-КТ, КТ+МРТ, УЗ+КТ, УЗ+МРТ) дает возможность точно планировать тип и объем вмешательства, траекторию и глубину проникновения биопсийной иглы.
3. Техника free hand и этапное выполнение биопсии с постоянным КТ-контролем позволяют безопасно выполнять вмешательство даже при малых размерах и сложной анатомической локализации опухоли. Использование коаксиальных игл позволяет минимизировать операционную травму и снизить риск имплантационного метастазирования.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



ВТОРОЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ

МОСКВА / 23-27 сентября / 2019

- IV Международные чтения памяти академика А.Ф. Цыба «Комбинированное лечение в онкологии: современный взгляд»
- I Съезд ассоциации организаторов здравоохранения в онкологии
- Школа по обучению канцер-регистру
- Школа по радиотерапии
- Конгресс РАТРО
- Конгресс по эндоскопическим методам диагностики и лечения в онкологии, включая мастерклассы
- Конгресс по онкоурологии
- Конгресс по онкогинекологии и репродуктивной медицине
- Конгресс по эндоваскулярной хирургии

- Конгресс по онкоортопедии
- Конгресс по торако-абдоминальной онкохирургии
- Конгресс по колоректальному раку
- Конгресс «Опухоли головы и шеи»
- Конгресс «Вопросы патоморфологии»
- Конференция молодых ученых
- Конгресс «Нейроонкология»
- Конгресс «Сестринское дело в онкологической практике»
- Конгресс по онкогематологии
- Конгресс по злокачественным опухолям кожи
- Конференция по иммунотерапии
- Конференция «Карциноматоз»

Организаторы



По вопросам участия обращайтесь:

Юлия Протасова

Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 146

E-mail: info@forum-forlife.ru

www.forum-forlife.ru

Аналоги соматостатина в лечении нейроэндокринных опухолей

Д.м.н. Л.Ю. Моргунов

ФГАОУ ВО РУДН, Москва

РЕЗЮМЕ

Диагностика и лечение функционирующих и нефункционирующих нейроэндокринных опухолей представляет собой сложную задачу. В последние десятилетия заболеваемость нейроэндокринными опухолями неуклонно растет. Несмотря на то, что единственным радикальным методом лечения этих новообразований остается хирургический, опухоли нередко диагностируют уже на стадии метастазирования, когда возможна лишь паллиативная тактика. Задачей лечения больных с этой патологией являются ликвидация самой опухоли и подавление симптомокомплекса, обусловленного карциноидным синдромом, который сам по себе может стать причиной смерти больного. Торможение опухолевого роста и подавление гормональной экспрессии аналогами соматостатина (в частности, октреотидом) позволяют значительно продлить жизнь и улучшить ее качество у больных. В лечении пациентов с нейроэндокринными опухолями препаратом с доказанной эффективностью, способным подавлять клиническую симптоматику карциноидного синдрома, остается октреотид, который также обладает антипролиферативной активностью. Октреотид пролонгированного действия (Октреотид-депо) обладает большим удобством в использовании для пациентов. В статье приведены обзор литературы, исследования и клинические случаи, в которых рассмотрены вопросы введения более высоких доз препарата при ряде состояний, а также описаны редкие заболевания, при которых может эффективно использоваться октреотид пролонгированного действия.

Ключевые слова: октреотид пролонгированного действия, аналоги соматостатина, нейроэндокринные опухоли, карциноидный синдром, метастазы.

Для цитирования: Моргунов Л.Ю. Аналоги соматостатина в лечении нейроэндокринных опухолей. РМЖ. 2019;6:10–14.

ABSTRACT

Somatostatin analogs in neuroendocrine tumors treatment

L.Yu. Morgunov

Russian University of Peoples' Friendship, Moscow

Functioning and non-functioning neuroendocrine tumors diagnosis and treatment is a difficult task. In recent decades, the neuroendocrine tumors incidence has been steadily increasing. Despite the fact that the only radical treatment method for these neoplasms remains surgical, tumors are commonly diagnosed at the metastasis stage, when only palliative care is possible. The task of treating patients with this pathology is to eliminate the tumor itself and suppress the symptom-complex caused by carcinoid syndrome, which itself can cause patient death. Tumor growth inhibition and hormonal expression suppression by somatostatin analogs (in particular, octreotide) can significantly extend the life and improve its quality in patients. In the patient's treatment with neuroendocrine tumors, a drug with proven effectiveness that can suppress the carcinoid syndrome clinical symptomatology remains octreotide, which also has antiproliferative activity. Sustained-release octreotide (Octreotide-depo) has great usability for patients. The article provides a literature review, studies and clinical cases in which the higher doses introduction of the drug in a number of conditions is considered, as well as rare diseases in which sustained-release octreotide can be effectively used.

Keywords: sustained-release octreotide, somatostatin analogs, neuroendocrine tumors, carcinoid syndrome, metastases.

For citation: Morgunov L.Yu. Somatostatin analogs in neuroendocrine tumors treatment. RMJ. 2019;6:10–14.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия заболеваемость нейроэндокринными опухолями (НЭО) неуклонно растет. НЭО — относительно редкая гетерогенная группа новообразований с ежегодной заболеваемостью 35 случаев на 100 000 человек. Обновленная ВОЗ классификация гастроэнтеропанкреатических (ГЭП) опухолей верифицирует их в зависимости от локализации, клинических проявлений и степени дифференцировки. Из-за медленного роста и отсутствия ранних симптомов большинство НЭО часто диагностируют на поздних стадиях, когда варианты лечебного воздействия ограничены [1].

НЭО возникают в любых органах, где имеются эндокринные клетки. Эти новообразования могут не давать клинической симптоматики, однако в случае их функциональности развиваются эндокринные синдромы, представляющие угрозу здоровью и жизни пациентов.

Задачей лечения больных с НЭО являются ликвидация самой опухоли и подавление симптомокомплекса, обусловленного карциноидным синдромом. Единственным радикальным методом лечения остается хирургический, а при невозможности его использования торможение опухолевого роста и подавление гормональной

экспрессии аналогами соматостатина (в частности, октреотидом) позволяют продлить жизнь и улучшить ее качество у больных.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНАЛОГОВ СОМАТОСТАТИНА В ЛЕЧЕНИИ НЭО

Октреотид, первый синтетический аналог соматостатина, первоначально использовался для коррекции клинических проявлений карциноидного синдрома. Недавние исследования показали, что лечение октреотидом может быть не только симптоматическим, но и таргетным, учитывая противоопухолевые эффекты препарата. Разработан октреотид длительного действия, который обеспечивает большее удобство введения [2].

Клинические эффекты октреотида пролонгированного действия

Октреотид продемонстрировал хорошее действие на гормональную гиперсекрецию и рост НЭО. Препарат играет ключевую роль в коррекции симптоматики, вызванной секрецией нейропептидов у пациентов с высокодифференцированными карциномами, обладает противоопухолевой активностью при карциноидах кишечника, значительно увеличивая время прогрессирования НЭО. Октреотид пролонгированного действия эффективен как в качестве монотерапии, так и в сочетании с химио- или радионуклидной терапией пептидных рецепторов [3]. Препарат вводят 1 раз в месяц, он оказывает эффективное и безопасное противоопухолевое и симптоматическое действие при непрерывном поддержании концентрации в организме [4–6].

Карциноиды представляют собой в основном медленно растущие НЭО с низкой пролиферативной активностью. Октреотид остается стандартом симптоматической терапии карциноидного синдрома, обладая антипролиферативной активностью, одновременно тормозит рост опухолей. Хотя лечение октреотидом само по себе редко приводит к ремиссии опухолевого процесса, он замедляет прогрессирование опухоли. Если радикальные или интервенционные методы лечения метастазов в печень невозможны, или метастазы не ограничиваются одной локализацией, то единственным вариантом остается системное лечение аналогами соматостатина [7]. Стандартное консервативное лечение проводится октреотидом, интерфероном- α и химиотерапией. Из-за сложности исследований эффективности, а также высокого потенциала побочных эффектов широкое применение интерферона- α в лечении метастатических НЭО ограничено, а высокодифференцированные НЭО не обладают высокой чувствительностью к химиотерапии из-за низкой скорости митоза, высоких уровней антиапоптотического белка Bcl-2 и повышенной экспрессии гена резистентности ко многим лекарственным средствам. Поэтому наиболее перспективным пока остается применение аналогов соматостатина [8].

Аналоги соматостатина являются стандартом лечения пациентов с функционирующими НЭО гастроэнтеропанкреатической локализации. Снижение гормональной гиперсекреции получено более чем у 70% пациентов со злокачественными функционирующими НЭО кишечника и поджелудочной железы, стабилизация опухолевого роста наблюдалась более чем у 50% пациентов с прогрессирующим ростом опухоли [9]. Гастроэнтеропанкреатические

нейроэндокринные опухоли (ГЭП НЭО) представляют собой относительно редкую группу гетерогенных новообразований с индолентным течением. Использование октреотида в их лечении кардинально изменило терапевтическую тактику. Клинические исследования PROMID и RADIANT-2 подтвердили преимущества лечения ГНО октреотидом пролонгированного действия: примерно в половине случаев размер опухоли стабилизировался и примерно у 10% пациентов уменьшался. Октреотид длительного действия имеет надежный профиль безопасности и хорошо переносится, прекращение лечения из-за побочных эффектов встречается редко [10–13].

Исследование PROMID (плацебо-контролируемое проспективное рандомизированное исследование пациентов с метастатическими НЭО кишечника), проведенное в 18 центрах Германии и включавшее 85 больных, продемонстрировало антипролиферативный эффект октреотида пролонгированного действия при высокодифференцированных НЭО желудочно-кишечного тракта, 40% из которых были функционирующими и 60% нефункционирующими, со статистически значимым увеличением выживаемости без прогрессирования по сравнению с плацебо. Доказала свою эффективность и комбинированная терапия аналогами соматостатина в купе с радионуклидной терапией [14].

Возможности коррекции дозы октреотида

Пациентам, которые не отвечают или перестают реагировать на стандартные дозы октреотида, назначают высокие дозы этого препарата, которые приводят к снижению или нормализации выработки биологически активных аминов и нейропептидов [15]. Поиск литературы, посвященной эффективности и безопасности октреотида пролонгированного действия в дозах, превышающих одобренные FDA для лечения НЭО (30 мг/мес.), в базах данных PubMed (за 1998–2012 гг.) и Кохрейновской библиотеки (за 2000–2013 гг.) выявил 1086 публикаций. В 11 исследованиях сообщалось об использовании более высоких доз для контроля симптомов и прогрессирования опухоли, хотя количественная оценка тяжести симптомов и анализа качества жизни не проводилась. В 10 исследованиях сообщалось об эффективности препарата у 260 больных в диапазоне доз от 40 мг/мес. или 30 мг в 3 нед. до 120 мг/мес. В 8 исследованиях изложено клиническое мнение экспертов о целесообразности повышения дозы препарата до 60 мг/мес. для контроля симптомов и предотвращения прогрессирования опухоли. Восемь исследований были посвящены безопасности высоких доз, при этом не отмечалось повышенной токсичности, ассоциированной с дозами, превышающими 30 мг/мес. [16].

J.R. Strosberg et al. (2014) изучили возможности увеличения дозы октреотида у пациентов с НЭО. Пациенты с карциноидным синдромом или НЭО поджелудочной железы получали дозу октреотида более 30 мг каждые 4 нед. в период с 2000 по 2012 г. Среди 239 пациентов с НЭО было 53% мужчин, средний возраст при первой эскалации дозы составил 60 лет (стандартное отклонение (SD) 11 лет), время от начала увеличения дозы — 1,7 года (SD 2,0 года). Основными показаниями к увеличению дозы были проявления карциноидного синдрома или иная гормональная активность (62%), а также рентгенологически подтвержденное прогрессирование опухоли (28%). Наиболее часто дозу увеличивали до 40 мг каждые 4 нед. (71%) и 60 мг каждые

4 нед. (18%). Из 90 пациентов, у которых до первого повышения дозы отмечались приливы, 73 (81%) либо перестали испытывать их вовсе, либо отмечали их меньшую выраженность. Из 107 пациентов с диареей 85 (79%) отметили ее урежение или полное купирование после первой эскалации дозы. Это исследование показало, что увеличение дозы вводимого октреотида может привести к улучшению контроля проявлений карциноидного синдрома [17].

Октреотид пролонгированного действия стабилизирует высокодифференцированные опухоли кишечника, но анализ выживаемости не проводился из-за недостаточного количества описанных случаев. Для купирования карциноидного синдрома часто применяются высокие дозы препарата. S.C. Lau et al. (2018) провели исследование с целью определить, коррелирует ли доза октреотида с выживаемостью пациентов с ГНО. Сравнили общую выживаемость у 170 пациентов, которые получали низкие (<30 мг) и высокие (\geq 30 мг) дозы октреотида. Исходные характеристики в группах были сходными: средний возраст 62–63 года, мужчин было 50 (58%); 46 (48%) опухолей локализовались в тонкой кишке, а 74 (66%) имели метастазы в печени. Среднее время от постановки диагноза до начала лечения составило 5,5 и 6,0 мес. соответственно. Лечение октреотидом пролонгированного действия было инициировано с целью коррекции нейроэндокринных симптомов (71%), стабилизации состояния (23%) или контроля биомаркеров (6%). Медиана общей выживаемости оказалась больше в группе получавших высокие дозы октреотида (66 мес. по сравнению с 22 мес., многофакторное отношение рисков (ОР) 0,5; $p < 0,01$). Возраст ≥ 65 (ОР 1,9; $p < 0,01$) и опухоли поджелудочной железы (ОР 1,7; $p = 0,03$) были предикторами худшей выживаемости [18].

У пациентов с НЭО поздних стадий (1999–2009 гг.), получающих лечение октреотидом пролонгированного действия в течение 12 мес., сравнили 5-летнюю выживаемость в зависимости от получаемой ими дозы в течение 28 дней, усредненной за первые 3 мес.: низкой (≤ 20 мг), средней (21–30 мг) и высокой (>30 мг). Среди 222 пациентов 81 (36%) получал низкие дозы, 82 (37%) — средние и 59 (27%) — высокие. Многофакторный анализ показал, что по сравнению со средней низкой дозой была ассоциирована со значительно худшей выживаемостью (ОР 2,00; $p = 0,001$), тогда как высокая исходная доза (ОР 1,09; $p = 0,719$) не показала дополнительных преимуществ по сравнению со средней. Это популяционное исследование определило потенциальные преимущества препарата в дозе 21–30 мг в отношении выживаемости для пожилых пациентов с НЭО поздних стадий [19].

K. Al-Efraji et al. провели ретроспективный обзор лечения неоперабельных пациентов с НЭО и метастазами, получавших октреотид пролонгированного действия в дозе 30 мг/мес. и выше с 2005 по 2011 г. Увеличение дозы октреотида было ассоциировано с эффективным нивелированием симптомов НЭО у пациентов, которые были невосприимчивы к стандартным дозам [20].

ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОКТРЕОТИДА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

S. Saglam et al. (2015) ретроспективно проанализировали медицинские карты 23 пациентов с нефункциональными метастатическими или неоперабельными ГЭП НЭО, которые получали лечение октреотидом пролонгированного действия в качестве первой линии в дозе 30 мг каждые 4 нед. Первичными и вторичными конечными точками были выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выжи-

ваемость (ОВ); пациенты наблюдались в среднем в течение 47 мес. В среднем ВБП и ОВ составили $25,0 \pm 3,4$ мес. [95% ДИ: 18,4; 31,5] и $71,3 \pm 9,5$ мес. [95% ДИ: 52,7; 89,9] соответственно, с оценкой 5-летней ОВ 58%. Пациенты с $\leq 25\%$ опухолевой нагрузки на печень имели лучшую ВБП по сравнению с пациентами, имевшими >25% таковой ($32,2 \pm 6,2$ против $19,4 \pm 2,7$ мес.; $p = 0,043$). Октреотид является эффективным вариантом лечения с хорошей переносимостью у пациентов с высокодифференцированными нефункциональными ГЭП НЭО [21].

F. Cioppi et al. (2017) провели продольное открытое исследование LARO-MEN1 с целью оценки возможности раннего назначения препарата в качестве профилактического подхода для лечения ГЭП НЭО, связанного с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН1). Было обследовано 30 пациентов с МЭН1, и 8 из них, у которых выявлялись небольшие (<2 см) НЭО и повышение по крайней мере одного из гормонов гастроэнтеропанкреатической зоны, вводили октреотид пролонгированного действия в дозе 10 мг в/м каждые 28 дней. Препарат показал хорошую эффективность и безопасность, у большинства пациентов за 6-летний период лечения размер опухоли оставался стабильным. Исследование подтвердило возможность профилактического использования октреотида с целью отсрочить или избежать операции у таких пациентов [22, 23].

Изучив базу данных Medicare, C. Shen et al. (2014) выявили пациентов в возрасте ≥ 65 лет, у которых в период 1999–2007 гг. был диагностирован карциноидный синдром. 2450 (51%) пациентам из 4848 с болезнью на поздней стадии и 81 (10%) пациенту из 807 с солитарной НЭО был назначен октреотид длительного действия на период 6 мес. от начала заболевания. Многофакторная модель пропорциональных рисков выявила, что препарат обеспечил рост 5-летней выживаемости для больных с запущенными стадиями заболевания (ОР 0,61; $p \leq 0,001$) [24].

Адренкортикальный рак имеет плохой прогноз, и современные варианты лечения, такие как схемы химиотерапии на основе митогана или платины, обладают ограниченной эффективностью. X. Wang et al. (2019) продемонстрировали пациента с метастазами адренкортикального рака с низкой толерантностью к митогану, которому была назначена терапия октреотидом пролонгированного действия после проведенной скинтиграфии октреосканом; получен хороший ответ на терапию у этого пациента [25].

Клинические исследования продемонстрировали синергическое действие между октреотидом пролонгированного действия и ингибитором протеинкиназы эверолимусом. Активность и безопасность эверолимуса оценивали в сочетании с октреотидом пролонгированного действия у 50 пациентов с НЭО гастроэнтеропанкреатического тракта и легких. Пациенты получали эверолимус в дозе 10 мг/день в сочетании с октреотидом пролонгированного действия в дозе 30 мг каждые 28 дней. Первичной конечной точкой была частота объективного ответа (ЧОО). Первичная локализация опухолей: в поджелудочной железе (14 пациентов), легких (11 пациентов), подвздошной кишке (9 пациентов), тощей и двенадцатиперстной кишке (2 пациента) и при неизвестной локализации (14 пациентов); у 13 (26%) пациентов имел место карциноидный синдром. ЧОО составила 18%; у 2% пациентов отмечен полный ответ, у 16% — частичный, и 74% достигли стабилизации заболевания. Рассчитанный клинический эффект составил 92%.

Сочетанная терапия эверолимусом с октреотидом оказалась эффективной, хорошо переносилась и, как показало исследование, может использоваться в качестве первой линии терапии у пациентов с НЭО [26].

В исследовании RADIANT-2 эверолимус в комбинации с октреотидом пролонгированного действия продемонстрировал увеличение продолжительности жизни пациентов с запущенными НЭО, проявляющимися карциноидным синдромом, на 5,1 мес. по сравнению с получающими плацебо плюс октреотид пролонгированного действия [27].

Y.M. Liu et al. (2019) оценивали опухолевую нагрузку, снижающую эффективность и безопасность транскатетерной артериальной эмболизации (ТАЭ) в сочетании с терапией октреотидом пролонгированного действия при метастазировании НЭО в печень. В исследовании приняли участие 29 пациентов с такой патологией, проходивших лечение в больнице Университета Сунь Ятсена в 2014–2018 гг. Средний возраст составил 25–69 (50±11) лет. У всех пациентов были гистологически подтверждены метастазы высокодифференцированной опухоли в печень: 17 пациентов получили комбинированную терапию — ТАЭ в сочетании с октреотидом пролонгированного действия и 12 пациентов — только октреотидом пролонгированного действия. Объем поражения печени оценивали в соответствии с критериями RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) 1.1. Было показано, что проведение ТАЭ в сочетании с октреотидом пролонгированного действия эффективнее снижало опухолевую нагрузку по сравнению с монотерапией октреотидом [28].

В исследовании, проведенном Г.С. Емельяновой и соавт. (2012), приняли участие 67 больных с морфологически подтвержденным диагнозом НЭО различной локализации, диссеминированным прогрессирующим опухолевым процессом. Иммуногистохимическое исследование выполнено 53 больным, 14 пациентов имели только цитологическую верификацию диагноза. Проводилось лечение Октреотидом-депо в монорежиме и в сочетании с интерфероном-α в дозе 3 млн МЕ 3 р./нед. подкожно. Октреотид-депо в дозе 20–40 мг получали 47 пациентов: 17 — в виде монотерапии, 30 — в сочетании с химиотерапией. Эффективность лечения оценивали по контролю роста опухоли. Ответ опухоли на лечение оценивали в соответствии с критериями RECIST. Контроль симптоматики карциноидного синдрома оценивали по опросникам качества жизни, изменению частоты приливов и случаев диареи. Клиническим ответом считалось снижение приливов до менее 1 раза в неделю и уменьшение частоты диареи — менее 4 раз в сутки или, если диарея отмечалась 2–4 раза в сутки, уменьшение ее частоты, а также исчезновение болей в животе. Симптоматический эффект Октреотида-депо был получен у всех пациентов, препарат позволил контролировать симптомы карциноидного синдрома у всех исследуемых, переносимость была хорошей, увеличения токсичности иммуно- и химиотерапии не отмечалось [29].

Клинические наблюдения

Октреотид пролонгированного действия купирует клинические проявления у пациентов с НЭО и обладает противоопухолевой активностью у пациентов с метастатическими НЭО кишечника, но остается неясным, обладает ли он антипролиферативным действием у пациентов с запущенными НЭО поджелудочной железы. H. Kitade et

al. (2018) сообщили о 71-летнем мужчине с множественными метастазами в печень НЭО поджелудочной железы, который получал лечение эверолимусом по 10 мг и сунитинибом по 25 мг ежедневно в течение 3 нед. Однако терапия была прекращена из-за прогрессирования заболевания и серьезных побочных эффектов. Октреотид пролонгированного действия исходно вводился одновременно с эверолимусом; уровень опухолевых маркеров заметно снизился, и метастазы печени уменьшились в размерах. Иммуногистохимическое исследование образцов опухолей, полученных до лечения, показало высокий уровень экспрессии соматостатинового рецептора 2 типа. Клиническое наблюдение позволило предположить, что октреотид пролонгированного действия может быть вариантом лечения прогрессирующих НЭО поджелудочной железы после отмены эверолимуса и сунитиниба [30].

T. Arao et al. (2017) представили 54-летнюю женщину, госпитализированную для лечения акромегалии. Уровень гормона роста (ГР) составлял 39,8 нг/мл, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) — 717 нг/мл, уровень ГР не подавлялся (22,9 нг/мл) при проведении перорального глюкозотолерантного теста. МРТ показала, что опухоль размером 21×17 мм распространяется в правую супраселлярную область и проникает в кавернозный синус. Начато лечение октреотидом пролонгированного действия в дозе 20 мг каждые 4 нед. После введения трех доз уровни ГР и ИФР-1 снизились до 2,19 нг/мл (до 1,69 после проведения глюкозотолерантного теста) и 205 нг/мл соответственно. Снижение уровней ГР и ИФР-1, уменьшение размеров опухоли и инвазии кавернозного синуса позволили выполнить оперативное лечение без последующих осложнений. Предоперационное введение октреотида пролонгированного действия улучшило результаты лечения акромегалии [31].

Беременность при акромегалии возникает редко и протекает благоприятно, но в этот период может произойти увеличение размеров опухоли. Коррекция роста опухоли во время беременности сложна из-за потенциальных осложнений возможного хирургического вмешательства и побочных эффектов противоопухолевых препаратов. А.М. Nannon et al. (2019) описали уникальный случай применения октреотида у 32-летней женщины с акромегалией, выявленной на 11-й нед. беременности. Имела место крупная макроаденома, проникающая в супраселлярную цистерну, на 20-й нед. беременности развилась битемпоральная гемианопсия. Пациентка отказалась от операции, ей было назначено лечение октреотидом 100 мкг 3 р./сут подкожно, приведшее к нормализации полей зрения после 2 нед. терапии. Дальнейшее уменьшение полей зрения на 24-й нед. беременности заставило увеличить дозу октреотида до 150 мкг 3 р./сут; зрение оставалось стабильным до конца беременности. На сроке 14 нед. был диагностирован гестационный диабет, а с 22-й нед. назначен инсулин. Других акушерских осложнений не было, рост плода продолжался до конца беременности. Проведено плановое кесарево сечение на сроке 34 нед., масса тела плода при рождении составляла 3,2 кг, 9 баллов по шкале Апгар, врожденных аномалий не выявлено. Менструальный цикл после родов регулярный. Женщине назначили октреотид пролонгированного действия в дозе 40 мг и направили на операцию. Через 2 года после родов ребенок развивался нормально. Впервые было описано возникновение акромегалии во время беременности и улучшение параметров периметрии октреотидом [32].

Гигантские аденомы гипофиза представляют собой доброкачественные опухоли диаметром ≥ 4 см. Они проявляются симптоматикой, обусловленной гиперсекрецией одного или нескольких гормонов гипофиза и вовлечением в рост окружающих структур, а сдавление гипофиза может привести к гипопитуитаризму. F. Dicuozzo et al. (2019) сообщили о молодой женщине с акромегалией с неоперабельной гигантской секретирующей ГР аденомой гипофиза, распространяющейся до кавернозного синуса, орбитальной полости, верхнечелюстного синуса, клиновидного синуса и височной ямки справа. Лечение октреотидом пролонгированного действия помогло быстро снять головную боль и двустороннюю гемианопсию, возникшую вследствие вовлечения в процесс перекреста зрительных нервов, уменьшить клинические проявления акромегалии и со временем контролировать рост опухоли, усилить фертильность, позволило пациентке забеременеть. Терапию отменили во время беременности. Пациентка родила здорового сына. Размер опухоли в конце беременности и при последующем наблюдении не увеличивался. Данный случай подтверждает возможность благоприятного исхода беременности у пациентки, страдающей акромегалией [33].

Синдром эктопической продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) — редкое заболевание, часто сопровождается тяжелым гиперкортицизмом, требующим хирургического вмешательства. P. Rodrigues et al. (2012) описали 33-летнего пациента, госпитализированного в 1993 г. с клиническими проявлениями синдрома Кушинга. У него отмечались высокие уровни АКТГ в плазме и резко повышенное выделение свободного кортизола с мочой, которые не подавлялись высокими дозами дексаметазона. Гипофиз на МРТ выглядел нормально, но КТ грудной клетки выявила 1,7 см образование в левом легком. Инструментальные исследования показали наличие АКТГ-продуцирующей нейроэндокринной карциномы с отдаленными метастазами. Пациент получал химиотерапию в комплексе с октреотидом, что привело к благоприятному клиническому и биохимическому результату. Авторы подчеркивают долгосрочный ответ на медикаментозную терапию октреотидом с превосходным антипролиферативным эффектом [34].

A. Kanno et al. (2017) представили случай инсулиномы у женщины 80 лет с приступами гипогликемии. Пациентка отказалась от хирургического лечения, подкожное введение 50 мкг октреотида перед сном предотвращало гипогликемию в ночное время. Препарат способен подавлять секрецию инсулина, хотя не существует конкретного протокола для его использования в таких случаях. Пациентка не могла сама ежедневно вводить препарат, ей назначили октреотид пролонгированного действия, что предотвратило эпизоды гипогликемии в течение 4 нед., и качество жизни пациентки существенно улучшилось [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, октреотид и его пролонгированная форма с успехом применяются в качестве монотерапии и комбинированного лечения пациентов с НЭО для купирования проявлений карциноидного синдрома и уменьшения размера опухоли. Более 30 лет применения октреотида пролонгированного действия доказали его надежность и благоприятный профиль безопасности. Тем не менее возможности использования препарата в полной мере пока

не изучены. Требуется проведение долгосрочных клинических исследований, также важно описание отдельных случаев его применения. Терапия препаратами октреотида пролонгированного действия представляется эффективной у пациентов любого возраста, препарат даже в высоких дозах безопасен в применении и имеет широкие перспективы использования.

Литература

- Enzler T., Fojo T. Long-acting somatostatin analogues in the treatment of unresectable/metastatic neuroendocrine tumors. *Semin Oncol.* 2017 Apr;44 (2):141–156. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2017.07.001.
- Yau H., Kinaan M., Quinn S.L., Moraitis A.G. Octreotide long-acting repeatable in the treatment of neuroendocrine tumors: patient selection and perspectives. *Biologics.* 2017 Dec 6;11:115–122. DOI: 10.2147/BTT.S108818.
- Bergsland E.K. The evolving landscape of neuroendocrine tumors. *Semin Oncol.* 2013 Feb;40 (1):4–22. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2012.11.013.
- Young K., Iyer R., Morganstein D. et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: a review. *Future Oncol.* 2015 Mar;11 (5):853–864. DOI: 10.2217/fon.14.285.
- Нейроэндокринные опухоли: руководство для врачей. Под ред. М. Кэплина, Л. Квопса. М.: Практическая медицина; 2010. [Neuroendocrine tumors: a guide for doctors. Ed. M. Kaplin, L. Quoops. M.: Practical Medicine; 2010 (in Russ.).]
- Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumours. *Cancer.* 2003;97:934–959.
- Pavel M., Kidd M., Modlin I. Systemic therapeutic options for carcinoid. *Semin Oncol.* 2013;40(1):84–99. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2012.11.003.
- Demirkan B.H., Eriksson B. Systemic treatment of neuroendocrine tumors with hepatic metastases. *Turk J Gastroenterol.* 2012;23(5):427–437.
- Igarashi H., Hijioka M., Lee L., Ito T. Biotherapy of pancreatic neuroendocrine tumors using somatostatin analogs. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22(8):618–622. DOI: 10.1002/jhbp.227.
- Pusceddu S., Prinzi N., Raimondi A. et al. Entering the third decade of experience with octreotide LAR in neuroendocrine tumors: A review of current knowledge. *Tumori.* 2019;105(2):113–120. DOI: 10.1177/0300891618765362.
- Kaltsas G.A., Besser G.M., Grossman A.B. The Diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev.* 2004;25(3):458–511.
- Chuang C.C., Bhurke S., Chen S.Y. et al. Clinical characteristics, treatment patterns, and economic burden in patients treated for neuroendocrine tumors in the United States: a retrospective cohort study. *J Med Econ.* 2015;18(2):126–136. DOI: 10.3111/13696998.2014.975233.
- Tóth M. Drug therapy for neuroendocrine tumours. *Orv Hetil.* 2013 Sep 29;154 (39):1556–1564. DOI: 10.1556/OH.2013.29718.
- Stueven A.K., Kayser A., Wetz C. et al. Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future *Int J Mol Sci.* 2019;20(12) i: E3049. DOI: 10.3390/ijms20123049.
- Baldelli R., Barnabei A., Rizza L. et al. Somatostatin analogs therapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current aspects and new perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:7. DOI: 10.3389/fendo.2014.00007.
- Broder M.S., Beenhouwer D.I., Strosberg J.R. et al. Gastrointestinal neuroendocrine tumors treated with high dose octreotide-LAR: a systematic literature review. *World J Gastroenterol.* 2015;21(6):1945–1955. DOI: 10.3748/wjg.v21.i6.1945.
- Strosberg J.R., Benson A.B., Huynh L. et al. Clinical benefits of above-standard dose of octreotide LAR in patients with neuroendocrine tumors for control of carcinoid syndrome symptoms: a multicenter retrospective chart review study. *Oncologist.* 2014;19(9):930–936. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0120.
- Lau S.C., Abdel-Rahman O., Cheung W.Y. Improved survival with higher doses of octreotide long-acting release in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Med Oncol.* 2018;35(9):123. DOI: 10.1007/s12032-018-1189-1.
- Shen C., Xu Y., Dasari A. et al. Octreotide LAR Dosage and Survival Among Elderly Patients With Distant-Stage Neuroendocrine Tumors. *Oncologist.* 2016;21(3):308–313. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0381.
- Al-Efraji K., Aljama M.A., Kennecke H.F. Association of dose escalation of octreotide long-acting release on clinical symptoms and tumor markers and response among patients with neuroendocrine tumors. *Cancer Med.* 2015;4(6):864–870. DOI: 10.1002/cam4.435.
- Saglam S., Hacisahinogullari H., Ozturk N. et al. Outcomes of first-line long-acting octreotide treatment in non-functional, advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J BUON.* 2015;20(5):1201–1205.
- Cioppi F., Cianferotti L., Masi L. et al. The LARO-MEN1 study: a longitudinal clinical experience with octreotide Long-Acting Release in patients with Multiple Endocrine Neoplasia type 1 Syndrome. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017;14(2):123–130. DOI: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.123.
- Kemm M.H., Manly C.D., Hoang T.D. et al. Octreotide Use in a Patient with MEN-1 Syndrome and Multifocal Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Gastrointest Med.* 2019;2019:9462942. DOI: 10.1155/2019/9462942.
- Shen C., Shih Y.C., Xu Y., Yao J.C. Octreotide long-acting repeatable use among elderly patients with carcinoid syndrome and survival outcomes: a population-based analysis. *Cancer.* 2014;120(13):2039–2049. DOI: 10.1002/cncr.28653.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

№1*

*Первый российский аналог соматостатина
Октреотид • депо

Терапия нейроэндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы

Улучшение
Качества
Жизни

Непрерывный контроль
клинических симптомов НЭО

Реклама

РУ № ЛС-001945-030811.



