

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в онкологии, гематологии и радиологии

№ 2
Март 2007

Лечение рака легкого

Фармакогенетический тест

Метастатический колоректальный рак

Рак молочной железы – не приговор

ТЕМА НОМЕРА:

**реабилитация
онкоурологических больных**



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Новая Флудара®

Новый шаг к победе над ХЛЛ

ТАБЛЕТКИ

- **Наилучший выбор для лечения ХЛЛ;**
- **Эффективна для монотерапии;**
- **Значительно меньше побочных эффектов по сравнению с САР;**
- **Тенденция к увеличению продолжительности ремиссий по сравнению с САР;**
- **Новая лекарственная форма (таблетки) дает больше преимуществ как врачу, так и пациенту.**

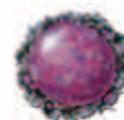
Флударобин (экспер, периклетеральное) Флудара® Показания В-клеточный хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности (НХЛ НЗ) **Противопоказания** Повышенная чувствительность к флударобину или другим компонентам препарата, сниженная функция почек с клиренсом креатинина < 30 мл/мин, декомпенсированная гемолитическая анемия, беременность и период кормления грудью **С осторожностью** Больные в ослабленном состоянии, больные с выраженным снижением функции костного мозга (тромбоцитопения, анемия, и/или гранулоцитопения), иммунодефицитом или с острой вирусной, грибковой или бактериальной инфекцией дети и больные с лечебной недостаточностью (в связи с недостаточным количеством клинических данных), больные старше 75 лет (в связи с недостаточным количеством клинических данных). **Режим дозирования** Внутреннее введение. Вводить только внутривенно, избегать внесосудистого попадания препарата. Доза флударабина фосфата - 25 мг/м² поверхности тела ежедневно в течение 5 дней каждые 28 дней. Содержимое каждого флакона следует растворить в 2 мл воды для инъекций. Требуемую дозу набирают в шприц. Затем эту дозу разводят в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводят внутривенно струей или разводят в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводят внутривенно капельно примерно в течение 30 минут. Таблетки. Доза для приема внутрь составляет 40 мг/м² поверхности тела ежедневно в течение 5 дней каждые 28 дней. Таблетки можно принимать как на пустой желудок, так и одновременно с приемом пищи. Таблетки следует глотать, запивая водой. Продолжительность лечения зависит от эффекта и переносимости препарата. ХЛЛ - до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии, обычно - 6 циклов), после чего лечение должно быть прекращено. ХЛЛ ЛД лечение флударобин рекомендуется проводить до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии). После достижения наибольшего эффекта следует обсудить необходимость проведения двух циклов консолидации. Большинству больных требуется не более 8 циклов лечения. При клиренсе креатинина от 30 до 70 мл/мин следует уменьшить дозу на 50% для оценки токсичности. необходим постоянный гематологический контроль. **Особые указания** При проведении лечения необходимо тщательное наблюдение за гематологической и негематологической (прежде всего неврологической) токсичностью, периодическая оценка показателей периферической крови для выявления анемии, нейтропении и тромбоцитопении, а также тщательный контроль концентрации креатинина в сыворотке крови и определение кларенса креатинина. Пациентам, которые получают геотрансфузии и которые получают или получали лечение флударобин, следует переливать только облученную кровь во избежание развития реакции трансплантат против хозяина. Должна соблюдаться осторожность при лечении больных с риском развития синдрома лизиса опухоли (особенно при большой опухолевой массе). Тщательное наблюдение на предмет появления признаков гемолитической анемии (снижение уровня гемоглобина и положительная проба Кумбса). В случае развития гемолиза рекомендуется прекращение терапии флударобин. Лечение при гемолитической анемии - трансфузии облученной крови и терапия сплехомектестероидом. **Подробнее информация содержится в инструкции по применению**

ЗАО «АО ШЕРИНГ», полномочный представитель Bayer Schering Pharma в России

Москва (495) 231 12 00 • Санкт-Петербург (812) 331 36 00
Ростов-на-Дону (863) 295 05 14 • Казань (843) 267 61 27
Екатеринбург (343) 355 31 76 • Новосибирск (383) 222 18 97
Хабаровск (4212) 41 42 29

Отдел оптовых продаж (495) 231 12 10
Аптечный склад ЗАО «АО ШЕРИНГ» (495) 231 49 56

www.bayerscheringpharma.ru



Флудара®
флударабина фосфат

ЧТОБЫ ДОРОГУ НАПОЛНИТЬ ЖИЗНЬЮ

28–29 мая 2007 года, Москва

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Государственная Дума РФ
- Всемирная организация здравоохранения
- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Российская академия медицинских наук
- Российско-американский альянс по онкологии
- Национальный институт рака США

ВЫСТАВКА

Во время проведения форума планируется проведение выставки различных организаций, производителей, занимающихся борьбой с курением. Любая организация, занимающаяся борьбой с курением: начиная от неправительственных организаций до производителей препаратов против табачной зависимости, фармкомпаний, медучреждения и государственные учреждения могут принять участие в выставке. Желающим принять участие в выставке необходимо забронировать место и оформить соответствующую документацию до 01.04.2007 г. Для участия в выставке просим связаться по тел. +7 (926) 587-2768, Екатерина Владимировна ЖИЛЬНИКОВА.

СПОНСОРСТВО

Данный форум будет хорошим поводом для компании или организации проявить свой интерес к проблеме табака. Приглашаем принять участие в качестве спонсора и способствовать большему успеху форума. Организациям, заинтересованным в спонсировании данного форума, обращаться по тел. +7 (495) 771 1078, Сомасундарам СУБРАМАНИАН.

ПРЕССА

Средства массовой информации могут выступить в качестве информационного спонсора. Для аккредитации прессы обращаться до 27.05.07. e-mail: pr@ronc.ru, Наталья Борисовна ЗАГОРСКАЯ.

ИНТЕРНЕТ САЙТ

www.antitabak.ru
Информация на сайте будет постоянно обновляться. Планируется прямая трансляция форума через сайт.

ПОДАЧА ТЕЗИСОВ

Тезисы подаются на постерные сообщения во время форума. Постерная сессия предполагает быть хорошим дополнением устных заседаний. Тезисы подаются до 15.03.2007 г. в режиме on-line на сайте www.antitabak.ru. Объем 2000 знаков (включая пробелы). Принятые тезисы должны быть представлены в виде стендовых сообщений с иллюстрациями по формату, который будет указан на сайте.

ТЕМЫ

- Отказ от курения
- Борьба с табачной индустрией
- Кампания против рекламы табака
- Разработка политики против табака
- Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе с курением
- Исследования, наблюдения и оценка в контексте борьбы с табаком
- Никотин и никотиновая зависимость
- Пассивное курение
- Табак и сельское хозяйство
- Табак и экономика
- Табак и этика
- Табак и женщины
- Табак и дети
- Табак и молодежь
- Табак и международная торговля
- Меры по борьбе с курением
- Воздействие табака на окружающую среду
- Финансирование от табачной индустрии
- Налогообложение табачных компаний

Список является ориентиром, любое сообщение, имеющее прямое или косвенное отношение к борьбе с курением, которое не может быть отнесено к вышеуказанным темам, также может быть рассмотрено к представлению. Все авторы получат подтверждение о принятии тезисов до 15.04.2007 г.

ПРАВИЛА ПОДАЧИ ТЕЗИСОВ:

1. Хотя бы один из коллектива авторов должен быть зарегистрирован как участник форума и оплатить организационный взнос.
2. Один и тот же автор может быть представляющим автором не более чем в двух сообщениях.
3. Тезисы принимаются на русском языке.
4. Все тезисы должны быть отправлены через веб-сайт www.antitabak.ru.
5. Программный комитет рассмотрит все в срок поданные тезисы и отобранные тезисы будут допущены к стендовому сообщению.

ФОРМАТ ФОРУМА

Форум будет носить общественно-научный характер. На форуме выступают ведущие специалисты в области медицины, известные политические деятели, лидеры общественных организаций, заинтересованные в улучшении здоровья нации. В работе форума примут участие представители Правительства, члены Общественной палаты, деятели культуры и искусства, представители бизнеса и регионов.

Миссия журнала. Создание такого издания, которое бы способствовало своей деятельностью и публикациями развитию и материализации идеи гармоничного сочетания интересов государства, бизнеса, медицинской общественности и потребителей услуг здравоохранения для улучшения качества жизни и здоровья населения России. Способствовало бы привлечению внимания социума (а не только медицинской общественности) к состоянию системы здравоохранения и социальным проблемам россиян, связанным с медико-демографическими факторами (рождаемость, смертность, распространение социально-значимых заболеваний, формирование повсеместной потребности в здоровом образе жизни).



Здравоохранение сегодня: государственная политика, экономика, менеджмент в области онкологии и гематологии

В центре внимания данной рубрики издания - профилактика, диагностика и лечение онкологических заболеваний. Поддержка федеральных программ по онкологии, создание благоприятных условий для уменьшения онкологической заболеваемости в России, анализ структуры и причин запущенности и смертности от онкологических и гематологических заболеваний, социально-экономические и медицинские проблемы, адекватная лекарственная, паллиативная, симптоматическая помощь.

В рамках этой рубрики будут опубликованы информационные материалы и интервью с депутатами Государственной Думы, представителями МЗ и СР РФ, руководителями управлений здравоохранения, директорами НИИ, руководителями профессиональных и общественных ассоциаций, главными онкологами федеральных округов и т.д.

- Федеральные программы в области профилактики и лечения онкологических и гематологических заболеваний.
- Здравоохранение регионов: социально-экономические ориентиры в области онкологии, гематологии и радиологии в регионах России.
- Статистический и медико-эпидемиологический обзор заболеваемости (по России, регионам) в сфере онкологии, гематологии и радиологии (по выбранной нозологии).
- Маркетинговый обзор применения лекарственных средств в области онкологии, гематологии и радиологии (по группам, производителям), статистика производства и потребления.
- Профилактика онкологических и гематологических заболеваний и качество жизни наблюдаемых пациентов.
- Медицинское страхование в данной сфере.

Основные рубрики журнала ЭФ

Здравоохранение сегодня
Фармакоэкономика
Эффективная фармакотерапия
Доказательная медицина
Качественная клиническая практика

Непрерывное образование врачей
Наука
Компании и их продукция
Социальная ответственность бизнеса
Форум

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (8500 экз.)

Бесплатное распространение издания по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, коммерческим медицинским центрам, страховым и фармацевтическим компаниям, прямая адресная доставка лечащим врачам Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Ростова-на-Дону, Новосибирска с использованием базы данных редакции и технологий call-центров, раздача издания врачам и медицинским специалистам в обмен на заполненную анкету на всех специализированных медицинских мероприятиях.

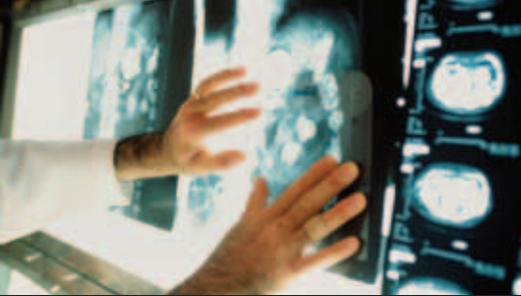
Журнал включен в подписные каталоги: подписка на почте во всех субъектах РФ, через подписные агентства: Роспечать, Пресса России, Объединенный каталог, альтернативные и региональные агентства.

Специализированное распространение:

- Управления здравоохранения регионов России
- Главные онкологи, гематологи и радиологи 7 федеральных округов
- Главные онкологи, гематологи и радиологи 78 субъектов РФ
- "Реестр врачей онкологов, гематологов и радиологов России"
- ЛПУ (онкологические и гематологические отделения)
- Онкологические клинические больницы
- Онкологические диспансеры
- Поликлинические онкологические отделения
- Гематологические центры
- Хосписы
- Гематологические отделения (взрослые и детские)
- Рентген-радиологические институты, отделения.
- Страховые медицинские компании и их клиенты (ЛПУ)
- В рамках программы "Непрерывное образование врачей" (медицинские вузы: кафедры онкологии, гематологии и радиологии, курсы повышения квалификации врачей-онкологов)
- Научно-исследовательские онкологические институты и их филиалы

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЖУРНАЛА:

1. Современные диагностические алгоритмы основных онкологических патологий, целесообразность приоритетных и последовательных направлений: ультразвукового метода, МТР, КТ;
2. Экспериментальные модели канцерогенеза.
3. Стандарты лекарственной терапии при основных онкологических патологиях и при редких опухолях:
 - злокачественные новообразования органов пищеварения (пищевода, желудка, поджелудочной железы, печени, тонкого и толстого кишечника);
 - злокачественные заболевания органов дыхания и грудной клетки (гортани, бронхов и легких);
 - злокачественные заболевания молочной железы;
 - злокачественные заболевания мезотелиальных, мягких тканей, костей и суставных хрящей конечностей;
 - злокачественные заболевания женских половых органов (матки, шейки матки, яичников);
 - злокачественные заболевания мужских половых органов (полового члена, предстательной железы, яичка);
 - злокачественные заболевания органов мочевых путей (почек, мочеточника, мочевого пузыря);
 - злокачественные заболевания лимфоидной, кровеносной и родственной им тканей (болезнь Ходжкина, диффузная неходжкинская лимфома, грибовидный микоз, болезнь Сезари, множественная миелома, лимфоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз);
 - коррекция гематологических и соматических нарушений после цитостатической терапии.
4. Актуальные вопросы современной онкохирургии (диагностика, фармакотерапия, хирургия, лучевое лечение, современные факторы прогноза, профилактика).
5. Перспективы хирургических технологий в онкологии.
6. Детская онкология и гематология.
7. Современная гематология – фармакологический аспект.
8. Паллиативная и симптоматическая терапия в онкологической практике.



Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

В онкологии, гематологии и радиологии

Редакция журнала:

руководитель проекта **А. Синичкин**
(e-mail: sinprof@webmed.ru)

шеф-редактор **Е. Стойнова**
(e-mail: stoinova@mail.ru)

научный редактор **Е. Приходько**
(e-mail: prihodko.04@mail.ru)

выпускающий редактор **О. Дмитриева**
(e-mail: olga_dmitrieva@mail.ru)

корректор **Н. Кононова**

арт-директор **Д. Иллин**

дизайнер **О. Никанкин**

ответственный секретарь **Е. Матеузова**

набор **Е. Виноградова**

подписка и распространение **Т. Кудрешова**
(e-mail: podpiska@webmed.ru)

менеджер по организации конференций **Н. Моисеева**
(e-mail: expo@webmed.ru)

Редакционный совет:

В.А. Горбунова (Москва)

В.В. Дворниченко (Иркутск)

А.И. Карачунский (Москва)

А.Г. Кедрова (Москва)

С. В. Козлов (Самара)

В.И. Невожай (Владивосток)

М.Р. Личиницер (Москва)

Н.И. Переводчикова (Москва)

И.В. Поддубная (Москва)

Ю.С. Сидоренко (Ростов- на- Дону)

С.А. Тюляндин (Москва)

Р. Ш.Хасанов (Казань)

В.Б.Шаманский (Екатеринбург)

контактная информация:

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д.1, стр.3, оф. 3515
Тел. (495) 234-07-34
www.webmed.ru

Тираж 8500 экз.

Перепечатка материалов разрешается
только с письменного разрешения редакции

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005 г.

№2 Март 2007

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

тема номера: реабилитация онкоурологических больных

Я.В. Гриднева, В.Б. Матвеев

Качество жизни больных после радикальной простатэктомии и радикальной цистэктомии **6**

рак легкого

**А.Ф. Маренич, В.А. Горбунова, З.П. Михина, В.С. Данилова, С.В. Медведев,
К.И. Кизимов, А.А. Колесник, Е.Г. Родникова, А.С. Одинцова, А.В. Голубев**

Сочетанная химиолучевая терапия немелкоклеточного рака легкого **12**

клиническая эффективность

Е.Н. Имянитов

Анализ UGT1A1 для выбора дозировки иринотекана (Кампто®): первый фармакогенетический тест в онкологии **16**

клинические исследования

М.Р. Личиницер, З.Г. Кадагидзе, Н.В. Доброва

Современный опыт применения комбинации Канглайта и Кселоды при метастатическом колоректальном раке **22**

юбилей

С. Субраманиан

Время вступать в Европейское общество по хирургической онкологии **30**

форум (конференции, выставки, семинары)

Рак молочной железы – не приговор **32**

летопись медицины

С.И. Твердовский

К вопросу о значении гастроэнтеростомии при сужении привратника **36**

МикроРНК помогут в лечении онкологических заболеваний

Использование микроРНК может помочь объяснить механизмы, лежащие в основе панкреатического рака, и предложить новые диагностические биомаркеры болезни, сообщают американские исследователи. Доктор Томас Шмиттджен (Thomas Schmittgen) из Университета штата Огайо отметил, что, измеряя уровни микроРНК, можно было отличить опухолевые образцы поджелудочной железы от здоровых тканей. Исследователи провели анализ профиля более чем 200 предшественников микроРНК в клинических экземплярах панкреатического рака и клеточных линиях поджелудочной железы. Чтобы правильно классифицировать 28 из 28 образцов панкреатических опухолей, 6 из 6 – здоровой поджелудочной железы и 11 из 15 образцов смежных мягких тканей, авторы использовали алгоритм предикторного анализа, основанный на получен-

ных данных. В целом, 100 предшественников микроРНК были aberrантно экспрессированы при раке поджелудочной железы или десмоплазии. Три из числа наиболее дифференцированно экспрессированных микроРНК были локализованы в клетках опухоли, сообщают ученые. Человеческие микроРНК были обнаружены только 5 лет назад, и можно предположить, что информационное содержание микроРНК более информативно для диагностики рака, чем длинные, кодирующие белок РНК, считает доктор Шмиттджен. И так как уровни микроРНК были преимущественно увеличены в опухолях поджелудочной железы, диагностический тест на рак поджелудочной железы, подобный тесту PSA на рак простаты, может быть создан в будущем.

Источник: Солвей Фарма

Рак базального эпителия молочной железы

Структурный белок нестин, содержащийся во взрослых стволовых клетках нервной системы, является селективным биомаркером высокозлокачественной формы рака молочной железы – рака базального эпителия. Клетки рака базального эпителия молочной железы не содержат таких важных молекулярных мишеней, как рецепторы к прогестерону и эстрогену, а также белок Her2. Это не только значительно усложняет диагностику, но и исключает целесообразность применения некоторых препаратов, в том числе тамоксифена (tamoxifen) и герцептина (herceptin), весьма эффективных по отношению к другим типам рака молочной железы. Сегодня диагноз рака базального эпителия молочной железы ставится методом исключения других возможных типов опухолей этого органа. Это, а также то, что, согласно результатам ряда исследований, заболевание лучше, чем другие типы опухолей молочной железы, поддается лечению определенными препаратами, указывает на необходимость выявления специфического диагностического маркера. При проведении ретроспективного анализа тканей рака молочной железы, не экспрессирующих рецепторы к прогестерону и эстрогену и белок Her2, ученые Дартмутской медицинской школы, работающие под руководством доктора Джеймса ДиРенцо (James DiRenzo), выявили повышенное содержание нестина в 14 из 16 исследуемых образцов. Следующим исключительно важным этапом исследования является разработка эффективных методов выявления нестина в условиях клинического скрининга.

Источник: «Коммерческая биотехнология»

Влияние генотипа ОДК на эффективность терапии аспирином

Один участок полиморфизма в гене, отвечающем за орнитиндекарбоксилазу (ОДК), может влиять на эффект приема аспирина с целью профилактики колоректальной аденомы, сообщают авторы недавно проведенного исследования. Среди 973 исследованных 54% были гомозиготны по дикому типу гена (GG), 7% были гомозиготны по варианту AA, остальные были гетерозиготны (GA). Выраженные аденомы были выявлены у 31% пациентов с генотипом GG, хотя в целом количество аденом на человека не различалось в соответствии с генотипом ОДК. Точный механизм влияния генотипа ОДК на эффективность терапии аспирином остается неясным, пишут авторы. Однако они уверены, что эта информация будет получена в ближайшем будущем и обретет клиническое значение.

Источник: Солвей Фарма

Капсульная эндоскопия в диагностике опухолей тонкой кишки

Капсульная эндоскопия эффективна в обнаружении опухолей тонкой кишки и ведении пациентов с данной патологией, сообщают авторы недавно проведенного в Австралии исследования. В статье описываются 26 пациентов с 27 опухолями тонкой кишки, выявленными в 416 капсульных эндоскопиях. 9 из этих опухолей были доброкачественными, наиболее частой из них была гамартрома; из 17 злокачественных опухолей чаще всего выявлялась аденокарцинома. Авторы считают, что капсульная эндоскопия доказала себя как эффективное средство ранней диагностики опухолей тонкой кишки, применение которой также было полезным в послеоперационном наблюдении за большими.

Источник: Teveten.ru

Диета влияет на связь между раком молочной железы и генами рецепторов к витамину D

Женщины с определенными генетическими вариантами в рецепторе витамина D (VDR) могут уменьшить риск развития рака молочной железы, получая с питанием достаточное количество кальция, показали данные проведенного исследования. Ученые из Американского общества рака в Атланте (Джорджия, США) полагают, что полученные результаты подтверждают способность диетических факторов модифицировать ассоциацию между генотипом VDR и риском рака молочной железы. Для оценки влияния диеты и генотипа на риск рака молочной железы исследователи сравнили данные по 500 пациенткам с раком молочной железы в постменопаузе и 500 здоровым женщинам, подобранным по возрасту, расе, этнической принадлежности и дате забора крови. Были оценены единичные нуклеотидные полиморфизмы VDR 24-гидроксилазы

(CYP24A1) и генах витамин D-связывающего белка наряду с VDR poly (A) микросателлитом. Женщины заполнили анкетные опросы по диете и медицинской истории в начале исследования, в 1992 году. Полученные данные не показали никаких связей между случаями рака молочной железы и любым из изученных генотипов. Однако уменьшение риска рака молочной железы почти на 40% было обнаружено у женщин с Bsm1 bb SNP, сообщивших о более чем среднем потреблении кальция, по сравнению с имевшими генотип Bb или BB и при более низком потреблении кальция. Дальнейшие исследования необходимы, чтобы определить, влияют ли экологические факторы, особенно диета, на риск рака молочной железы через генотип, определяющий метаболизм витамина D, заключают ученые.

Источник: Солвей Фарма

Артрит и риск злокачественных лимфом

Пациенты с ревматоидным артритом имеют увеличенный риск злокачественных лимфом, особенно диффузной большой В-клеточной лимфомы (DLBCLs) подтипа pop-GC, сообщают шведские и американские исследователи. Доктор Ева Беклунд и коллеги идентифицировали в рамках проведенного исследования 139 пациентов с DLBCL лимфомой у пациентов с РА. Исследование показало, что большинство лимфом (70%) имело подтип pop-GG. Эти пациенты имели большую вероятность распространенной лимфомы и меньшую 5-летнюю выживаемость в сравнении с пациентами с лимфомами подтипа GC (16% против 33%). Исследователи также отмечают, что более чем 70% лимфом DLBCLs с подтипами GC и pop-GC были замечены у пациентов с высокой активностью течения ревматоидного артрита. Комментируя полученные результаты, доктор Беклунд отметила, что «пациенты с ревматоидным артритом имеют увеличенный риск лимфом определенного подтипа, и это предполагает специфическую роль активированных периферических В-клеток в этиологии, ассоциированных с ревматоидным артритом лимфом».

Источник: Солвей Фарма

Гонорея может удвоить риск рака мочевого пузыря у мужчин

Полученные результаты подтверждают более ранние данные. Исследователи из Гарвардской школы общественного здоровья в Массачусетсе, наблюдая за 51529 американскими мужчинами, отметили 286 случаев рака мочевого пузыря у мужчин с гонорейной инфекцией. «Мы наблюдали двойное увеличение риска рака мочевого пузыря среди мужчин с гонореей в анамнезе», — пишет доктор Доминик Мишо в British Journal of Cancer. Ассоциация была наиболее сильной для инвазивного и распространенного рака мочевого пузыря и среди курильщиков. «Гонорея — инфекция, которая часто рецидивирует, вызывая местное воспаление и такие симптомы, как неполное освобождение мочевого пузыря. Непосредственно само воспаление, или ассоциированные с ним симптомы могут вносить свой вклад в развитие рака мочевого пузыря», утверждает доктор Мишо. Полученные данные подтверждают предполагаемую связь между гонореей и раком мочевого пузыря у мужчин.