**ДЕПО
ФОРМА**
в/м 1 раз
в 28 дней

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

- 71 %* – стабилизирует болезнь¹
- 83 %* – снижает уровень гормонов¹
- 82 %* – купирует симптомы НЭО¹

* –% количества пациентов

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

 **ФАРМ
СИНТЕЗ**

Современные возможности остеомодифицирующей терапии при метастазах в кости

Д.м.н. А.В. Снеговой, к.м.н. И.Б. Кононенко

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Метастазирование в кости является одним из наиболее частых проявлений распространенного злокачественного процесса. Многие опухоли, особенно рак молочной железы, простаты, легкого, множественная миелома, характеризуются высокой частотой (до 70–80%) поражения костных структур и клиническими осложнениями. Даже при единичных метастазах могут возникать интенсивный болевой синдром, гиперкальциемия, компрессия спинного мозга, патологические переломы, потребность в лучевом и хирургическом лечении, которые объединены одним общим названием — события, связанные с костной системой.

При лечении больных с метастазами в кости используется мультидисциплинарный подход, однако основой лечения являются специфическая противоопухолевая терапия и остеомодифицирующие агенты. К препаратам, способным подавлять костную резорбцию, относят бисфосфонаты, наиболее активным из которых является золедроновая кислота. Помимо способности ингибировать резорбцию костной ткани, золедроновая кислота оказывает противоопухолевое действие, обеспечивающее эффективность препарата при метастазах в кости. Другим препаратом из группы остеомодифицирующих агентов является деносумаб. Он представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, обладающее высокой аффинностью и специфичностью к человеческому RANK-лиганду (RANKL).

Ключевые слова: метастазы в кости, остеомодифицирующие агенты, бисфосфонаты, маркеры костной резорбции, маркеры формирования кости, золедроновая кислота.

Для цитирования: Снеговой А.В., Кононенко И.Б. Современные возможности остеомодифицирующей терапии при метастазах в кости. РМЖ. 2019;6:16–22.

ABSTRACT

Modern possibilities of modified osteotherapy in bone metastases

A.V. Snegovoy, I.B. Kononenko

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow

Bone metastasis is one of the most frequent manifestations of a common malignant process. Many tumours, especially breast, prostate, lung cancer and multiple myeloma are characterized by a high incidence of bone structures (up to 70–80%) and clinical complications. Intense pain syndrome, hypercalcemia, spinal cord compression, pathological fractures, the need for X-ray and surgical therapy (united by one common name — skeletal-related events (SRE)) can occur even with single metastases.

A multidisciplinary approach is used in treatment of patients with bone metastases. However, specific antitumor therapy and modified osteo-agents (MOA) are presented as the basis. Drugs capable of suppressing bone resorption include bisphosphonates, the most active of which is zoledronic acid. In addition to the inhibitory effect on bone resorption, zoledronic acid has antitumor properties that ensure the drug effectiveness for bone metastases. Another drug belonging to the MOA group is denosumab. It is a fully human monoclonal antibody with high affinity and specificity to the human RANK ligand (RANKL).

Keywords: bone metastases, modified osteo-agents (MOA), bisphosphonates, bone resorption markers, bone formation markers, zoledronic acid.

For citation: Snegovoy A.V., Kononenko I.B. Modern possibilities of modified osteotherapy in bone metastases. RMJ. 2019;6:16–22.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

Процесс костного метастазирования остается предметом активного научного поиска. Еще в 1889 г. S. Paget предложил теорию «семян и почвы», которая предполагает, что для роста опухолевой клетки (семя) требуется соответствующая микросреда (почва). Клетки первичной опухоли проходят достаточно большой путь в процессе метастазирования. Проникая через внеклеточный матрикс и мембрану ангиолимфатических сосудов, опухолевые клетки попадают в системный кровоток. В процессе метастазиро-

вания большая часть опухолевых клеток погибает, т. к. они не способны выжить в этой микросреде. Оставшиеся клетки подвергаются защитному воздействию иммунной системы и других факторов (рН, оксигенация). Лишь единичные опухолевые клетки попадают в будущий метастатический очаг (преметастатическую нишу). При метастазировании в кости первичная опухоль активирует различные белки и цитокины (p27, p130, HIF-1, VEGF-A, TNF- α , TGF- β), которые способствуют выбросу в системный кровоток гемопоэтических и мезенхимальных стволовых клеток. Именно эти клетки создают необходимые условия для выживания

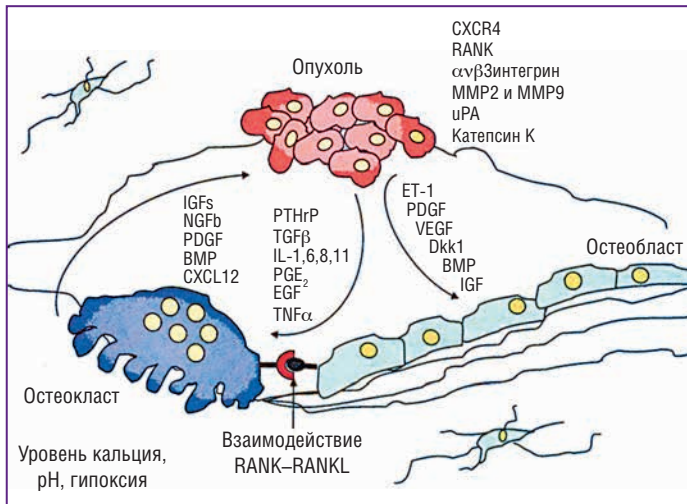


Рис. 1. Молекулярные механизмы метастазирования [1]

опухоли в преметастатической нише. В некоторых случаях циркулирующие опухолевые клетки, попадая с током крови в нишу гемопоэтических стволовых клеток, переходят в состояние спячки и могут служить источником прогрессирования спустя многие годы.

Формирование костных метастазов происходит в результате воздействия различных факторов роста и морфогенетических белков. В зависимости от их типа формируются остеолитические или остеобластические очаги. Остеокласты секретируют PTHrP (пептид, связанный с гормоном щитовидной железы), COX-2, FGF, TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-11 — факторы, которые подают сигнал остеобласту для секреции RANKL (лиганд для активатора рецептора ну-

клеотидного фактора-В). При участии RANKL происходит дифференцировка, выживание остеокластов. Последние активируют резорбцию кости и выброс факторов роста IGF-1, TGF-β, что приводит к дальнейшей пролиферации клеток рака молочной железы (PMЖ) и секреции PTHrP. Формирование костных метастазов при раке предстательной железы (РПЖ) происходит путем экспрессии остеобластстимулирующих факторов, таких как эндотелин-1, фактор роста тромбоцитов, инсулиноподобный фактор роста, и морфогенетических белков (рис. 1).

Факторы роста, секретируемые опухолью, вне зависимости от типа метастазов приводят к подавлению выброса остеопротегерина — антагониста RANKL, таким образом замыкается порочный круг взаимодействия опухоли с костным микроокружением [1].

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ КЛЕТКАМИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ И КОСТНОЙ ТКАНЬЮ

Несколько иные молекулярные механизмы лежат в основе взаимодействия между клетками множественной миеломы (KM) и костной тканью [2].

KM растут в костном микроокружении, при этом ключевую роль играют остеобласты, которые осуществляют прямое регулирование костномозговой ниши. Остеобласты секретируют декорин (*decorin*), который вызывает арест клеточного цикла и апоптоз KM (обозначено буквой «А» на рис. 2). В ответ KM подавляют активность остеобластов через фактор DKK1 (*Dickkopf-1*), который блокирует путь, необходимый для процессов ремоделирования костной ткани. В свою очередь, остеобласты привлекают иммунные клетки в костный мозг (буква «В» на рис. 2), где они могут оказывать противоопухо-

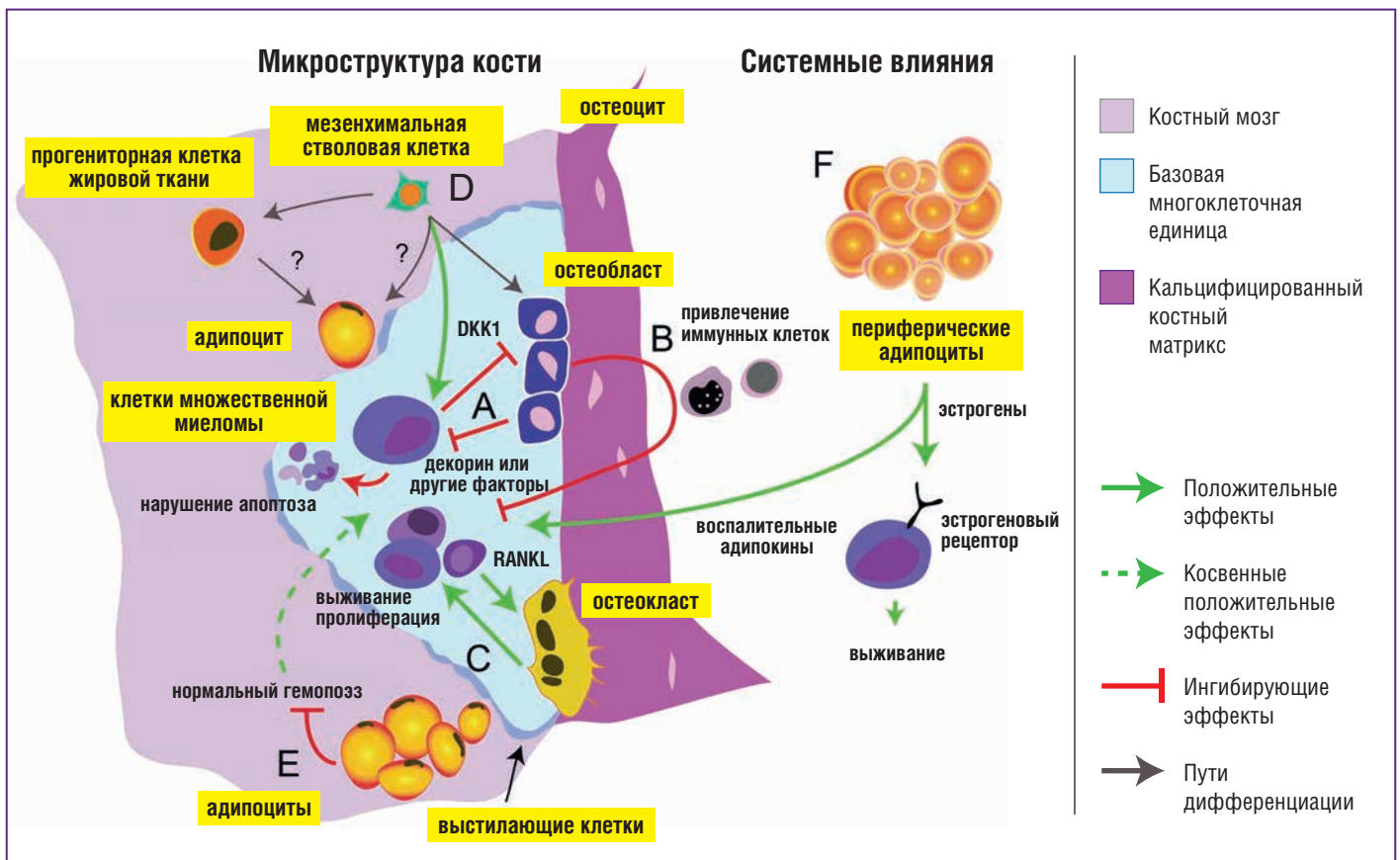


Рис. 2. Молекулярные механизмы взаимодействия между клетками множественной миеломы и костной тканью [2]

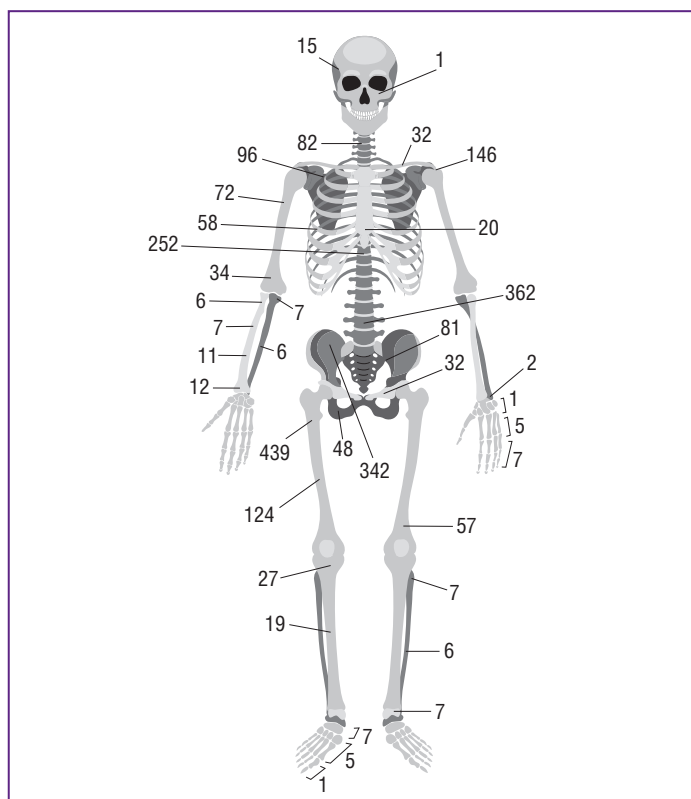


Рис. 3. Места локализации 2429 метастазов карцином в костной системе из 2680 случаев (цитируется из Wick M.R., 2014 [3] по данным M. Campanacci, 1999)

левый эффект. Однако привлечение T-reg клеток и супрессорных клеток миелоидного происхождения может оказывать потенцирующее действие на рост КМ за счет ингибирования противоопухолевого иммунного ответа. Увеличение активности остеобластов приводит к активации остеокластов, которые способствуют выживанию и пролиферации КМ, но КМ активируют остеокласты (буква «С» на рис. 2). Важным стимулом развития КМ является позитивное влияние мезенхимальных стволовых клеток на баланс остеобластов и адипоцитов (клеток жировой ткани) (буква «D» на рис. 2). Вклад костномозговых адипоцитов является предметом активного научного поиска. На сегодняшний день известно, что они способны подавлять нормальный гемопоэз, что приводит к развитию КМ (буква «Е» на рис. 2). Адипоциты периферической жировой ткани в условиях избыточного накопления могут индуцировать системное воспаление и вызывать высвобождение адипокинов и эстрогена, что обеспечивает рост и выживание КМ (буква «F» на рис. 2).

СОБЫТИЯ, СВЯЗАННЫЕ С КОСТНОЙ СИСТЕМОЙ

Метастазы в кости скелета имеют молекулярную детерминированность и высокую частоту поражения определенных отделов костной системы [3].

Наиболее часто костные метастазы локализуются в позвоночнике, костях таза, ребрах, бедренной и плечевой кости (рис. 3). Очевидно, магистральный тип кровоснабжения, богатая артериовенозная сеть, кинетика движения способствуют активному метастазированию в эти участки костной системы, что и определяет высокую частоту развития скелетных осложнений.

Для обозначения осложнений, связанных с метастазами в кости, используют термин «события, связанные с костной системой» (ССКС). ССКС объединяют: 1) патологический перелом; 2) потребность в лучевой терапии; 3) необходимость оперативного лечения; 4) компрессию спинного мозга; 5) гиперкальциемию. Частота ССКС в зависимости от типа опухоли представлена в таблице 1 [1, 4].

Лучевая терапия и оперативное лечение — методы, которые часто применяют при наличии или угрозе патологического перелома, а также в случае интенсивного болевого синдрома.

ССКС негативно влияют на выживаемость онкологических больных. В одном из больших популяционных исследований (n=36 000) на протяжении 9 лет оценивали общую выживаемость больных РМЖ. Медиана общей выживаемости у пациентов с метастазами в кости составила 16 мес., при наличии ССКС — лишь 7 мес. [5]. В другом исследовании показано, что ССКС встречаются у каждого четвертого больного раком легкого с метастазами в кости, при этом медиана выживаемости у них составила около 6 мес. [6].

ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ОПУХОЛЕВЫМ ПРОЦЕССОМ

Для выявления метастазов в кости скелета используют лучевые методы диагностики и биохимические маркеры. Оценка костного поражения имеет огромное значение для выбора метода лечения и прогноза, поскольку при размере метастатического очага >1 см потеря минеральной плотности костной ткани (МПКТ) составляет около 50% [4]. Объективным лучевым методом диагностики является остеосцинтиграфия. Повышенное накопление радиоизотопов отражает метаболическую реакцию, происходящую при злокачественных, травматических и воспалительных заболеваниях. Метод позволяет идентифицировать участки поражения костей гораздо раньше, чем при использовании рентгеновского исследования, т. к. в патогенезе развития костных метастазов важная роль отводится усилению кровообращения в месте формирования нового очага. Тем не менее выявленные очаги гиперфиксации радиоизотопов с целью верификация метастазов в кости исследуют с помощью рентгена, компьютерной или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [7].

Спиральная компьютерная томография (СКТ) обладает высокой специфичностью и позволяет увидеть очаги деструкции или уплотнения костной ткани, а также распространение на мягкие ткани при выходе метастатического процесса за пределы костных структур. Преимущество СКТ доказано при диагностике вертебральных метастазов, локальных методах лечения (введение костного цемента) и проведении биопсии [4, 7].

Таблица 1. Частота ССКС в зависимости от типа опухоли

Тип опухоли	Частота, %
Рак молочной железы	68
Рак предстательной железы	49
Рак легкого	48
Множественная миелома	51

Наиболее эффективным методом лучевой диагностики является МРТ, сочетающая в себе высокую чувствительность и специфичность, что обусловлено способностью выявлять метастазы на этапе опухолевой инфильтрации костного мозга [7]. МРТ является наиболее информативным методом исследования в случае компрессии спинного мозга и необходимости проведения лучевой терапии [4].

Совмещение одномоментных изображений, получаемых при радиоизотопном исследовании и КТ, позволяет установить характер изменений в структуре метастаза и оценить интенсивность костного метаболизма. Однако в рутинной практике метод используется редко в связи с ограниченной доступностью [8].

Применение позитронно-эмиссионной томографии при метастатическом поражении костной системы является предметом научного поиска [4].

В настоящее время во многих исследованиях активно изучаются биохимические маркеры костного метаболизма, которые важны при диагностике костных метастазов, определении риска скелетных осложнений, а также при мониторинге лечения и смерти. Основные маркеры формирования и резорбции кости представлены ниже [9].

Маркеры костного метаболизма (формирования и резорбции кости)

Маркеры формирования кости

- BALP (Bone-specific alkaline phosphatase) — специфичная для кости щелочная фосфатаза;
- OC (Osteocalcin) — остеокальцин;
- PINP (Amino-terminal propeptide of type I procollagen) — аминокотерминальный пропептид проколлагена I типа;
- PICP (Carboxy-terminal propeptide of type I procollagen) — карбоксикотерминальный пропептид проколлагена I типа.

Маркеры резорбции кости

Коллагеновые:

- PYD (Pyridinoline) — пиридинолин;
- DPD (Deoxypyridinoline) — дезоксипиридинолин;
- Нур (Hydroxyproline) — гидроксипролин;
- CTX-I (ICTP) (Carboxy-terminal crosslinked telopeptide of type I collagen) — карбоксикотерминальный телопептид поперечных связей коллагена I типа;
- NTX-I (Amino-terminal crosslinked telopeptide of type I collagen) — аминокотерминальный телопептид поперечных связей коллагена I типа;
- HELP (Collagen I α 1 helicoidal peptide) — коллаген I α 1 геликоидный пептид.

Неколлагеновые:

- BSP (Bone sialoprotein) — костный сиалопротеин.

Ферменты остеокластов:

- TRAcP (Tartrate-resistant acid phosphatase) — тарtrat-резистентная щелочная фосфатаза;
- Cathepsins — катепсины.

Остеомодифицирующие агенты

Бисфосфонаты

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования в области биологии костных метастазов позволили более 30 лет назад создать класс препаратов, способных подавлять костную резорбцию, которые были названы бисфосфонатами. Это аналоги эндогенного пирофосфата костного матрикса, в котором атом кислорода замещен на атом углерода, необходимый для связывания гидроксиапатита. Наличие или отсутствие в боковой цепи различных бисфосфонатов атома азота определяет их активность и побочные реакции, а гидроксильный остаток обеспечивает сродство к кристаллам кальция и минеральному веществу костной ткани. Механизм действия бисфосфонатов заключается в нарушении нескольких важных этапов метаболизма остеокластов — подавлении их активности и созревания, а также активации апоптоза. Кроме того, бисфосфонаты нарушают адгезию опухолевых клеток к костному матриксу, подавляют их миграцию, инвазию и ангиогенез [10, 11].

Бисфосфонаты делятся на 2 основных класса: 1) не содержащие азота (этидронат, клондронат, тилудронат) и 2) азотсодержащие (алендронат, ибандронат, памидронат, золедроновая кислота).

Наиболее активна из них золедроновая кислота, единственный бисфосфонат, содержащий 2 атома азота. После внутривенного введения золедроновая кислота быстро перераспределяется в костной ткани и, подобно другим бисфосфонатам, локализуется преимущественно в местах ее ремоделирования. Главной молекулярной мишенью золедроновой кислоты в остеокласте является фермент фанрезилпирофосфатсинтетаза (ФПС), при этом не исключается возможность других механизмов действия золедроновой кислоты. Продолжительный период действия этого препарата определяется высоким аффинитетом к активному центру ФПС и выраженным сродством к минерализованной костной ткани [12].

Помимо ингибирующего действия на резорбцию костной ткани золедроновая кислота обладает противоопухолевыми свойствами, обеспечивающими эффективность препарата при метастазах в кости.

Золедроновая кислота *in vivo*: ингибирует резорбцию костной ткани остеокластами, изменяет микросреду костного мозга, приводит к снижению роста опухолевых клеток, проявляет антиангиогенную активность. Подавление костной резорбции клинически сопровождается, в частности, выраженным снижением болевых ощущений.

Золедроновая кислота *in vitro*: ингибирует пролиферацию остеобластов, проявляет прямую цитостатическую и проапоптотическую активность и синергичный цитостатический эффект во взаимодействии с противоопухолевыми препаратами, антиадгезивную и антиинвазивную активность. Золедроновая кислота, подавляя пролиферацию и индуцируя апоптоз, оказывает непосредственное противоопухолевое действие в отношении КМ и РМЖ, а также уменьшает проникновение клеток РМЖ человека через экстрацеллюлярный матрикс, что свидетельствует о наличии у нее антиметастатических свойств. Кроме того, золедроновая кислота ингибирует пролиферацию клеток эндотелия человека и животных и оказывает антиангиогенное действие. На экспериментальных моделях ускоренной остеорезорбции при длительном применении золедроновой кислоты показано, что она значительно ингибирует костную резорбцию без нежелательного воздействия на формирование, минерализа-

Терапия пациентов с метастатическим поражением костей

Для лечения костных метастазов используется мультидисциплинарный подход, который включает специфическое противоопухолевое лечение: химиотерапию, гормональную терапию, лучевую терапию, хирургические пособия, анальгетики и остеомодифицирующие агенты.

цию и механические свойства костной ткани, дозозависимо уменьшает активность остеокластов и частоту активации новых очагов ремоделирования как в трабекулярной (губчатой), так и в кортикальной (компактной) костной ткани, не вызывая образования волокнистой костной ткани и аберрантной аккумуляции остеоида, а также дефектов минерализации костной ткани [12].

У пациентов с РМЖ, РПЖ и другими солидными опухолями с метастатическим поражением костной ткани золедроновая кислота предотвращает развитие патологических переломов, компрессии спинного мозга, снижает потребность в лучевой терапии и оперативных вмешательствах, уменьшает опухолевую гиперкальциемию. Препарат золедроновой кислоты в дозе 4 мг способен сдерживать прогрессирование болевого синдрома. У пациентов с остеобластическими очагами лечебный эффект менее выражен, чем у пациентов с остеолитическими очагами [12].

У пациентов с множественной миеломой и РМЖ при наличии как минимум одного костного очага эффективность золедроновой кислоты в дозе 4 мг сравнима с эффективностью памидроновой кислоты в дозе 90 мг.

У пациентов с опухолевой гиперкальциемией действие препарата золедроновой кислоты в дозе 4 мг характеризуется снижением содержания кальция в сыворотке крови и выведения кальция почками. Среднее время до нормализации содержания кальция составляет около 4 дней. К 10-му дню содержание кальция нормализуется у 87–88% пациентов. Среднее время до рецидива (скорректированное по альбумину содержание кальция сыворотки крови не менее 2,9 ммоль/л) составляет 30–40 дней. Значимых различий между эффективностью золедроновой кислоты в дозах 4 и 8 мг при лечении гиперкальциемии не наблюдается [12].

Исследования не показали значимых различий в частоте и тяжести нежелательных явлений, наблюдавшихся у пациентов, получавших золедроновую кислоту в дозах 4 мг, 8 мг, памидроновую кислоту в дозе 90 мг или плацебо, как при лечении метастазов в кости, так и при лечении гиперкальциемии.

При нарушении МПКТ вследствие наступления менопаузы применение золедроновой кислоты в дозе 5 мг приводило к быстрому снижению показателей костного обмена с повышенных постменопаузальных значений до минимально допустимого уровня (к 7-му дню для показателей костной резорбции и к 12-й нед. для показателей костного формирования). Впоследствии показатели костного обмена стабилизировались в пределах пременопаузальных значений, что приводило к статистически достоверному снижению риска вертебральных переломов на 70% к концу 3-го года лечения, а также уменьшению риска возникновения одного или более новых/повторных переломов и вертебральных переломов средней/тяжелой степени на 60–70%. У пациенток с остеопорозом в возрасте 75 лет и старше при лечении препаратом золедроновой кислоты в дозе 5 мг достигалось снижение риска вертебральных переломов на 61%. Относительный риск возникновения переломов бедренной кости к 3-му году терапии снижался на 40%, при этом риск возникновения любых других клинических переломов и невертебральных переломов любой локализации (исключая переломы фаланг пальцев и костей лицевой части черепа) снижался на 33 и 25% соответственно [12].

При применении препарата в течение 3 лет у пациенток с постменопаузальным остеопорозом отмечалось увеличение МПКТ поясничных позвонков, бедренной ко-

сти в целом, области шейки бедренной кости и дистального отдела лучевой кости в среднем на 6,9, 6,0, 5,0 и 3,2% соответственно. Кроме того, наблюдалось снижение активности костного изофермента щелочной фосфатазы, N-концевого пропептида коллагена I типа (PINP) и β-С-концевых телопептидов крови до пременопаузального уровня. При повторных введениях препарата в течение 3 лет не было отмечено дальнейшего снижения в крови содержания маркеров ремоделирования кости, что способствовало повышению физической активности у пациенток в постменопаузе с остеопорозом и вертебральными переломами.

При введении препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг (по сравнению с приемом плацебо) пациентам — мужчинам и женщинам с недавними (в течение 90 дней) переломами проксимального отдела бедренной кости (возникшими вследствие минимальной травмы и требовавшими хирургического вмешательства) отмечалось снижение частоты последующих остеопоротических переломов любой локализации на 35% (из них клинически значимых вертебральных переломов — на 46%, невертебральных переломов — на 27%), а также относительно риска летального исхода (независимо от его причины) на 28%. У пациентов с переломами бедренной кости при применении препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг в течение 2 лет отмечалось увеличение МПКТ бедренной кости в целом и в области шейки бедренной кости на 5,4 и 4,3% соответственно [12].

У пациентов с остеопорозом, вызванным применением глюкокортикостероидов, терапия препаратом золедроновой кислоты в дозе 5 мг в течение года также значительно увеличивала МПКТ (поясничных позвонков, шейки бедра, вертела, лучевой кости), не оказывая отрицательного влияния на структуру и минерализацию костной ткани.

При применении препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг для профилактики постменопаузального остеопороза 1 раз в 2 года у женщин с длительностью постменопаузы менее и более 5 лет отмечалось повышение МПКТ поясничных позвонков на 6,3 и 5,4% соответственно. При введении препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в 2 года МПКТ бедренной кости увеличилась на 4,7 и 3,2% у женщин с длительностью постменопаузы менее и более 5 лет соответственно [12].

У женщин с различной длительностью постменопаузы при введении препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в 2 года отмечалось снижение концентрации β-С-концевых телопептидов крови на 44–46% (до пременопаузального уровня) и N-концевого пропептида коллагена I типа (PINP) на 55–40%.

При лечении препаратом золедроновой кислоты в дозе 5 мг у пациентов с костной болезнью Педжета отмечались статистически достоверный, быстрый и длительный терапевтический ответ, нормализация костного метаболизма и активности щелочной фосфатазы в плазме крови.

Препарат золедроновой кислоты в дозе 5 мг также высокоэффективен у пациентов, получавших ранее лечение пероральными бисфосфонатами. Терапевтический ответ при применении препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг сохраняется дольше, чем при применении ризедроновой кислоты (7,7 года по сравнению с 5,1 года) [12].

Выраженное снижение болевого синдрома на 6-м мес. после однократного введения препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг сравнимо с анальгезирующим эффектом ризедроновой кислоты в дозе 30 мг/сут.

ТАРГЕЗОЛ¹

ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА 4 МГ

- СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИСФОСФОНАТОВ (ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА) В ВИДЕ ВНУТРИВЕННЫХ ЕЖЕМЕСЯЧНЫХ ИНЪЕКЦИЙ ЯВЛЯЕТСЯ МЕЖДУНАРОДНЫМ СТАНДАРТОМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КОСТНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ²



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- **МЕТАСТАЗЫ В КОСТИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЯХ (РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДРУГИЕ) И МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА, В ТОМ ЧИСЛЕ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ РИСКА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ, КОМПРЕССИИ СПИННОГО МОЗГА, ГИПЕРКАЛЬЦЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ОПУХОЛЬЮ, И СНИЖЕНИЯ ПОТРЕБНОСТИ В ПРОВЕДЕНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ИЛИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА КОСТИ;**
- **ГИПЕРКАЛЬЦЕМИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ (СОДЕРЖАНИЕ АЛЬБУМИН-КОРРЕКТИРОВАННОГО КАЛЬЦИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ >12,0 МГ/ДЛ [3,0 ммоль/л])**



1. РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ № ЛП-005685
2. BERENSON J.R. RECOMMENDATIONS FOR ZOLEDRONIC ACID TREATMENT OF PATIENTS WITH BONE METASTASES. THE ONCOLOGIST, 2005, 10, 52-56

У пациенток с постменопаузальным остеопорозом и болезнью Педжета золедроновая кислота не влияет на качественное состояние нормальной костной ткани, не нарушает процессов костного ремоделирования и минерализации и способствует сохранению нормальной архитектоники трабекулярной костной ткани.

По переносимости бисфосфонаты также отличаются: для пероральных характерны низкая всасываемость (0,5–4%) в желудочно-кишечном тракте, диарея, эзофагит, тошнота. Основными побочными проявлениями внутривенных препаратов являются острые реакции: гриппоподобный синдром, артралгия, миалгия. К отсроченным осложнениям относятся гипокальциемия, гипофосфатемия. Почечная недостаточность, которая зачастую зависит от дозы и длительности введения препарата, может быть как острой, так и хронической. Одним из серьезных осложнений азотсодержащих бисфосфонатов является остеонекроз нижней челюсти, чаще наблюдается при лечении золедроновой кислотой и зависит от ее кумулятивной дозы.