Источник: Солвей Фарма

Физическая активность снижает риск рака молочной железы

Существуют убедительные доказательства снижения риска рака молочной железы при повышении физической активности. Однако остаются неясными роль различных типов физической нагрузки на риск рака молочной железы и возможный эффект модификации этих взаимосвязей. Группа мировых исследователей обработали данные 218169 женщин в пре- и постменопаузе из 9 европейских стран в возрасте от 20 до 80 лет в рамках Европейского проспективного исследования рака и питания. Оценка физической активности включала в себя деятельность по дому, на работе и в свободное время; вычислялись риски в отношении возраста, образования, индекса массы тела, курения, употребления алкоголя, возраста менархе, возраста первых родов, количества родов, использования оральных кон-

трацептивов и заместительной гормонотерапии. На протяжении 6,4 лет наблюдения зарегистрировано 3423 случая инвазивного рака молочной железы. В целом же увеличение физической активности ассоциировалось со снижением риска рака молочной железы у женщин в постменопаузе. Особенно риск снижался при указании выполнения работы по дому как у женщин в постменопаузе, так и в пременопаузе. Деятельность на работе и в свободное время не оказывала значительного влияния на показатели риска рака молочной железы как в пре-, так и в постменопаузе. Таким образом, физическая активность оказывает защитное действие против риска рака молочной железы.

Источник: Климакс-ру

Я.В. ГРИДНЕВА
К.М.Н.

В.Б. МАТВЕЕВ
д.м.н., профессор
РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

Качество жизни больных после радикальной простатэктомии и радикальной цистэктомии

В последние годы качество жизни онкоурологических больных привлекает особое внимание, так как более ранняя диагностика многих заболеваний, усовершенствование хирургического пособия и достижения химио- и гормонотерапии приводят к увеличению продолжительности жизни пациентов.

В связи с этим в последние годы проводят отдельные исследования качества жизни больных после радикальной цист- и простатэктомии. В основном они касаются изменений образа жизни и сексуальной функции у мужчин. Разработано несколько анкет, которые дают возможность получать относительно хорошие результаты при повторных тестированиях (1). Однако таких анкет очень мало, и в настоящее время они адаптированы преимущественно для пациентов, перенесших радикальную простатэктомию. Сведения о качестве жизни больных после радикальной цистэктомии крайне скудны. Аналогичные исследования качества жизни у женщин практически отсутствуют.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенной формой рака среди мужчин старше 60 лет. Ежегодно от него умирают около 35800 человек (1, 2, 3, 4). В последние два десятилетия

широкое внедрение в клиническую практику анализа PSA позволило диагностировать РПЖ на более ранних стадиях, нередко заболевание выявляют и у молодых мужчин. Основным способом лечения локализованного РПЖ остается радикальная простатэктомия. Усовершенствование хирургического пособия и дополнительная терапия в последнее время существенно увеличили продолжительность жизни пациентов. Уровень 10-летней выживаемости достиг 90% (2, 3). Однако в послеоперационном периоде от 44% до 75% мужчин сталкиваются с эректильной дисфункцией, и более 60% испытывают связанный с ней психологический дискомфорт (2). Некоторые пациенты страдают от недержания мочи. Учитывая, что нарушения мочеиспускания у большинства восстанавливаются достаточно быстро, основным аспектом снижения качества жизни является эректильная дисфункция.

Судя по данным литературы, частота восстановления эректильной функции в зависимости от методики радикальной простатэктомии варьирует от 0% до 86% (3, 4, 5, 6). В 1982 г. Walsh и Donker (8) впервые сообщили об успехе нервосберегающих операций. За последние 20 лет многие онкоурологи успешно освоили эту методику. В 2000 г. Walsh et al. (4) опубликовали данные о сохранении эректильной функции после двусторонней нервосберегающей радикальной простатэктомии у 86% у боль-

ных. В исследовании Kundu et al., представленном в 2004 г. (9), после таких операций эрекция восстановилась у 1346 (76%) из 1770 пациентов.

Однако сведения об эректильной дисфункции, представленные в литературе, весьма неоднородны, так как многие хирурги, не имеющие достаточно опыта, еще не освоили методику нервосберегающих операций. Так, в исследовании Geary et al. (15) частота восстановления эрекции после двусторонней нервосберегающей операции составила только 31%, а в работе Salomon et al. (20) – 58,8%. При этом уровень сохранения эрекции после односторонней нервосберегающей операции во всех исследованиях ниже – 13-56% (6, 9), в то время как после нервосберегающих операций составляет 0-1% (19) и только в работе Salomon et al. (20) достиг 38,4%.

Следует отметить, что сравнение результатов различных исследований крайне затруднено неоднородностью представленного материала. Однако, в целом, все исследователи подтверждают тот факт, что после нервосберегающей простатэктомии уровень восстановления эректильной функции значительно выше.

Что касается радикальной перинеальной простатэктомии, то Frazier et al. (22) сообщают о сохранении потенции после двусторонней нервосберегающей операции у 77% больных. По данным Weldon et al. (23), после односторонней нерво-

сберегающей простатэктомии естественная эрекция восстановилась у 68% пациентов, после двусторонней – у 73%. Следует отметить, что из-за субоптимальной эректильной функции до операции авторы исключили из исследования 170 из 220 больных.

Альтернативой хирургическому методу лечения РПЖ в последние годы является лапароскопическая радикальная простатэктомия, впервые описанная Schuessler в 1992 г. По данным Guillonnet et al., опубликованным в 2002 г., после аналогичной двусторонней нервосберегающей операции сохраняют потенцию 66% больных. В 2004 г. Rassweiller et al. (19) сообщили, что после лапароскопической нервосберегающей операции 4 из 10 (40%) больных имели эрекции, достаточные для вагинального полового акта (с силденафилом). В то же время данные Katz et al. несколько ниже: из 143 больных, имевших потенцию до операции, только 23% могли осуществлять половой акт через 12 месяцев после простатэктомии.

Как свидетельствуют данные литературы, важным фактором восстановления эректильной функции после простатэктомии является опыт хирурга и количество выполненных им операций. Так, Kundu et al. (9) после первой 1000 простатэктомий наблюдали восстановление потенции у 68%, после следующих 2000 – уже у 78% (11).

По мнению многих исследователей, определенное влияние на восстановление эректильной функции после простатэктомии оказывает и возраст пациентов: чем он выше, тем хуже эрекция. Судя по данным литературы, у больных моложе 60 лет уровень потенции составляет 59-82%, у мужчин более старшего возраста он снижается до 36-57% (6). Особое значение для восстановления спонтанной эрекции имеет и состояние эректильной функции до операции (13).

К сожалению, в большинстве опубликованных исследований срок наблюдения за больными не превышает 12-24 месяца (20). Редким исключением является работа Nandipati et al. (24). Авторы обследовали 141 пациента через 1 год и через 5 лет после операции, учитывая сексуальную активность, наличие спонтанной эрекции, необходимость во вспомогательных средствах, гормональное лечение, недержание мочи, кардиоваскулярные факторы, семейный статус и др. До операции все пациенты были сексуально активны. Через год после простатэктомии активность сохранили 80% пациентов, они добились вагинального полового акта, многие использовали медикаментозную терапию и вспомогательные средства. Через 5 лет эта цифра снизилась до 50%, большинство применяли оральные или другие вспомогательные средства. Основными причинами снижения сексуальной активности оказались потеря интереса и сопутствующие заболевания.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ

Радикальная цистэктомия является стандартным лечением инвазивного рака мочевого пузыря. После цистэктомии сексуальная жизнь и качество жизни пациентов зависят от применения нервосберегающей методики операции, сохранения сфинктера уретры и сохранения влагилица у женщин.

В настоящее время актуальной проблемой становится качество жизни онкоурологических больных. В литературе мы нашли лишь несколько сообщений об оценке качества жизни больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии (21). Подробнее остановимся на нескольких из них. Henningssohn et al. сравнили жалобы, качество жизни, благополучие и психологичес-

кое состояние 101 больного, перенесших радикальную цистэктомию с ортотопической реконструкцией мочевыводящих путей, и аналогичные парамет-

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенной формой рака среди мужчин старше 60 лет. Ежегодно от него умирают около 35800 человек. В последние два десятилетия широкое внедрение в клиническую практику анализа PSA позволило диагностировать РПЖ на более ранних стадиях, нередко заболевание выявляют и у молодых мужчин.

ры жизни 147 человек из группы контроля. Уровень тревоги, депрессии, слабости, психологического дискомфорта и субъективного ухудшения качества жизни в обеих группах были аналогичными. У 94% мужчин появились проблемы с эрекцией по сравнению с 48% из группы контроля. Частота дневного и ночного мочеиспускания в обеих группах была аналогичной (3% и 3%, 15% и 13% соответственно). Однако частота подтекания мочи по крайней мере 1 раз в месяц, в первой группе была выше (18% и 5%).

В 2003 г. Cookson et al. опубликовали результаты анкетного опроса направленного на оценку качества жизни больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии. К сожалению, на сегодняшний день влияние противоопухолевого лечения на качество жизни по различным причинам изучено недостаточно (20). Большинство недавних исследований посвящено сравнению качества жизни у больных с отводом мочи через резервуар, созданный из сегмента подвздошной кишки, и при других формах отведения мочи. Несмотря на наличие таких анкет, как SF-36 и FACT-G, Cookson et al. считают, что они не могут адекватно отражать вопросы качества жизни больных раком мочево-

го пузыря, так как эти пациенты переносят одновременно противоопухолевое лечение в виде радикальной цистэктомии и крупную реконструктивную операцию – создание резервуара или нового ортотопического пузыря. Поэтому даже лучшая к настоящему моменту анкета FACT-G неточно отражает изменения качества жизни, например, нарушения мочеиспускательной, кишечной и сексуальной функций, внешнего вида тела больного. В связи с этим авторы предлагают свою анкету для оценки качества жизни больных раком мочевого пузыря – FACT-VCI, включающую Vanderbilt Cystectomy Index (VCI). Эта анкета содержит 45 пунктов и включает вопросы, касающиеся общей функциональной оценки противоопухолевой терапии (FACT-G), и 17 дополнительных вопросов, посвященных анализу течения заболевания и результатов лечения. Данная анкета (FACT-VCI) вместе с общим вопросником из 36 пунктов о состоянии здоровья, подготовленным корпорацией RAND (SF 36), была отправлена 50 больным, оперированным более года назад. В настоящее время авторы продолжают свои исследования и полагают, что разработали надежный и достоверный способ объективной оценки качества жизни и последствий радикальной цистэктомии.

НАРУШЕНИЯ СЕКСУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ У МУЖЧИН

По данным литературы, опубликованной в 1984-2004 гг., уровень восстановления спонтанных эрекций после ради-

кальной цистэктомии варьирует от 36 до 82% (21). В 1984 году Walsh (4) первым сообщил о том, что нервосберегающая методика радикальной цитопростатэктомии способствует восстановлению потенции после операции. Через год сексуальная функция восстановилась у 9 из 11 (82%) пациентов. В 1996 году Schoenberg et al. обобщили свой 10-летний опыт радикальной нервосберегающей цитопростатэктомии в John Hopkins Hospital и показали, что 42% (33 из 78) больных сохраняют эрекцию, достаточную для полового акта. Важным фактором восстановления потенции оказался возраст пациентов. Эрекции восстановились у 62% мужчин 40-49 лет, у 47% мужчин 50-59 лет, у 43% мужчин 60-69 лет и только у 20% мужчин 70-79 лет.

В последние годы особый интерес проявляется к цистэктомии, сохраняющей сексуальную функцию. Операция впервые была представлена в 2001 г. Horenblaus et al. и включает в себя диссекцию тазовых лимфатических узлов, цистэктомию и замену мочевого пузыря с сохранением предстательной железы и семенных пузырьков у мужчин. У женщин предложены замена мочевого пузыря и сохранение всех внутренних половых органов и уретры. По сообщению авторов, после такой операции, нормальная потенция восстановилась у 7 из 10 мужчин (70%) (25).

В 2003 г. Horenblaus et al. опубликовали более обнадеживающие результаты. Сексуальная активность восстановилась у 20 из 24 (83%) мужчин. По мнению авторов, улучшение сексуальной функции связано с сохранением предстательной желе-

зы и нейрососудистой ножки (25). Однако несмотря на хорошие результаты, мы считаем, что данную методику следует применять крайне осторожно, так как простатическая часть уретры и семенные пузырьки являются местом потенциального рецидива рака мочевого пузыря.

В 2002 г. Vallancien et al. (26) предложили альтернативный подход к нервосберегающей цистэктомии. Это трансуретральная резекция, сохраняющая капсулу предстательной железы, и нервосберегающая цистэктомия с сохранением семенных пузырьков. В среднем через 3,8 года после такой операции у 82% больных восстанавливается эректильная функция. Однако такая операция требует дальнейшего усовершенствования.

Данные литературы о частоте эректильной дисфункции после радикальной цистэктомии неоднозначны и зависят от выборки больных, сроков наблюдения и различий в оценке уровня восстановления сексуальной функции.