Для снижения частоты побочных реакций перед началом использования бисфосфонатов необходимо определять уровень кальция, витамина D и креатинина в сыворотке крови. Также необходима консультация стоматолога и санация полости рта.

ПРЕПАРАТЫ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Другим препаратом, относящимся к группе остеомодифицирующих агентов (ОМА), является деносумаб. Он представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, обладающее высокой афинностью и специфичностью к человеческому RANK-лиганду (RANKL). Связываясь с RANKL, деносумаб предотвращает его взаимодействие с рецептором RANK на поверхности остеокластов и, как следствие, активацию ядерного транскрипционного фактора NF-κB, что подавляет процесс созревания, функционирования и выживания остеокластов — единственного типа клеток, ответственных за костную резорбцию. В результате деносумаб уменьшает резорбцию и деструкцию костной ткани, действуя аналогично натуральному белку остеопротегерину.

Ранние клинические исследования деносумаба (I, II фазы) показали быструю абсорбцию различных доз препарата, период полувыведения 30–46 дней, отсутствие нейтрализующих антител к препарату. Оптимальным признан режим введения деносумаба по 120 мг подкожно 1 раз в 4 нед. Во II фазе выявлено преимущество препарата по сравнению с активным контролем (золедроновая кислота) при отсроченных костных осложнениях и снижении маркера костной резорбции, а также благоприятный профиль его переносимости [13–15]. Интегральный анализ 3 рандомизированных клинических исследований III фазы, выполненных по одному дизайну и включивших 5726 пациентов, установил, что деносумаб достоверно снижает риск развития наступления первого в ходе исследования ССКС на 17% при всех типах опухолей ($p < 0,001$) [15]. Показано его преимущество по сравнению с контролем при РМЖ и РПЖ: риск развития первого и последующих ССКС снижается на 18% ($p < 0,001$). При лечении деносумабом отмечено достоверно более значимое уменьшение болевого синдрома по сравнению с контролем ($p < 0,01$).

При анализе нежелательных явлений в группе сравнения (золедроновая кислота) преобладали острые реакции: 20,2% против 8,7%. Почечная токсичность и некроз

нижней челюсти наблюдались одинаково часто в обеих группах: 11,8% против 9,2% и 1,3% против 1,8% соответственно. Также одинаково часто отмечены серьезные побочные реакции в обеих группах: 57,1% против 56,3% соответственно [16]. По результатам интегрального анализа время без прогрессирования и общая выживаемость в группах не различались [17]. Однако при детальной оценке больных раком легкого зарегистрировано достоверное снижение риска смерти на 20% ($p = 0,01$), а в подгруппе немелкоклеточного рака — на 22% ($p = 0,0104$) у получавших деносумаб. При этом разница в общей выживаемости и снижении риска смерти на 32% достигнута за счет больных с плоскоклеточной формой заболевания. Медиана общей выживаемости на деносумабе и в группе сравнения составила 8,6 мес. и 6,4 мес. соответственно ($p = 0,0350$; ОР (отношение рисков) 0,68). Полученные результаты в виде увеличения общей выживаемости могут быть обусловлены, с одной стороны, подавлением RANKL и изменением костного микроокружения, с другой стороны — прямым воздействием на опухолевые клетки, которые при немелкоклеточном раке экспрессируют рецепторы RANK и RANKL [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современные возможности лечения больных с костными метастазами злокачественных опухолей существенно расширились с внедрением в клиническую практику ОМА. Золедроновая кислота (внутривенный азотсодержащий бисфосфонат третьего поколения) и деносумаб являются наиболее эффективными препаратами с доказанной активностью при всех типах метастазов (литические, бластические, смешанные), гиперкальциемии, связанной с опухолью, остеопорозе. Кроме того, в экспериментальных и клинических исследованиях показана способность золедроновой кислоты непосредственно подавлять опухолевый рост *in vitro* и *in vivo*, индуцировать апоптоз, подавлять ангиогенез в опухолях.

ОМА следует назначать сразу после обнаружения костных метастазов и применять длительно, при необходимости в сочетании с другими видами лечения (химиотерапия, гормонотерапия, лучевая терапия).

Мониторинг маркеров костной резорбции (NTX, костная щелочная фосфатаза), которые снижаются или нормализуются при достижении клинического эффекта, может быть использован для индивидуального планирования терапии ОМА, прогноза ответа на лечение и оценки эффективности лечения. В настоящее время продолжают клинические исследования возможностей применения ОМА для предотвращения развития метастазов в кости раннего РМЖ, РПЖ и профилактики развития остеопении при проведении гормонального лечения (ингибиторы ароматазы, андрогенная блокада).

На основании результатов проведенных исследований ОМА, в т. ч. золедроновая кислота, рекомендованы в РФ, США и европейских странах как обязательный компонент комплексного лечения метастазов в кости РМЖ и РПЖ, рака легкого, почки, множественной миеломы и других солидных опухолей, а также для коррекции нарушений минерального обмена у онкологических больных: остеопороза и гиперкальциемии, ассоциированной с опухолью.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Таргетное действие глюкозамина сульфата в рамках комплексной противоопухолевой терапии

К.ф.-м.н. И.Ю. Торшин^{1,2}, профессор О.А. Громова^{1,2}, профессор А.М. Лила³, профессор А.Г. Назаренко⁴, д.м.н. И.С. Романов⁵, Л.Э. Федотова^{1,2}, А.Г. Калачева^{1,2}, И.В. Гоголева^{1,2}

¹ФИЦ ИУ РАН, Москва

²ЦХАБД, ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

³ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

⁴ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

⁵ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Глюкозамина сульфат (ГС), используемый в терапии заболеваний суставов, способствует ингибированию провоспалительного фактора транскрипции NF-κB.

Цель исследования: изучить потенциальные эффекты воздействия ГС на кином (совокупность всех ферментов-киназ) человека.

Материал и методы: дозозависимый хемокиномный анализ воздействия ГС на активность 297 ферментов киназ был проведен с использованием методов теории анализа размеченных графов и топологической теории анализа плохо формализованных задач распознавания. Для осуществления хемокиномного моделирования использованы теории хемографов, методологии хемоинформационного и хемореактомного анализа.

Результаты исследования: результаты киномных экспериментов в базе данных Proteomics DB представлены в виде таблиц, в столбцах которых приведены киназы человека, а в строках — соответствующие молекулы, активность которых была исследована относительно изучаемого набора киназ. В таблице приведены изменения активности киназ при воздействии молекулы ГС. Каждой такой «таблице хемокиномного эксперимента» соответствует (1) метод определения активности киназы и (2) фиксированная концентрация воздействующих молекул (1, 3, 10, 100, 1000 нмоль/л и др.).

ГС может ингибировать активность 31 киназы человека со значениями констант ингибирования (EC50) в субмикромольном диапазоне. Подавление активности киназ MAP3K3, PDPK1, IKKε соответствует альтернативным путям ингибирования NF-κB посредством ГС. Ингибируя активность циклинзависимых киназ CDK4, CDK6 и др., ГС тормозит гиперпролиферативные процессы, а ингибирование киназ CHEK1, Src и PRKCD стимулирует апоптоз опухолевых клеток. Получены кривые дозозависимого изменения уровней провоспалительного цитокина ФНО-α и противовоспалительного интерлейкина-10 под воздействием ГС, подтверждающие результаты хемокиномного анализа.

Заключение: ГС ингибирует установленный профиль киназ, что целесообразно в рамках комбинированной противоопухолевой терапии лейкоза, рака молочной железы, толстого кишечника, меланомы, немелкоклеточного рака легких. Ингибирование данной выборки киназ способствует снижению избыточного ангиогенеза, препятствует метастазированию и развитию резистентности к химиотерапии.

Ключевые слова: кином человека, антипролиферативное действие, глюкозамина сульфат, Сустагард артро.

Для цитирования: Торшин И.Ю., Громова О.А., Лила А.М. и др. Таргетное действие глюкозамина сульфата в рамках комплексной противоопухолевой терапии. РМЖ. 2019;6:23–30.

ABSTRACT

Glucosamine sulfate targeted effect in the combination cancer therapy

I.Yu. Torshin^{1,2}, O.A. Gromova^{1,2}, A.M. Lila³, A.G. Nazarenko⁴, I.S. Romanov⁵, L.E. Fedotova^{1,2}, A.G. Kalacheva^{1,2}, I.V. Gogoleva^{1,2}

¹Federal Research Center "Informatics and Management" of the Russian Academy of Sciences, Moscow

²Big Data Storage and Analysis Center of the Lomonosov Moscow State University

³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

⁴Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow

⁵N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow

Glucosamine sulfate (GS), used in the treatment of joints diseases, contributes to the pro-inflammatory transcription factor NF-κB inhibition.

Aim: to study the GS potential effects on human kinome (the sum of all kinase enzymes).

Patients and Methods: a dose-dependent chemokine analysis of GS effect on 297 kinase enzymes activity was carried out using the analysis theory methods of labeled graphs and the topological analysis theory of poorly formalized recognition problems. To implement chemokine modeling, chemographs theories, chemoinformatic and chemoreactomy analysis methods were used.

Results: kinom experiments results in the Proteomics DB database are presented in tables, in the columns of which human kinases are shown, and in rows — the corresponding molecules, the activity of which was studied relative to the examined kinases set. The table shows the changes in the kinases activity when exposed to the MGS molecule. Each such "chemokine experiment table" corresponds to (1) a method for determining the kinase activity and (2) an acting molecules fixed concentration (1, 3, 10, 100, 1000 nmol /l, etc.).

GS can inhibit the 31 human kinases activity with inhibition constant values (EC50) in the submicromolar range. Kinases (MAP3K3, PDPK1, IKKε) activity suppression corresponds to alternative inhibiting NF-κB ways by means of GS. Inhibiting the activity of cyclin-dependent kinases (CDK4, CDK6 and others), GS inhibits hyperproliferative processes, and the CHEK1, Src and PRKCD kinases inhibition stimulates

tumor cells apoptosis. Dose-dependent changes in the levels of proinflammatory cytokine TNF- α and anti-inflammatory interleukin-10 under the GS influence were obtained, confirming the chemokine analysis results.

Conclusion: *established profile inhibition of glucosamine sulfate kinases is advisable as part of the combined antitumor therapy for leukemia, breast cancer, colon cancer, melanoma, non-small cell lung cancer. This kinase sampling inhibition also contributes to the reduction of excessive angiogenesis, overcoming metastasis and tolerance to chemotherapy.*

Keywords: *human kinom, antiproliferative effect, glucosamine sulfate, Sustaguard arthro.*

For citation: *Torshin I.Yu., Gromova O.A., Lila A.M. et al. Glucosamine sulfate targeted effect in the combination cancer therapy. RMJ. 2019;6:23–30.*

ВВЕДЕНИЕ

Хроническое неспецифическое воспаление является патогенетической основой многих коморбидных заболеваний, сопровождающих старение (ишемическая болезнь сердца, хроническая ишемия мозга, сахарный диабет, остеоартрит, опухолевые заболевания). Поэтому комплексное терапевтическое воздействие на хроническое воспаление дает положительные клинические результаты при самых разных сочетаниях патологий.

Например, лечение остеоартрита (ОА) неразрывно связано с долговременной терапией хондропротекторами глюкозамина сульфатом (ГС) и хондроитина сульфатом (ХС). Глюкозамина сульфат (M01AX05 глюкозамин) — хондропротектор, проявляющий противовоспалительные эффекты, связанные с ингибированием транскрипционного фактора NF- κ B [1]. Кроме того, ГС протигиводействует развитию саркопении [2], проявляет антиаллергическое [3], нейропротекторное и антипролиферативное [4] действие. Соответственно, использование ГС у пациентов с ОА в сочетании, например, с саркопенией или с опухолевыми заболеваниями не будет по меньшей мере способствовать прогрессированию этих коморбидных патологий. Более того, когортное исследование показало, что прием стандартизированного микрокристаллического ГС (мГС) и ХС вместе или по отдельности способствует снижению риска колоректального рака в среднем на 21% (относительный риск 0,79; 95% ДИ 0,63–1,00) [5].

Разносторонние эффекты мГС (хондропротекторный, противовоспалительный, антипролиферативный) обуславливают актуальность постгеномных исследований препаратов, которые позволяют оценить весь комплекс его воздействия на клетки человека. В рамках постгеномного подхода эффективность и безопасность лекарств изучаются в контексте воздействия на *геном* (совокупность всех генов), *транскриптом* (совокупность всех мРНК), *протеом* (совокупность всех белков организма), *метаболом* (совокупность всех метаболитов организма) и *реактом* (совокупность всех химических реакций организма). Эффекты ГС на транскриптом фибробластов человека [6], протеом [7] и реактом человека [8] были исследованы методом хемоинформационного анализа.

Особой частью протеома является *кином*, т. е. совокупность всех ферментов-киназ, которые таргетно фосфорилируют остатки серина, треонина или тирозина в определенных сигнальных белках. В киноме человека представлено 518 киназ. Важность кинома в современной фармакологии обусловлена тем, что киназы непосредственно участвуют в поддержании *процессов внутриклеточной передачи сигнала от рецепторов*, расположенных на клеточной мембране. Нарушения активности киназ вносят существенный вклад в патогенез хронической патологии (прежде всего системного воспаления и опухолевых заболеваний).

Многие из киназ человека являются таргетными белками для рапамицина и новейших противоопухолевых препа-

ратов (иматиниб, сорафениб, гефитиниб, эрлотиниб и др.). За последние 20 лет именно кином человека стал основным объектом выбора таргетных белков для дизайна перспективных лекарств. К настоящему времени *37 ингибиторов киназ являются известными препаратами* и более 250 молекул-кандидатов проходят клиническое тестирование.

Известные ингибиторы киназ существенно различаются по селективности взаимодействия с киномом человека, что обуславливает широкий спектр побочных эффектов уже существующих ингибиторов киназ (прежде всего, гепато- и кардиотоксичность). Поэтому *любое лекарство крайне важно характеризовать с точки зрения его воздействия на кином человека*, что позволяет получить более объективную картину действия исследуемой молекулы.

Информация о киноме человека, накопленная в Proteomics DB [9] и в других протеомных базах данных, весьма обширна. Современные методы прикладной математики в применении к информации о киноме позволяют осуществлять достоверное и верифицируемое прогнозирование эффектов различных молекул на кином человека. На основании теории анализа размеченных графов, теории метрического анализа данных, комбинаторной теории разрешимости [10] и топологической теории анализа плохо формализованных задач [11, 12] нами разработаны уникальные методы хемопротеомики (прогнозирования эффектов молекул-лигандов на протеом человека) и хемокиномики (прогнозирование эффектов молекул на активность киназ, являющихся таргетными белками перспективных лекарств) [12–16].

В настоящей работе представлены результаты хемокиномного анализа дозозависимых эффектов ингибирования мГС на 297 киназ из кинома человека. Для каждой из киназ были получены кривые ингибирования в координатах активность — концентрация, константы ингибирования EC50, степень снижения активности каждой из киназ при фиксированной концентрации молекул. Получены кривые дозозависимого изменения уровней провоспалительного цитокина ФНО- α и противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-10).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Результаты киномных экспериментов в базе данных Proteomics DB представлены в виде таблиц, в столбцах которых приведены киназы человека, а в строках — соответствующие молекулы, активность которых была исследована относительно изучаемого набора киназ. В таблице приведены изменения активности киназ при воздействии молекулы мГС.

Каждой такой «таблице хемокиномного эксперимента» соответствует (1) метод определения активности киназы и (2) фиксированная концентрация воздействующих молекул (1, 3, 10, 100, 1000 нмоль/л и др.). Таким образом, при заданном методе измерения активности киназ (колориметрия, радиоактивные метки, протеомная технология

Kinobead+MS и др.) и концентрации тестируемого вещества каждый столбец такой таблицы соответствует химической реакции «Субстрат_i → Продукт», в результате которой субстрат *i*-ой киназы преобразуется в другую молекулу.

Следовательно, данные, содержащиеся в таком столбце таблицы **T** кинемного эксперимента (которая включает информацию об изменении активности *N* киназ при воздействии *n* молекул), могут рассматриваться как описание определенного элемента реактома (совокупности всех химических реакций в организме человека). Соответственно, становится возможным применение теории хемографов [13], методологии хемоинформационного [14] и хемореактомого анализа [15, 16] для осуществления хемокиномного моделирования.

Данные, представленные в столбцах **g_r**, обрабатываются методами хемоинформационного анализа, основанными на комбинаторной теории разрешимости и метрическом анализе данных [12–16]. В применении к анализу хемографов практически важны теорема о полноте кортежей инвариантов произвольного хемографа и теорема соответствия критерия полноты инварианта критерию разрешимости/регулярности [10], на основании которых становятся возможными определение и настройка (т. е. машинное обучение) метрик (функций расстояния) между хемографами.

В целом на первом этапе хемокиномного анализа для *i*-ой киназы, описываемой столбцом **g_r** таблицы **T**, проводилось обучение алгоритмов для вычисления химических расстояний d_x . Алгоритм обучения (модель обучения) выбирался из заданного набора моделей (см. пятый этап ниже).

На втором этапе для исследуемой молекулы **X** рассчитывали расстояния $d_x(\mathbf{X}, \mathbf{X}_j)$. Затем для каждой *j*-ой молекулы по формуле $\Delta_{xj} = d^{-1}(d_x, \Delta_{ij})$ вычисляли оценки искомого изменения активности, а точность вычисления Δ_x — как стандартное отклонение $\hat{\phi}(x)A$. Представленные далее в таблицах и рисунках оценки изменений активности различных констант были получены как математическое ожидание и дисперсия соответствующей эмпирической функции распределения.

На третьем этапе для исследуемой молекулы со структурой **X** для каждой киназы вычисляли оценки $\Delta_x(c_m)$ при различных концентрациях c_m исследуемой молекулы, т. е. строили кривые ингибирования. Графики в координатах $\{\Delta_x(c_m), c_m\}$ анализировали методами регрессионного анализа и выявляли достоверные дозозависимые тренды изменения активности в зависимости от c_m . Отбирались только те кривые $\Delta_x(c_m)$, которые описаны достоверными трендами ($P < 0,05$ по критерию Колмогорова — Смирнова) во всем диапазоне исследуемых концентраций (1...30 000 нмоль/л).

На четвертом этапе на основе кривых ингибирования мГС производили расчет констант ингибирования $EC50$ для каждой из киназ. Для каждой кривой $\{\Delta_x(c_m), c_m\}$ определяли значения *b* (плато подгонки кривой снизу, условно — минимальное значение активности) и *t* (максимальная остаточная привязка активности сверху, условно — максимальное значение активности) [17]. Затем значение $EC50$ как точки перегиба кривой $\{\Delta_x(c_m), c_m\}$ определяли посредством регрессионного анализа формулы:

$$\Delta_x(c_m) = b + \frac{t - b}{1 + e^{s(\ln(c_m) - EC50)}},$$

т. е.

$$EC50 = \ln(c_m) - \frac{1}{s} \ln\left(\frac{t - b}{\Delta_x(c_m) + b} - 1\right),$$

где *s* — наклон касательной к кривой в точке перегиба (которая соответствует значению константы $EC50$). Значения *s* и $EC50$ находили посредством линейной регрессии в координатах $\{\ln(c_m), \ln\left(\frac{t - b}{\Delta_x(c_m) + b} - 1\right)\}$.

На пятом этапе процедура, описанная как этапы 1–4, повторялась для каждой модели обучения из заданного набора моделей: нейронные сети различных архитектур (двухслойные сети, многослойные перцептроны, сети радиальных базисных функций), машины поддерживающих векторов, метод ближайшего соседа, решающие деревья/списки, методы голосования, метод логических правил. Всего было использовано 8 моделей, так что для каждой киназы были получены 8 кривых ингибирования и, соответственно, до 8 оценок значения констант ингибирования $EC50$ (может быть меньше 8, в зависимости от статистической достоверности трендов, полученных на третьем этапе).

На шестом этапе проводилось усреднение результатов, полученных для разных моделей. В результате для исследуемой молекулы со структурой **X** вычислялись $EC50_y$ (единая оценка значения $EC50$) и $\sigma(EC50_y)$ (значение стандартного отклонения $EC50_y$).

На седьмом этапе осуществляли расчеты ранга релевантности (качества) полученных оценок констант $EC50$ для каждой из киназ. Для этого сначала проводили «прямые» теоретические расчеты константы $EC50$ для молекулы **X** методом хемоинформационного анализа [12–14] с получением значения $EC50_r$. Затем ранг релевантности $gr_i(\mathbf{X})$ прогноза активности молекулы со структурой **X** по отношению к *i*-ой киназе рассчитывали по формуле:

$$gr_i(\mathbf{X}) = \left[\max\left(\frac{EC50_y}{EC50_r}, \frac{EC50_r}{EC50_y}\right) + \frac{EC50_y}{\sigma(EC50_y)} \right].$$

Значение $gr_i(\mathbf{X})$ оценивает соответствие независимо полученных оценок значений констант $EC50_r$ и $EC50_y$ и качество полученной оценки значений константы $EC50_y$. Более низкие значения ранга $gr_i(\mathbf{X})$ соответствуют более высокому качеству оценки $EC50_y$, полученной для ингибирования *i*-ой киназы молекулой **X** (в данном эксперименте — молекулой мГС, действующим началом препарата глюкозамина).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хемокиномный анализ воздействия молекулы ГС на активность 297 киназ человека показал, что мГС может существенно ингибировать активность 31 из 297 киназ (константы ингибирования в субмикромольном диапазоне). В таблице 1 суммированы основные результаты. Киназы упорядочены по возрастанию значений ранга релевантности gr_i , который оценивает ранг качества полученных оценок (см. Материал и методы). $EC50_y$ — оценка $EC50$, усредненная по 8 моделям. Расшифровки клинической значимости ингибирования каждой из киназ представлены в таблице 2.

Препарат глюкозамина мГС показал уникальный профиль воздействия на киназы, отличный от профилей уже известных ингибиторов киназ. В частности, ингибируя активность циклинзависимых киназ 4, 6 и др., мГС тормозит пролиферацию, а ингибирование молекулой ГС киназ SNEK1, Src и PRKCD стимулирует апоптоз опухолевых клеток. Суммированные в таблице 1 киназы, ингибируемые молекулой ГС, могут быть подразделены по направлению активности на 5 основных групп:

Таблица 1. Основные результаты хемокиномного анализа молекулы МГС

Киназа	Название	EC50, нМ	г ₁	Биологическая функция киназы
FLT3	Рецептор цитокинов FLT-3	159,5	2	Регулирует дифференцировку, пролиферацию и выживание гемопоэтических клеток-предшественников
PKN2	Протеинкиназа N2 (PKN гамма)	206,1	2	Регулирует пролиферацию, миграцию, инвазию опухолевых клеток
TNIK	TRAF2 и NCK-взаимодействующая протеинкиназа	364,8	2	Активатор сигнального пути Wnt пролиферации клеток
CDK4	Циклинзависимая киназа 4	267,1	2	Регулирует деление клеток в фазе G1/S
AURKA	Аврора киназа А (киназа, усиленная опухолью молочной железы)	345,5	3	Цитокinesis при делении клеток
DDR1	Эпителиальный дискоидин-доменсодержащий рецептор (HGK2)	296,9	3	Регулирует дифференцировку, пролиферацию, прикрепление клеток к коллагену, способствует инвазии опухолевых клеток
MAP2K2	МАРК/ЕРК киназа 2 (МЕК2)	337,7	3	Активация ERK1/2 киназ выживания клеток
CHEK1	Протеинкиназа Chk1	410,8	3	Активация ремонта ДНК, торможение апоптоза опухолевых клеток
EPHA5	Рецептор эфрина-А5	197,8	3	Модулирует адгезию опухолевых клеток к коллагену
RET	Протоонкогенная тирозинпротеинкиназа Ret	438,4	3	Пролиферация, миграция, дифференцировка клеток
FGFR1	Рецептор фактора роста фибробластов 1 (протоонкоген c-Fgr)	469,6	3	Регуляция пролиферации клеток
MNAT1	CDK-активирующий киназный фактор MAT1 (белки p35, p36)	449,4	3	Активирует киназы CDK1/2, CDK4/6, участвующие в делении клеток
CDK3	Циклинзависимая киназа 3	580,0	4	Поддерживает переход фаз G0-G1 и G1-S деления клетки, способствует онкотрансформации
SRC	Протоонкогенная тирозинпротеинкиназа Src	662,4	4	Контролирует иммунный ответ, клеточную адгезию, пролиферацию и апоптоз клеток
CDK13	Циклинзависимая киназа 13	660,0	4	Сплайсинг РНК при гемопоэзе
MAP3-K3	МЕК киназа 3	797,5	4	Активация провоспалительного фактора NF-κB
AURKB	Аврора киназа В	724,7	4	Регулятор деления клеток, обеспечивает сегрегацию хромосом
CDK6	Циклинзависимая киназа 6	649,6	5	Способствует переходу фазы G1/S при пролиферации клеток
PRKCD	Протеинкиназа С дельта	725,9	5	Регуляция апоптоза, активирует киназу ABL1
PLK4	Протеинкиназа PLK4 (киназа Sak)	799,3	5	Репликация центриолей во время деления клеток
CCNT1	Циклин-T1	690,4	5	Регулирует CDK9
PDPK1	3-Фосфоинозитид-протеинкиназа 1 (PDK1)	1234,7	6	Активирует киназы PKB/AKT1, RPS6KB1, PRKACA и передачу сигналов через NF-κB
IKBKE	Ингибитор NF-κB киназы (киназа I-каппа-В, эпсилон IKB-E)	1412,8	6	Активация передачи сигналов NF-κB от воспалительных цитокинов TNFA и IL-1
МАРК-АРК2	МАР киназа-активированная протеинкиназа 2 (МАРКАРК-2, МК-2)	1089,4	6	Репарация ДНК, синтез ФНОα и ИЛ-6
PAK4	Протеинкиназа PAK4	1120,0	6	Стимулирует выживание клеток путем фосфорилирования BCL2
CCNH	Циклин-Н (белок p34/p37)	1347,3	6	Активирует киназы CDK1/2, CDK4/6 и РНК-полимеразу II
CDK9	Циклинзависимая киназа 9	1045,4	6	Передача сигналов от ФНОα и ИЛ-6, ингибирование апоптоза опухолевых клеток
TNK2	Активированная CDC42 киназа ACK-1	1495,6	6	Ингибирование опухолевого супрессора WWOX
РТК6	Протеин-тирозинкиназа 6 (киназа опухоли молочной железы BRK)	1172,3	7	Адаптер рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)
TGFBR2	TGF-бета рецептор-2	1424,6	7	Контролирует пролиферацию клеток, иммуносупрессию и канцерогенез
EGFR	Рецептор эпидермального фактора роста (протоонкоген ErbB-1)	1269,9	8	Рецептор эпидермального фактора роста, активирует каскады ERK, PI3K-AKT, PLCG-PKC, STAT, NF-κB

- регулировка дифференцировки, пролиферации, миграции опухолевых клеток (киназы FLT3, RET, FGFR1, TNIK, TNK2, PTK6, TGFB2);
- поддержка цикла клеточного деления (киназы CDK4, AURKA, AURKB, MNAT1, CDK3, CDK13, CDK6, PLK4, CCNT1, CCNH);
- адгезия и инвазия опухолевых клеток (киназы PKN2, DDR1, EPHA5);
- активация путей выживания клеток (киназы MAP2K2, PAK4, CHEK1, PRKCD, SRC, CDK9);
- противовоспалительное действие, ингибирование сигналов в каскаде NF-κB (киназы MAP3K3, PDPK1, IKBKE, MAPKAPK2, CDK9, EGFR).

Результаты с наилучшим качеством (со значимыми ранга релевантности, равными 2...3) перечисле-

ны в верхней части таблицы 1. Например, киназа FLT3 (EC50=159,5 нМ для ГС, рис. 1) является рецептором цитокина, регулирует дифференцировку, пролиферацию и выживание гемопоэтических клеток-предшественников. Киназа FLT3 способствует активации белка mTOR, ингибирование которого, как известно, характеризуется геропротекторным эффектом. Мутации гена киназы FLT3, которые повышают активность FLT3, способствуют пролиферации клеток, устойчивости к апоптозу и ассоциированы с развитием лейкемии [18, 19]. Ингибиторы FLT3 сунитиниб (3,99 нМ), сорафениб, мидостаурин, лестауртиниб и тандутиниб уже используются при лечении *острого миелоидного лейкоза*; ингибиторы квизартиниб, креноланиб, гилтеритиниб (12,9 нМ) проходят клинические испытания [20].

Таблица 2. Показания к назначению ингибиторов киназ, активность которых снижается при действии молекулы МГС (в соответствии с результатами хемокиномного анализа)

Киназа	EC50, нМ	Показания к назначению ингибиторов
FLT3	159,5	Острый миелоидный лейкоз
CDK4	267,1	Метастатический рак молочной железы
AURKA	345,5	Опухолевые заболевания крови
MAP2K2	337,7	Меланома, колоректальные опухоли
СHEK1	410,8	Нейробластома
EPHA5	197,8	Повышенный ангиогенез
RET	438,4	Немелкоклеточный рак легких
FGFR1	469,6	Холангиокарцинома, солидные опухоли
MNAT1	449,4	Рак молочной железы в постменопаузе
CDK3	580,0	Рак молочной железы
SRC	662,4	Лейкоз
CDK13	660,0	Рак молочной железы и яичников
MAP3K3	797,5	Меланома, немелкоклеточный рак легкого
AURKB	724,7	Лейкоз
CDK6	649,6	Метастазирующий рак молочной железы
PRKCD	725,9	Устойчивость раковых клеток к химиотерапии
PLK4	799,3	Злокачественные рабдоидные опухоли
IKBKE	1412,8	Провоспалительные и опухолевые заболевания
МАРК-АРК2	1089,4	Хроническое воспаление, метастазирование, резистентность к химиотерапии
PAK4	1120,0	Рак молочной железы
CCNH	1347,3	Рак молочной железы
CDK9	1045,4	Острый миелоидный лейкоз
PTK6	1172,3	Рак молочной железы
TGFBR2	1424,6	Снижен противоопухолевый иммунитет
EGFR	1269,9	Немелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, молочной железы, толстого кишечника

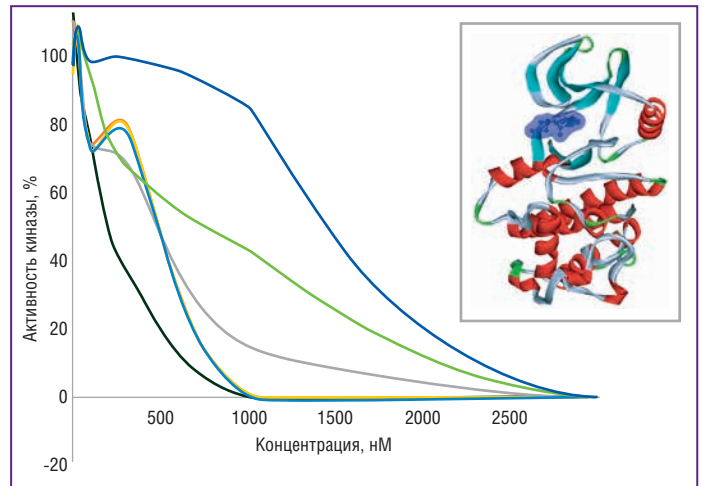


Рис. 2. Кривые ингибирования молекулой МГС и пространственная структура киназы CDK4 (модель на основе PDB 3npz)

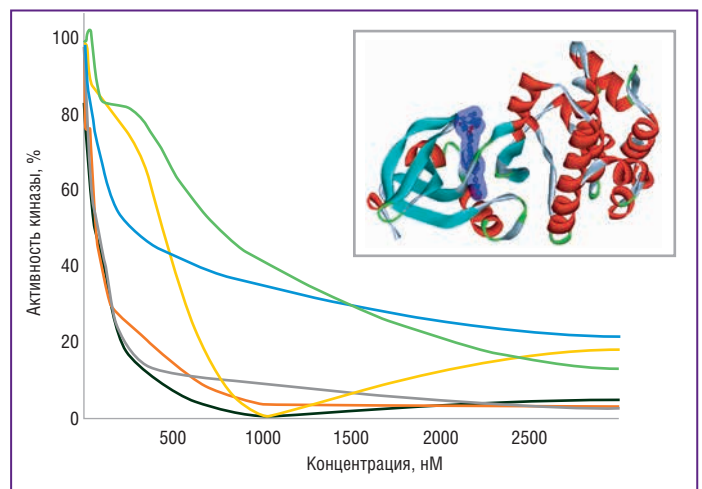


Рис. 3. Кривые ингибирования молекулой МГС и пространственная структура киназы AURKA (модель на основе PDB 2c6e)

На рисунке 1 приведены кривые ингибирования киназы FLT3 молекулой МГС, полученные для разных моделей (см. Методы) и пространственная структура киназы (модель на основе PDB 4rt7). На рисунках 1–7 цвет кривой обозна-

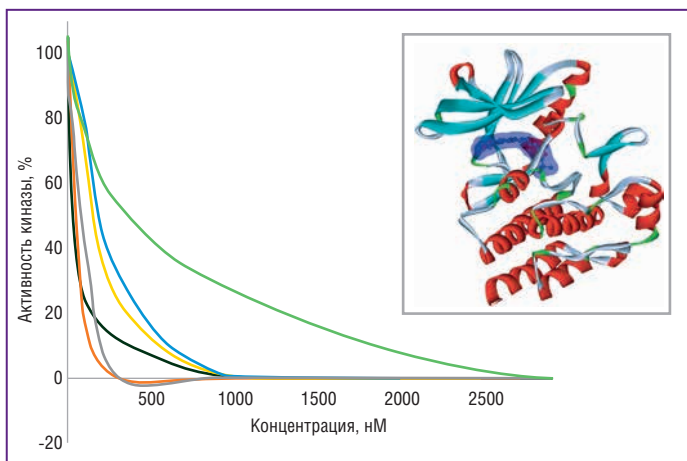


Рис. 1. Кривые ингибирования киназы FLT3 молекулой МГС, полученные для разных моделей, и пространственная структура киназы (модель на основе PDB 4rt7)

чает используемые модели машинного обучения для оценки результатов: черная линия — метод «двухслойные нейронные сети», оранжевый — «многослойные перцептроны», серый — нейронные сети радиальных базисных функций, желтый — метод «машины поддерживающих векторов», синий — метод «ближайшего соседа», зеленый — метод «решающие деревья/списки», голубой — методы голосования, темно-оранжевый — метод логических правил. Синим выделена потенциальная область связывания ГС.

Киназа CDK4 (EC50=267,09 нМ для ГС, рис. 2) так же как и другие циклинзависимые киназы (CDK), регулирует деление клеток в фазе G1/S. Комплексы циклин-D-CDK4 интегрируют эффекты митогенных и антимитогенных сигналов [21]. Ингибиторы киназ CDK4/6, используемые в настоящее время для лечения метастатического рака молочной железы — абемациклиб (96,55 нМ), регорафениб (112,3 нМ) и др. и используются для лечения гормон-рецептор-положительных HER2-отрицательных метастазирующих опухолей молочной железы [22].

Аврора киназа A AURKA (EC50=345,52 нМ для ГС, рис. 3) связывается с centrosomой и микротрубочками веретена и имеет большое значение для цитокинеза во время деления клеток. Активирует CDK1 и p53-зависимый каскад

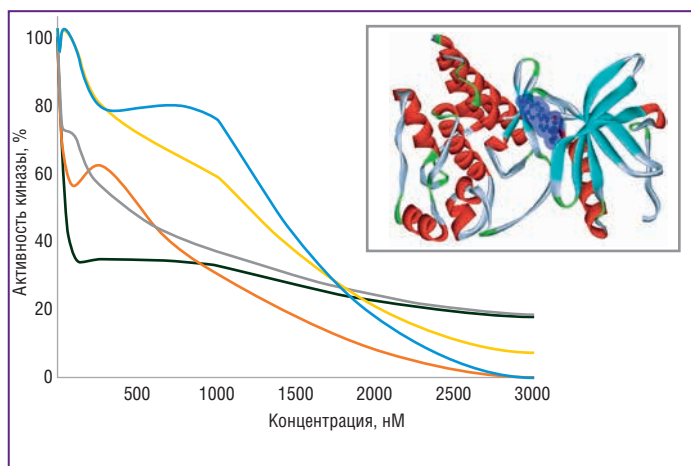


Рис. 4. Кривые ингибирования молекулой мГС и пространственная структура киназы FGFR1 (модель на основе PDB 1agw)

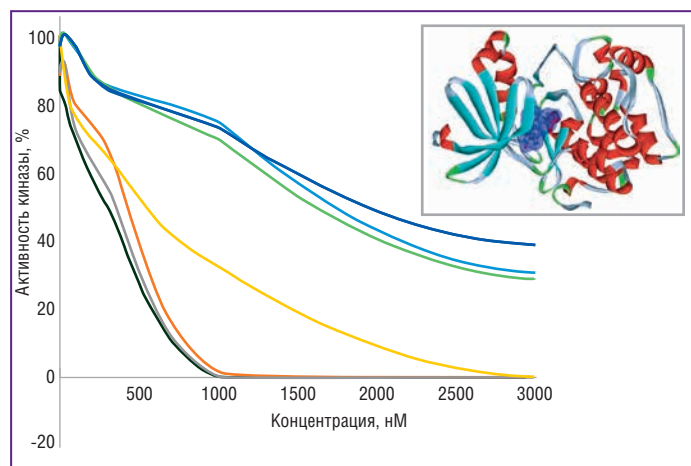


Рис. 5. Кривые ингибирования молекулой мГС и пространственная структура киназы PDPK1 (модель на основе PDB 1uu8)

онкогенной трансформации клеток [23–25]. Ингибирование авроры киназы А молекулами алисертиба (15,2 нМ) и данусертиба (30,7 нМ) перспективно для лечения гематологических опухолевых заболеваний [26].

Киназа DDR1 ($EC_{50}=296,88$ нМ для ГС) регулирует дифференцировку, выживание, пролиферацию клеток и прикрепление клеток к коллагену внеклеточного матрикса. Повышая уровни матричных металлопротеиназ MMP2, MMP7 и MMP9, киназа DDR1 способствует инвазии опухолевых клеток даже при использовании генотоксических лекарственных средств. Молекулы известных лекарств голватиниба (7,91 нМ), понатиниба (28,98 нМ), иматиниба (34,61 нМ) являются ингибиторами DDR1 [29].

Киназа FGFR1 ($EC_{50}=469,61$ нМ для ГС, рис. 4), являясь рецептором фактора роста фибробластов, участвует в регуляции пролиферативных процессов, дифференцировке и передаче сигналов по каскадам выживания клетки RAS, ERK1/2 (MAPK1/3), AKT1 [30]. Ингибиторы киназы FGFR1 инфигратиниб, данусертиниб (110 нМ) и довитиниб (329 нМ) могут использоваться для лечения холангиокарциномы и солидных опухолей [31].

В таблице 2 суммированы показания к назначению ингибиторов каждой из киназ, приведенных в таблице 1, которые ингибируются молекулой мГС в соответствии с резуль-

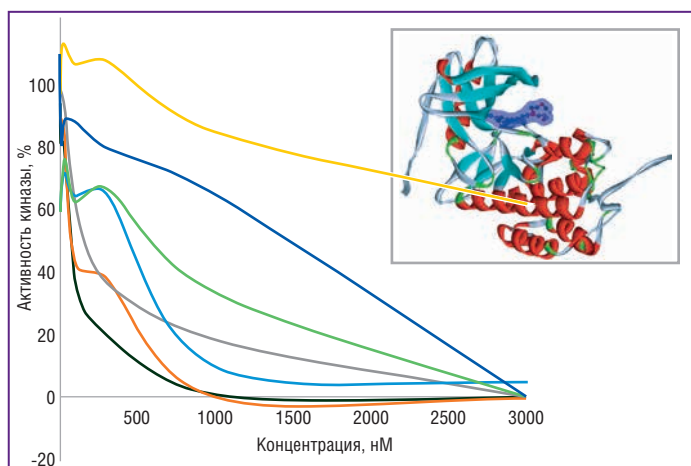


Рис. 6. Кривые ингибирования молекулой ГС и пространственная структура киназы EGFR (модель на основе PDB 1m17)

татами хемокиномного анализа. Ингибиторы этих киназ используются в комбинированной противоопухолевой терапии лейкоза, рака молочной железы, толстого кишечника, меланомы, немелкоклеточного рака легких. Кроме того, ингибирование данной выборки киназ способствует снижению избыточного ангиогенеза, преодолению метастазирования и резистентности к химиотерапии. Ингибирование некоторых из этих киназ способствует снижению хронического воспаления.

Хемокиномный анализ указал на ингибирование киназ MAP3K3, PDPK1, IKKε как новые механизмы ингибирования фактора NF-κB посредством мГС.

Киназа MAP3K3 ($EC_{50}=797,5$ нМ для ГС) стимулирует активацию провоспалительного фактора NF-κB [32]. Ингибиторы MAP3K3 траметиниб и кобиметиниб применяются для лечения меланомы и немелкоклеточного рака легкого [33].

Киназа PDPK1 ($EC_{50}=1234,7$ нМ для ГС, рис. 5) активирует киназы PKB/AKT1, рибосомные протеинкиназы RPS6KB1 и RPS6KA, цАМФ-зависимую протеинкиназу PRKACA, протеинкиназы PRKCD и PRKCS, передачу сигналов через NF-κB, также контролируя пролиферацию клеток [34, 35]. Инактивация PDPK1 в эксперименте на мышцах способствовала повышению противоопухолевого иммунитета [36].

Киназа IKKε ($EC_{50}=1412,8$ нМ для мГС препарата глюкозамина) является ингибитором киназы NF-κB, вовлечена в процесс активации передачи сигналов через NF-κB от воспалительных цитокинов ФНО-α и ИЛ-1 и защищает клетки от апоптоза, вызванного повреждением ДНК [37]. Ингибирование киназы IKKε исследуется как метод воздействия на патогенез хронического неспецифического воспаления [38] (нинтеданиб — 278 нМ, момелотиниб — 321 нМ), ассоциированного в т. ч. и с повышенным риском опухолевых заболеваний.

Киназа EGFR ($EC_{50}=1269,9$ нМ для ГС, рис. 6) — рецептор эпидермального фактора роста, известный также как протоонкоген ErbB-1. Киназа EGFR активирует сигнальные каскады выживания клетки (ERK, PI3K-AKT, PLCG-PKC) и провоспалительные сигнальные каскады (STAT, NF-κB) [39]. Ингибиторы EGFR (афатиниб — 3,0 нМ, нератиниб — 42 нМ, лапатиниб — 64,5 нМ, гефитиниб — 521 нМ и др.) используются для лечения немелкоклеточного рака легкого, молочной железы, поджелудочной железы и толстого кишечника [40].

ХОНДРОГАРД® и СУСТАГАРД® АРТРО

СТАРТ-терапия остеоартрита и остеохондроза

- **СТАРТ-терапия^{1,2,3,4}:**
схема чередования парентеральных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата
- **Базисная терапия⁵:**
пероральный глюкозамина сульфат в виде саше СУСТАГАРД® АРТРО



• ХОНДРОГАРД®

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

Раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения
1 мл №10, 2 мл №10, 2 мл №25

ЛСР-005817/09



• СУСТАГАРД® АРТРО

ГЛЮКОЗАМИН

Концентрат для приготовления раствора для внутримышечного введения 200 мг/мл в комплекте с растворителем №5 (5 ампул А по 2 мл, 5 ампул Б по 1 мл)

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь 1,5 г №20

ЛСР-009268/09, ЛП-003149

Реклама



1. М.И.Удвика, «Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов». РМЖ Ревматология №7, 2017
2. А.В.Наумов, М.Н.Шаров, Н.О.Ховасова, Ю.С.Прокофьева, «Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов». РМЖ Неврология №11, 2018
3. А.В. Наумов, О.Н. Ткачева, Н.О. Ховасова, «Обострения хронической боли в спине у коморбидных больных: терапия на перспективу». РМЖ Ревматология №5, 2018
4. Л.В.Васильева, А.В.Никитин, Е.Ф.Евстратова, Н.С. Бурдина, «Опыт сочетанного парентерального применения глюкозаминсульфата и хондроитинсульфата у больных с остеоартритом». Сборник тезисов/ Под редакцией: Академика РАН Мазурова В.И., доцента Трофимовой Е.А., СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018
5. В.В. Бадокин, «Сустагард Артро - новый препарат глюкозамина сульфата в терапии остеоартроза», ФАРМАТЕКА, 2016, №19

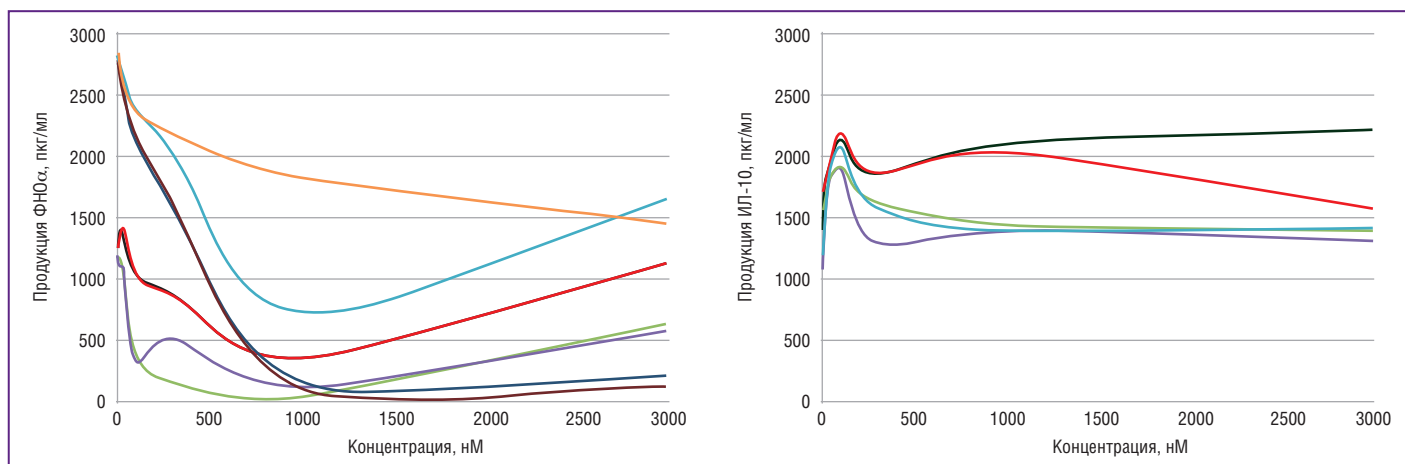


Рис. 7. Кривые дозозависимого изменения уровней ФНОα и ИЛ-10, полученные посредством разных моделей машинного обучения

В результате хемокиномного анализа также были получены кривые дозозависимого изменения уровней провоспалительного цитокина ФНОα и противовоспалительного ИЛ-10 (рис. 7). Интересно отметить, что 7 из 8 использованных моделей показали одинаковый качественный вид кривой для ФНОα — минимум при 1000 нМ (1 мкМ) ГС с последующим постепенным нарастанием. Заметим, что концентрация в 1 мкМ соответствует приему внутрь ГС в количестве 5 мкмоль (приблизительно 1400 мг), что соответствует стандартной суточной дозировке при приеме ГС взрослыми. Можно предположить, что известная из клинической практики доза ГС 1500–2000 мг/сут является оптимальной с точки зрения снижения уровней провоспалительного цитокина ФНОα (т. к. более высокие дозы потенциально могут соответствовать снижению эффекта ГС на уровни ФНОα).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение пациентов, страдающих одновременно и опухолевыми заболеваниями, и остеоартритом, требует взвешенного выбора фармацевтических средств и их комбинаций. Во-первых, такая комбинированная терапия должна приносить максимальный терапевтический эффект. Во-вторых, долговременная терапия должна быть максимально безопасна. Для выбора эффективных и безопасных комбинаций препаратов необходимо помнить о том, что взаимосвязи между ОА и опухолевыми заболеваниями обусловлены, прежде всего, неспецифическим хроническим воспалением.

В терапии ОА используются средства, проявляющие противовоспалительное действие: гормональные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и SYSADOA (хондропротекторы). Однако использование гормональных препаратов для лечения ОА может быть противопоказано при опухолевых заболеваниях, а использование НПВП может усиливать кардио- и нейротоксичность химиотерапии. В то же время хондропротектор ГС отличается низкой токсичностью и проявляет самостоятельное противовоспалительное действие, связанное с ингибированием фактора транскрипции NF-κB.

Ингибирование NF-κB — далеко не единственный молекулярный механизм действия ГС, важный для лечения ОА, коморбидного опухолевым заболеваниям. Представленные в работе результаты дозозависимого хемокином-

ного анализа молекулы мГС показывают, что мГС может существенно ингибировать активность 31 из 297 киназ. Препарат мГС показал уникальный профиль воздействия на киназы, отличный от профилей известных ингибиторов киназ, которые, как правило, относятся к высокоэффективным, но дорогостоящим противоопухолевым препаратам. В частности, ингибируя активность циклинзависимых киназ, мГС тормозит пролиферацию, а ингибирование молекулой ГС киназ SNEK1, Src и PRKCD стимулирует апоптоз опухолевых клеток. Таргетное ингибирование 31 из 297 киназ человека ГС целесообразно в рамках комбинированной противоопухолевой терапии лейкоза, рака молочной железы, толстого кишечника, меланомы, немелкоклеточного рака легких. В случае рака толстого кишечника данное заключение подтверждается результатами цитированного ранее когортного исследования [5]. Ингибирование установленной выборки киназ также способствует снижению избыточного ангиогенеза, преодолению метастазирования и резистентности к химиотерапии.

Для воздействия ГС на кинем человека необходимо использование его высокоочищенных форм (микрористаллическая субстанция ГС в составе препарата Сустагард® артро). Наличие в препаратах ГС посторонних примесей (особенно белкового происхождения) будет провоцировать провоспалительные реакции и препятствовать развитию противоопухолевого эффекта ГС. Воспалительные клетки (лимфоциты, гранулоциты, макрофаги, тучные клетки) и медиаторы воспаления являются ключевыми компонентами микроокружения опухоли, способствующими ее росту [41].

Работа выполнена при поддержке грантов №19-07-00356, 17-07-00935, 17-07-01419, 16-29-12936 РФФИ.

Литература

- Kantor E.D., Lampe J.W., Navarro S.L. et al. Associations between glucosamine and chondroitin supplement use and biomarkers of systemic inflammation. *J Altern Complement Med.* 2014;20(6):479–485. DOI:10.1089/acm.2013.0323.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М. и др. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(1):117–124. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M. et al. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2019;11(1):117–124 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124.
- Jung A.Y., Heo M.J., Kim Y.H. Glucosamine has an antiallergic effect in mice with allergic asthma and rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(8):763–769. DOI: 10.1002/alar.21967.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Оценка психоэмоционального состояния родителей детей с онкологическими заболеваниями

Е.М. Никифорова¹, Н.А. Воробьев¹⁻³, Н.И. Мартынова¹, Д.А. Антипин¹

¹ООО «ЛДЦ МИБС», Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В статье изложены результаты исследования психоэмоционального состояния родителей детей, имеющих онкологические заболевания. Нами была разработана анкета, позволяющая выяснить, каковы потребности родителей в поддержке, что помогает им справиться с болезнью и лечением ребенка, каких правил они придерживаются, объясняя ребенку его болезнь и лечение, как меняются их отношения с детьми в процессе болезни. Результаты анкетирования показали, что родители в целом находятся в кризисном, тревожном состоянии, подвержены многочисленным стрессовым факторам, с выраженной эмоциональной и физической усталостью и большой потребностью в поддержке. Чувства, которые испытывают родители, соответствуют ситуации потери и горя, при этом они могут «застыть» на каком-то одном из периодов переживания горя. Поведенческие реакции родителей зависят от присущих им установок и личностных особенностей и могут помочь или мешать установлению доверительных отношений с ребенком, снижению его и их тревожности. Подчеркивается важность оказания родителям психологической помощи для восстановления ресурсов организма.

Ключевые слова: жизнеугрожающая болезнь, психоэмоциональное состояние, активная позиция, отрицание, депрессивное состояние, психологическая поддержка, протонная терапия.

Для цитирования: Никифорова Е.М., Воробьев Н.А., Мартынова Н.И., Антипин Д.А. Оценка психоэмоционального состояния родителей детей с онкологическими заболеваниями. РМЖ. 2019;6:31–36.

ABSTRACT

Psychoemotional state evaluation in parents of children with oncology diseases being treated at the Proton Beam Therapy Center

Е.М. Nikiforova¹, N.A. Vorobiev¹⁻³, N.I. Martynova¹, D.A. Antipin¹

¹Diagnostic and Treatment Center of the Medical Institute named after Berezin Sergey, Saint Petersburg

²St. Petersburg State University

³North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

The article presents the study results of the psychoemotional state in parents of children with oncology diseases. They were obtained using a questionnaire of parents. We have developed a questionnaire that allows obtaining information about the parent's need for support, about what helps the parent cope with the disease and treatment of the child, about the parent's attitudes regarding explaining the disease and treatment to the child, and about changes in the relationship between the parent and the child during the disease and treatment. Data were obtained that allowed reflecting the picture of the parent state as a crisis, associated with increased anxiety, emotional and physical fatigue, exposure to numerous stress factors, and a great need for support. The feelings experienced by the parents correspond to the situation of loss and feeling grief, while the parent of the sick child can be "stuck" at any one stage. Behavioral reactions of parents depend on the attitudes and their personal characteristics, can help or hinder the establishment of trusting relationships with the child, and reduce anxiety. The importance of providing psychological assistance to parents to restore their resources is emphasized.

Keywords: life-threatening disease, psychoemotional state, active position, denial, depression, psychological support, proton beam therapy.

For citation: Nikiforova E.M., Vorobiev N.A., Martynova N.I., Antipin D.A. Psychoemotional state evaluation in parents of children with oncology diseases being treated at the Proton Beam Therapy Center. RMJ. 2019;6:31–36.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь ребенка является психотравмирующей ситуацией для родителей. Как правило, болезнь не ожидаема, страшна угрозой жизни, процесс постановки диагноза и лечения длителен, включает в себе много неопределенности [1]. Физическое и эмоциональное благополучие ребенка во многом зависит от того, в каком состоянии находятся его родители, способны ли они заботиться о ребенке, общаться с ним, играть, поддерживать, подготавливать

к лечебным процедурам, обеспечивать общение с другими детьми, его творческую реализацию. Важно понимать, какие факторы влияют на выздоровление ребенка, чтобы обеспечить более эффективный подход к организации лечения. Психоэмоциональное состояние родителей определяется физическими и эмоциональными характеристиками, системой его когнитивных установок и влияет на их поведение в различных ситуациях. При серьезной болезни ребенка психоэмоциональное состояние родителей ме-

няется. Мы можем судить о нем косвенно, исследуя чувства и мысли, поведение, представления о том, что важно для них и ребенка в процессе болезни и лечения. Установки и реакции родителей могут способствовать улучшению эмоционального состояния ребенка, а могут ухудшать его.

Цель исследования — получить данные о психологическом состоянии родителей ребенка, страдающего онкологическим заболеванием, определить особенности реагирования родителей при развитии жизнеугрожающей болезни ребенка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для исследования выбран метод анкетирования. Этот метод позволяет за короткое время получить развернутые ответы на интересующие исследователя вопросы в письменном виде. Параллельно с заполнением анкет родителями психолог играет и разговаривает с ребенком, это снимает напряжение, способствует углублению контакта как с ребенком, так и с родителями. Отвечая на вопросы анкеты, родители имеют возможность осмыслить свой опыт и осознанно внести позитивные изменения в дальнейшее взаимодействие с ребенком.

Разработанная нами анкета содержит 12 вопросов, обращенных к родителям больного ребенка. Вопросы позволяют выяснить, каковы потребности родителей в поддержке, что помогает им справляться с болезнью и трудностями лечения, каких правил они придерживаются, объясняя ребенку его болезнь и лечение, как меняются их отношения с детьми за время болезни, что, с точки зрения родителей, зависит от них и от ребенка в процессе лечения, какие вопросы волнуют их больше всего на данный момент.

Объектом исследования стали родители (60 человек) детей, которые проходили курс облучения в Центре протонной терапии (54 анкеты заполняли мамы, 6 — папы). Возраст родителей — от 24 до 50 лет (средний возраст 37 лет). Сроки проведения исследования: март — май 2019 г. Анкетирование проводилось в доброжелательной, доверительной обстановке. Родители, как правило, охотно отвечали на вопросы анкеты, обсуждая их с психологом, делились трудностями, с которыми сталкиваются в процессе лечения ребенка, описывали свое эмоциональное состояние.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ИНТЕНСИВНЫЕ НЕГАТИВНЫЕ ПЕРЕЖИВАНИЯ РОДИТЕЛЕЙ И ПОТРЕБНОСТЬ В ПОДДЕРЖКЕ

Анкетирование показало, что 65% родителей больше всего нуждаются в поддержке в момент постановки диагноза и в период хирургического лечения ребенка (рис. 1). Для 8% родителей особенно тяжелыми стали периоды химиотерапии. Тяжело переносится одиночество, «когда остаешься один на один с мыслями о ребенке, и о том, через что ему предстоит пройти» (так написала мама шестилетнего мальчика). Ожидание, неизвестность создают ощущение потери, повышают тревогу, ослабляют контроль человека над собой. Медицинские процедуры вызывают сильные переживания, как отмечает одна мама, и больше всего она нуждается в поддержке при анестезии ребенка. Родителям тяжело переживать в этот момент свое бессилие. Многие моменты лечения, обыденные для медицинского персонала, у родителей вызывают острые переживания, которые, накапливаясь, приводят к депрессии.



Рис. 1. Распределение ответов на вопрос анкеты: «В какие моменты лечения Вы больше всего нуждались в поддержке?»

Диагноз онкологического заболевания становится страшным ударом для родителей. Первая реакция — шок, и в это время родители ребенка очень нуждаются в помощи. Обычно помощь и эмоциональная поддержка приходят от семьи, родных и близких. Большинство опрошенных отмечают, что именно родные и близкие помогли им справиться в трудный период (рис. 2). Многим опорой служит вера и молитва. Это соответствует данным, полученным И.Б. Дермановой и О.В. Александровой, которые выявили, что религиозность человека не соотносится с ощущением управляемости жизнью, но может снижать тяжесть переживания ситуации [2]. Любовь к ребенку и важность поставленной цели — вылечить — позволяют сосредоточиться на необходимых действиях и придают сил. Родители опираются на собственный характер и силу духа. Только один человек сообщил о поддержке нейропсихолога.

За реакцией шока следует период отрицания как психологическая защита от запредельных переживаний [3]. Иногда родители «застревают» на этом этапе, о чем могут свидетельствовать их ответы на вопрос анкеты: «Что бы Вы сказали другу, чтобы поддержать его в похожей ситуации?». Самое главное, считают 45% родителей, верить в то, что все будет хорошо независимо от диагноза и прогноза заболевания, что согласуется с исследованиями О.В. Александровой [4]. Такой настрой — способ справиться с переживаниями, угрозой потери, тревогой и страхом. Сверхоптимистические ожидания могут быть и частью договора с самим собой:

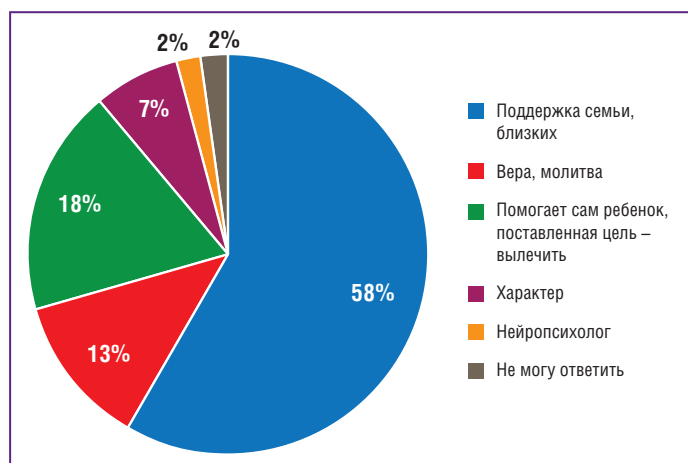


Рис. 2. Распределение ответов на вопрос анкеты: «Что помогло Вам справиться?»

«Если я буду думать о хорошем, то хорошее случится». Значительная часть родителей не готовы принимать реальную информацию, не осмысливают в полной мере того, что говорит им доктор, и не относятся критически к своему состоянию. Запрос от родителей больных детей на психологическую помощь и поддержку минимален. Родители и себе, и окружающим стараются показать, что все в порядке. Вместе с тем уровень тревоги у них очень высок, о чем может свидетельствовать резкая реакция при попытке собеседника заговорить о серьезности болезни или при попытке ребенка задать тревожащие его вопросы. Некоторые родители отказывались от заполнения анкеты, видимо, потому, что вопросы требуют размышления о своем внутреннем состоянии, а это мешает сохранить «позитив» психологической защиты. Еще 30% опрошенных сказали бы другу, что нужно пережить этот период и ценить в жизни хорошее, 20% — старались бы быть рядом и помочь действиями, информацией.

ПОВЫШЕНИЕ ТРЕВОЖНОСТИ РОДИТЕЛЕЙ

Эмоциональное состояние родителей можно обозначить как повышенно тревожное. Это выражается в постоянном напряжении, страхе от того, что может случиться непоправимое, беспоконных мыслях, возникающей время от времени панике. Родители боятся не только болезни, но и внезапного изменения состояния ребенка к худшему, переживаний ребенка, особенно если ребенок узнает, насколько опасна его болезнь.

Тревога мешает адекватному восприятию ситуации и адекватным действиям в отношении ребенка. Из опрошенных 65% родителей не рассказывают ребенку, что с ним случилось, даже если он достиг школьного возраста. Дети задают вопросы, но не получают ответа. Например, ребенок 6 лет спрашивает: «Почему меня лечат, я же уже здоров и ничего у меня не болит?». Мама другого шестилетнего ребенка выражает свою позицию коротко: «Мы об этом не говорим!». При попытке спросить, что же все-таки может думать умный шестилетний мальчик, мама только повторяет свои слова и отказывается от психологической помощи. Иногда родители считают, что донесли до ребенка информацию, сообщив ему диагноз, которого он не может понять, но отлично запоминает, бойко произнося медицинское название опухоли. «При этом мы убедили его, что сейчас он здоров», — пишут родители. Что думает ребенок, которого лечат, когда он здоров? Важно учитывать, что представления детей и взрослых о чем-либо расходятся в силу различного жизненного опыта. Исследования О.В. Александровой свидетельствуют о том, что «дети формируют отличные от взрослых представления, что такое болезнь» [5]. На самом деле необходимо, чтобы ребенок занимал активную позицию в лечении, а не являлся объектом медицинских манипуляций, которых он не понимает. Активная позиция в процессе лечения направляет силы ребенка на выздоровление [6]. Поэтому важно, чтобы ребенку на доступном ему языке объясняли, что с ним происходит. Это может быть рассказом о заболевании, а для детей младшего возраста — придуманная сказочная история, помогающая ребенку справиться со страхами. Лишь 35% родителей доносят до своих детей информацию о заболевании.

Истории, помогающие ребенку получить представление о болезни и лечении, есть у 22% опрошенных родителей. Это истории про «болячку», которая была в голове, про «облачко», про «червячка», который «накакал в головке, и теперь ее нужно очистить», про «жучков-паучков, которых гоним

из головы». У 43% родителей нет никаких историй, ребенок «просто знает, что болеет и должен лечиться». Вместе с тем 35% родителей говорят правду, читают рассказы о больных детях, рассказывают о медицинских процедурах, чтобы помочь ребенку справиться со страхами. Но и из этих родителей лишь единицы объясняют ребенку подробно, что представляет собой заболевание, какой длительности лечение потребуется, какое действие оказывает лечение, что может сделать ребенок, чтобы помочь лечению. Папа 17-летнего сына отвечает: «Ему дали ровно столько информации, сколько ему необходимо знать». Отец с сыном заболевание не обсуждает, считает, что мальчику понимать все не нужно. Отношение к болезни у юноши инфантильное, отношение к лечению неустойчивое, большое недоверие к врачам.