Zippe et al. (21) ретроспективно оценили уровень потенции после радикальной цистэктомии в Cleveland Clinic Foundation. В течение 5 лет они наблюдали за 49 больными, сексуально активными до операции. Авторы провели оценку их сексуальной функции по International Index of Erectile Function (IIEF-15) до и после операции, после применения цитрата силденафила или какого-либо другого вспомогательного средства. В среднем через 47,6 месяца после операции 86% больных не могли добиться эрекции, достаточной для проникновения во влагалище. Согласно анкете о сексуальном здоровье мужчин (SCIM), общий средний балл после операции снизился с 22,1 до 4,3. Из 49 пациентов 22 попробовали лечение силденафилом, однако эрекция, достаточная для проникновения во влагалище, была только у 2.

Альтернативой хирургическому методу лечения РПЖ в последние годы является лапароскопическая радикальная простатэктомия, впервые описанная Schuessler в 1992 г. По данным Guillonpeau et al., опубликованным в 2002 г., после аналогичной двусторонней нервосберегающей операции сохраняют потенцию 66% больных.

НАРУШЕНИЯ СЕКСУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ У ЖЕНЩИН

Как известно, во время радикальной цистэктомии нервососудистые структуры, расположенные на боковых стенках влагалища, обычно удаляют или повреждают при удалении мочевого пузыря, уретры и передней стенки влагалища. К тому же удаление дистальной части уретры нередко приводит к деваскуляризации клитора, что впоследствии снижает сексуальное возбуждение и желание.

Подробнее остановимся на результатах Zippe et al. (21), опубликованных в 2004 г. Из 34 пациенток, включенных в исследование, 27 были сексуально активны до операции. У 10 (37%) женщин выполнена операция Studer, у 7 (26%) – чрескожное отведение мочи (Indiana) и у 10 (37%) выполнена операция Brikker. Сексуальную функцию оценивали по IFSF (Index of Female Sexual Function). Учитывали степень увлажнения влагалища, способность достигать оргазма, степень боли при половом акте, общее сексуальное желание и интерес, общее сексуальное удовлетворение. Больные самостоятельно заполняли анкету и оценивали ответы по 5-балльной шкале (1 – никогда, почти никогда, 5 – почти всегда, всегда). После цистэктомии общий средний балл достоверно уменьшился с 17,4 до 10,6 баллов. В основном за счет снижения способности или неспособности достигать оргазма (45%), снижения увлажненности влагалища (41%), снижения сексуального желания (37%) и диспареунии (неспособность достигнуть состояния оргазма при половом акте) (22%). Только 13 (48%) из 27 пациенток могли совершать нормальный половой акт, 14 (52%) испытывали меньшее удовольствие от

общей сексуальной жизни. Тип отведения мочи не влиял на результаты исследования.

ЛЕЧЕНИЕ СЕКСУАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У МУЖЧИН

Судя по данным литературы, длительное время до появления препаратов, принимаемых per os, стандартным методом лечения сексуальной дисфункции у мужчин были интракавернозные инъекции, интрауретральные инъекции простагландина E-1 (MUSE) и вакуумные приборы.

Вакуумные приборы – наиболее старый способ лечения эректильной дисфункции. В клинической практике они появились в 80-х годах прошлого столетия. По данным литературы, эффективность вакуумных приборов составляет 60-80% (27) и через год после начала применения снижается до 50-70%.

Интракавернозные инъекции (ИКИ) вазоактивными препаратами для лечения эректильной дисфункции успешно применяют более 20 лет. Их преимущество заключается в том, что они обходят эффективную нейронную трансмиссию из кавернозных эндотелиальных клеток и эффективны даже у больных с органической вазулогенной эректильной дисфункцией. Первыми активно изучаемыми вазоактивными препаратами в 1980-х годах были папаверин – неспецифический фосфодиэстераза-ингибитор, увеличивающий циклическое AMP и GMP (27), и фентоламин – прямой α -адреноблокатор. Третьим изученным вазоактивным препаратом является алпростадил – синтетический аналог простагландина E-1. Он эффективнее предыдущих и обладает меньшими побочными эффектами (28). Следует отметить, что больные с выраженной вазогенной импотенцией часто используют сочетание всех трех вышеназванных препаратов (тримикс), которые обладают синергиз-

мом и дают максимальный эректогенный эффект при минимальных побочных эффектах. Однако, несмотря на высокую степень эффективности

Интракавернозные инъекции (ИКИ) вазоактивными препаратами для лечения эректильной дисфункции успешно применяют более 20 лет. Их преимущество заключается в том, что они обходят эффективную нейронную трансмиссию из кавернозных эндотелиальных клеток и эффективны даже у больных с органической вазулогенной эректильной дисфункцией.

(более 85%), больные нередко отказываются от ИКИ из-за неудовлетворительной эрекции (10-20%), болевых ощущений (14%), появления сыпи и развития фиброза полового члена (2-5%) (93). В некоторых случаях (28) частота отказов превышает 40%. Как показали многолетние исследования в Cleveland Clinic Foundation, более 3 лет ИКИ применяют в среднем 70,6% больных.

Интрауретральные введения алпростадил (MUSE) являются альтернативным методом введения простагландина E1 в пещеристые тела для восстановления эректильной функции. По данным ряда исследований (27, 28), эффективность MUSE колеблется от 40 до 55%. К основным недостаткам метода относят дискомфорт в области уретры, неадекватную и нестабильную эрекцию. В настоящее время MUSE рассматривается как альтернативный способ лечения больных, не реагирующих на терапию per os, и не желающих использовать ИКИ, вакуумные приборы или протезы полового члена.

Важным моментом в лечении эректильной дисфункции стало внедрение в клиническую практику таких препаратов, принимаемых per os как цитрат силденафила (Виагра) и PDE5. Ингибиторы PDE5 увеличивают



концентрацию cGMP в пещеристых телах и стимулируют расслабление гладкомышечных волокон. После радикальной простатэктомии силденафил (Виагра) впервые был опробован в Cleveland Clinic, и его эффективность составила 52%, причем после двусторонней нервосберегающей операции реакция была лучше по сравнению с односторонней нервосберегающей (27). Отмечено, что большинство больных, изначально реагировавших на силденафил, продолжают его принимать в течение длительного времени. Как показали проведенные исследования (29), на эффективность силденафила влияют 4 основных фактора: сохранение хотя бы одного нейроваскулярного пучка, уровень эрекции до операции по шкале SHIM (IIEF-5) ≥ 15 баллов, возраст ≤ 65 и период времени от радикальной простатэктомии до начала приема препарата более 6 месяцев. В последнее время единственным ограничением для назначения силденафила является прием нитроглицерина или нитратосодержащих препаратов, которые могут вызвать артериальную гипотензию. Среди побочных эффектов силденафила отмечена периодическая головная боль (24%), гиперемия кожных покровов (14,5%), головокружение (8,6%), диспепсия (5,6%) и проявления ринита (3%). Побочные эффекты способствовали прекращению лечения только у 5% больных.

Для лечения эректильной дисфункции используют и два новых ингибитора PDE5 – тадалафил и варденафил. Тадалафил (Cialis) безопасен и хорошо переносится в дозах 10 и 20 мг. В 2004 году Montorsi et al. провели многоцентровое рандомизированное двойное плацебо контролируемое исследование 303 мужчин (средний возраст 60 лет) с нормальной эректильной функцией до двусторонней нервосберегающей простатэктомии. Временной интервал между операцией и началом лечения тадалафилем

варьировался от 12 до 48 месяцев. Все исследование показали у больных, получающих тадалафил, были значительно выше. Частота успешных попыток проникновения во влагалище составила 54%, а частота успешного завершения полового акта – 41%. Среди распространенных побочных эффектов лечения отмечены головные боли (21%), диспепсия (13%) и миалгии (7%).

Другой ингибитор PDE5 – варденафил (Levitra) в дозе 20 г – также был опробован в многоцентровом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании (2). Средняя частота успешного полового акта у пациентов, применявших варденафил, достигала 74%. Среди побочных эффектов отмечена легкая или умеренная головная боль, гиперемия кожи, проявления ринита.

Проспективное исследование (27), сравнивающее эффективность и побочное действие всех трех ингибиторов PDE5 силденафил, тадалафил и варденафил – показало, что все они практически одинаково эффективны у больных с эректильной дисфункцией после нервосберегающей радикальной простатэктомии. Побочные эффекты определяли выбор ингибитора PDE5 у 60% больных, а эффективность – у 40%. Однако следует отметить, что силденафил вызывает более «твердые» эрекции по сравнению с двумя другими ингибиторами PDE5. Для объяснения этого наблюдения необходимы дальнейшие рандомизированные двойные контрольные исследования.

Еще одним методом восстановления эректильной функции является реконструкция пещеристого нерва с помощью бедернополового или икроножного нерва. Она применима в основном у молодых пациентов, перенесших нервосберегающую операцию. В 2001 году Kim et al., использовав трансплантат икроножного нерва, сообщили о восстановлении спонтанных

эрекций, достаточных для полового акта (SHIM – 20 баллов), у 26% больных. Эти результаты подтвердили и Anastasiadis et al., наблюдавшие аналогичные эрекции у 33% пациентов. В настоящее время аналогичную операцию проводят преимущественно в Memorial of Sloan Kettering Cancer Centre, в других клиниках она не нашла широкого применения.

В последнее время для восстановления функции пещеристого нерва обсуждаются нейропротективные и нейротрофические вмешательства. В частности, использование нейротрофических факторов роста (фактор роста нерва и фактор роста фибробласта) в сочетании с трансплантатами нерва. Обсуждается роль иммуофилина, рецепторного протеина для таких иммуносупрессантов, как FK 506 и циклоспорин. В 2000 году Lee et al. (18) сообщили о том, что FK 506 способствует регенерации нерва и восстановлению функций у крыс с поврежденным тиббиальным нервом. Однако Sezen et al. в 2002 году изучили влияние FK 506 на крыс с поврежденным пещеристым нервом, но не смогли продемонстрировать преимущество FK 506 у животных. Lue et al. в эксперименте изучили роль васкулярных факторов роста, способствующих возобновлению роста поврежденных пещерных нервов и восстановлению эректильной функции. Lin et al. продемонстрировали, что интракавернозное введение васкулярных эндотелиальных факторов роста обеспечивает восстановление генов синтеза окиси азота, что приводит к более раннему восстановлению эректильной функции у крыс.

Определенный интерес для восстановления эректильной функции представляют и исследования Burnett et al., опубликованные в 2000 году. Авторы показали, что переносчики вирусов можно вводить в пещеристые тела для обновления стволовых клеток для усиления

активности синтеза окиси азота. Данная лабораторная работа интересна тем, что может использоваться для регенерации любых форм повреждения эндотелия, однако в настоящий момент это, скорее, модель будущих исследований.

В последнее время появился интерес к донорам окиси азота – препаратам, увеличивающим синтез окиси азота в пещеристых телах. В 2003 году Fillipri et al. изучили воздействие NCX 4050 (новый класс доноров окиси азота) на изолированные препараты пещеристых тел людей и кроликов. Авторы показали, что NCX 4050 увеличивает активность гуанилциклазы и способствует расслаблению гладкой мышцы пещеристых тел людей и кроликов. Kalsi et al. сообщили, что к расслаблению гладкой мускулатуре пещеристых тел путем увеличения эндотелиальной окиси азота приводит и NCX 911. Эти два препарата в будущем, возможно, смогут помочь больным с нарушениями выделения окиси азота из эндотелия. Однако необходимы дальнейшие многоплановые клинические исследования.

ЛЕЧЕНИЕ СЕКСУАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН

В настоящее время для лечения сексуальной дисфункции у женщин существует множество средств, включая гормоны и вазоактивные препараты. Тем не менее монотерапия оказалась не эффективной. Современные методы лечения включают эстрогены, андрогены, PDE-ингибиторы и антагонисты допаминовых рецепторов. Женщины, страдающие отсутствием сексуального желания, нередко лучше реагируют на андрогены, эстрогены и антагонисты допаминовых рецепторов, в то время как женщины с нарушением сексуального возбуждения лучше отвечают на PDE-ингибиторы и простагландины. (109). Основным лечением сексуальной дисфункции у женщин по сей день остаются эстрогены, усиливающие клиторальную и вагинальную чувствительность, повышающие степень увлажнения влагалища и сексуальное желание (29). Клиторальную чувствительность и сексуальное возбуждение может увеличить и тестостерон.

Роль ингибиторов PDE5 у женщин с сексуальной дисфункцией все еще не ясна. Однако проведенные исследования (24) пациентов, перенесших цистэктомию, показали, что эти препараты улучшают клиторальную чувствительность и повышают степень увлажнения влагалища. Такие исследования единичны, поэтому необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности PDE5 ингибиторов.

Сексуальная дисфункция является одной из основных проблем после таких операций, как радикальная простатэктомия и радикальная цистэктомию.

В настоящее время имеется несколько методов лечения эректильной дисфункции, такие, как оральные препараты (силденафил, варденафил, талафил) в комбинации с интрауретральным аллпростадиллом (MUSE), интракавернозные инъекции и вакуумные приборы.

Разрабатываются новые методы восстановления эректильной дисфункции с использованием нейротропических агентов, стволовых клеток и доноров окиси азота, что позволяет надеяться на улучшение качества жизни больных. 

Список литературы:

- Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 8-31.
- Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994; 152: 1831-1836.
- Shrader-Bogen CL, Kjellberg JL, McPherson CP, Murray CL. Quality of life and treatment outcomes: prostate carcinoma patients' perspectives after prostatectomy or radiation therapy. *Cancer* 1997; 79: 1977-1986.
- Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology* 2000; 55: 58-61.
- Mulcahy JJ. Erectile function after radical prostatectomy. *Semin Urol Oncol* 2000; 18: 71-75.
- Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol* 1991; 145: 998-1002.
- Sexton WJ, Benedict JF, Jarow JP. Comparison of long-term outcomes of penile prostheses and intracavernosal injection therapy. *J Urol* 1998; 159: 811-815.
- Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982; 128: 492-497.
- Kundu SD et al. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 2004; 172: 2227-2231.
- Catalona WJ, Basler JW. Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1993; 150: 905-907.
- Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 1999; 162: 433-438.
- Litwin MS et al. Quality of life before death for men with prostate cancer: results from the CaPSURE database. *J Urol* 2001; 165: 871-875.
- Rabbani F et al. Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. *J Urol* 2000; 164: 1929-1934.
- Stanford JL et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 2000; 283: 354-360.
- Geary ES, Dendinger TE, Freiha FS, Stamey TA. Incontinence and vesical neck strictures following radical retropubic prostatectomy. *Urology* 1995; 45: 1000-1006.
- Nandipati KC, Raina R, Agarwal A, Zippe CD. Five year potency status after radical prostatectomy: role of oral therapy in erecroids. *American Urological Association Annual Meeting 2005* (abstract # 05-AB-5086).
- Lee MC et al. The effect of vascular endothelial growth factor on a rat model of traumatic arteriogenic erectile dysfunction. *J Urol* 2002; 167: 761-767.
- Salomon I et al. Outcome and complications of radical prostatectomy in patients with PSA < 10 ng/ml: comparison between the retropubic, perineal and laparoscopic approach. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002; 5: 285-290.
- Zippe CD et al. Female sexual dysfunction after radical cystectomy: a new outcome measure. *Urology* 2004; 63: 1153-1157.
- Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF. Radical prostatectomy: the pros and cons of the perineal versus retropubic approach. *J Urol* 1992; 147: 888-890.
- Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H. Continence, potency and morbidity after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 1997; 158: 1470-1475.
- Nandipati KC et al. Impact of neurovascular preservation on female sexual dysfunction following orthoptic radical cystectomy. *Thirtieth Annual Meeting with the American Society of Andrology* (abstract # 139).
- Horenblas S, Meinhardt W, Ijzerman W, Moonen LF. Sexuality preserving cystectomy and neobladder: initial results. *J Urol* 2001; 166: 837-840.
- Vallancien G et al. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. *J Urol* 2002; 168: 2413-2417.
- Soderdahl DW, Thrasher JB, Hansberry KL. Intracavernosal drug-induced erection therapy versus external vacuum devices in the treatment of erectile dysfunction. *Br J Urol* 1997; 79: 952-957.
- Raina R et al. Long-term efficacy and compliance of intracorporeal (IC) injection for erectile dysfunction following radical prostatectomy: SHIM (IIEF-5) analysis. *Int J Impot Res* 2003; 15: 318-322.
- Raina R et al. Efficacy and factors associated with successful outcome of sildenafil citrate use for erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology* 2004; 63: 960-966.

А.Ф. МАРЕНИЧ,
В.А. ГОРБУНОВА,
З.П. МИХИНА,
В.С. ДАНИЛОВА,
С.В. МЕДВЕДЕВ,
К.И. КИЗИМОВ,
А.А. КОЛЕСНИК,
Е.Г. РОДНИКОВА,
А.С. ОДИНЦОВА,
А.В. ГОЛУБЕВ

Сочетанная химиолучевая терапия немелкоклеточного рака легкого

Распространенность опухоли и возможность ее радикального хирургического удаления при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) являются определяющими условиями излечения больных. НМРЛ с местнораспространенным и диссеминированным процессом в настоящее время считается неизлечимым заболеванием, и задачей врачей является продление жизни больных, увеличение безрецидивной выживаемости, улучшение качества жизни больных за счет ликвидации тягостных симптомов болезни и обеспечения минимальной частоты и выраженности побочных явлений от проводимого лечения.

Современное консервативное лечение рака легкого подразумевает проведение химиотерапии, лучевой терапии или сочетание лекарственного и лучевого методов в разной последовательности в зависимости от клинической ситуации.

Неоперабельные пациенты с T₃₋₄ или N₂₋₃ (IIIА-IIIВ стадия) – основные претенденты на проведение химиолучевой терапии, больные с I-II стадией, но имеющие противопоказания к хирургическому лечению, также могут получать консервативное лечение.

В настоящее время химиолучевая терапия стала стандартным подходом в лечении больных НМРЛ с неоперабельной III стадией, имеющих удовлетворительное общее состояние.

Многочисленные рандомизированные исследования показали

преимущества по выживаемости у больных с нерезектабельной IIIВ стадией при одновременном проведении цисплатин-содержащей химиотерапии и лучевой терапии по сравнению с одной лучевой терапией. Ослабленные больные с IIIВ стадией являются кандидатами для паллиативной лучевой терапии. Основными вопросами, которые обсуждаются в настоящее время, являются выбор оптимальной последовательности и режима химиотерапии и лучевой терапии, конкретных цитостатиков с учетом их радиосенсибилизирующих свойств.

В клиническом исследовании LAMP (Locally Advanced Multimodality Protocol) изучали 3 различных режима с Таксолом при IIIВ ст. НМРЛ (1):

1. Таксол + карбоплатин (2 цикла), затем лучевая терапия (ЛТ) в дозе 63 г. Медиана выживаемости – 12,5 мес.

2. Таксол + карбоплатин (2 цикла), затем Таксол + карбоплатин в еженедельном режиме + ЛТ в течение 7 нед., 63 г. Медиана выживаемости – 11 мес.

3. Таксол + карбоплатин + ЛТ в течение 7 нед., 63 г, затем Таксол + карбоплатин (2 цикла). Медиана выживаемости – 16,1 мес.

Наилучший терапевтический эффект был получен в 3-й группе. Лечение оказалось хорошо переносимым. Несмотря на частые эзофагиты, 67% больных закончили химиолучевую терапию и 75% – консолидирующую химиотерапию.

Другие исследователи также сравнивали одновременную и последо-

вательную химиолучевую терапию, и многие продемонстрировали лучшие результаты при одновременной химиолучевой терапии, позволяющей улучшить медиану выживаемости с 13 до 17 месяцев и двухлетнюю выживаемость с 15 до 30% (2-5). Однако проведение одновременной химиолучевой терапии может приводить к усилению токсичности.

Широко изучался режим Таксол + карбоплатин в сочетании с лучевой терапией, демонстрируя общий эффект 50-79% и медиану выживаемости 14-26 мес, при хорошей общей переносимости (6-8).

В современных программах химиолучевого лечения интенсивно изучается гемцитабин, являющийся сильным радиосенсибилизатором с коэффициентом улучшения $\geq 1,8-3$ и продолжительностью радиосенсибилизирующего действия 48 ч, и новый мультитаргетный антифолат алимта.

По мнению некоторых исследователей, назначение индукционной химиотерапии перед химиолучевой терапией может ухудшать переносимость последней, что в свою очередь может привести к ухудшению отдаленных результатов. Целесообразность проведения поддерживающей (консолидирующей) химиотерапии после химиолучевого лечения остается в настоящее время предметом изучения.

Сочетанная химиолучевая терапия стала стандартным методом лечения больных с неоперабельной III стадией НМРЛ и для больных с любой стадией, которые не могут быть оперированы по медицинс-

ким показаниям. Тактика лечения может меняться в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Для ослабленных и пожилых больных полные дозы сочетанной химиолучевой терапии могут оказаться токсичными, что требует их редукции или расщепления курса.

При проведении химиолучевой терапии лучевая составляющая имеет очень большое значение. Эффективность лучевой терапии зависит от двух основных параметров, связанных между собой, – суммарной дозы радиации и объема облучения. Чтобы контролировать опухоль диаметром 3 см, требуются дозы до 70 г, но большинство опухолей легкого обычно имеют диаметр больше 3 см. Использование более высоких доз ионизирующего излучения ограничивается переносимостью нормальных тканей, входящих в объем облучения: пораженная часть легкого, сердце, спинной мозг, пищевод. Имеется несколько подходов для улучшения местного контроля: увеличение физической дозы (конформальная пространственная лучевая терапия – 3D-CRT (3D conformal Radio-therapy), эндобронхиальное облучение – brachytherapy, интраоперационная лучевая терапия), увеличение биологической дозы (гиперфракционирование, радиосенсибилизация) или сочетание лекарств и излучения.

Последние 10 лет при активном применении новых схем ХТ, с развитием и внедрением новых диагностических методов исследования и планирования лучевой терапии, появились данные о возможности уменьшения объема облучения до границ определяемой опухоли + 1,5-2 см вокруг. Предложено исключать непораженный противоположный корень легкого и надключичные области из зоны «профилактического» облучения, что осуществлялось в прежних программах.

Проблема фракционирования (разовые и суммарные очаговые дозы, количество фракций, общее время лечения) является не менее важной, так как определяет продолжительность облучения, эффек-

тивность и степень постлучевых повреждений.

В настоящее время стандартным фракционированием является доза 2 г один раз в день, продолжительность курса 5-7 недель при облучении 5 раз в неделю. В США используются дозы 1,8 г, дозы 3-4 г и более используются в исследовательских программах и в качестве паллиативных курсов. Теоретически предполагается, что небольшие фракции (1-1,3 г) меньше повреждают нормальные ткани по сравнению со стандартными фракциями и что нормальные ткани более способны к восстановлению, чем опухолевые клетки.

Гиперфракционирование – это облучение, проводимое несколько раз в день в дозе от 1,0 до 1,3 г.

Очень интересный подход состоит в объединении 3D-CRT с гиперфракционным облучением с сохранением постоянного времени курса лечения или даже уменьшением его длительности. Во второй фазе испытания показана возможность подведения к опухоли суммарно 80 г за 5 недель лечения, выполняя облучение два раза в день по 1,6 г.

Определенные надежды возлагаются на методику 3-D планирования с проведением облучения на ускорителях с многопестковой диафрагмой, с созданием индивидуальных фигурных полей. Существенным для этой методики является организация постоянного контроля выполнения плана лечения с помощью изготовления гаммаграмм, симуляционных снимков. Эта методика позволяет подводить к первичной опухоли суммарные дозы до 70-80 г, определять лучевую нагрузку на критические органы (непораженное легкое, спинной мозг, сердце, пищевод, печень) в объеме. В то же время этот метод требует хорошего технического обеспечения лучевых отделений, подготовленных кадров физиков, врачей, постоянного анализа результатов лечения.

Лучевая терапия, особенно проводимая одновременно с химиотерапией, сопровождается побочными явлениями, которые могут препятствовать выполнению плана лечения (эзофагит, гематологичес-

кая токсичность) и ухудшать качество жизни больных в будущем из-за развития пульмонита.

Изучение эффективности и переносимости химиолучевой терапии с использованием современных достижений и возможностей лучевой терапии, в частности режима динамического гиперфракционирования, и новых противоопухолевых препаратов (Таксол, Таксотер, Гемзар) является весьма актуальным направлением в лечении местнораспространенных форм НМРЛ.

Представляем опыт лечения 43 больных НМРЛ, которым проведена химиолучевая терапия в режиме динамического гиперфракционирования в РОНЦ РАМН в 2000-2003 гг.

В исследование включались больные НМРЛ с местнораспространенной формой заболевания и невозможностью оперативного лечения, с подтвержденным морфологическим диагнозом, общим состоянием (ECOG) 0-II, ожидаемой продолжительностью жизни не менее трех месяцев и адекватными показателями лабораторных анализов.

Одновременное химиолучевое лечение проводилось в течение 4,5-5 недель с последующими тремя курсами поддерживающей химиотерапии.