Ожидания родителей в отношении поведения и позиции ребенка часто завышены вследствие недостаточного понимания и неправильной оценки психологических возможностей ребенка и собственной высокой тревоги. Ответы на вопрос «Что зависит от Вашего ребенка в процессе лечения?» показывают, что 22% родителей фактически ожидают от ребенка стремления бороться с болезнью, о которой ребенку не говорят (рис. 3). А от ребенка 10 лет, который не знает о своем заболевании, ожидают, что он «не падет духом». Мама шестилетнего ребенка, который не считает себя больным, думает, что у него должны быть «силы бороться». Родители трехлетнего мальчика, которому никак не объясняют его болезнь и лечение, полагают, что «его сила воли» поможет справиться с болезнью. Родители приписывают детям младшего возраста осознанные усилия, характерные для детей старшего возраста. При этом известно, что сам уровень развития волевых действий ребенка зависит от определенного стиля воспитания [7]. Еще 15% родителей считают, что от детей зависят настроение и выполнение рекомендаций врачей, в т. ч. по правильному питанию (возраст детей от 1 года 4 мес. до 6 лет).

Родители считают, что доверие детей к медперсоналу и настрой на лечение зависят от воли ребенка, хотя ему всего 3 года. По ответам можно понять, что результат лечения, по мнению родителей, тоже зависит от ребенка. Папа полугодовалого ребенка считает, что от ребенка зависит «его дальнейшая жизнь, счастье и наше будущее».

В то же время 28% опрошенных оказались более адекватными и включают в свои ожидания от детей послушание, терпение, соблюдение правил; 17% родителей не полагаются на то, что успех лечения зависит от ребенка.

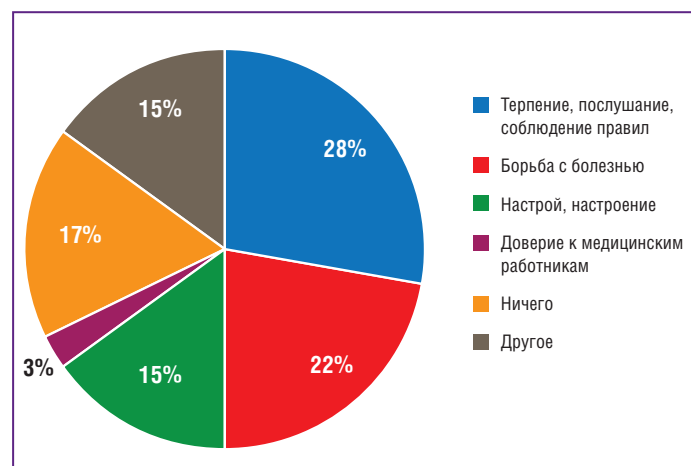


Рис. 3. Распределение ответов на вопрос анкеты: «Что зависит от Вашего ребенка в процессе лечения?»

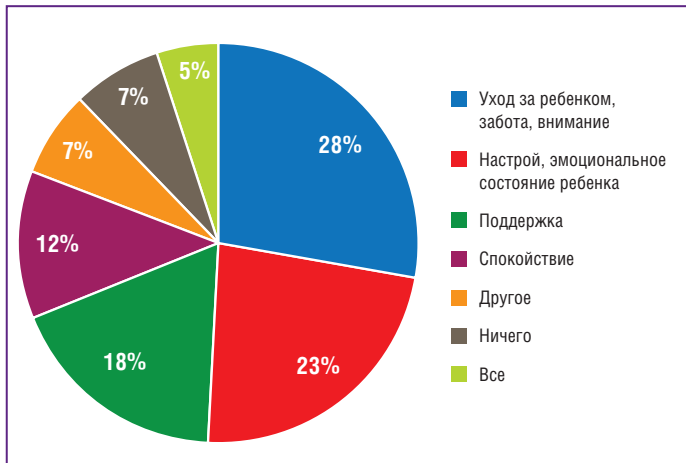


Рис. 4. Распределение ответов на вопрос анкеты: «Что зависит от Вас в процессе лечения?»

Родительская тревога часто мешает им осмыслить ситуацию, приводит к потере сил и энергии. Это проявляется в полярности взглядов: одни родители думают, что все зависит от них, а другие, наоборот, считают, что они бессильны на что-либо повлиять (рис. 4). Около трети родителей осознают, что от них в первую очередь зависит уход за ребенком, забота о нем. Часто при этом они проявляют бóльшую заботу о физическом состоянии ребенка, не учитывая эмоциональную составляющую. Значительная часть родителей считают себя ответственными за эмоциональный настрой ребенка и понимают это как ограждение ребенка от опасной, по их мнению, информации, как демонстрацию собственного оптимизма и хорошего настроения.

Напряженное состояние родителей передается и ребенку, хотя он не понимает причин родительской тревоги. Вместе с тем, стараясь обмануть, создать иллюзию благополучия, родители тратят силы, которых уже не остается на насущные вопросы: понять, что чувствует ребенок, поговорить с ним, создать ему пространство для творчества и самовыражения.

Влияние БОЛЕЗНИ РЕБЕНКА НА ЕГО ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ, ВЗАИМООТНОШЕНИЯ И ОБЩЕНИЕ В СЕМЬЕ

Большинство (87%) родителей замечают изменения, происходящие с ребенком, 42% родителей отмечают изменения к лучшему (рис. 5). Возможно, на это влияет



Рис. 5. Распределение ответов на вопрос анкеты: «Как изменился Ваш ребенок в процессе болезни?»

идеализация ребенка, связанная со страхом его потерять. Родители пишут о детях: «изменилась в лучшую сторону» (1,5 года), «повзрослела» (3 года, 4 года), «стал сильнее и мужественнее» (3 года). Такие ответы кажутся не соответствующими возрасту детей. Наряду с этим 45% родителей отмечают изменения в поведении детей в сторону большей неуравновешенности, агрессивности, упрямства. Это может быть связано как с реальными изменениями в силу влияния болезни и лекарств на ребенка, так и с неосознанными изменениями в самих родителях по причине повышения их усталости, раздражительности. Например, ребенок «стал грубым, жадным, злым, очень эмоционально на все реагирует», как утверждает мама шестилетнего ребенка, которая может сделать ему 5–6 замечаний за 10 минут игры. В то же время 13% родителей не отмечают изменений в ребенке.

Анкетирование показало, что 62% родителей считают общение с детьми изменившимся, 38% — не находят изменений в общении, что явно не отражает реальности, т. к. болезнь меняет образ жизни всей семьи (рис. 6). На общении сказываются как процедуры, которые переносят ребенок, так и само нахождение в лечебных учреждениях, когда внимание родителей фокусируется на физическом здоровье ребенка и проявлениях болезни. Из опрошенных 43% значительно больше времени проводят с ребенком, чем до болезни. Повышенное внимание и контроль ограничивают самостоятельность ребенка. Беспокойство и близость мамы часто заставляют ребенка настраиваться на волну ее настроения, ее оберегающее поведение мешает ребенку проявлять свои чувства, задавать беспокоящие ее вопросы. Длительная болезнь способствует симбиотической связи ребенка с матерью [8]. Выражение тревоги у ребенка может проявляться в протестной реакции и плаче при попытке родителей уделить время себе. Часто семья отгораживается от окружающих, не допуская общения с другими семьями. Искусственная изоляция создает дополнительное напряжение в семье, которое мешает ей полноценно функционировать. Фиксация неадаптивных форм преодоления стресса может обуславливать невротические нарушения у ребенка [9]. Иногда, проявляя повышенное внимание к соматическому благополучию ребенка, родители совершенно упускают из виду его внутреннее эмоциональное состояние, не замечая повышенной тревожности, грусти. Только 2% опрошенных отмечают, что общаться стало труднее.

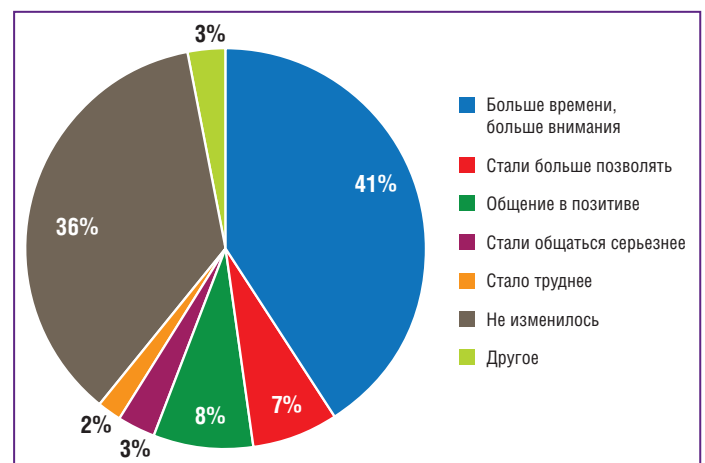


Рис. 6. Распределение ответов на вопрос анкеты: «Как изменилось Ваше общение с ребенком в процессе болезни?»

Неудивительно, что 33% родителей стали больше бояться за ребенка, проявлять беспокойство и заботу, которые могут легко перерасти в гиперопеку (рис. 7). Немного меньше (28%) родителей проявляют по отношению к ребенку больше уступчивости, терпения, которые могут доходить до попустительства и приводят к тому, что взрослые подчиняются желаниям совсем маленьких (1–3 года) детей. Дети, не чувствуя опоры со стороны родителей, теряют чувство безопасности, невротизируются. В поведении это выражается резкой эмоциональной реакцией, когда ребенка трудно успокоить и отвлечь, даже предлагая ему то, что он любит и чего только что очень хотел. Многие родители испытывают раздражение в общении с ребенком, но отрицательные эмоции родителями редко осознаются. Напротив, 20% опрошенных родителей говорят о том, что болезнь вызвала больше любви к ребенку. О чувстве вины за отрицательные эмоции по поводу ребенка можно косвенно судить по такому ответу: «Отношение к ребенку хорошее, он же мой ребенок, несмотря ни на что» (мама девятилетнего ребенка).

Усталость ЭМОЦИОНАЛЬНАЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ

Только 19% родителей отмечают отсутствие усталости (рис. 8), 15% опрошенных пишут, что устают от больничных стен и болезни ребенка, 20% — устают от неизвестности и беспомощности, 8% — от долгой дороги, ежедневных поездок, 15% — от негативных переживаний, 3% — от разлуки с другими детьми, которые остались дома, 5% — от поведения детей. Это несколько искусственное разделение причин усталости, которая в реальности включает в себя несколько факторов сразу. Больничные условия оставляют желать лучшего. Часто у родителей либо нет возможности позаботиться о себе, либо мама считает, что все силы она должна отдавать ребенку. В беседе с мамами может возникнуть обманчивое ощущение благополучия, но описание реальной занятости выявляет полное отсутствие времени у матери на внимание к себе. Шокируют слова мамы 12-летнего ребенка «Я — не человек», произнесенные буднично, спокойно. Эмоциональная подавленность родителей, депрессивные состояния отрицательно влияют на ребенка. Именно в таком состоянии родители не замечают эмоциональной потребности ребенка, не имеют физических и душевных сил на полноценное общение с ним, не чувствительны к его страхам, к потребности самореализации и социализации, а также активному участию в процессе лечения. Восстановление ресурсов у родителей остается актуальной проблемой на протяжении всего периода лечения [10].

Какие вопросы волновали родителей больше всего на момент анкетирования, во время курса протонной терапии? Готовы были задать вполне конкретные вопросы 37% родителей, 33% родителей волнует результат лечения, у 15% — нет вопросов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование позволяет описать состояние родителей, обусловленное тяжелым заболеванием ребенка, — установки, потребность в поддержке и особенно степень заботы о ребенке. Метод анкетирования дает возможность за короткое время получить сведения о состоянии родителей и их взаимодействии с ребенком. Подобные исследования уже проводились по отдельным аспектам личностных характеристик и установок родителей больных детей [2, 4]. Наше исследование касается семей, в ко-

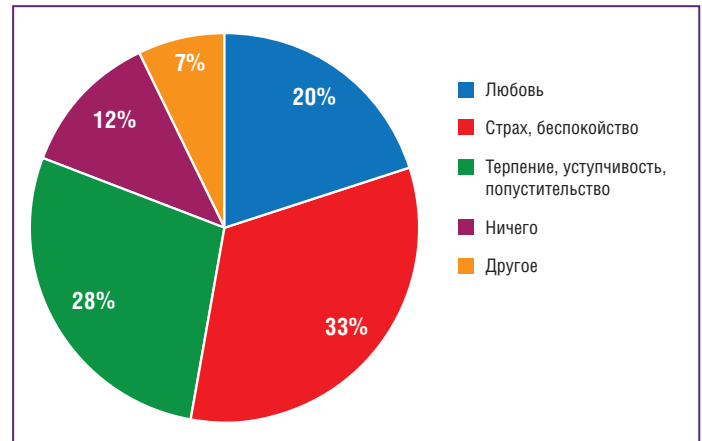


Рис. 7. Распределение ответов на вопрос анкеты: «Что вносит болезнь в Ваше отношение к ребенку?»

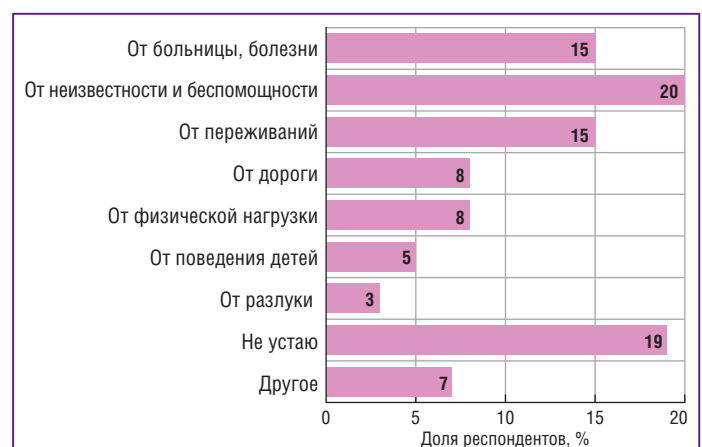


Рис. 8. Распределение ответов на вопрос анкеты: «От чего Вы устаете больше всего?»

торых дети, страдающие от онкологического заболевания, проходят лечение с помощью протонной терапии. Психологическое состояние родителей, согласно результатам анкетирования, соответствует состоянию при психотравмирующей ситуации [1]. Родители получают помощь от родных и близких, обращаются к религии, что позволяет им снизить интенсивность переживаний [2]. Периоды горя соответствуют описанным Э. Кюблер-Росс [3]. При этом мы обращаем внимание на «застревание» родителей в каком-то одном периоде и описываем, как выражается это в его реакциях, восприятии болезни ребенка, ответах на вопросы анкеты. Мы отметили сверхоптимистические ожидания родителей, что согласуется с исследованиями О.В. Александровой [4]. Активная позиция ребенка в процессе лечения представляется особенно важной. Ее можно сформировать совместными действиями доктора и родителей [6]. В последние годы увеличивается продолжительность жизни пациентов с онкологическими заболеваниями, но на протяжении болезни и лечения семья больного ребенка испытывает многочисленные трудности, влияющие на психологическое состояние взрослых и детей. Исследования в этой области выявляют особенности отношения к болезни и лечению [11, 12]. Мы рассмотрели, как влияет восприятие родителями болезни ребенка с онкологическим заболеванием, стресс, который они испытывают, на детско-родительские отношения. Психологическое сопровождение позволяет поддерживать силы родителей, столь необходимые для заботы о ребенке.

Выводы

Физическое состояние родителей страдает как от необходимости постоянной заботы о больном ребенке, так и от эмоциональных переживаний: 16% родителей устают от дороги в больницу и физической нагрузки, 50% — от больниц, своей беспомощности и переживаний.

Тревога мешает адекватному восприятию ситуации и адекватным действиям по отношению к ребенку. При необходимости следует рассмотреть медикаментозные способы коррекции психоэмоционального состояния родителей, поскольку их спокойствие и разумные действия могут сыграть решающую роль в процессе лечения детей с онкологией. Стабильное психологическое состояние родителей влияет на эмоциональное состояние детей, способствует налаживанию эмоционального контакта в семье и с окружающими, повышает доверие к медицинским работникам, что в конечном итоге улучшает исход лечения.

Больше всего родители нуждаются в поддержке в момент постановки диагноза и в период операции (65% опрошенных). В этот момент они испытывают весь спектр негативных чувств: растерянность, страх, отчаяние, вину, раздражение, гнев, горе, печаль, часто «застревая» на одном из этапов переживания горя.

Установки родителей могут помогать и им, и ребенку справляться с болезнью и лечением, а могут мешать, могут способствовать доверительному общению с ребенком и формированию его активной позиции в процессе лечения, а могут создавать обстановку скрытности, усиленного контроля, замкнутости, отгороженности от окружающих.

Болезнь и лечение влияют на детско-родительские отношения, приводя к нарушению баланса и полярным поведенческим реакциям — от гиперопеки и многочисленных замечаний в адрес ребенка до попустительского отношения и утраты ребенком чувства безопасности, когда он не находит опоры в родителях из-за отсутствия разумных и устойчивых правил.

Семья с ребенком, страдающим онкологическим заболеванием, нуждается в психологическом сопровождении, т. к. фактически находится в кризисной ситуации.

Психологическое сопровождение родителей позволит им восстанавливать свои силы, быть более адекватными в заботе о ребенке и в отношениях с ним.

Литература

1. Хаин А.Е., Клипина Н.В., Никольская Н.С. Опыт создания и работы психологической службы в детской гематологии/онкологии. Консультативная психология и психотерапия. 2014;1:106–127. [Hain A.E., Klipina N.V., Nikolskaya N.S. The experience of creating and operating a psychological service in pediatric hematology / oncology. Advisory psychology and psychotherapy. 2014;1:106–127 (in Russ.).]
2. Дерманова И.Б., Александрова О.В., Ткаченко А.Е., Кушнарева И.В. Рациональные и иррациональные компоненты оценки трудной жизненной ситуации взрослыми (на примере родственников детей, больных тяжелыми и угрожающими жизни заболеваниями). Педиатр. 2017;8(6):118–124. [Dermanova I. B., Aleksandrova O.V., Tkachenko A.E., Kushnareva I.V. Rational and irrational components of an assessment of a difficult life situation by adults (by the example of relatives of children with severe and life-threatening diseases). Pediatrician. 2017;8(6):118–124 (in Russ.).]
3. Кюблер-Росс Э. О смерти и умирании. СПб.: Корвет; 2016. [Kübler-Ross E. On death and dying. SPb.: Corvette; 2016 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Реклама



сайт для практикующих
врачей

www.RMJ.RU



Полные тексты статей по заболеваниям всех органов и систем у детей и взрослых.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!

Стратегия сопроводительной нутриционно-метаболической терапии больных колоректальным раком

Профессор Л.Н. Костюченко¹, д.м.н. М.В. Костюченко², к.м.н. Т.Н. Кузьмина¹, д.м.н. А.Э. Лычкова¹

¹ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Сопроводительная нутриционная поддержка (НП) необходима для профилактики метаболических осложнений и их коррекции, в т. ч. за счет детоксикационной алиментации. Актуален поиск новых направлений сопроводительной нутриционной терапии в комплексном лечении колоректального рака (КРР).

Цель исследования: определить эффективность добавления сбалансированного инфузионного раствора в схему сопроводительной НП при КРР.

Материал и методы: 57 пациентов с метастазами КРР в печень, подвергнутых хирургическому или комбинированному лечению, были рандомизированно разделены на группы: в основной группе 30 пациентов получали детоксикационную НП и инфузии сбалансированного раствора с гепатопротекторным действием Ремаксол®, в группе сравнения 27 пациентов получали детоксикационную НП. Оценивали: нутриционный риск по NRI; гематологические индексы интоксикации; нутриционную недостаточность по критериям известного алиментационно-волемического диагноза; гепатологические параметры (общий белок, альбумин, билирубин, АЛТ, ЛДГ) по общепринятым методикам; участие кишечника в детоксикации по уровню цитруллина плазмы и активности кишечной микробиоты (по содержанию летучих жирных кислот в копрофильtrate). Кроме того, исследовали содержание мочевины и креатинина крови, электролитный состав крови, тяжесть состояния по APACHE II, качество жизни по ECOG. Группы были сопоставимы по степени нутриционного риска и выраженности интоксикационного синдрома. Обработка данных выполнялась с применением факториального анализа и метода вариационной статистики с применением критерия Стьюдента.

Результаты исследования: выявлена связь между нарушениями гомеостаза и развитием эндотоксикоза у пациентов с КРР в стадиях T₃–T₄, а также отмечена лучшая динамика детоксикации при применении схемы детоксикационного питания и инфузий Ремаксола в сравнении с детоксикационным питанием.

Заключение: для выведения токсикантов целесообразно дополнять известные методики детоксикации составами нутриционного действия с детоксицирующими составляющими, гепатопротекторами. Ремаксол® — эффективное средство в структуре детоксицирующих программ алиментации пациентов с КРР.

Ключевые слова: детоксикационное питание, гепатопротекторы, Ремаксол, нутриционная поддержка.

Для цитирования: Костюченко Л.Н., Костюченко М.В., Кузьмина Т.Н., Лычкова А.Э. Стратегия сопроводительной нутриционно-метаболической терапии больных колоректальным раком. РМЖ. 2019;6:37–44.

ABSTRACT

Accompanying nutrient-metabolic therapy tactics for patients with colorectal cancer

L.N. Kostyuchenko¹, M.V. Kostyuchenko², T.N. Kuzmina¹, A.E. Lychkova¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Accompanying nutritional supplementation (NS) is necessary for the prevention of metabolic complications and their correction, including within the detoxification alimentionation. The search for new areas of accompanying nutritional therapy in the complex treatment of colorectal cancer (CRC) is relevant.

Aim: to determine the effectiveness of balanced infusion solution added to the accompanying NS regimen in CRC.

Patients and methods: 57 patients with CRC metastases in the liver, subjected to surgical or combined treatment, were randomly divided into groups: 30 patients received detoxification NS and balanced solution infusions with hepatoprotective action — Remaxol® (main group), whereas 27 patients received detoxification NS (control group). The following parameters were assessed: nutritional risk according to NRI; hematological intoxication indices; nutritional deficiency according to the criteria of a well-known alimentary-volemic diagnosis (AVD); hepatological parameters (total protein, albumin, bilirubin, ALT, LDH) according to generally accepted methods; intestinal involvement in detoxification by plasma citrulline level and intestinal microbiota activity (according to the volatile fatty acids content in coprofiltrate). In addition, urea and blood creatinine content were studied, as well as blood electrolyte composition, condition severity according to APACHE II, and life quality of according to ECOG. The groups were comparable in the nutritional risk degree and intoxication syndrome severity. Besides, data processing on factorial analysis and the variation statistics method using the Student's criterion was performed.

Results: the relationship between homeostasis indices violations and endotoxiosis development in patients with CRC at the stages T₃–T₄, as well as the best detoxification dynamics when using the detoxification nutrition and Remaxol infusion regimen in comparison with detoxification nutrition were revealed.

Conclusion: *to remove toxicants, it is advisable to add the well-known detoxification methods with nutritional compounds with detoxifying components — hepatoprotectors. Remaxol® is an effective medicine in the structure of detoxification programs for the alimentation of patients with CRC.*

Keywords: *detoxification nutrition, hepatoprotectors, Remaxol, nutritional supplementation.*

For citation: *Kostyuchenko L.N., Kostyuchenko M.V., Kuzmina T.N., Lychkova A.E. Accompanying nutrient-metabolic therapy tactics for patients with colorectal cancer. RMJ. 2019;6:37–44.*

ВВЕДЕНИЕ

При опухолях пищеварительного тракта проводят сопроводительную нутриционную поддержку (НП) с целью профилактики метаболических осложнений. Существуют 3 направления сопроводительной нутриционной коррекции: 1) базовая сопроводительная нутритивная коррекция пациентов с онкопатологией в целом; 2) нутриционная реабилитация пациентов с онкопатологией и сопутствующими заболеваниями; 3) нутриционная помощь паллиативным пациентам. В каждом из направлений учитываются известные к настоящему времени основные метаболические синдромы, характерные для онкопациентов. Говоря об особенностях метаболического ответа при раке, следует отметить, что фаза ebb может не иметь очерченной клинической картины и при выраженном окислительном стрессе и угнетении CARS быстро перейти в фазу flow. Присутствие синдрома анорексии-кахексии (CACS) со снижением аппетита, массы тела (более чем на 5% за 6 мес.), индекса мышечной массы приводит к прекахексии, кахексии вплоть до рефрактерной кахексии (от 0 до 100 баллов). Синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма, выражающийся в реакции мышечного протеолиза, саркопении, повышенном уровне цитокинов, росте энергетических и пластических потребностей, высокой скорости окисления липидов, толерантности организма к пищевым веществам при сниженной скорости окисления глюкозы и росте белковых потерь (потери $P_t < 6$ г/сут соответствуют I степени, 12 г/сут — II степени и > 12 г/сут — тяжелой степени), ведет к росту индекса нутриционного риска [1]. Благодаря работам Ю.М. Гальперина, А.М. Уголева и их соратников (Л.Н. Костюченко, Т.З. Иванова, М.В. Руденская, М.Я. Симонов и др.) выделен также синдром кишечной недостаточности и определены фундаментальные основы энтеральной зондовой алиментации (принцип химусоподобия как критерий наибольшей усвояемости рационов, учет процессов гетерофазного полостного пищеварения на флоккулах, необходимость коррекции микробиоты кишечника и др.). В целом процессы мышечного катаболизма и механизмы протеолиза описаны во многих исследованиях [2, 3], выявивших пути деградации белка, мышечного истощения за счет убиквитин-протеасомной системы [4], белка дистрофина, ферроптоза, цитоплазматической гипоксии и др. В выборе составов для нутриционного сопровождения существенную роль играют и сведения о метаболизме самой опухолевой клетки. Например, нормальная клетка может усваивать гликоген, а раковая — глюкозу; нормальные клетки мало поглощают фолат, а раковые клетки, имея рецепторы для захвата этого витамина, жадно его поглощают; раковые клетки поглощают бор в 3–4 раза больше, чем здоровые, и т. д.

ПРИНЦИПЫ ПОДБОРА ПРОГРАММ НУТРИЦИОННОЙ ПОДДЕРЖКИ ОНКОПАЦИЕНТОВ

Важную роль для прогноза и выбора схем нутриционной коррекции играет содержание общей и внеклеточной воды организма (рост этих параметров свидетельствует о рефрактерности усвоения нутриентов). Важными для расчета НП особенностями онкопроцесса (особенно в условиях паллиатива) оказались также стадия опухолевого процесса [5], тип (объем) выполненной операции [6], исходный нутриционный статус, фаза канцерогенеза (инициация, промощия, прогрессия) [5], режим проводимой химиотерапии [7, 8]. Если эти факторы не учитываются, то могут возникнуть метаболические токсические осложнения. Все это способствовало возникновению нового подхода к нутриционной сопроводительной терапии в комплексном лечении опухолей, учитывающего возможности детоксикационной алиментации.

Одно из значимых направлений современного нутриционного сопровождения в онкологии — иммунонутрициология [9–12], диктующая необходимость включать в структуру сопроводительной нутритивной коррекции нутриенты, влияющие на клеточный и гуморальный иммунитет (рис. 1).

Особое внимание необходимо уделять функциональному резерву органов, лимитирующих усвоение. В частности, в ранее выполненных работах нами показано, что при угнетении функций кишечника следует выбирать тактику постепенного нагнетания пищевой нагрузки (вначале применять солевые энтеральные растворы, затем частично гидролизованные составы и лишь потом постепенно переходить к сбалансированным смесям и высокобелковым высокоэнергетическим рационам [14], что позволяет избежать метаболических осложнений и нежелательных

Клеточный иммунитет	Аминокислоты: аргинин, валин, глутамин, лизин, метионин, цистеин.
	Микроэлементы: железо, селен, цинк. Нуклеотиды: аденин, гуанин, тимин, цитозин. Пробиотики. Витамины: B ₆ , фолиевая кислота
Гуморальный иммунитет	Аминокислоты: глутамин, лейцин, метионин, треонин, цистеин. Микроэлементы: селен, цинк. Нуклеотиды: аденин, гуанин, тимин, цитозин. Пробиотики. Полиненасыщенные жирные кислоты: омега-3, омега-6. Витамины: A, B ₂ , B ₆ , B ₁₂ , C, PP, фолиевая кислота, пантотеновая кислота, биотин

Рис. 1. Различные нутриенты, влияющие на клеточный и гуморальный иммунитет [13]

дополнительных токсических эффектов. При выборе программ сопроводительной НП также необходимо обращать внимание на характер и объем оперативного вмешательства [6], учитывать влияние на нутритивный статус сопутствующих заболеваний и применяемых для их лечения препаратов. Например, при введении нутритивных смесей в сочетании с анальгетиками опиоидного действия нужно учитывать тормозное действие последних на перистальтику и, как следствие, на процессы всасывания. При таких условиях в состав нутриционных программ вводят смеси с пищевыми волокнами (лактозой и др.). При подборе схем сопроводительной НП оценивают и микробиом кишечника. Нам удалось выделить 3 типа его изменений, в зависимости от которых программа НП дополнялась соответствующими фармсредствами. При угнетении активности микробиоты мы вводили в программу препарат оболочек семян подорожника овального или метабиотик, при демпингopodobном синдроме — корректоры двигательной активности, при синдроме избыточного бактериального роста — нифуроксазид или его аналоги.

Как известно, в основе модуляции детоксикационного ответа лежат следующие основные механизмы: 1) монооксигеназная система печени; 2) специфическая и неспецифическая иммунная система; 3) выделительная система почек, кишечника, легких. Поэтому для детоксикационной алиментации в схемы сопроводительной НП рекомендуется вводить корректоры микробиоты (бифидобактерии бифидум), противовоспалительные препараты (препараты

омега-3 жирных кислот (ЖК)), иммунокорректоры (азоксимера бромид по 6–12 мг 1 р./сут через день в течение 5 дней), нутриенты-детоксиканты (смеси для лечебного питания и иммунопитания до 500 ккал/сут, гепатопротекторы или фосфолипиды в стандартной дозе в течение недели). Остальной необходимый рассчитанный калораж нужно восполнять специализированными сипинговыми смесями для онкопациентов с добавлением диетического рациона. Исходя из перечисленных позиций определяется объем НП и формируются нутриционные программы для онкологических пациентов. В соответствии с обозначенными критериями пациентов подразделяют на группы, каждой из которой соответствуют определенные параметры нутриционного статуса (табл. 1).

Для диагностики и динамического наблюдения за детоксикационной НП следует использовать алиментационно-волемический диагноз. Он включает полное исследование нутриционных параметров и позволяет оценить функциональный резерв органов, лимитирующий усвоение нутриентов, обеспечивающих метаболическую безопасность и предотвращающих развитие интоксикации. По выраженности интоксикацию подразделяют на: 1) легкой степени, которая хорошо поддается терапии; 2) средней степени тяжести с длительным воздействием на системы и органы, с развитием осложнений; 3) тяжелой степени — опасную форму, при которой поражаются все органы и системы, а интенсивный распад опухоли приводит к гибели больного.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов для выбора тактики нутриционной поддержки

Показатель	Группа пациентов		
	Пациенты, получавшие радикальное хирургическое лечение, без интоксикационного синдрома	Пациенты с тяжелым токсикозом, получавшие только паллиативную помощь	Пациенты со средней тяжестью эндотоксикоза, получавшие паллиативную химиотерапию (изолированную или в структуре комплексного лечения)
Характерные симптомы	Снижение жизненной емкости легких и резервов дыхания как предиктор сложного послеоперационного периода. Вторичный иммунодефицит. Снижение ФВ сердца ниже 50%. Дефицит циркулирующего белка. Тенденция к снижению соматического белка	Дефицит жидкости в тканевом секторе. Дефицит циркулирующих белка, калия, магния, цинка. Снижение общей липидной массы тела. Снижение соматического белка. Интоксикационный синдром. Печеночно-почечная дисфункция вплоть до недостаточности. Нарушения активности кишечной микробиоты. Угнетение пищеварительно-транспортной функции. Эндотоксикоз, болевой синдром (часто)	Синдром кишечной недостаточности, в ряде случаев — наличие стом. Эндотоксикоз (чаще II степени). Печеночно-почечная дисфункция различной степени. Дефицит жидкости. Снижение висцерального и соматического белка. Снижение общих липидов. Дефицит железа, калия
ARACHE	3–8 баллов	3–9 баллов	≥12 баллов
Потребность в белке	около 90 г/сут	110–120 г/сут	78–84 г/сут
Энергопотребность	2500–2600 ккал/сут	3500–4000 ккал/сут	1700–2000 ккал/сут
Молекулярные маркеры	ПИФ и ЛМФ практически не определяются	ПИФ высокий при ЛМФ в норме	Повышенный липолиз, повышенный катаболизм мышечного белка при снижении его синтеза
Шкала Карновского	<35	>50	40 и менее
Нутриционный риск по шкале критериев алиментационно-волемического диагноза	29 и менее	>33 (чаще 42)	30–33
Параметры эндотоксикоза	Интоксикация либо отсутствует, либо легкой степени	Тяжелая интоксикация	Средняя степень интоксикации

Примечание. ПИФ – протеолизиндуцирующий фактор; ЛМФ – липидмобилизующий фактор.

Проводя профилактику метаболических осложнений, необходимо учитывать наличие дефицита незатерифицированных ЖК (НЭЖК), необходимых для синтеза фосфолипидов и построения клеточных структур, в т. ч. митохондрий. Дефицит НЭЖК встречается, по данным литературы, в 30–32% случаев НП и развивается уже через 2–3 дня неправильного парентерального питания без использования липидов (1–2% от калорической потребности надо обеспечивать этими веществами) [15]. В то же время нужно помнить об угрозе синдрома жировой перегрузки (метаболической патологии с развитием гиперлипидемии, лихорадки, гепато- и спленомегалии, анемии, лейкопении, тромбоцитопении, нарушения коагуляции, гемолиза и ретикулоцитоза, отклонения функциональных печеночных тестов). При назначении жировых эмульсий без учета противопоказаний к их назначению (билирубин более 90, липоидный нефроз, гипогликемия, декомпенсированный сахарный диабет и др.) развиваются ятрогенные триглицеридемии. Возможно развитие наведенной азотемии и гипераминоацидемии, когда показаны среды направленного действия (содержащие L-орнитин, L-аспартат).

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВВЕДЕНИЯ СБАЛАНСИРОВАННОГО ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА В СХЕМУ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное слепое исследование включены 57 пациентов с метастазами колоректального рака (КРР) в печень, подвергнутых хирургическому или комбинированному лечению. Все наблюдавшиеся пациенты были сопоставимы по полу и возрасту. В программах нутритивной детоксикации использовали высокобелковые питательные смеси, содержащие омега-3 ЖК, гепатопротектор, аминокислотный состав направленного действия, пробиотики и фосфолипиды. В основной группе (30 пациентов) в программу детоксикационной НП добавляли Ремаксол® из расчета 400 мл со скоростью 40 капель в минуту в течение 10 дней. В контрольной группе (27 пациентов) инфузии Ремаксолола не назначались. При этом нутритивную недостаточность оценивали по критериям алиментационно-волемического диагноза, нутритивному риску по NRI. Саркопению оценивали с помощью биоимпедансометрии. Гематологические индексы интоксикации (индексы Кребса, Гаркави, индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ — ИЛСОЭ) рассчитывали по рекомендуемым формулам [16–18]. Гепатологические параметры (общий белок, альбумин, билирубин, АЛТ, ЛДГ) определяли по общепринятым методикам. Возможности кишечника в плане детоксикации отслеживали по уровням цитруллина плазмы и активности кишечной микробиоты (по результатам изучения летучих ЖК копрофильтрата). Кроме того, исследовали содержание мочевины и креатинина крови, ее электролитный состав. Тяжесть состояния оценивали по АРАСНЕ II, качество жизни — по ECOG. Для объективизации полученных результатов использовали математические методы — факториальный анализ и метод вариационной статистики с применением критерия Стьюдента.

Сопроводительную НП в каждом случае подбирали индивидуально. Описанный нами ранее рост объема внеклеточной и общей жидкости в организме расценивали как прогностически неблагоприятный и также учитывали при инфузионно-нутритивной коррекции, этот фактор влиял

на выбор программы именно детоксицирующей алиментации. При этом ятрогенные дисгликемии встречались реже, т. к. инсулинорезистентность даже при хирургическом диабете предусматривала обязательную консультацию пациента эндокринологом [19–20]. В отдельных случаях возникали дизэлектролитемии (дефицит или перегрузка железом, дисбаланс кальция, магния, селена, цинка). В наших наблюдениях у пациентов с КРР чаще встречались корригируемые железodefицитные состояния, тактика при которых нами описана в ряде работ [6]. При выборе сопроводительной НП учитывали также, что в средах парентерального питания нет микро- и макроэлементов. Оценивали выраженность интоксикационного синдрома, который определяет тяжесть состояния, качество жизни и другие функции организма и потребности в нутриентах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявлена связь между нарушениями гомеостаза и развитием эндотоксикоза у пациентов с КРР в стадиях T₃–T₄. Кроме того, определена выраженность гематологических параметров эндотоксикоза при применении традиционной детоксикационной НП и схемы детоксикационной НП с добавлением Ремаксолола. Отмечена более выраженная эффективность программы нутритивной детоксикации с применением Ремаксолола (табл. 2).

Таблица 2. Гематологические интоксикационные индексы в группах пациентов с КРР в стадиях T₃–T₄

Показатель	Норма	Детоксикационное НП (контрольная группа)	Детоксикационное НП с инфузиями Ремаксолола (основная группа)
Индекс Кребса	1,8±0,46	4,0±0,53	3,1±0,49
ИЛСОЭ	1,48±0,76	1,61±0,46	1,47±0,46
Индекс Гаркави	0,3–1,12	2,3±0,46	1,8±0,41

Для большей объективизации течения эндотоксикоза на данном этапе работы мы попытались дать сравнительную количественную оценку его выраженности с привлечением математического аппарата (табл. 3). Для количественной характеристики признаков использовали показатель, отражающий процентное отклонение от нормы исследуемого параметра:

$$\Delta\% = \left(\frac{B-A}{A}\right) 100\%,$$

где А — начальное, В — измененное значение оцениваемого параметра.

Таким образом, детоксикационная НП с Ремаксололом у оперированных пациентов с КРР, получавших химиотерапию, позволяла более эффективно снижать нарастание нарушений в системе гомеостаза, а частота гепатотоксических осложнений химиотерапии, как и в литературных данных [12], варьировала от 14,3 до 100%. При этом, как видно из факториального анализа, для дальнейшего совершенствования детоксикационных мероприятий может быть использована не только гепатопротекторная коррекция, но и нутритивная, направленная на механизмы кишечной детоксикации, что, как известно, связано с циклом превращений орнитина-цитруллина в безопасную мочевины.

Таблица 3. Лабораторные данные и сравнительные характеристики показателей у больных КРР в стадиях T₃-T₄

Показатель	Норма	Основная группа	Δ% ¹	Δ% ²	Контрольная группа	Δ% ¹
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,5±2,5	7,8±1,9	20,0	-67,2	13,1±1,8	101,0
Гемоглобин, г/л	120	91,0±3,4	-24,1	-19,0	97,2±2,9	6,37
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	4,1	3,2	-0,9	-	2,8	-39
Цитруллин плазмы, ед/мл	3,8	2,9±1,8	-23	-	1,9±1,8	34,1
Альбумин, г/л	45±3,7	31,1±2,9	-30,0	5,7	29,4±1,7	76
Фазовый угол (по МЕДАСС), °	4,2	6,7	59,5	-2,9	6,9	2,9
Внеклеточная жидкость, л	7,0	9,2±1,9	31,0	-20,2	11,1±1,7	58,2

Примечание. Δ%¹ — по отношению к показателям нормы, Δ%² — по отношению к контролю (группа сравнения).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Следует отметить, что интоксикация, развивающаяся при онкологии, наступает практически у каждого больного. Связано это с тем, что при злокачественных новообразованиях нарушаются процессы нормального метаболизма, и в тканях, и в биологических жидкостях организма накапливаются токсические эндогенные элементы. Эндогенное отравление при онкологии обуславливают одновременно сразу нескольких провоцирующих факторов: а) нарушение процессов метаболизма; б) распад злокачественной опухоли; в) накопление применяемых во время лечения лекарственных препаратов; г) выделение опухолями специфических веществ (PIF и др.), иммуносупрессантов; д) осложнения химио- или лучевой терапии; е) метаболические осложнения нутритивной коррекции. Понятно, что причиной интоксикации организма при онкологии на ранних стадиях является циркуляция продуктов метаболизма клеток новообразования в крови, на поздних стадиях — распад опухоли. При распаде опухоли в крови происходят значимые электролитные и обменные нарушения (табл. 4).

Продукты метаболизма распадающейся опухоли повреждают мембранные структуры нормальных клеток различных органов, инициируют перекисное окисление жиров, образуют опасные частицы — свободные радикалы, в результате повреждающего действия которых у больных, страдающих раком, отмечается склонность к гемолизу эритроцитов, снижается уровень гемоглобина. При интоксикации организма у онкологических больных наблюдаются общие симптомы: головная боль, повышение температуры, тошнота, рвота, неустойчивый стул, пониженный аппетит, слабость, утомляемость, сонливость, ощущение перебоев в сердце, тахикардия, перепады артериального давления, снижение массы тела, бледность, акроцианоз, синюшность губ, одышка, признаки почечной и печеночной недостаточности, лейкоцитоз, повышение СОЭ, снижение уровня белка, эритроцитов и пр.

Профилактика и лечение раковой интоксикации довольно сложны. Необходимо регулярно следить за содержанием электролитов, функцией печени и почек, контролировать уровень гемоглобина и свертывающую способность крови. Необходимо учитывать и дополнительные патогенетические механизмы, участвующие в развитии интоксикации: 1) изменения в гепатоэнтеральной циркуляции; 2) изменения в традиционных детоксикационных системах; 3) сдвиги в спектре микробиоты кишечника. Помимо употребления жидкости в достаточном объеме, своевременного опорожнения кишечника, контроля состояния сердечной деятельности показано детоксикационное питание — еще одно новое направление онконутрициологии.

Таблица 4. Некоторые электролитные и обменные нарушения, проявляющиеся в крови при распаде опухоли

Увеличение содержания мочевой кислоты в крови	Оседание кристаллов мочевой кислоты в каналах почек может закончиться острой недостаточностью почек. Процесс усугубляют обезвоживание и лактацидоз
Увеличение содержания фосфатов в крови	Увеличение уровня фосфатов в крови сопровождается снижением содержания кальция. Такие изменения приводят к повышению нервной возбудимости и судорогам. Фосфат кальция, откладываясь в почках, также провоцирует нарушение почечной функции
Увеличение содержания калия в крови	Избыток калия опасен вероятностью сбоя в работе сердца (нарушается ритм) и может закончиться смертью

Для оценки тяжести раковой интоксикации применяют, как правило, стандартные показатели, используя при этом различные шкалы. Оцениваются также степень тяжести гепатотоксичности и частота гепатотоксических реакций при применении различных противоопухолевых препаратов [7]. Традиционно лечение раковой интоксикации симптоматическое, включает, как правило, противорвотные препараты, слабительные средства, клизмы (при неэффективности слабительных препаратов), сорбенты, препараты железа при анемии, нестероидные противовоспалительные, антиаритмические, седативные препараты, энтеросорбцию, при наличии тяжелых электролитных нарушений — гемодиализ или плазмаферез.

Однако к настоящему времени исследованы и некоторые факторы диеты, влияющие на эндогенную продукцию N-нитрозокомпонентов, многие из которых обладают выраженной канцерогенной и мутагенной активностью. Так, показано, что добавление в пищу бифидогенных факторов — олигосахаридов сои — приводит к значительному снижению содержания общих N-нитрозокомпонентов в фекалиях крыс [21, 22]. Выявлена и детоксикационная роль белков натуральных продуктов за счет специфической системы биоадсорбции для глутатиона [23], липидов омега-3 [24], углеводов через образование глюкуроновой кислоты и НАДФ-Н [25]. Имеется ряд рекомендаций по использованию натуральных нутриентов в зависимости от фазы канцерогенеза (табл. 5).

В целом препаратов и нутриентов-детоксикантов гепатопротекторного действия достаточно много, механизм действия их весьма разнообразен. До настоящего времени не сложилась их единая классификация, видимо, из-за того,

Таблица 5. Применение нутриентов в зависимости от фазы канцерогенеза

Процесс	Основные группы веществ	Вещества	Пищевые источники
Фаза инициации (цит. по: Пилат Т.Л. и соавт., 2012)			
Мутации	Мембранные антимутагены: аминокислоты, фосфолипиды, НЭЖК	Аминокислоты	Рыба, мясо, молочные продукты, овощи
		Полиненасыщенные жирные кислоты	Подсолнечное, оливковое, тыквенное, кукурузное масла
	Метаболические антимутагены: Р-450 (1-я фаза детоксикации)	Изотиоцианаты крестоцветных	Капуста, редька, хрен, репа, редис, горчица, брокколи
		Тиогликозиды, индолы	Репа, редька, редис, брюссельская капуста
		Монотерпены	Цитрусовые, мята, тмин, валериана
		Растительные фенолы (танины галлоловой и эллаговой кислот)	Темный виноград, орехи, клубника, малина
		Полифенолы	Чай, вино, виноград
		Флавоноиды	Шиповник, петрушка, рябина, брусника, лук, смородина, клюква, виноград, черника
		Куркумин	Куркума, васabi
		Кумарины	Сельдерей, петрушка, пастернак, инжир
		Хлорофилл	Зеленые овощи, зелень
		Изофлавоны	Соя
	Антиоксиданты (карнозин, витамины С, А, Е, селен, ресвератрол, убихинон)	Овощи, фрукты, ягоды, зелень, продукты животного происхождения	
	Репарационные антимутагены	Цианамальдегид и другие альдегиды	Ваниль, кукурузное, хлопковое, подсолнечное, соевое масла
		Соли кобальта	Лук, капуста, томаты, салат, картофель, черная смородина
		Селен	Морепродукты, рис, пророщенная пшеница
		Сесквитерпеновые лактоны и их гликозиды	Левзея, женьшень, элеутерококк
		Гинсенозиды (панаксозиды), рапонткозиды, элеутерозиды	Левзея
		Диаллилсульфид	Чеснок
		Магний	Орехи, овощи, крупы
Витамины А, С, РР	Фрукты, овощи		
Промоция			
Факторы транскрипции, свободные радикалы, белки Bcl-2, апоптоз	Индукторы апоптоза	Лектины	Иван-чай, фасоль, горох
		Цитохром С	Сердце крупного рогатого скота и свиней
		Кофеин	Чай, кофе
		Полиненасыщенные жирные кислоты	Растительные масла
		Панаксозиды	Женьшень
		Глюкозинолаты (сульфоран)	Брокколи, хрен, васabi, редька
		Протеаза	Мясо, сычуг, поджелудочная железа, семенники половозрелых животных, киви, папайя, инжир, имбирь, ананас
		Селен	Чеснок, лук-порей, бразильский орех, соя, рыба, отруби, пшеница
		Куркумин	Имбирь, куркума, тыква
		Ресвератрол	Овощи и фрукты (кожица винограда), красное вино
		Витамин D	Рыбий жир, желток куриного яйца, сельдь, лосось, сливочное масло
		Тритерпеновые сапонины (экстрагированные из корня женьшеня)	Женьшень (цветки, стебли, листья)
		Фукоидан	Фукус
		Гинестеин	Соя, кукуруза, люцерна, лен, солодка, клевер, женьшень, шпинат, брокколи, хмель, злаки
Полифенолы	Зеленый чай, красное вино		

Ремаксол для печени – время для жизни!



Рис. 2. Фазы детоксикации

что их строение и место приложения действия довольно сильно различаются. К гепатопротекторным средствам относят витамины группы В, витамин Е, аминокислоты (особенно карнитин, орнитин, метионин), бетаин, желчегонные препараты, углеводы, флавоноиды, органические кислоты, метилурацил. Эти препараты можно разделить на группы: растительные препараты; препараты животного происхождения; минеральные препараты; синтетические препараты. Разделяют и фармаконутриенты, влияющие на определенную фазу детоксикации. Например, глутамил-цистеинил-глицин динатрия стимулирует ферменты 2-й фазы детоксикации (рис. 2) в клетках печени (гемооксигеназа-1, ГбФД, глутатионредуктаза) и, как следствие, способствует нейтрализации токсических продуктов, в т. ч. образующихся при гибели раковых клеток. Этот препарат восстанавливает утраченную при химиотерапии и раковой интоксикации чувствительность рецепторов к циркулирующим в крови цитокинам (фактор некроза опухоли, интерлейкин 1 и др.).

Использованный нами в структуре программы нутриционной детоксикации Ремаксол® обладает одновременно целым рядом эффектов. В состав Ремаксолола входят действующие вещества: янтарная кислота (5,28 г), метионин (0,75 г), инозин (2,0 г), никотинамид (0,25 г); N-метилглюкамин (8,725 г) в качестве трансмембранного переносчика, а также вспомогательные вещества: натрия хлорид 6,0 г, калия хлорид 0,3 г, магния хлорид 0,12 г, натрия гидроксид 1,788 г, вода для инъекций до 1 л.



Препарат инициальной терапии при поражениях печени различного генеза



- способствует повышению эффективности химиотерапии
- способствует предупреждению токсических печеночных осложнений
- способствует улучшению качества жизни
- удобная схема применения: 4 дня 1 раз в день во время проведения ХТ и РЧА



Инфузионный гепатотропный препарат

 **Полисан** www.polysan.ru

РЕКААМА. Рег. № АСР-009341/09 от 21.08.2017

* Распоряжение Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 2738-п

Таблица 6. Комплексное действие препарата Ремаксол® (С.В. Оковитый, 2014)

Янтарная кислота	Антигипоксический эффект Энергизирующее действие Непрямое антиоксидантное действие
Метионин	Образование S-аденозилметионина Поддержание пула восстановленного глутатиона Обезвреживание токсичных метаболитов лекарственных веществ Синтез фосфолипидов
Никотинамид	Восстановительный биосинтез в составе дегидрогеназ Детоксикация ксенобиотиков в печени Энергетический обмен Репаративные процессы
Инозин	Увеличение общего пула пуриновых нуклеотидов Образование макроэргов и вторичных мессенджеров Небольшое подавление активности ксантиноксидазы Уменьшение продукции высокоактивных форм соединенного кислорода
Полиионный раствор	Объем-зависимое детоксицирующее действие
Выраженное влияние на проявления токсемии, холестаза, цитолиза	
Мягкие антидепрессивный и антиастенический эффекты	
Универсальный гепатотропный препарат для применения при различных поражениях печени в лечебных и лечебно-профилактических схемах	

Благодаря такому комплексу удачно подобранных компонентов (табл. 6) Ремаксол®, как показало исследование, успешно включается, помимо корректоров микробиоты, противовоспалительных нутриентов, иммунокорректоров, в протоколы алиментационной детоксикации, что позволяет предотвратить метаболические осложнения при проведении базового лечения КРР.

В последние годы появилась метаболическая эррология — наука о метаболических осложнениях (в т. ч. ятрогенных), к которым можно отнести, как указывалось выше, синдром жировой перегрузки, дефицит НЭЖК [11], наведенную азотемию, гипераминоацидемию, дисгидрию, ятрогенные дисгликемии [19, 20], тяжелую, резистентную к коррекции белково-энергетическую недостаточность [21, 26], дизэлектролитемии (в т. ч. весьма опасный дефицит циркулирующего калия, натрия, магния и др., железодефицит или гемосидероз, дефициты других электролитов и микроэлементов и т. д.). В результате таких осложнений возникают различные дефицитные состояния и интоксикационные синдромы. Их контролю служит одно из направлений метаболической эррологии, объединяющее детоксикационное питание, детоксикационную нутриционную коррекцию, особенно необходимую для пациентов с онкологическими заболеваниями пищеварительного аппарата.

Выводы

1. Сопроводительная НП — одно из перспективных направлений персонализированного лечения, в частности при опухолях пищеварительного тракта (КРР).
2. Детоксикационная НП при КРР способствует существенному очищению организма от токсикантов.

3. Для выведения токсикантов целесообразно дополнять стандартные методики детоксикации составными нутриционного действия для сипинга с детоксицирующими составляющими и гепатопротекторным действием.
4. Перспективным представляется исследование расширения возможностей детоксикационной НП в структуре терапии сопровождения.

Литература

1. Moore F.A., Phillips S.M., McClain C.J. et al. Nutrition Support for Persistent Inflammation, immunosuppression and Catabolism Syndrome. *Nutr Clin Pract.* 2017;32(1):1215–1275.
2. Zhou J., Zhang Y.Y., Li Q.Y., Cai Z.H. Evolutionary History of Cathepsin L (L-like) Family Genes in Vertebrates. *Int J Biol Sci.* 2015;11(9):1016–1025. DOI: 10.7150/ijbs.11751.
3. Heyland D.K., Weijs P.J., Coss-Bu J.A. et al. Protein Delivery in the Intensive Care Unit: Optimal or Suboptimal? *Nutr Clin Pract.* 2017;32(1):58S–71S.
4. Fearon K.C., Glass D.J., Guttridge D.C. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell metabolism.* 2012;16(2):153–166.
5. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Измерова Н.И. Детоксикационное питание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. [Pilat T.L., Kuzmina L.P., Izmerova N.I. Detoxifying food. M.: GEOTAR-Media; 2012 (in Russ.).]
6. Костюченко Л.Н., Михайлянец Г.С., Данилов М.А. и др. Нутрициология в онкологии пищеварительного тракта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;162(2):55–67. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-55-67. [Kostyuchenko L.N., Mikhaylyants G.S., Danilov M.A. et al. Nutrition in oncology of the digestive tract. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2019;162(2):55–67. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-55-67 (in Russ.).]
7. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. Под ред. М.И. Давыдова. М.; 2018. [Protocols of clinical guidelines of maintenance therapy in Oncology. Edited by M.I. Davydov. M.; 2018 (in Russ.).]
8. Добровольская Н.Ю., Николаев Н.Ю., Петрова М.В. и др. Ксенон как компонент терапии сопровождения при химиотерапии больных раком молочной железы. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2019;4(57):6–9. [Dobrovol'skaya N. Yu., Nikolaev N. Yu., Petrova M.V. et al. Xenon as a component of treatment support chemotherapy patients with breast cancer. *Effective pharmacotherapy. Oncology, Hematology and radiology.* 2019;4(57):6–9 (in Russ.).]
9. Эсаулова Т.А. Особенности формирования экологически обусловленной патологии у работников крупного газоперерабатывающего производства. Профилактика, реабилитация. Астрахань; 2009. [Esaulova, T.A. Peculiarities of environmentally related formirovaniya patologiei workers of large gas processing production. *Prevention, rehabilitation. Astrakhan;* 2009 (in Russ.).]
10. Surani S.R., Ratnani I., Guntupalli B. et al. Severe intravenous chromium in septic Shock patients. *World J Diabetes.* 2012;3(9):170–173.
11. D'Amico M., Marfella R., Nappo F. et al. High glucose induces ventricular instability and increases vasomotor tone in rats. *Diabetologia.* 2001;44(4):464–470.
12. Fiacardori E., Maggioro U., Rotelli C. et al. Effects of different energy intakes on nitrogen balance. *Clin Nutr.* 2004;23(4):848–849.
13. Adolph M. Lipid emulsions in total parenteral nutrition — state of the art and future perspectives *Clinical Nutrition*, 2001;20(4):11–14.
14. AKE Recommendations: Enteral and Parenteral Support in Adults. Germany-Austria; 2000.
15. Beisel W.R. History of Nutritional Immunology: Introduction and Overview. *J Nutr.* 1992;122:591–596.
16. Santora R., Kozar R.A. Molecular mechanisms of pharmacconutrients. *World J Surg.* 2009;33(9):1815–1821.
17. Tran B., Gupta V., Strange N. and al. Immunonutrition and pre surgical wellness, critical elements in pathway improved outcomes. *Congress Abstract. ASER;* 2017.
18. Хорошилов И.Е. Клиническое питание и нутриционная поддержка. СПб.; 2018. [Khoroshilov I.E. *Clinical nutrition and nutritional support.* SPb.; 2018 (in Russ.).]
19. Floyd J., Mirza I., Sachs B. et al. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin Oncol.* 2006;33(1):50–67.
20. Kostyuchenko L.N., Kuzmina T.N., Dobrovol'skaya N. Yu. et al. Nutritional support in the structure of the interdisciplinary approach in the combined treatment of pancreatic cancer. *IASGO.* 2018:221–222.
21. Rumney C.J., Rowland I.R., Saito Y., Hirahara T. Endogenous generation of N-nitroso compounds by human gut microorganisms and the influence of soybean oligosaccharides. *Microbial Ecology in Health and Disease.* 1994;7:52.
22. Wilson B., Whelan K. Prebiotic inulin-type fructans and galactooligosaccharides. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(1):64–68.
23. Vincenzini M.T., Favilli F., Iantomasi T. Intestinal uptake and transmembrane transport systems of intact GSH: Characteristics and possible biological role. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1992;1113:13–23.
24. Bagga D., Capone S., Wang H.J. et al. Dietary modulation of omega-3/omega-6 polyunsaturated fatty acid ratios in patients with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(15):1123–1131.
25. Brill E., van Thourhout M., White R.G. et al. A novel isoform of sucrose synthase is targeted to the cell wall during secondary cell wall synthesis in cotton fiber. *Plant Physiol.* 2011;157(1):40–54. DOI: 10.1104/pp.111.178574.

Злокачественные опухоли яичников у беременных

Профессор Ю.Э. Доброхотова, д.м.н. Ю.Г. Паяниди, д.м.н. Е.И. Боровкова,
к.м.н. К.В. Морозова, к.м.н. Е.А. Нагайцева, А.М. Арутюнян

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты систематического анализа данных, имеющихся в современной литературе относительно тактики ведения беременных со злокачественными новообразованиями яичников. Сложности диагностики связаны с физиологическими гестационными процессами. Все случаи выявления объемных образований в яичниках требуют проведения досконального динамического наблюдения, дополнительных методов обследования (в частности, магнитно-резонансной томографии) и в ряде случаев — хирургического лечения. Беременным с раком яичников показано проведение хирургического стадирования с последующей химиотерапией. В случаях распространенного рака яичников химиотерапия может быть единственным вариантом лечения, позволяющим сохранить беременность. Беременным с неэпителиальными опухолями яичников в ранних стадиях химиотерапия не показана. При запущенных стадиях заболевания химиотерапия проводится по той же схеме, как и у женщин вне беременности. При РЯ и беременности акушерские осложнения могут быть вызваны не только основным заболеванием, но и осложнениями, вызванными хирургическим лечением и химиотерапией. В статье приведены клинические случаи ведения беременных с РЯ.

Ключевые слова: злокачественные опухоли яичников, беременность, перекрут кисты, химиотерапия, циторедуктивная операция.
Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Паяниди Ю.Г., Боровкова Е.И. и др. Злокачественные опухоли яичников у беременных. РМЖ. 2019;6:45–52.

ABSTRACT

Malignant ovarian tumors in pregnant women

Yu.E. Dobrokhotova, Yu.G. Payanidi, E.I. Borovkova, K.V. Morozova, E.A. Nagaytseva, A.M. Arutyunyan

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The article presents the data systematic analysis results, available in the modern literature concerning the pregnant women management with ovarian cancer (OC). Diagnosis difficulties are associated with physiological gestational processes. All cases of mass lesions manifestation in the ovaries require thorough dynamic observation, additional survey techniques (in particular, MRI performance), and in some cases — surgical treatment. Surgical staging followed by chemotherapy is indicated for pregnant women with OC. In cases of advanced OC, chemotherapy may be the only treatment option to maintain pregnancy. Chemotherapy is not indicated for pregnant women with non-epithelial ovarian tumors of the early stages. In far-advanced stages of OC, chemotherapy is carried out in the same way as in non-pregnant women. In OC and pregnancy, obstetric complications can be caused not only by the underlying disease but also by complications caused by surgical treatment and chemotherapy. The article presents the clinical cases of pregnant women management with OC.

Keywords: malignant ovarian tumors, pregnancy, cyst torsion, chemotherapy, cytoreductive surgery.

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Payanidi Yu.G., Borovkova E.I. et al. Malignant ovarian tumors in pregnant women. RMJ. 2019;6:45–52.

ВВЕДЕНИЕ

Риск развития рака яичников (РЯ) составляет 1,7% и приходится преимущественно на период постменопаузы [1]. Вероятность развития РЯ в репродуктивном возрасте не превышает 0,01%. Большинство опухолей яичников имеет герминогенное происхождение (30%), в 21% выявляются пограничные опухоли, в 28% — эпителиальные карциномы, в 3% — опухоль Крюкенберга и в 8% — другие виды новообразований [2, 3]. Среди всех опухолевых процессов у беременных РЯ занимает 5-е место после рака шейки матки, молочной железы и лимфомы Ходжкина [1].

Распространенность РЯ с возрастом увеличивается, составляя до 20 лет 0,2–1,4 случая, в 20–29 лет — 1,8–2,2 случая, в 20–39 лет — 3,1–5,1 случая, в 40–49 лет — 9,0–15,2 случая, в 50–59 лет — 21,8–28,3 случая, в 60–69 лет — 36,2–41,5 случая и после 70 лет — 47,6–56,7 случая на 100 000 женщин [1].

Во время беременности в среднем диагностируется 0,2–2% образований яичников и примерно от 1 до 6% из них носят злокачественный характер [2, 3]. Публикаций по теме РЯ во время беременности не очень много. По данным крупного исследования, проведенного с 1958 по 2007 г., РЯ был верифицирован у 41 беременной [4]. Средний возраст пациенток составил 32,6 года (от 23 до 46 лет), стадия заболевания была установлена в 39 случаях: в 59% — FIGO I, в 5% — FIGO II, в 26% — FIGO III, в 10% — FIGO IV.

Эпителиальные опухоли яичников составляют 50% всех опухолей у беременных, герминогенные опухоли — одну треть, а оставшуюся часть — стромальные и другие типы опухолей (саркома, метастатические опухоли).

Около 50% эпителиальных опухолей яичников, обнаруженных во время беременности, имеют низкий потенциал злокачественности, а остальные 50% являются инвазив-

ными. Эпителиальные опухоли яичников с низким злокачественным потенциалом на фоне беременности могут изменять свою ультраструктуру, при морфологическом исследовании могут определяться атипичические признаки, свойственные инвазивному раку (ядерный полиморфизм, анизозитоз, мультифокальная микроинвазия). По данным некоторых исследований, в 8 из 10 серозных новообразований, диагностированных в период беременности, были выявлены микроскопические признаки злокачественного процесса, которые регрессировали после родов [5–7].

Клинические проявления

Клинические проявления РЯ во время беременности, как правило, отсутствуют. Диагноз ставится при случайной находке на УЗИ, во время кесарева сечения или при клинической манифестации болезни в послеродовом периоде [4]. Согласно результатам ретроспективного исследования 8330 операций кесарева сечения, было описано 68 случаев впервые выявленных опухолей яичников диаметром более 5 см, и только в 1 из них был подтвержден злокачественный характер [8].

Неспецифические симптомы РЯ включают боль в животе и спине, запоры, вздутие и дизурические явления [9, 10]. Острая боль может быть связана с частичным или полным перекрутом придатков, который встречается у 5% беременных. При размере образования от 6 до 8 см вероятность перекрута достигает 22%, в 60% происходит в интервале от 10 до 17 нед. беременности. После 20 нед. беременности вероятность перекрута не превышает 6% [3, 11].

Диагностика

Инструментальные методы

Инструментальные методы диагностики, такие как УЗИ, МРТ и КТ, позволяют поставить предварительный диагноз. Признаками злокачественного процесса, позволяющими предположить наличие новообразования при УЗИ, являются обнаружение объемных образований, одно- или многокамерных, с неоднородной экоструктурой, пристеночным компонентом и в ряде случаев без четкой капсулы [12–14]. Обзор случаев обнаружения образований яичников на фоне беременности, при которых впоследствии был верифицирован злокачественный процесс, показал преобладание опухолей диаметром более 10 см с быстрым увеличением их размера на 3,5 см в неделю [11].