При проведении сочетанной химиотерапии использовались следующие режимы лечения:

1. Доцетаксел 25 мг/м² еженедельно (1, 8, 15, 22-ой дни), курсовая доза 100 мг/м² + Цисплатин 25 мг/м² еженедельно (1, 8, 15, 22-ой дни), курсовая доза 100 мг/м²;
2. Паклитаксел 50 мг/м² еженедельно (1, 8, 15, 22 дни), курсовая доза 200 мг/м² + Цисплатин 25 мг/м² еженедельно (1, 8, 15, 22-ой дни), курсовая доза 120 мг/м²;
3. Гемцитабин 800 мг/м² еженедельно (1, 8, 15, 22-ой дни), курсовая доза 3200 мг/м² + Цисплатин 25 мг/м² еженедельно (1, 8, 15, 22-ой дни), курсовая доза 120 мг/м².

В настоящее время химиолучевая терапия стала стандартным подходом в лечении больных НМРЛ с неоперабельной III стадией, имеющих удовлетворительное общее состояние.



Таблица 1. Клиническая характеристика больных, получавших химиолучевую терапию (до начала лечения)

Характеристика больных	п	%	
Общее количество больных	43	100%	
мужчины	38	88%	
женщины	5	12%	
Средний возраст (интервал)	60 лет (от 42 до 76 лет)		
Стадия			
IB	1	2,30%	
IIA	14	32,60%	
IIIB	27	62,80%	
IV	1	2,30%	
Морфологический вариант опухоли			
аденокарцинома	7	16%	
плоскоклеточный рак	32	74%	
немелкоклеточный рак	4	9%	
ECOG	0	2	4,60%
	1	41	95,40%
	2	0	0

Лучевая терапия проводилась по следующей схеме:

1-я неделя – 14,85 г:1-2 дни по 1,35 г 1 раз в день; 3-5 дни по 1,35 г 3 раза в день (интервал 4 часа);

2-5-я недели по 12 г в неделю по 1,2 г 2 раза в день (интервал 6 часов)

За курс лучевой терапии СОД составляет 58-63 г.

По таблицам ВДФ без учета размеров полей и расщепления суточной дозы СОД составляет 68-72 г.

В условиях недостаточной информации о локорегиональном процессе лечение делится на II этапа. Первый этап (3 недели, СОД 38,8 г) обрабатывание наибольшего объема определяемого распространенностью местного процесса (Т и N), степенью дифференцировки опухоли. Второй этап (4 и 5 недели, СОД до 63 г) уменьшение объема облучения с максимальной защитой критических органов.

У больных в нашем исследовании облучение надключичных лимфатических узлов с профилактической целью не проводилось. Кроме того, неувеличенные лимфоузлы средостения на II этапе не облучались.

Клиническая характеристика больных, получавших химиолучевую терапию, представлена в таблице 1.

Непосредственный эффект лечения больных представлен в таблице 2.

Медиана времени наблюдения составила 3,5 года. Эффект лечения оценен у 37 больных, эффект не удалось оценить у 6 больных. Из 43 больных полная (CR) и частичная (PR) регрессия опухоли отмечена у 21 (48,8%) больно-го, из них у 5 (11,6%) – CR и у 16 (37,2%) – PR. Кроме того, стабили-

зация процесса наблюдалась у 14 (32,5%) больных.

Наиболее частыми ранними осложнениями, развивавшимися на фоне проводимой химиолучевой терапии, были эзофагит I-II, режe III степени, – 74,4% больных, тромбоцитопения I-II степени – 25,6%, нейтропения чаще I-II степени – 16,2% больных, общая слабость – 16,2% больных. Серьезным отсроченным осложнением являлся лучевой пневмонит с исходом в фиброз и клиническими симптомами легочной недостаточности разной степени выраженности, который был отмечен у 20,9% больных.

Медиана выживаемости составила 17 месяцев, медиана времени до прогрессирования – 7 месяцев. 1- 2- 3-летняя выживаемость – 60,5%, 32,9%, 23,5% соответственно.

Таким образом, эффективность и хорошие отдаленные результаты носят весьма обнадеживающий характер, однако высокий риск непосредственных и отсроченных побочных явлений (эзофагит, пневмонит) требуют тщательного отбора больных, общее состояние которых позволяет перенести это лечение, адекватной редукции доз препаратов и дозы облучения в процессе одновременной химиолучевой терапии при первых признаках побочных явлений.

Последовательное проведение химиотерапии и лучевой терапии позволяет использовать каждый метод в оптимальных дозах и допустимой токсичности, такая тактика остается методом выбора у ослабленных больных и при значительном местном распространении опухоли в легком. 

Таблица 2. Эффективность проведенной химиолучевой терапии в зависимости от применяемой схемы химиотерапии у больных НМРЛ

Режим лечения	Кол-во больных	Общий эффект п, (%)				
		CR	PR	SD	PD	Эффект не оценен
Гемзар + цисплатин + ЛТ	9		4 (44,4%)	4 (44,4%)		1 (11,1%)
Таксол + цисплатин + ЛТ	14	2 (14,3%)	5 (35,7%)	4 (28,5%)		3 (21,4%)
Таксотер + цисплатин + ЛТ	20	3 (15%)	7 (35%)	6 (30%)	2 (10%)	2 (10%)
Всего	43 (100%)	5 (11,6%)	16 (37,2%)	14 (32,5%)	2 (4,5%)	6 (13,9%)

Список литературы:

- Choy H., Curran W.J., Scott C.B., et al.: Preliminary Reports of locally advanced multimodality protocol (LAMP); ACR 427: A randomized phase II study of three chemoradiation regimens with paclitaxel-carboplatin, and thoracic radiation (TRT) for patients with locally advanced NSCLC. Proc. ASCO vol. 21, 2002, p.291 a, abs. 1160
- Curran W.J., Scott C., Langer C. et al. Phase III comparison sequential vs. concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III NSCLC: initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410. Proc. of ASCO, 2000; 19:484a. Abs.1891
- Langer C.J. Concurrent chemoradiation using paclitaxel and carboplatin in locally advanced NSCLC. Seminars in Radiation Oncology, 1999; 9 (suppl.1):108-116
- Langer C.J., Movsas B., Hudes R.S. et al. Induction paclitaxel and carboplatin followed by concurrent thoracic radiotherapy (TRT) q3wk paclitaxel-carboplatin in locally advanced NSCLC: interim report of FCCC 94-001 (3/00). Slides presented at: Fox Chase Cancer Investigators Workshop and Consensus Conference; Marth 2000; Lanai, HI.
- Furuse K., Fucuoka M., Kawahara M., et al., for the West Japan Lung Cancer Group. Phase III study of concurrent vs. sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III NSCLC. J. Clin. Oncol. 1999; 17:2692-2699
- Gaspar L., Gandara D., Chansky K., et al. Consolidation docetaxel following concurrent chemoradiotherapy in pathologic stage IIIB NSCLC (SWOG 9504): patterns of failure and updated survival. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 2001; 20:315a. Abs. 1255
- Lau D., Leigh B., Gandara D., et al. Twice-weekly paclitaxel and weekly carboplatin with concurrent thoracic radiation followed by carboplatin/paclitaxel consolidation for stage III NSCLC: a California Cancer Consortium phase II trial. J. Clin. Oncol. 2001; 19:442-447
- Choy H., de Vore R.F., Hande K.R., et al. A phase II study of paclitaxel, carboplatin and hyperfractionated radiation therapy for locally advanced inoperable NSCLC: a Vanderbilt Cancer Center Affiliate Network study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000; 47:931-937

РОССИЙСКИЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ КОНФЕРЕНЦИИ, ПЕРВОЕ ПОЛУГОДИЕ 2007 г.

Дата	Название	Координаты
5-8 апреля	Межрегиональная конференция с международным участием «Рак щитовидной железы, эндемический зоб»	Екатеринбург, ул. Соболева, 29 Тел./факс (343) 376-99-69 E-mail: org@uralonco.ru
10-11 апреля	Европейская школа онкоурологов	Москва, Каширское шоссе, 24 Тел. (495) 324-11-24, факс (495) 323-57-77 РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН
20 апреля	Конференция с международным участием «Петровские чтения»	Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68 Тел. (812) 596-84-21, факс (812)596-89-47 E-mail: evgeniy@imyanitov.spb.ru НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росздрава
23-24 апреля	Научно-практический семинар для руководителей здравоохранения и специалистов «Опыт работы клиник Западной Европы»	Элиста, ул. Сусеева, 19 Тел/факс. (847) 223-49-40 Калмыцкий республиканский онкологический диспансер им. Э.С. Тимошкаевой, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Ростовский НИИ онкологии
28 апреля	Областная научно-практическая конференция онкологов	Мурманск, ул. Павлова, 6, к.т2 Тел. (8152) 25-20-77, факс (8152) 25-20-76 E-mail: onco@murmansk.ru Мурманский областной онкологический диспансер
17-18 мая	V Ежегодная конференция с международным участием «Инфекции и сопроводительная терапия в онкологии и общей патологии»	Москва, Каширское шоссе, 24 Тел. (495) 324-18-40, факс (495) 324-18-30 РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН
18 мая	Научно-практическая конференция «Паллиативная помощь онкологическим больным»	Саратовская обл., г. Энгельс, ул. Полиграфическая, 3 Тел./факс (8453) 56-37-81 Саратовский областной онкологический диспансер
25-27 мая	Научно-практическая конференция «Дни Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина в Самаре»	Самара, ул. Солнечная, 50 Тел. (8462) 994-06-99, факс (8462) 994-03-99 E-mail: sod1@samtel.ru Самарский областной онкологический диспансер
29 мая – 2 июня	Всероссийская конференция с международным участием «Проблемы управления качеством онкологической помощи населению Российской Федерации»	Пермь, ул. Баумана, 15 Тел. (факс) (342) 221-74-59. E-mail: oncology@permonline.ru Пермский ОКОД Казань, ул. Сибирский тракт, 29 Тел. (843) 519-27-95, факс(843) 519-26-88. E-mail: onko@mi.ru Казанский КОД МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава Москва, 2-й Боткинский пр., д.т3 Тел. (495) 945-63-60, 945-42-53. Факс (495) 945-68-82 E-mail: mnioi@mail.ru
20-22 июня	Конференция с международным участием «Белые ночи Санкт-Петербурга»	Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д.68 Тел. (812)596-86-03, факс (812) 596-89-47 E-mail: oncl1@rion.spb.ru, doctorivanov@mns.com Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росздрава МНИОИ им. П.А. Герцена Москва, 2-й Боткинский пр., 3 Тел. (495) 945-63-60, факс (495) 945-68-82 E-mail: mnioi@mail.ru

Анализ UGT1A1 для выбора дозировки иринотекана (Кампто®): первый фармакогенетический тест в онкологии

Е.Н. ИМЯНИТОВ,

д.м.н., профессор
НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова,
Санкт-Петербург

История открытия иринотекана (irinotecan, CPT-11); коммерческое название: Кампто® (Pfizer), начинается в 1958 году, когда Monroe Wall и Mansukh Wani изолировали алкалоид камптотецин (camptothecin) из китайского дерева Camptotheca acuminata (Xi Shu – «дерево счастья» (рисунок 1), произрастающего в горах Тибета). Данное исследование было выполнено в рамках программы, организованной Национальным Институтом Рака США, и посвященной широкому скринингу различных веществ на предмет противоопухолевой активности.

Камптотецин нерастворим в воде, поэтому для первых клинических испытаний использовалась натриевая соль этого соединения. В 1972 г. были опубликованы итоги исследования II фазы, которые продемонстрировали достаточно скромные результаты: из 64 больных, страдающих опухолями желудочно-кишечного тракта, объективный ответ опухоли на лечение наблюдался лишь в трех слу-

чаях. Существенно, что камптотецин обладал высокой и непредсказуемой токсичностью. Наиболее серьезным осложнением был геморрагический цистит, вызванный активацией препарата в моче за счет кислой среды (14). Исследования камптотецина были приостановлены в связи с кажущейся бесперспективностью, однако уже в следующем десятилетии данный алкалоид снова вызвал интерес у онкологов: было установлено, что механизм его действия объясняется ингибированием топоизомеразы I (5).

Топоизомераза I (Topoisomerase I, Торо I, Тор I) играет существенную роль в процессах, связанных с репликацией, репарацией и рекомбинацией ДНК. Помимо этого, данный фермент необходим для осуществления транскрипции генов. Топоизомераза I снимает пространственное напряжение двуцепочечной ДНК, вызванное спиральной структурой этой молекулы. Топоизомераза I создает однонитевые разрывы и высвобождает те участки ДНК, на матрице которых должно осуществляться одно из перечисленных выше действий.

После завершения процессов репликации, транскрипции и т. д. топоизомераза I сама устраняет односторонний разрыв и восстанавливает исходную третичную структуру ДНК (рисунок 2). Топоизомераза I представляется привлекательной мишенью для воздействия на опухоли, т. к. подобный фермент абсолютно необходим для деления клеток и нередко активируется в процессе злокачественной трансформации. Угнетение топоизомеразы I сопровождается накоплением одно- и двуцепочечных разрывов ДНК; в то время как нормальные клетки могут устранять подобные повреждения посредством репарации, опухоли зачастую характеризуются пониженной способностью к восстановлению ДНК (17, 22).

Исследования полусинтетического аналога камптотецина – иринотекана – достаточно быстро продемонстрировали заметную клиническую эффективность последнего. В частности, иринотекан стал первым препаратом, применение которого привело к заметному увеличению выживаемости больных с метастатической формой рака толстой кишки. В 1995 г. иринотекан был разрешен к применению в Европе, а в 1996 г. – в США. В настоящее время иринотекан входит в стандарты терапии первой линии для колоректальных новообразований. В Японии иринотекан был зарегистрирован еще раньше (в 1994 г.), а рекомендованный спектр его применения значительно шире и включает не только опухоли желудочно-кишечного тракта, но и

Топоизомераза I представляется привлекательной мишенью для воздействия на опухоли, т. к. подобный фермент абсолютно необходим для деления клеток и нередко активируется в процессе злокачественной трансформации. Угнетение топоизомеразы I сопровождается накоплением одно- и двуцепочечных разрывов ДНК; в то время как нормальные клетки могут устранять подобные повреждения посредством репарации, опухоли зачастую характеризуются пониженной способностью к восстановлению ДНК.

карциномы легкого, шейки матки, яичника и т. д. (17, 22).

МЕТАБОЛИЗМ ИРИНОТЕКАНА

Сам иринотекан представляет собой практически неактивное соединение. Активация ирино-текана осуществляется за счет действия фермента карбоксил-эстеразы (рисунок 3). В результате образуется производное 7-этил-10-гидроксикамптотецин (7-ethyl-10-hydroxycamptothecin, SN-38), характеризующий примерно 1000-кратным увеличением цитотоксических свойств. Инактивация SN-38 происходит преимущественно в печени. Главную роль в этом процессе играет фермент уридин-дифосфат-глюкуронозил-трансфераза 1A1 (uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1, UGT1A1). В случае присоединения глюкурона образуется неактивный метаболит SN-38G, который достаточно легко выводится из организма (6).

Следует подчеркнуть, что схема метаболизма иринотекана сознательно представлена в несколько упрощенном варианте. Помимо перечисленных ферментов, в активации и инактивации препарата могут принимать участие цитохромы, другие представители семейства уридин-дифосфат-глюкуронозил-трансфераз (UGT1A7, UGT1A9), различные белки-транспортёры и т. д. (2, 3, 13).

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ИРИНОТЕКАНА

Иринотекан зачастую упоминается как препарат, чудом прошедший первые фазы клинических испытаний. Действительно, хотя клиническая эффективность данного цитостатика стала очевидной уже в самых первых исследованиях, столь же быстро была отмечена его тяжелая и непредсказуемая токсичность. К основным побочным эффектам иринотекана относят нейтропению и диарею; в ранних испытаниях частота летальных исходов вследствие этих осложнений достигала шокирующих цифр – 2-5% (7, 16, 19).



Рисунок 1. *Camptotheca acuminata* (Xi Shu – «дерево счастья»)

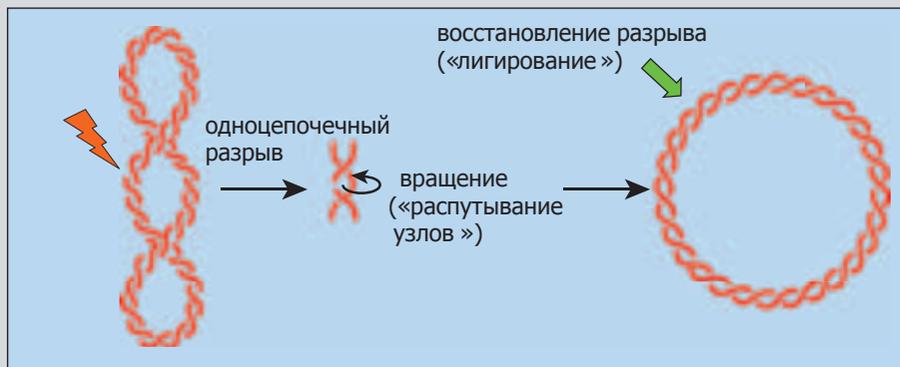
Еще в начале 90-х гг. XX века было отмечено, что иринотекан характеризуется значительной популяционной вариабельностью в отношении переносимости терапии. Одна из главных причин подобной вариабельности была идентифицирована достаточно быстро: оказалось, что одним из главных параметров, детерминирующих выраженность побочных эффектов при назначении иринотекана, является полиморфизм гена UGT1A1. UGT1A1 характеризуется популяционным разнообразием в отношении количества динуклеотидных повторов TA в промоторной (регуляторной) области гена. Наиболее частым является аллель, содержащий 6 повторов TA. Примерно 25-40% аллелей UGT1A1 представлены версией с 7 TA-динуклеотидами. Примечательно, что аллель (TA)7 (часто обозначаемый как UGT1A1*28) ассоциирован с пониженной экспрессией соответствующего фермента, уридин-дифосфат-глюкуронозил-трансферазы 1A1 (1, 16). При гетерозиготном и особенно при гомозиготном носительстве аллеля

UGT1A1*28 нарушается соотношение между свободной и глюкуроноконъюгированной формой SN-38; как следствие, наблюдается заметное увеличение концентрации цитостатика в организме, что сопровождается усилением побочных эффектов лечения (рисунок 3).

Подавляющее большинство исследователей сходится на том, что присутствие вариантных аллелей гена UGT1A1 сопряжено с повышенной токсичностью иринотекана (8, 9, 11, 12, 21). Воспроизводимость подобных наблюдений привела к тому, что тест на полиморфизм UGT1A1 в 2005 г. получил официальную поддержку со стороны Food and Drug Administration (FDA) (19). Для пациентов, которые являются гомозиготными носителями аллеля UGT1A1*28, рекомендуется рассматривать вопрос о снижении стартовой дозировки препарата примерно на 20% (16). Примечательно, что анализ гена UGT1A1 является первым фармакогенетическим тестом, рекомендованным к применению в терапии солидных опухолей.



Топоизомера I (Topoisomerase I, Топо I, Top I)



Ингибиторы топоизомеразы 1 (camptothecines – CPT)



Рисунок 2. Биологическая функция топоизомеразы I (а) и принцип действия камптотецинов (б)

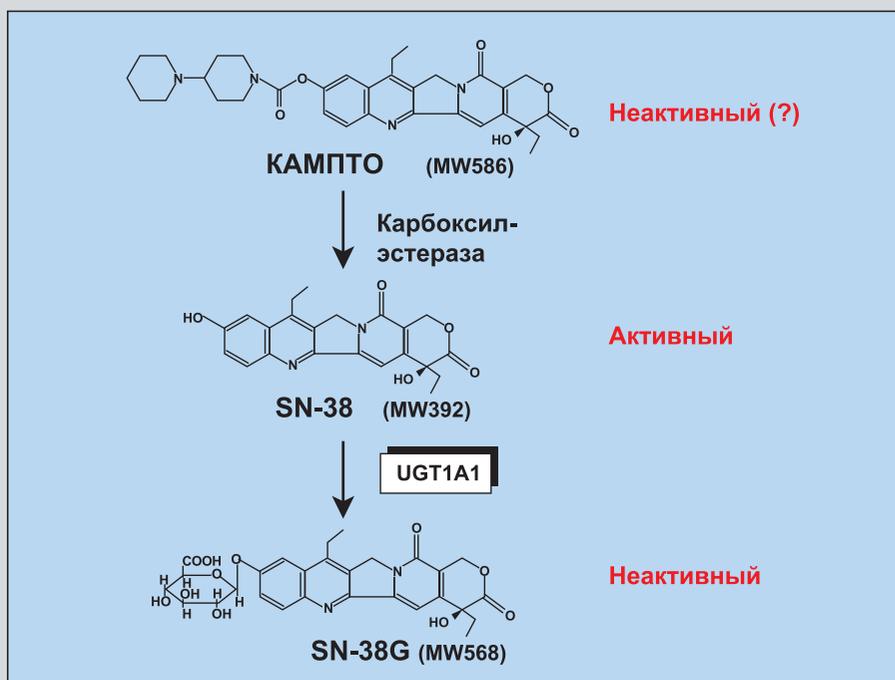


Рисунок 3. Метаболизм иринотекана

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Существует целый ряд проблем, связанных с использованием знаний по «ириногенетике» как в целом, так и применительно к отечественным условиям.

Детекция вариантных аллелей, различающихся по своей длине всего на 2 пары оснований (п. о.), является непростой задачей. В США для генотипирования UGT1A1 рекомендован т. н. Invider Assay, разработанный компанией Third Wave Technologies. Преимуществом подобного теста представляется отсутствие необходимости в амплификации ДНК посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР), что делает всю процедуру практически одноэтапной (4, 16). Недостатком является потребность в значительных количествах ДНК, а также высокая стоимость диагностических наборов, связанная с патентными обязательствами. В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова нами разработан метод детекции аллеля UGT1A1*28 традиционным методом гель-электрофореза (рисунок 4). Наиболее трудным компонентом данного подхода является необходимость разделения исключительно близких по размеру фрагментов ДНК; тем не менее, подобный протокол, безусловно, может использоваться в условиях обычной молекулярно-генетической лаборатории.

Вариации внутри гена UGT1A1 не ограничиваются динуклеотидным полиморфизмом ТА. Аллель UGT1A1*28 относительно редко встречается у представителей азиатской расы; доминирующим низкоактивным вариантом UGT1A1 у последних является миссенс-полиморфизм G211A (Gly71Arg; аллель UGT1A1*6) (3, 7, 16). Его роль в фармакогенетике иринотекана изучена значительно меньше, чем для UGT1A1*28. Тем не менее, именно российская популяция нуждается в оценке встречаемости и клинической значимости аллеля UGT1A1*6; подобное утверждение основывается на высокой степени генетического сходства между жи-

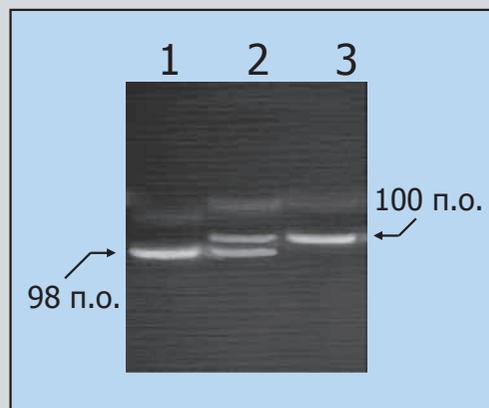


Научные открытия во имя жизни



Вы доверяете уже известным препаратам и полагаетесь на существующие методы лекарственной терапии. И вместе с тем наш взгляд устремлен в будущее. Ученые компании «Пфайзер» изучают тысячи новых генов, белков, патогенетических механизмов, участвующих в канцерогенезе. Мы совершаем открытия, находим новые решения и претворяем их в жизнь. Мы, как и вы, понимаем, что пришло время творить новейшую историю онкологии и делаем для этого все возможное.

Выявление аллеля UGT1A1*28



- 1 - генотип (TA)₆(TA)₆ (98 п.о.)
 2 - генотип (TA)₆(TA)₇ (98/100 п.о.)
 3 - генотип (TA)₇(TA)₇ (100 п.о.)

Рисунок 4. Генотипирование динуклеотидного полиморфизма гена UGT1A1 при помощи гель-электрофореза

телями России и лицами азиатской расы.

Одной из наиболее заметных физиологических функций уридин-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы 1A1 является участие в метаболизме билирубина. Примечательно, что гомозиготность по аллелю UGT1A1*28 лежит в основе синдрома Жильбера, проявляющегося гипербилирубинемией (15). В случае недоступности генетического тестирования рекомендуется внимательно учитывать уровень билирубина до начала лечения и при необходимости проводить коррекцию стартовой дозы иринотекана. Тем не менее, учитывая большие физиологические колебания уровня билирубина, подобный «фенотипический» подход представляется несколько ущербным с точки зрения требований современной медицины.

И, наконец, достижения «ириногенетики» рассматриваются не только в контексте уменьшения дозировки препарата для некоторых пациентов, но и, наоборот, с точки зрения повышения количества вводимого препарата больным с профицитными вариантами UGT1A1. Увеличение концентрации иринотекана при условии хорошей переносимости препарата представляется весьма желательным для достижения максимального ответа опухоли на терапию (11, 21, 23, 24).