В большинстве случаев УЗИ позволяет получить достаточно информации для постановки предварительного диагноза. Однако при необходимости проведения дифференциальной диагностики методом выбора является МРТ [15, 16].

Показания к проведению КТ во время беременности ограничены в связи с большой дозой ионизирующего излучения при этом виде обследования. Хотя облучение плода дозами менее 0,05 Гр не связано с повышенным риском прерывания беременности, развития врожденных пороков или ухудшением показателей перинатальной смертности, существует вероятность возможного повышения риска развития онкологических заболеваний у детей в будущем [17].

В таблице 1 представлены расчетные дозы облучения для плода в зависимости от применяемого диагностического метода (табл. 1) [17, 18].

Доказано, что при внешнем облучении в 50 Гр в I триместре к плоду проникает от 0,04 до 0,15 Гр, в III триместре — до 2 Гр [19]. До 16 нед. беременности порог условно безопасного пренатального воздействия радиации составляет от 0,1 до 0,2 Гр (10–20 рад). После 16 нед. он увеличивается до 0,5–0,7 Гр (50–70 рад) [20].

Опухолевые маркеры

Ряд сывороточных маркеров, используемых при проведении скрининговых программ, является специфичным для опухолей полового тяжа и стромальных опухолей яичников (альфа-фетопротеин, ингибин А) (табл. 2) [12].

Необъяснимое повышение этих показателей в сыворотке крови беременной женщины может быть первым признаком опухолевого процесса [12]. В то же время определение уровня онкомаркера СА 125 (Cancer Antigen 125) малоинформативно, т. к. его уровень обычно повышается по мере увеличения срока гестации (табл. 3) [12].

Изменение уровней большинства маркеров опухолевого процесса сложно интерпретировать на фоне беременности, т. к. многие из них (АФП, ХГЧ, РЭА, СА 125) участвуют в биологических функциях, связанных с внутриутробным развитием, дифференцировкой и созреванием органов и систем плода. Уровни маркеров повышены во время беременности и колеблются в зависимости от ее срока, а также могут быть аномально повышены из-за нарушения процесса плацентации или на фоне преэклампсии, синдрома Дауна, дефекта нервной трубки [12]. СА 125 продуцируется в здоровых тканях и может быть повышен на ранних сроках беременности и сразу после родов [12].

Таблица 1. Расчетные дозы облучения для плода

Процедура	Доза облучения плода, мрад
Рентген грудной клетки (прямые и боковые проекции)	<1
Пиелография в/в	400–900
Контрастирование кишечника взвесью бария	700–1600
Рентген шейного отдела позвоночника	<1
Рентген грудного отдела позвоночника	<1
Рентген поясничного отдела позвоночника	400–600
Рентген пояснично-крестцовой области	200–600
Рентген бедра	100–400
Рентген зубов	0,01
Маммография	ничтожно мало
Церебральная ангиография	<10
КТ груди	30
КТ брюшной полости	250
Перфузионное сканирование легких с 99Тс	6–12
Вентиляционная сцинтиграфия	1–19
Ангиография легких через бедренную вену	221–374
Ангиография легких через плечевую вену	<50

Таблица 2. Маркеры опухолей полового тяжа и стромальных опухолей яичников

Вид опухоли	AFP	hCG	ЛДГ	E2	Ингибин	Тестостерон	Андростендион	DHEA
Герминогенные опухоли								
Дисгерминома	-	±	+	±	-	-	-	-
Эмбриональный рак	±	+	±	±	-	-	-	-
Незрелая тератома	±	-	±	±	-	-	-	±
Хориокарцинома	-	+	±	-	-	-	-	-
Опухоль эндодермального синуса	+	-	+	-	-	-	-	-
Гонадобластома	-	-	-	±	±	±	±	±
Полиэмбриома	±	+	-	-	-	-	-	-
Смешанная опухоль	±	±	±	-	-	-	-	-
Опухоли стромы полового тяжа								
Текофиброма	-	-	-	-	-	-	-	-
Гранулезоклеточная опухоль	-	-	-	±	+	±	-	-
Опухоль Сертоли – Лейдига	±	-	-	±	±	±	±	±

Примечание. AFP – альфа-фетопротеин; hCG – человеческий гонадотропин; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; E2 – эстрадиол; DHEA – дегидроэпиандростерон.

СА 125 информативен в качестве маркера эпителиального рака яичников в период с 15-й нед. и до родов, т. к. его сывороточные значения в это время повышаются незначительно. Диапазон от 1000 до 10 000 вероятно (но не обязательно) связан с РЯ.

Альфа-фетопротеин в сыворотке повышается во время беременности по мере увеличения срока и при развитии пороков развития (дефект нервной трубки). Высокая продукция АФП характерна для герминогенных опухолей (эндодермальный рак, эмбриональный рак, смешанные опухоли). Его уровень часто превышает 1000 нг/мл, а при эндодермальной опухоли >10,000 нг/мл [5, 21, 22].

Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) повышается у женщин с дисгерминомой яичников и является специфическим маркером данной опухоли даже на фоне беременности [21]. Этот показатель не изменяется при нормально протекающей беременности, его относительное увеличение возможно при тяжелой преэклампсии и HELLP-синдроме [22].

Ингибин А синтезируется клетками синцитиотрофобласта, и его концентрация в сыворотке крови постепенно возрастает на фоне беременности [23, 24]. Это ограничивает значение ингибина в качестве опухолевого маркера при беременности.

Бета-субъединица хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) является маркером ряда опухолей, особенно хориокарциномы (табл. 1). Однако этот показатель не может быть использован в качестве маркера опухолевого процесса.

Таблица 3. Связанные с повышением уровня СА 125 состояния

Гинекологические заболевания	Негинекологические заболевания
Эпителиальный рак яичника, фаллопиевых труб, брюшины	Цирроз и другие заболевания печени
Рак эндометрия	Асцит
Невоспалительные заболевания органов малого таза	Колит
Доброкачественные образования яичников	Дивертикулит
Функциональные кисты яичников	Аппендикулярный абсцесс
Эндометриоз	Туберкулезный перитонит
Синдром Мейгса	Панкреатит
Аденомиоз	Плевральный выпот
Миома матки	Эмболия ветвей легочной артерии
Воспалительные заболевания органов малого таза	Пневмония
Гиперстимуляция яичников	Цистит
Беременность	Инфаркт миокарда
Менструация	Миокардиопатия
Рак других локализаций	ИБС
Рак молочной железы	Заболевания перикарда
Рак прямой кишки	Почечная недостаточность
Рак печени	Инфекции мочевыводящих путей
Рак желчного пузыря	Острая хирургическая патология
Рак поджелудочной железы	Системные заболевания
Рак легких	Саркоидоз

Продукция человеческого эпидидимального протеина 4 (HE4) значительно возрастает при РЯ. Оценка HE4 показана для контроля эффективности терапии, рисков рецидива или прогрессирования заболевания, но не для первичного скрининга. В исследовании образцов сыворотки от 67 беременных женщин без РЯ значение медиан HE4 было значительно ниже, чем у здоровых небеременных женщин в пременопаузе (30,5 против 46,6 пмоль/л) [25]. 95-е процентилю по HE4 у беременных женщин в I, II и III триместрах были 49,6, 35,1 и 50,2 пмоль/л соответственно.

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С РАКОМ ЯИЧНИКОВ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Ведение беременных с раком всегда ставит врача перед сложным выбором при принятии решения о проведении терапии. Согласно международному консенсусу в отношении терапии пациенток с образованиями яичников на фоне беременности [2, 3, 7] проведение хирургического лечения показано, если:

- образование сохраняется во II триместре беременности и

- размер образования больше 10 см в диаметре **или**
- структура образования неоднородна, с сочетанием гиперэхогенных и анэхогенных структур, кистозных полостей с подозрением на злокачественный процесс по данным УЗИ.

Данная тактика оправдана не только для ранней диагностики опухолевого процесса, но и для предотвращения перекрута или разрыва образования [6].

Оптимальным временем для оперативного лечения является начало II триместра. Это связано со следующими факторами:

- ♦ Процессы органогенеза практически завершены, что расширяет возможности применения лекарственных средств и снижает риск их тератогенного воздействия.
- ♦ Гормональная продукция желтого тела полностью замещена сформированной плацентой, в связи с этим проведение овариэктомии не повлияет на риск прерывания беременности.
- ♦ Риск прерывания беременности на фоне хирургического вмешательства минимален во II триместре.
- ♦ К началу II триместра беременности подвергаются обратному развитию большинство функциональных кист яичника [8].

При подозрении на злокачественный процесс в яичниках при беременности операцию следует выполнять в сроке 14–20 нед. При проведении хирургического вмешательства на сроке до 14 нед. высок риск повреждения желтого тела, а в III триместре существует опасность спровоцировать преждевременные роды. Объем выполняемой операции зависит от результатов срочного гистологического исследования.

При ранних стадиях РЯ показано хирургическое стадирование, включающее внутрибрюшинный и забрюшинный этапы. При ревизии тщательно осматривают поддиафрагмальное пространство, большой и малый сальник, тонкую и толстую кишку и их брыжейки, поверхность париетальной и висцеральной брюшины, забрюшинное пространство. При наличии асцита проводят его цитологическое исследование, при его отсутствии — цитологическое исследование смывов с брюшины, в т. ч. с ее диафрагмальной поверхности, латеральных каналов и малого таза. Показана билатеральная сальпингоовариоэктомия или унилатеральная сальпингоовариоэктомия с биопсией контралатерального яичника со срочным гистологическим исследованием. Интраоперационное повреждение капсулы опухоли с последующей диссеминацией опухолевых клеток недопустимо. Целесообразно удаление аппендикса при муцинозном раке, а также при подозрении на него. Минимальный уровень оментэктомии — на уровне поперечной ободочной кишки при I стадии, а при распространенном РЯ выполняется удаление большого сальника на уровне большой кривизны желудка. Все пораженные участки брюшины следует подвергать биопсии. Кроме того, обязательно проводится биопсия брюшины стенок малого таза, прямокишечно-маточного углубления, мочевого пузыря, латеральных каналов, а также правого и левого куполов диафрагмы даже при отсутствии метастазов по данным осмотра. При IA–IIA стадиях заболевания рекомендуется выполнять тазовую и парааортальную лимфаденэктомию [26]. При этом удалению подлежат внутренние, наружные, общие подвздошные, запиральные, преаортальные, парааортальные, аортокавадные, прекавадные и паракавадные лимфоузлы до уровня

почечных сосудов. Хирургическое вмешательство можно выполнять либо лапароскопически (до 20 нед. беременности), либо путем лапаротомии.

В рекомендациях ESGO (2017 г.) нет информации о тактике ведения женщин репродуктивного возраста, страдающих РЯ ранних стадий и желающих сохранить фертильность после родоразрешения [26]. В остальных случаях после родоразрешения показано выполнение полной циторедуктивной операции, которая включает экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, тазовую и парааортальную лимфаденэктомию (при IA–IIA стадиях) и всех видимых проявлений опухолевого процесса. Решение вопроса о проведении химиотерапии после операции зависит от стадии процесса, морфологического варианта опухоли и степени ее злокачественности. Адьювантная химиотерапия не показана при IA и IB стадиях и низкой степени злокачественности опухоли. Исключения составляют светлоклеточные аденокарциномы. При этом морфологическом типе опухоли, а также при любом типе опухоли высокой степени злокачественности и отсутствии процедур полного хирургического стадирования при IA и IB стадиях проводится 4–6 курсов адьювантной платиносодержащей химиотерапии. При IC–IV стадиях после операции показано проведение 6 курсов лечебной платиносодержащей химиотерапии.

При распространенном РЯ после родоразрешения целесообразно выполнение полной или оптимальной циторедуктивной операции. По данным международных исследований, неэпителиальные злокачественные новообразования яичников в 90% наблюдений диагностируются на ранних стадиях. В этих случаях рекомендовано выполнить перитонеальное хирургическое стадирование с сохранением беременности, выполнение забрюшинной лимфаденэктомии не показано. Адекватным объемом операции при I стадии считается удаление пораженных придатков матки с сохранением контралатерального яичника. Если контралатеральный яичник визуально не изменен, его биопсию выполнять нецелесообразно. При распространенном опухолевом процессе показано выполнение циторедуктивных операций с максимальным удалением всех опухолевых узлов и сохранением контралатерального яичника. Тотальная лимфаденэктомия при злокачественных герминогенных опухолях не показана даже при наличии метастазов в лимфатических узлах.

Сочетание беременности и гранулезоклеточных опухолей яичников встречается крайне редко. И тем не менее больным с ранними стадиями заболевания после тщательной визуальной и пальпаторной ревизии органов брюшной полости выполняется односторонняя аднексэктомия.

Химиотерапия

После проведения хирургического стадирования всем беременным, больным РЯ, показана химиотерапия. Исключения составляют больные РЯ IA стадии (G1, G2). В случаях распространенного РЯ химиотерапия может быть единственным вариантом лечения, позволяющим сохранить беременность [27].

При этом схемы лечения беременных не должны отличаться от схем у небеременных с этой патологией. Химиотерапия противопоказана в I триместре беременности, поскольку ее назначение может привести к прерыванию беременности, внутриутробной гибели плода,

а также к порокам его развития [27]. Во II и III триместрах химиотерапия может вызвать задержку роста плода, его недоношенность, низкий вес при рождении, а также мертворождение [28]. Побочное влияние химиотерапии на организм матери такое же, как и у небеременных, получающих химиотерапию, т. е. может проявляться миелосупрессией, в частности нейтропенией. Беременным назначается стандартная при РЯ схема химиотерапии: паклитаксел с карбоплатином. Исследования, проведенные на моделях животных, показали, что таксаны не влияют на органогенез и когнитивные функции. Однако проникающая способность этих препаратов через трансплацентарный барьер у людей до конца не известна [29–31].

Неэпителиальные новообразования яичников (герминогенные опухоли, а также опухоли стромы полового тяжа) у беременных диагностируются, как правило, на I стадии, основным методом их лечения является удаление пораженных придатков матки с сохранением контралатерального яичника. Если контралатеральный яичник визуально не изменен, его биопсию выполнять нецелесообразно. При опухолях стромы полового тяжа послеоперационная химиотерапия показана больным, начиная с IC стадии. Больным злокачественными герминогенными опухолями после операции химиотерапия не показана при незрелой тератоме IA стадии GI или при дисгерминоме IA стадии. При запущенных стадиях показана адъювантная химиотерапия, такая же, как и у небеременных женщин. Для них стандартной схемой является комбинация платины с этопозидом (ВЕР или ЕР) [32]. На основании данных литературы основная схема лечения включает комбинацию цисплатина (75 мг/м^2) с еженедельным введением паклитаксела (80 мг/м^2) со II триместра [32–34].

Прогноз

Онкологический прогноз

Онкологический прогноз у беременных, больных РЯ, был представлен норвежскими исследователями Н. Stensheim et al. (2009) [35]. Не было выявлено достоверной связи между беременностью и смертностью от РЯ, однако у кормящих женщин этот риск возрастал (HR 2,23; 95% CI, 1,05–4,73; $p=0,036$). Исследование, включавшее 105 беременных, больных РЯ, показало, что хуже всего прогноз был при низкодифференцированных опухолях и распространенных стадиях заболевания, 2-летняя выживаемость таких пациенток составила 30,0% и 25,0% (IV стадия) соответственно.

В литературе представлены 2 обзора ($n=46$ и $n=102$), посвященные неэпителиальным злокачественным новообразованиям яичников и беременности [36]. У подавляющего большинства пациенток ($>76\%$) была диагностирована I стадия заболевания, имел место благоприятный онкологический прогноз. У пациенток с опухолями стромы полового тяжа беременность была сохранена в 69,4% наблюдений [36]. Из них 13% нуждались в химиотерапии, но только 4% она была проведена во время беременности. Общая 5-летняя выживаемость составила 89,3%. При распространенных опухолевых процессах (II–IV стадии) выживаемость была значительно ниже (5-летняя выживаемость при II–IV стадиях составила 70% против 100% при I стадии, $p=0,008$). Рецидивы и быстрое прогрессирование заболевания при опухолях стромы полового тяжа имели место в 8,7% и 2,2% наблюдений соответственно. Второе сооб-

щение касается беременных с герминогенными опухолями яичников ($n=102$), большинство из которых были односторонними (84,3%) и диагностировались на ранних стадиях (76,4%) [37–39]. Более половины больных (52,0%) получили системную химиотерапию по схеме цисплатин с блеомицином. У 7 (6,9%) пациенток рецидив возник во время беременности. Альфа-фетопротеин был повышен только у 4 (57,1%) пациенток с рецидивами заболевания, что еще раз подчеркивает ограниченные возможности его использования в мониторинге беременных, страдающих этой патологией. Чаще всего у беременных рецидивные опухоли были локализованы в брюшной полости. Общая 5-летняя выживаемость составила 80,1%. Молодой возраст больной (≤ 20 против >20), большой размер опухоли (<20 см против ≥ 20 см) и распространенная стадия заболевания (II–IV против I стадии) — это наиболее важные прогностические факторы, ассоциированные с плохим прогнозом. При этом независимым прогностическим фактором остается стадия заболевания (HR 21,6, 95% CI 2,06–226, $p=0,01$).

Акушерский прогноз

Беременность, осложненная раком, всегда сопряжена с высоким риском возникновения осложнений, независимо от методов проводимого лечения. Недоношенность, задержка роста плода, прерывание беременности (включая мертворождение) являются наиболее частыми акушерскими осложнениями. Популяционное исследование, проведенное с 1973 по 2012 г., показало, что онкологическое заболевание, диагностированное во время беременности, приводило к высокой неонатальной смертности, связанной, главным образом, с задержкой роста плода и ятрогенными преждевременными родами [37]. При РЯ и беременности акушерские осложнения могут быть вызваны не только основным заболеванием, но и осложнениями вследствие хирургического лечения и химиотерапии. В обзоре, опубликованном в 2015 г., описано 105 наблюдений инвазивного РЯ при беременности. Большинство беременностей (81,3%) закончилось рождением живых детей. Наиболее частой причиной гибели плода и новорожденного являлись преждевременные роды. Более чем у половины пациенток (71,6%) родоразрешение проводили путем кесарева сечения. У женщин, получавших во время беременности химиотерапию, не было выявлено пороков развития плода, кроме того, не было выявлено статистически достоверной разницы в задержке роста плода на фоне химиотерапии. Акушерский исход при РЯ в основном зависит от стадии заболевания и гистологического типа опухоли.

Клинические наблюдения

1. Пациентка С., 34 года. Состояла на учете в женской консультации с 6 нед. Жалоб не предъявляла. Во время ультразвукового скрининга в I триместре были выявлены двухсторонние образования яичников: правый яичник размерами $88 \times 47 \times 57$ мм представлен образованием с ровными контурами, равномерно повышенной эхогенности, с единичными кистозными включениями. В центре — образование с зонами васкуляризации и кровотоком (ИР 0,82, скорость 22 см/с). Левый яичник $57 \times 40 \times 35$ мм представлен образованием с утолщенными стенками и перегородками, с папиллярными разрастаниями и зонами ЦДК с ИР 0,65, скоростью 8 см/с (рис. 1).

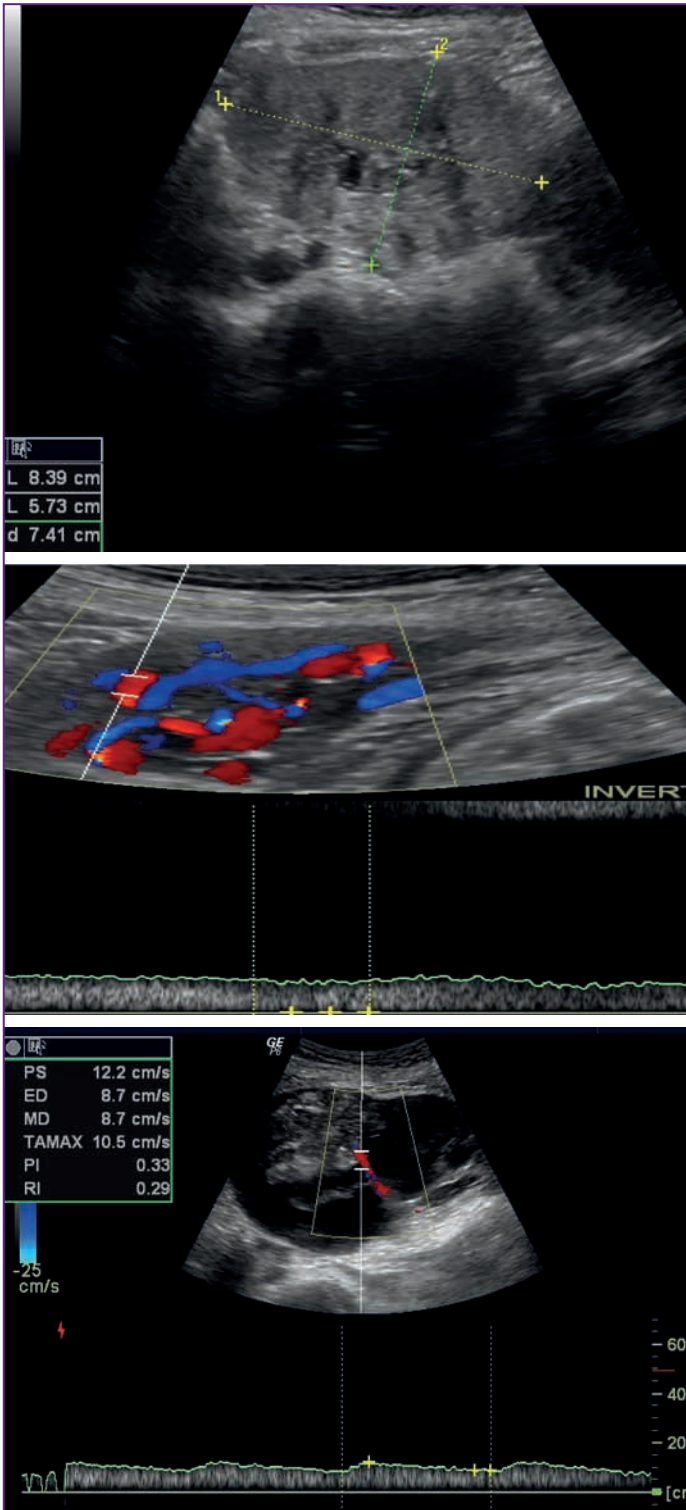


Рис. 1. Правый яичник: эхоструктура и показатели доплерометрии

В 12–13 нед. пациентке была проведена диагностическая лапароскопия, нижнесрединная лапаротомия, правосторонняя аднексэктомия, резекция левого яичника, резекция сальника, биопсия брюшины. Гистологическое исследование подтвердило развитие серозной папиллярной цистаденокарциномы, внутрисосудистые опухолевые эмболы в сальник, метастатическое поражение брюшины.

Проведен онкологический консилиум. Диагноз «Беременность 14–15 недель, ассоциированная с онкопатологией. Рак яичников Т3сNxM0. Состояние после диагно-

стической лапароскопии, нижнесрединной лапаротомии, правосторонней аднексэктомии, резекции левого яичника, резекции сальника, биопсии брюшины». Согласно приказу Минздрава России от 03.12.2007 № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» показано прерывание беременности с последующим проведением индукционных курсов химиотерапии, с решением вопроса о выполнении циторедуктивной операции.

2. Пациентка С., 28 лет. Поступила в стационар с остро возникшим болевым синдромом. Диагноз при поступлении: «Беременность 30–31 неделя. Головное предлежание. Почечная колика?». Пациентка наблюдалась в женской консультации с 6 нед. и была обследована в соответствии с приказом Минздрава России № 572н. При поступлении в стационар обращало на себя внимание выраженное смещение беременной матки влево и пальпируемое мягко-эластичное образование, занимающее всю правую боковую часть живота. Проведено комплексное обследование. УЗИ органов брюшной полости: эхографическая картина может соответствовать кисте забрюшинного пространства справа. МРТ: под печенью кпереди от правой почки определяется огромное кистозное образование с четкими ровными контурами, размерами 192 × 136 × 175 см. Заключение: МРТ-картина огромного кистозного образования в подпеченочной области, возможно, киста правого яичника (рис. 2).

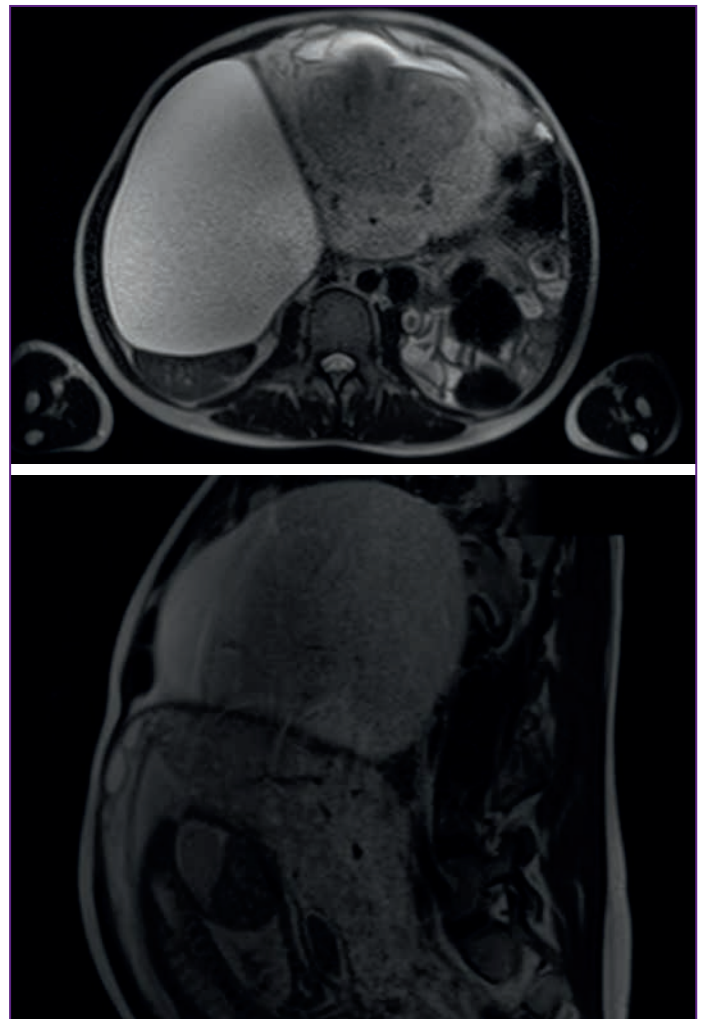


Рис. 2. МРТ (фронтальная проекция) и поперечный срез

В связи с отсутствием показаний для срочного родоразрешения было принято решение о пролонгации беременности до 37 нед.

В 37 нед. пациентка была госпитализирована в плановом порядке, выполнено родоразрешение путем операции кесарева сечения. Интраоперационно: справа от матки обнаружено объемное образование мягкоэластической консистенции диаметром до 20 см. Ткань правого яичника не визуализировалась, проведена правосторонняя аднексэктомия. Макропрепарат представлен тонкостенным образованием диаметром 20 см и массой 3120 г, серо-синего цвета, с толщиной стенок 0,5 см. Внутренняя поверхность серо-желтого цвета, в просвете прозрачная желтоватая жидкость (рис. 3).

Послеоперационный диагноз: «Первые срочные оперативные роды в головном предлежании в 37 недель. Опухоль правого яичника больших размеров. Нижнесрединная лапаротомия. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. Аднексэктомия справа». Была рождена живая доношенная незрелая девочка массой 2680 г, ростом 48 см, с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. Родильница была выписана в удовлетворительном состоянии на 5-е сут после операции.

Гистологическое заключение: фрагмент стенки маточной трубы, серозная цистоаденома правого яичника.

3. Пациентка А., 22 года, поступила в стационар с диагнозом «Беременность 26–27 недель, ассоциированная с раком молочной железы. Головное предлежание. Плацентарная недостаточность, компенсированная форма. Рак молочной железы IV стадии. T4bN3M1. Метастазы в яичник, лимфатические узлы шеи справа. Правосторонний метастатический плеврит. Состояние после 1 курса полихимиотерапии».

Данная беременность первая, на учете в женской консультации состояла с 7 нед. В 9 нед. пациентка самостоятельно обнаружила безболезненное уплотнение в правой молочной железе, за медицинской помощью не обращалась. С 22 нед. отмечает появление уплотнения и болезненности в области шеи справа. С вышеописанными жалобами была госпитализирована в отделение общей онкологии Центрального РФ, где диагностирована опухоль правой молочной железы (инfiltrативно-отечная форма), метастазы в аксиллярные, под-, надключичные и шейные лимфатические узлы справа, метастазы в яичники, асцит. Выполнена трепанобиопсия опухоли правой молочной железы, подмышечного лимфатического узла справа, опухоли левого яичника. Результат гистологического исследования: инвазивный рак правой молочной железы, специальный тип, светлоклеточная карцинома, богатая гликогеном, grade 3, метастазы в подмышечный лимфоузел и левый яичник. Молекулярно-биологический подтип метастатической карциномы молочной железы в яичник. Тройной негативный (*triple-negative*) базальноподобный тип опухоли. P9 отр., P1 отр., HER2neu отр., Ki65 — 35%.

По данным КТ органов грудной клетки выявлено увеличение лимфатических узлов средостения, корней легких, правой подмышечной области, двусторонний экссудативный плеврит. УЗИ органов малого таза: в проекции левого яичника визуализируется образование с неровными бугристыми контурами 137 × 90 × 116 мм, гетерогенной эхоструктуры с анэхогенными включениями, радиально пронизывающими сосудами с высокоскоростными (22 см/с) и низкорезистентными (ИР — 0,25) характеристиками кровотока (рис. 4). Область правых придатков не доступ-

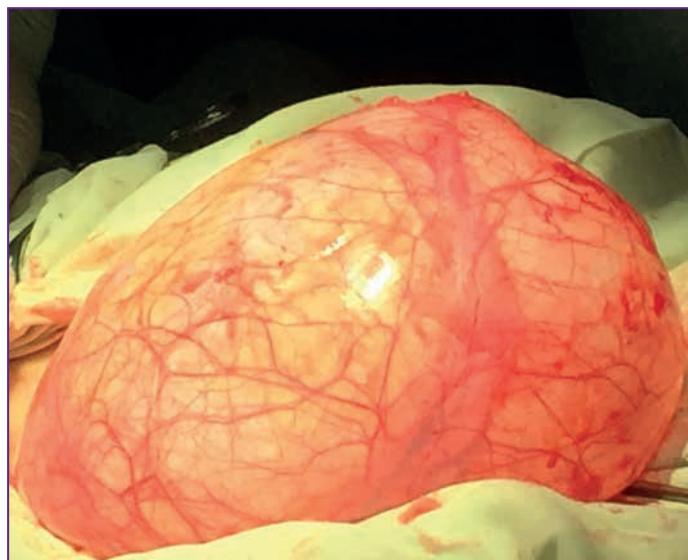


Рис. 3. Интраоперационно – опухоль правого яичника



Рис. 4. Опухоль левого яичника

на осмотру. Свободной жидкости в малом тазу и брюшной полости не выявлено.

С учетом стадии и распространенности процесса пациентке проведено 2 курса полихимиотерапии с интервалом в 3 нед. по схеме: доксорубин 80 мг + циклофосфан 80 мг. После второго курса полихимиотерапии отмечено прогрессирование заболевания. Диагноз: рак правой молочной железы cT4bN3M1 (mts в плевру, л/узлы шеи справа, яичники). 2 курса ПХТ. Прогрессирование (mts в левую молочную железу). Беременность 30 нед. ИГХИ: Pgr — 0 баллов, Her2-neu — 0, Ki65 — 35%. Тройной негативный тип. T4bN2M1. Стадия IV.

Проведен онкоконсилиум, и согласно его заключению было принято решение о проведении досрочного родоразрешения путем операции кесарево сечение с двухсторонней аднексэктомией. Пациентка подготовлена к оперативному родоразрешению, проведена профилактика респираторного дистресс-синдрома плода (дексаметазон 24 мг). В плановом порядке бригадой, состоящей из акушеров-гинекологов и онкологов, выполнена нижнесрединная лапаротомия, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте, двусторонняя аднексэктомия, субтотальная резекция сальника, резекция брюшины.



Рис. 5. Макропрепарат опухоли левого яичника

Интраоперационно обнаружено: яичник слева представлен кистозно-бугристой опухолью с преобладанием солидного строения, размерами 20 × 15 × 10 см, богато васкуляризированной, легко травмируется при контакте (рис. 5). Справа яичник аналогичного макроскопического строения, размерами 6 × 4 × 4 см. Интактная яичниковая ткань не визуализируется.

По результатам гистологического заключения: *правый яичник* представлен опухолевой тканью, построенной из полиморфных клеток с анизохромными ядрами, формирующих альвеолярные, трабекулярные структуры и солидные поля. Инвазии в сосудах нет. *Левый яичник* представлен опухолевой тканью, построенной из полиморфных клеток с анизохромными ядрами, формирующих альвеолярные, трабекулярные структуры и солидные поля. В сосудах определяются опухолевые эмболы.

Послеоперационный период у пациентки протекал без осложнений, на 7-е сут она была переведена в специализированное отделение.

Новорожденный недоношенный гипотрофичный мальчик массой 1320 г, ростом 44 см, с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов был переведен на второй этап выхаживания через 7 сут.

Литература

1. www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/risk/bcrca (Accessed on May 17, 2012).
2. Leiserowitz G.S., Xing G., Cress R. et al. Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant? *Gynecol Oncol.* 2006;101:315.
3. Schmeler K.M., Mayo-Smith W.W., Peipert J.F. et al. Adnexal masses in pregnancy: surgery compared with observation. *Obstet Gynecol* 2005;105:1098.
4. Palmer J., Vatish M., Tidy J. Epithelial ovarian cancer in pregnancy: a review of the literature. *BJOG.* 2009;116:480.
5. Dede M., Yenen M.C., Yilmaz A. et al. Treatment of incidental adnexal masses at cesarean section: a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:339.
6. Goff B.A., Mandel L.S., Melancon C.H., Muntz H.G. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA.* 2004;291:2705.

7. Goff B.A., Mandel L.S., Drescher C.W. et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer.* 2007;109:221.
8. Yen C.F., Lin S.L., Murk W. et al. Risk analysis of torsion and malignancy for adnexal masses during pregnancy. *Fertil Steril.* 2009;91:1895.
9. Sarandakou A., Protonotariou E., Rizos D. Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2007;44:151.
10. Giuntoli R.L. 2nd, Vang R.S., Bristow R.E. Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49:492.
11. Machado F., Vegas C., Leon J. et al. Ovarian cancer during pregnancy: analysis of 15 cases. *Gynecol Oncol.* 2007;105:446.
12. Telischak N.A., Yeh B.M., Joe B.N. et al. MRI of adnexal masses in pregnancy. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:364.
13. Birchard K.R., Brown M.A., Hyslop W.B. et al. MRI of acute abdominal and pelvic pain in pregnant patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:452.
14. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion. Number 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;104:647.
15. Nicklas A.H., Baker M.E. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol.* 2000;27:623.
16. Kal H.B., Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol.* 2005;6:328.
17. www.bt.cdc.gov/radiation/prenatalphysician.asp (Accessed on July 09, 2012).
18. Nawa A., Obata N., Kikkawa F. et al. Prognostic factors of patients with yolk sac tumors of the ovary. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:1182.
19. Demir S.C., Evruke C., Ozgunen F.T. et al. Factors that influence morbidity and mortality in severe preeclampsia, eclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Saudi Med J.* 2006;27:1015.
20. Schumer S.T., Cannistra S.A. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol.* 2003;21:1180.
21. Luisi S., Florio P., Reis F.M., Petraglia F. Inhibins in female and male reproductive physiology: role in gametogenesis, conception, implantation and early pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2005;11:123.
22. Moore R.G., Miller M.C., Eklund E.E. et al. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:349.e1.
23. Chiang G., Levine D. Imaging of adnexal masses in pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2004;23:805.
24. Bakri Y.N., Ezzat A. Malignant germ cell tumors of the ovary. Pregnancy considerations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;90:87.
25. Demir S.C., Evruke C., Ozgunen F.T. et al. Factors that influence morbidity and mortality in severe preeclampsia, eclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Saudi Med J.* 2006;27:1015.
26. Amant F., Halaska M.J., Fumagalli M. et al.; ESGO task force 'Cancer in Pregnancy'. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Mar;24(3):394-403.
27. Fruscio R., de Haan J., Van Calsteren K. et al. Ovarian cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 May;41:108-117.
28. Ngu S.F., Ngan H.Y. Chemotherapy in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;33:86-101.
29. Zagouri F., Sergentanis T.N., Chrysikos D. et al. Taxanes for ovarian cancer during pregnancy: a systematic review. *Oncology.* 2012;83(4):234-238.
30. National Toxicology Program. NTP monograph: developmental effects and pregnancy outcomes associated with cancer chemotherapy use during pregnancy, in NTP Monogr. 2013:1-214.
31. Morice P., Uzan C., Gouy S. et al. Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet.* 2012;379(9815):558-569.
32. Elit L., Bocking A., Kenyon C., Natale R. An endodermal sinus tumor diagnosed in pregnancy: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 1999;72:123-127.
33. Cardonick E., Usmani A., Ghaffar S. Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. *Am J Clin Oncol.* 2010;33:221-228.
34. Zagouri F., Dimitrakakis C., Marinopoulos S. et al. Cancer in pregnancy: disentangling treatment modalities. *ESMO Open.* 2016;1:e000016.
35. Stensheim H., Moller B., van Dijk T., Fossa S.D. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol.* 2009;27:45-51.
36. Blake E.A., Carter C.M., Kashani B.N. et al. Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by ovarian sex-cord stromal tumor: a systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;175: 1-7.
37. Kodama M., Grubbs B.H., Blake E.A. et al. Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by ovarian malignant germ cell tumor: a systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;181:145-156.
38. Lu D. et al. Maternal Cancer During Pregnancy and Risks of Stillbirth and Infant Mortality. *J Clin Oncol.* 2017;35(14):1522-1529.
39. Blake E.A. et al. Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by epithelial ovarian cancer: a systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;186:97-105.

Исходы беременности женщин, излеченных от злокачественных опухолей в детстве

Д.Н. Курочкина¹, профессор С.А. Кулева²

¹ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП (о)», Санкт-Петербург

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Проведен анализ литературы, посвященной проблеме исходов беременности женщин, перенесших в детском возрасте лечение злокачественных опухолей. Благодаря современным достижениям в терапии злокачественных опухолей у детей большинство пациентов достигают репродуктивного возраста. Известно, что применяемые для лечения данных опухолей цитостатические препараты и ионизирующее излучение являются потенциальными мутагенами. У женщин, излеченных в детском возрасте от злокачественных опухолей, достоверно повышаются риски осложнений беременности и родов, выкидышей на раннем сроке, внутриутробной задержки роста и развития плода, гестационного диабета, артериальной гипертензии, преждевременных родов, анемии, разрыва матки в родах. Для детей, рожденных от таких матерей, характерны более низкий вес при рождении, высокая частота врожденных пороков развития, а также мертворождений. С целью своевременного выявления отклонений в течении беременности и аномалий развития плода необходимо тщательное наблюдение беременных, перенесших в детском возрасте лечение злокачественных опухолей. Они требуют повышенного внимания к планированию и ведению беременности и родов, а их родившиеся дети обязательно должны быть тщательно обследованы на наличие стигм дизэмбриогенеза и пороков развития.

Ключевые слова: беременность, злокачественные новообразования, дети, фертильность.

Для цитирования: Курочкина Д.Н., Кулева С.А. Исходы беременности женщин, излеченных от злокачественных опухолей в детстве. РМЖ. 2019;6:53–56.

ABSTRACT

Pregnancy outcomes of female childhood cancer survivors

D.N. Kurochkina¹, S.A. Kuleva²

¹ St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care (Oncological), St. Petersburg

² National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, St. Petersburg

The article provides an analysis of literature about pregnancy outcomes in female childhood cancer survivors. Thanks to modern advances in the therapy of malignant tumors in children, the majority of patients reach reproductive age. In women cured of childhood malignant tumors, the risks of complications of pregnancy and childbirth, miscarriage in early pregnancy, intrauterine growth retardation and fetal development, gestational diabetes, hypertension, preterm labor, anemia, uterine rupture during labor, significantly increase. For children born from such mothers, lower birth weight, higher incidence of congenital malformations, higher incidence of stillbirths are characteristic. In order to timely detect abnormalities during pregnancy and fetal development abnormalities, careful monitoring of pregnant women who underwent treatment for malignant tumors in childhood is necessary. They require increased attention during the planning and management of their pregnancy and labor, and their born children must be carefully examined for the presence of stigma of disembryogenesis and malformations. A special group consists of children with a family «cancer» history, which should be observed from birth to old age with a frequency of once a year.

Keywords: pregnancy, malignant tumors, children, fertility.

For citation: Kurochkina D.N., Kuleva S.A. Pregnancy outcomes of female childhood cancer survivors. RMJ. 2019;6:53–56.

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря современным достижениям в терапии злокачественных опухолей у детей долговременная выживаемость излеченных превышает 80% [1]. Следовательно, большинство пациентов достигают репродуктивного возраста.

Известно, что применяемые для лечения опухолей цитостатики и ионизирующее излучение являются потенциальными мутагенами и причиной увеличенного риска спонтанных выкидышей, мертворождения, рождения незрелых плодов и аномалий развития плода, в т. ч. нали-

чия у них злокачественных новообразований. Некоторые исследования доказывают влияние гамма- и нейтронного излучения на частоту мутаций через несколько лет после экспозиции, используя частоту мутаций в локусе гликофорина А [2, 3] или в локусе гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы [4].

Все цитостатики можно классифицировать как мутагенные и немутагенные. К первой группе относятся доксорубин, даунорубин, циклофосамид, ифосфамид, 1-(2-хлорэтил)-3-циклогексил-1-нитрозомочевина

на (ломустин), 1,3-бис (2-хлорэтил)-1-нитрозомочевина (кармустин), 5-(3,3-диметил-1-триазено)-имидазол-4-карбоксамид (дакарбазин), цис-диамминдихлороплатинум (II) (цисплатин), прокарбазин, хлорамбуцил, этопозид и меркаптопурин [5–9]. К немутагенным агентам причислены винкристин, винбластин, метотрексат, аспарагиназа и дактиномицин [7–10].

Исходы беременности у женщин, перенесших в детском возрасте лечение злокачественных опухолей, стали предметом многих исследований [11, 12]. Эмбриональные пороки диагностированы у 19,2% (10 из 52) плодов, матери которых получали в I триместре беременности аминокптерин [11], у 50% (3 из 6) плодов, матерям которых на том же сроке вводился циклофосфамид, у 50% (один из двух) после лечения матери хлорамбуцилом и у 9,1% (2 из 22) — бусульфаноном [12]. Неоднозначны сообщения о последствиях применения метотрексата на фоне беременности: есть сообщения о рождении ребенка с множественными врожденными пороками [8], в то же время немало сообщений о рождении абсолютно здоровых детей на фоне приема метотрексата [13], и даже после полихимиотерапии (ПХТ) меркаптопуринном, метотрексатом, винкристином, преднизолоном и в качестве реиндукции — винкристином, преднизолоном и доксорубицином [14].

Исходы беременности после онкологического лечения в детстве

Большинство работ по изучению исходов беременности в основном связаны с первичной лимфомой Ходжкина (ЛХ), опухолью Вильмса и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). В таблице 1 представлены сведения об исходах беременности у больных, прошедших лечение по поводу первичной ЛХ [15–23].

По сообщениям G.E. Holmes и F.F. Holmes (1978), у пациентов, получавших ПХТ по поводу ЛХ, новорожденные дети чаще имели аномалии в развитии (аутизм, склеродерма, врожденные пороки), чем в группе контроля, которая

включала здоровых сиблингов. Это исследование, одно из ранних по данной теме, интересно еще и тем, что одной из групп сравнения были пациенты, лечившиеся только с использованием лучевой терапии (ЛТ) [17].

В исследовании E.A. McKeen et al. (1979) у 50% новорожденных (4 из 8), родители которых лечились по поводу ЛХ, были диагностированы врожденные пороки, в то время как среди новорожденных, родители которых уже завершили лечебную программу, пороки имелись только у 14,7% (5 из 34), это доказывает вероятность временной связи терапии с частотой пороков [18].

Исследования S.S. Donaldson и H.S. Kaplan (1982), D.M. Green и B. Hall (1988) показали отсутствие нежелательных исходов беременности у пациенток, получавших терапию по поводу ЛХ в детском и подростковом возрасте (см. табл. 1) [22, 23].

D.M. Green et al. (1982) опубликовали сведения о 81 ребенке, родившемся от 27 женщин и 9 мужчин, в детстве лечившихся от опухоли Вильмса. Частота спонтанных абортот не отличалась от таковой в общей популяции. Вес новорожденных от женщин, получивших ЛТ брюшной полости, был достоверно ниже [24]. Это подтверждено в исследовании F.P. Li et al. (1987) [25]. Без врожденных пороков рождены несколько детей пациентками, в детстве лечившимися от ОЛЛ [26].

Наиболее масштабным было исследование исходов беременности у 20 276 больных, в детстве перенесших злокачественное заболевание и наблюдавшихся 5 и более лет после лечения (исследование выживших после рака в детском возрасте Childhood Cancer Survivor Study) [27]. У 1950 женщин было 4029 беременностей: 63% беременностей закончились рождением живых детей, 1% — мертворождением, 15% — самопроизвольным выкидышем, 17% — абортот. Соотношение новорожденных по полу (мальчиков и девочек) составило 1,09:1 (как и в здоровой популяции). Женщины в возрасте 21–25 лет чаще остальных прерывали беременность по медицинским показаниям.

Таблица 1. Исходы беременности у женщин после терапии лимфомы Ходжкина

Исследование/лечение	Число беременностей	Спонтанный выкидыш	Живые новорожденные	Врожденные аномалии
Le Floch O. et al., 1976				
ЛТ	6	0	4	0
ЛТ+ПХТ	4	1 (25%)	4	0
Holmes G.E. et al., 1978				
ЛТ	37	3 (8%)	34	1 (3%)
ЛТ+ПХТ	14	0	13	2 (15%)
ПХТ	2	0	1	0
McKeen E.A. et al., 1979	9	0	8	0
Horning S.J. et al., 1981				
ЛТ	11	0	9	0
ЛТ+ПХТ	7	0	8*	0
ПХТ	10	0	7	0
Andrieu J.M. et al., 1983	30	4 (13%)	22*	1 (5%)
Whitehead E. et al., 1983	17	4 (24%)	9	0
Donaldson S.S., Kaplan H.S., 1982				
ЛТ	4	0	2	0
ЛТ+ПХТ	4	0	3	0
Green D.M., Hall B., 1988				
ЛТ	22	0	16	1 (5%)
ЛТ+ПХТ	11	2 (18%)	8	1 (9%)

* Одна пара близнецов, ЛТ — лучевая терапия.

У больных, леченных по поводу злокачественных опухолей ЦНС, чаще возникали самопроизвольные выкидыши: относительный риск (Relative Risk — RR) составил 1,65; 95% доверительный интервал (Confidence Interval — CI) 1,16–2,34 ($p=0,006$). Кроме того, краниоспинальное облучение увеличивало частоту выкидышей на сроках гестации более 12 нед. (RR=6,10; 95% CI: 3,06–12,2; $p<0,0001$). Выше риск выкидышей был и у больных, в поле облучения которых попадали яичники (RR=1,86; 95% CI: 0,82–4,18; $p=0,14$).

Достоверно чаще понадобилось прерывание беременности по медицинским показаниям в исследуемой группе, за исключением больных с неходжкинскими лимфомами.

Не было различий в частоте мертворождений в случаях излечения в детстве от злокачественных опухолей и у здоровых сиблингов. Исследованию взаимосвязей подверглись кумулятивные дозы цитостатиков и частота живых младенцев, мертворождений и самопроизвольных выкидышей.

Новорожденные, родителям которых проводилось в детстве облучение малого таза, чаще имели вес менее 2500 г (RR=1,85; 95% CI: 1,07–3,18; $p=0,03$).

Не было достоверных различий в весе новорожденных детей, родители которых лечились с использованием алкилирующих агентов, однако достоверно чаще при применении у родителей неалкилирующих препаратов вес детей при рождении составлял менее 2500 г (RR=1,80; 95% CI: 1,15–2,83; $p=0,01$) (рис. 1).

RR был выше при использовании даунорубицина и доксорубицина (RR=1,92; 95% CI: 1,33–2,8; $p=0,0005$). В многофакторный анализ были включены такие признаки, как облучение малого таза, использование алкилирующих препаратов, дактиномицина, даунорубицина или доксорубицина, возраст, статус курильщика, алкоголизм и образование, при этом RR составил 2,67 (95% CI: 1,51–4,75; $p=0,0008$).

Не менее крупное исследование опубликовано E.J. Chow et al. (2017), в него вошли 10 938 человек (из них 2455 женщин), излеченных от злокачественных опухолей в детстве, и 3949 (из них 1379 женщин) сиблингов. По результатам работы оказалось, что к 30 годам число беременностей у женщин, леченных от злокачественных опухолей в детстве, меньше, чем у здоровых сиблингов, а к 45 годам число беременностей у таких женщин еще больше снижается. Примечательно, что в данном исследовании суммарная доза циклофосфида у женщин не приводила к достоверному снижению числа беременностей в сравнении со здоровыми сиблингами: отношение шансов (Hazard Ratio — HR) составило 0,85; 95% CI: 0,74–0,98; $p=0,023$. Однако достоверно с уменьшением числа беременностей в контрольной группе оказались связаны бусульфид в дозе <450 мг/м² (HR=0,22; 95% CI: 0,06–0,79; $p=0,020$), в дозе ≥ 450 мг/м² (HR=0,14; 95% CI: 0,03–0,55; $p=0,0051$) и ломустин в дозе >411 мг/м² (HR=0,41; 95% CI: 0,17–0,98; $p=0,046$) [28].

Группой по исследованию опухоли Вильмса (National Wilms Tumor Study Group) представлены сведения о 427 беременностях у пациенток, выживших после лечения опухоли Вильмса [29]. Был один самопроизвольный выкидыш, 4 мертворождения, 406 живых новорожденных и 12 двоен. Среди осложнений беременности авторы выделяют гипертензию, ранние или преждевременные роды, неправильное положение плода, слабость родовой деятельности, обвитие пуповиной. Ранние или преждевременные роды ($p=0,03$) и неправильное положение плода ($p=0,007$) чаще диагно-

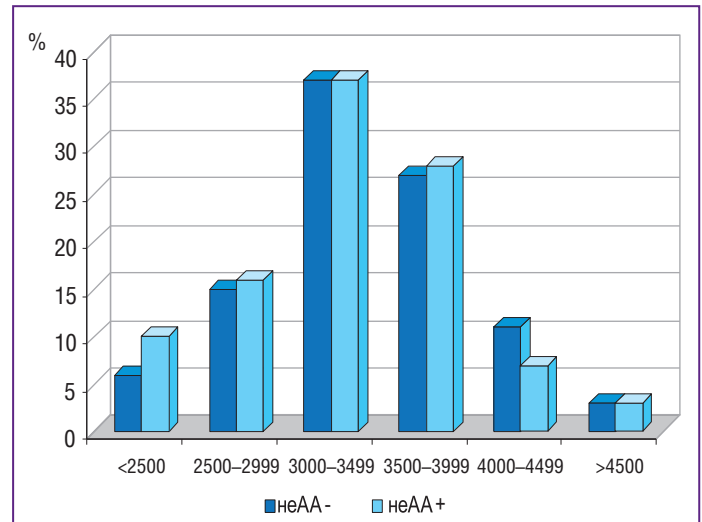


Рис. 1. Вес новорожденных у женщин, перенесших в детстве противоопухолевое лечение без неалкилирующих агентов (неАА-) и с неалкилирующими агентами (неАА+)

стированы у женщин, получавших в анамнезе ЛТ на органы малого таза.

Средний гестационный возраст у новорожденных, родившихся у женщин после облучения брюшной полости, составил $37,23 \pm 4,00$ нед., у женщин, не подвергавшихся облучению, — $38,47 \pm 2,95$ нед.

Средний вес новорожденных детей у больных, лечившихся с применением ЛТ, составил 3036 ± 805 г, без ЛТ — 3245 ± 620 г ($p=0,02$). Достоверно чаще вес ребенка при рождении составлял менее 2500 г у рожениц, в детстве получивших облучение ($p=0,017$). Большинство маловесных детей соответствовали гестационному возрасту. Не было различий в количестве маловесных детей в группе излечившихся только дактиномицином или винкристином и дактиномицином и в группе получавших трехкомпонентную схему ПХТ.

Причинами рождения детей с малым весом, по-видимому, являются недостаточная функция яичников, нарушения васкуляризации и объема матки, возникающие после облучения малого таза.

S. Anderson et al. (2017) пришли к выводу, что у подростков и молодых взрослых, излеченных от злокачественных опухолей, в будущем чаще рождаются недоношенные, маловесные дети, чем в никогда не болевшей популяции. А вот частота низкой оценки по шкале Апгар (менее 7 баллов) не коррелировала с наличием ПХТ и/или ЛТ в анамнезе [30].

В исследованиях, проведенных в группах пациентов, в детстве излеченных от опухоли Вильмса и от ОЛЛ, не выявлено повышения частоты рождения детей с врожденными пороками развития [31, 32]. По данным D. M. Green et al. (2002), 32 порока развития диагностированы у 309 новорожденных: 12 из них имели одиночный порок, 5 — по 2 порока, 2 — по 3 порока и один ребенок имел 4 порока развития. В данном исследовании подтверждена достоверность увеличения частоты аномалий у детей, матери которых получали ЛТ ($p=0,054$). Комбинации цитостатиков в данном исследовании на частоту аномалий развития влияния не имели [30].

Схожие результаты были опубликованы японскими учеными M. Sekiguchi et al. (2017). В исследование включена 61 женщина с общим числом родов 71. Из них 24% —

преждевременные роды, в среднем на сроке 37,9 нед. Также характерно было рождение маловесных детей (средний вес новорожденных составил 2718 г). Число врожденных пороков — 4,2% (3 ребенка от общего количества беременностей). Исследователи отметили, что количество преждевременных родов было выше, а вес новорожденных — ниже у женщин, получавших в детском возрасте ЛТ на область малого таза, в сравнении с теми женщинами, кто ЛТ не получал (соответственно 42% и 16%, $p=0,025$; $2,436 \pm 737$ г и $2,827 \pm 483$ г, $p=0,010$) [33].

Дети, родившиеся в семьях с наследственно обусловленным фенотипом рака (билатеральная ретинобластома, нейрофиброматоз, семейный полипоз кишечника и др.), имеют повышенный риск развития злокачественной опухоли. Частота же новообразований у детей, родители которых в детстве лечились по поводу той или иной опухоли (генетически недетерминированной), составляет 0,3%, в группе контроля здоровых сиблингов — 0,23% [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проанализировав данные литературы, можно сделать вывод, что результаты всех исследований схожи. У женщин, излеченных в детском возрасте от злокачественных опухолей, достоверно повышаются риски осложнений беременности и родов. Риски можно разделить на две группы: связанные с матерью и связанные с рожденным ребенком. К первой группе относятся повышенный риск выкидышей на раннем сроке, внутриутробной задержки роста и развития плода, гестационного диабета, артериальной гипертензии, преждевременных родов, анемии, разрыва матки в родах. Для детей, родившихся от матерей, излеченных в детстве от злокачественных опухолей, характерен более низкий вес при рождении, более низкий гестационный возраст, выше частота врожденных пороков развития, мертворождений в отличие от детей, рожденных от здоровых женщин.

Несомненно, беременные женщины, в детстве перенесшие злокачественное заболевание, требуют повышенного внимания к планированию и ведению беременности и родов, а их родившиеся дети обязательно должны быть тщательно обследованы на наличие стигм дизэмбриогенеза и пороков развития.

Литература

1. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб.: Коста; 2006. [Merabishvili V.M. The survival rate of cancer patients. SPb.: Costa; 2006 (in Russ.).]
2. Langlois R.G., Bigbee W.L., Kyoizumi S. et al. Evidence for increased somatic cell mutations at the glycophorin A locus in atomic bomb survivors. *Science* (80). American Association for the Advancement of Science. 1987;236(4800):445–488.
3. Kyoizumi S., Nakamura N., Hakoda M. et al. Detection of somatic mutations at the glycophorin-A locus in erythrocytes of atomic-bomb survivors using a single beam flow sorter. *Cancer Res.* 1989;49(3):581–588.
4. Hakoda M., Akiyama M., Hirai Y. et al. Increased somatic cell mutant frequency in atomic bomb survivors. *Mutat. Res. Fundam. Mol. Mech. Mutagen. Elsevier.* 1988;201(1):39–48.
5. Franza B.R., Oeschger N.S., Oeschger M.P., Schein P.S. Mutagenic activity of nitrosourea antitumor agents. *J Natl Cancer Inst.* 1980;65(1):149–154.
6. Matney T.S., Nguyen T.V., Connor T.H. et al. Genotoxic classification of anticancer drugs. *Teratog Carcinog Mutagen Wiley-Blackwell.* 1985;5(5):319–328.

7. Benedic W.F., Baker M.S., Ames B.N. Mutagenicity of Cancer Chemotherapeutic Agents in the Salmonella/Microsome Test. *Cancer Res.* 1977;37(7):2209–2213.
8. Seino Y., Nagao M., Yahagi T. et al. Mutagenicity of Several Classes of Antitumor Agents to Salmonella typhimurium TA98, TA100, and TA92. *Cancer Res.* 1978;38(7):2148–2156.
9. Nguyen T.V., Matney T.S., Theiss J.C. Exposure of Pharmacy Personnel to Mutagenic Antineoplastic Drugs. *Cancer Res.* 1982;42(11):4792–4796.
10. Yajima N., Kondo K., Morita K. Reverse mutation tests in Salmonella typhimurium and chromosomal aberration tests in mammalian cells in culture on fluorinated pyrimidine derivatives. *Mutat Res Toxicol Elsevier.* 1981;88(3):241–254.
11. Nicholson O.H. Cytotoxic drugs in pregnancy. Review of Reported Cases. *BJOG An Int. J Obstet Gynaecol. Wiley-Blackwell* (10.1111). 1968;75(3):307–312.
12. Sweet D.L., Kinzie J. Consequences of radiotherapy and antineoplastic therapy for the fetus. *J Reprod Med.* 1976;17(4):241–246.
13. Milunsky A., Graef J.W., Gaynor M.F. Methotrexate-induced congenital Malformations. *J Pediatr Mosby.* 1968;72(6):790–795.
14. Feldkamp M., Carey J.C. Clinical teratology counseling and consultation case report: Low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology. Wiley-Blackwell.* 1993;47(6):533–539.
15. Dara P., Slater L.M., Armentrout S.A. Successful pregnancy during chemotherapy for acute leukemia. *Cancer.* 1981;47(5):845–846.
16. Le Floch O., Donaldson S.S., Kaplan H.S. Pregnancy following oophorectomy and total nodal irradiation in women with Hodgkin's disease. *Cancer Wiley-Blackwell.* 1976;38(6):2263–2268.
17. Holmes G.E., Holmes F.F. Pregnancy outcome of patients treated for Hodgkin's disease. A controlled study. *Cancer. Wiley-Blackwell.* 1978;41(4):1317–1322.
18. Mckeen E.A., Mulvihill J.J., Rosner F., Zarrah M.H. Pregnant outcome in Hodgkin's disease. *The Lancet. Elsevier.* 1979;314(8142):590.
19. Horning S.J., Hoppe R.T., Kaplan H.S., Rosenberg S.A. Female reproductive potential after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1981;304(23):1377–1382.
20. Andrieu J.M., Ochoa-Molina M.E. Menstrual cycle, pregnancies and offspring before and after MOPP therapy for Hodgkin's disease. *Cancer Wiley-Blackwell.* 1983;52(3):435–438.
21. Whitehead E., Shalet S.M., Blackledge G. et al. The effect of combination chemotherapy on ovarian function in women treated for Hodgkin's disease. *Cancer Wiley-Blackwell.* 1983;52(6):988–993.
22. Donaldson S.S., Kaplan H.S. A survey of pediatric Hodgkin's disease at Stanford University: results of therapy and quality of survival. *Malignant lymphomas: etiology, immunology, pathology, treatment.* Ed. S.A. Rosenberg, N.S. Kaplan. New York: Academic Press; 1982.
23. Green D.M., Hall B. Pregnancy Outcome Following Treatment During Childhood or Adolescence for Hodgkin's Disease. *Pediatr Hematol Oncol Taylor and Francis.* 1988;5(4):269–277.
24. Green D.M., Fine W.E., Li F.P. Offspring of patients treated for unilateral Wilms' tumor in childhood. *Cancer Wiley-Blackwell.* 1982;49(11):2285–2288.
25. Li F.P., Gimbire K., Gelber R.D. et al. Outcome of Pregnancy in Survivors of Wilms' Tumor. *JAMA. J Am Med Assoc. American Medical Association.* 1987;257(2):216–219.
26. Nesbit M.E., Krivit W., Robison L., Hammond D. A follow-up report of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic or undifferentiated leukemia. A report for Childrens Cancer Study Group. *J Pediatr Mosby.* 1979;95(5):727–730.
27. Robison L.L., Mertens A.C., Boice J.D. et al. Study design and cohort characteristics of the Childhood Cancer Survivor Study: A multi-institutional collaborative project. *Med Pediatr Oncol Wiley-Blackwell.* 2002;38(4):229–239.
28. Chow E.J., Stratton K.L., Leisenring W.M. et al. Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol Elsevier* 2016;17(5):567–576.
29. Green D.M., Peabody E.M., Nan B. et al. Pregnancy Outcome After Treatment for Wilms' Tumor: A Report From the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 2002;20(10):2506–2513.
30. Anderson C., Engel S.M., Mersereau J.E. et al. Birth outcomes among adolescent and young adult cancer survivors. *JAMA Oncol. American Medical Association.* 2017;3(8):1078–1084.
31. Kenney L.B., Nicholson H.S., Brasseux C. et al. Birth defects in offspring of adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia — A Childrens Cancer Group National Institutes of Health report. *Cancer Wiley-Blackwell.* 1996;78(1):169–176.
32. Chiarelli A.M., Marrett L.D., Darlington G.A. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer. *Epidemiology.* 2000;11(2):161–166.
33. Sekiguchi M., Miyoshi Y., Kikuchi N., Sago H. Pregnancy outcomes in female childhood cancer survivors: Nationwide survey in Japan. *Pediatrics International.* 2018;60(3):254–258.
34. Mulvihill J.J., Myers M.H., Connelly R.R. et al. Cancer in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Lancet Elsevier.* 1987;330(8563):813–817.

Организаторы



ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
с международным участием

7-8 ноября 2019
Москва

**МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД
к АКТУАЛЬНЫМ ПРОБЛЕМАМ
ПЛАНОВОЙ И ЭКСТРЕННОЙ
АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ**

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ:

- ◆ Доброкачественные и злокачественные заболевания пищевода
- ◆ Хирургия печени и внепеченочных желчевыводящих протоков
- ◆ Хирургическая колопроктология
- ◆ Гибкая эндоскопия, достижения и перспективы
- ◆ Доброкачественные и злокачественные заболевания желудка
- ◆ Сложные и нерешенные вопросы хирургической панкреатологии
- ◆ Достижения и перспективы малоинвазивной хирургии
- ◆ Новое в хирургической гастроэнтерологии

**ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ
ОБРАЩАЙТЕСЬ:**

Анастасия Тихомирова
E-mail: info@gastro-surgery.ru
Моб: +7 (929) 583-90-92
Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 193

WWW.GASTRO-SURGERY.RU

КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА РЕНТГЕНОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ



6-8/11/2019

МОСКВА
ЗДАНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА
(ул. Новый Арбат 36/9)

Основная тема Конгресса:

Лучевая диагностика травм и неотложных состояний. Быстро и точно!

В ПРОГРАММЕ КОНГРЕССА

- Специальный гость: Президент ESR Prof. **Boris Brkljačić**
- Совместная сессия с Белорусским обществом радиологов
- Проведение экзамена на получение диплома радиолога европейского образца

ВАЖНЫЕ ДАТЫ

Подача заявок на публикацию тезисов
до 1 сентября 2019 года

Гарантированное бронирование проживания в отеле
до 10 сентября 2019 года

Подробная информация:
congress-ph.ru
russian-radiology.ru