Автор благодарит своих коллег К.Г. Буслова и А.Г. Иевлеву за подготовку иллюстрации по генотипированию динуклеотидного полиморфизма гена UGT1A1. Исследования по молекулярной диагностике в онкологии поддержаны грантом правительства Москвы (проект 15/07-Ген-М).

Список литературы:

- Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Jul 7;95(14):8170-4.
- Carlini LE, Meropol NJ, Bever J, Andria ML, Hill T, Gold P, Rogatko A, Wang H, Blanchard RL. UGT1A7 and UGT1A9 polymorphisms predict response and toxicity in colorectal cancer patients treated with capecitabine/irinotecan. *Clin Cancer Res*. 2005 Feb 1;11(3):1226-36.
- Han JY, Lim HS, Shin ES, Yoo YK, Park YH, Lee JE, Jang IJ, Lee DH, Lee JS. Comprehensive analysis of UGT1A polymorphisms predictive for pharmacokinetics and treatment outcome in patients with non-small-cell lung cancer treated with irinotecan and cisplatin. *J Clin Oncol*. 2006 May 20;24(15):2237-44.
- Hasegawa Y, Sarashina T, Ando M, Kitagawa C, Mori A, Yoneyama M, Ando Y, Shimokata K. Rapid detection of UGT1A1 gene polymorphisms by newly developed Invader assay. *Clin Chem*. 2004 Aug;50(8):1479-80.
- Hsiang YH, Hertzberg R, Hecht S, Liu LF. Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I. *J Biol Chem*. 1985 Nov 25;260(27):14873-8.
- Innocenti F, Ratain MJ. "Irinogenetics" and UGT1A: from genotypes to haplotypes. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Jun;75(6):495-500.
- Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, Chen PX, Das S, Kocherginsky M, Karrison T, Janisch L, Ramirez J, Rudin CM, Vokes EE, Ratain MJ. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 15;22(8):1382-8.
- Innocenti F, Vokes EE, Ratain MJ. Irinogenetics: what is the right star? *J Clin Oncol*. 2006 May 20;24(15):2221-4.
- Iyer L, King CD, Whittington PF, Green MD, Roy SK, Tephly TR, Coffman BL, Ratain MJ. Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan (CPT-11). Role of uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 in the glucuronidation of its active metabolite (SN-38) in human liver microsomes. *J Clin Invest*. 1998 Feb 15;101(4):847-54.
- Lorence A, Nessler CL. Camptothecin, over four decades of surprising findings. *Phytochemistry*. 2004 Oct;65(20):2735-49.
- Marcuello E, Altes A, del Rio E, Cesar A, Menoyo A, Baiget M. Single nucleotide polymorphism in the 5' tandem repeat sequences of thymidylate synthase gene predicts for response to fluorouracil-based chemotherapy in advanced colorectal cancer patients. *Int J Cancer*. 2004 Dec 10;112(5):733-7.
- Massacesi C, Terrazzino S, Marcucci F, Rocchi MB, Lippe P, Bissoni R, Lombardo M, Pilone A, Mattioli R, Leon A. Uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 promoter polymorphism predicts the risk of gastrointestinal toxicity and fatigue induced by irinotecan-based chemotherapy. *Cancer*. 2006 Mar 1;106(5):1007-16.
- Mathijssen RH, van Schaik RH. Genotyping and phenotyping cytochrome P450: perspectives for cancer treatment. *Eur J Cancer*. 2006 Jan;42(2):141-8.
- Moertel CG, Schutt AJ, Reitemeier RJ, Hahn RG. Phase II study of camptothecin (NSC-100880) in the treatment of advanced gastrointestinal cancer. *Cancer Chemother Rep*. 1972 Feb;56(1):95-101.
- Monaghan G, Ryan M, Seddon R, Hume R, Burchell B. Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet*. 1996 Mar 2;347(9001):578-81.
- O'Dwyer PJ, Catalano RB. Uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 and irinotecan: practical pharmacogenomics arrives in cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 1;24(28):4534-8.
- Pizzolato JF, Saltz LB. The camptothecins. *Lancet*. 2003 Jun 28;361(9376):2235-42.
- Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2006 Oct;6(10):789-802.
- Ratain MJ. Irinotecan dosing: does the CPT in CPT-11 stand for "Can't Predict Toxicity"? *J Clin Oncol*. 2002 Jan 1;20(1):7-8.
- Ratain MJ. From bedside to bench to bedside to clinical practice: an odyssey with irinotecan. *Clin Cancer Res*. 2006 Mar 15;12(6):1658-60.
- Rouits E, Boisdrion-Celle M, Dumont A, Guerin O, Morel A, Gamelin E. Relevance of different UGT1A1 polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: a molecular and clinical study of 75 patients. *Clin Cancer Res*. 2004 Aug 1;10(15):5151-9.
- Thomas CJ, Rahier NJ, Hecht SM. Camptothecin: current perspectives. *Bioorg Med Chem*. 2004 Apr 1;12(7):1585-604.
- Toffoli G, Cecchin E, Corona G, Russo A, Buonadonna A, D'Andrea M, Pasetto LM, Pessa S, Errante D, De Pangher V, Giusto M, Medici M, Gaion F, Sandri P, Galligioni E, Bonura S, Boccalon M, Bionan P, Frustaci S. The role of UGT1A1*28 polymorphism in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):3061-8.
- Walgren RA, Meucci MA, McLeod HL. Pharmacogenomic discovery approaches: will the real genes please stand up? *J Clin Oncol*. 2005 Oct 10;23(29):7342-9.
- Wall ME, Wani MC, Cook CE, Palmer KH, McPhail AT, Sim GA. Plant antitumor agents, 1: the isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Campotheca acuminata*. *J Am Chem Soc*. 1966, 88, 3888-3890.

Европейская школа по онкологии, семинар на Красной площади

«КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК»

2-3 апреля 2007 г.



Председатели: М.И. ДАВЫДОВ (РФ) – L. PAHLMAN (Швеция)

Модераторы: Ю.А. БАРСУКОВ (РФ) – В.Ф. ЦАРЮК (РФ)

Координаторы: Л. В. ДЕМИДОВ (РФ) – С. СУБРАМАНИАН (РФ)

ОРГАНИЗАТОРЫ: Европейская школа по онкологии, ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: Гостиница «Холидей Инн – Лесная», РФ, г. Москва, ул. Лесная, д. 15. Станция метро «Белорусская» (кольцевая)

ПРОГРАММА

ПОНЕДЕЛЬНИК, 2 АПРЕЛЯ 2007 Г.

08:00–09:20	Регистрация и кофе
09:20–09:30	Приветствие
09:30–09:50	Значение квалификации хирурга. L. Pahlman
09:50–10:15	ПЭТ-КТ: показания, чувствительность, специфичность
10:15–10:40	Расширенные операции при колоректальном раке. L. Pahlman
10:40–11:05	Лечение операбельного рака прямой кишки. Ситуация в России. Ю.А. Барсуков
11:05–11:30	Кофе
11:30–11:50	Лапароскопическая хирургия рака ободочной кишки. L. Pahlman
11:55–12:20	Локальное распространение рака прямой кишки. J. P. Gerard
12:20–12:45	Лечение местнораспространенного рака прямой кишки. В. Ф. Царюк
12:45–13:45	Обед
13:45–14:10	Неoadъювантное лечение рака прямой кишки на основании предоперационного стадирования. J.P. Gerard
14:10–14:35	Биопрепараты в лечении колоректального рака: последние данные. E. Van Cutsem
14:35–15:10	Сестринская помощь при колоректальном раке. J. Foubert
15:10–15:30	Кофе
15:30–17:00	Круглый стол. Неoadъювантное лечение колоректального рака

ВТОРНИК, 3 АПРЕЛЯ 2007 Г.

08:00–09:05	Кофе
09:05–09:25	Лечение метастазов в печени: Ситуация в России. Ю.И. Патютко
09:25–09:45	Химиотерапия и таргетная терапия метастатического колоректального рака. R. Labianca
09:45–10:10	Хирургическое лечение метастазов L. Pahlman
10:10–10:35	Выбор оптимального лечения метастазов в печени. R. Labianca
10:35–11:05	Кофе
11:05–11:30	Сфинктеросохраняющее лечение при раке прямой кишки. J.P. Gerard
11:30–11:55	Редкие опухоли: карциномы, гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST). E. Van Cutsem
11:55–12:20	Токсичность адъювантной химиотерапии. R. Labianca
12:20–12:45	Принципы наблюдения. E. Van Cutsem
12:45–13:45	Обед
13:45–14:10	Что необходимо пациенту. L.F. Wood
14:10–14:35	Скрининг колоректального рака. E. Van Cutsem
14:35–15:00	Кофе
15:00–17:00	Круглый стол. Адъювантное лечение колоректального рака
17:00–17:15	Подведение итогов семинара
17:15	Заккрытие. Выдача сертификатов

РЕГИСТРАЦИЯ: для участия в семинаре нужно заранее зарегистрироваться на сайте www.eso.ru

Организационный комитет:

Отдел международных связей ГУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН

115478 РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

Тел.: +7 495-324-1504

Факс: +7 495-323-5355

E-mail: info@eso.ru

Web-сайт: www.eso.ru

Современный опыт применения комбинации Канглайта и Кселоды при метастатическом колоректальном раке

М.Р. ЛИЧНИЦЕР,
З.Г. КАДАГИДЗЕ,
Н.В. ДОБРОВА

РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН, Москва

Достиженные в настоящее время результаты в лечении онкологических заболеваний свидетельствуют о том, что целесообразно применение в терапии данной патологии комплексного сочетания разумно-подобранных схем, включающих в себя молекулярно-биологические подходы, генную терапию, а также использование новых лекарственных и иммунологических препаратов, способных увеличить безрецидивный период.

Одним из новых лекарственных препаратов, внедряемых в клинику для лечения злокачественных новообразований, является Канглайт (КЛТ), разработанный профессором Ли Дапенгом, и с 1997 года широко используемый в онкологических клиниках Китая. Препарат зарегистрирован на российском рынке и разрешен к применению в клинической практике (регистрационное удостоверение П № 015334/01 от 05.12.03) в соответствии с законом РФ «О лекарственных средствах». Канглайт (эмульсия для инфузий) является современным типом противоопухолевых препаратов, приготовленным методом экстракции противопухолевых компонентов из сырья семян китайского растения *Semen Coicis* по современной технологии и сформированным в липидную эмульсию для внутривенных и артериальных инъекций. Опыт клинического применения наглядно показывает, что КЛТ обладает существенной эффективностью при лечении различных видов опухолей, таких как карциномы легких, печени, желудка и молочной железы. В то же время, он стимулирует им-

мунный ответ и улучшает качество жизни: в комбинации с лучевой и химиотерапией, вспомогательной терапией КЛТ, демонстрирует значительное увеличение терапевтического эффекта и уменьшает его токсическое действие и вреда для организма.

Благодаря базовым исследованиям сегодня можно представить сложный механизм действия препарата на злокачественную опухоль:

1. КЛТ блокирует митоз опухолевых клеток на границе G2 и M фаз клеточного цикла;
2. КЛТ индуцирует апоптоз опухолевых клеток;
3. КЛТ влияет на экспрессию генов опухолевых клеток, увеличивая экспрессию Fas/Apo-1 гена, являющегося промотором их роста;
4. КЛТ ингибирует ангиогенез, существенно уменьшая образование новых кровеносных сосудов;
5. КЛТ может преодолевать множественную лекарственную устойчивость опухолевых клеток, индекс преодоления устойчивости для некоторых видов химиотерапии может увеличиваться в 50 раз;
6. КЛТ эффективно противодействует кахекии при раке.

Учитывая положительный опыт применения препарата при различных формах онкологических заболеваний, мы предприняли попытку изучения сочетания **Канглайта и Кселоды у больных колоректальным раком.**

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность и побочные реакции комбинации Канглайт + Кселода у больных с метастазами

рака толстой и прямой кишки при I линии химиотерапии.

Проанализировать влияние комбинации Канглайт + Кселода на изменение показателей иммунной системы.

Критериями включения в исследование явились следующие клинические признаки:

- морфологически верифицированный диагноз аденокарциномы толстой или прямой кишки;
- метастазы в забрюшинные или периферические лимфоузлы, печень, легкие +/- наличие первичной опухоли;
- измеряемые + оцениваемые проявления болезни;
- больные, не получавшие химиотерапии в прошлом;
- больные, получавшие адъювантную химиотерапию после операции (срок от завершения лечения > 4 месяцев);
- общее состояние по ВОЗ 0-2;
- предполагаемая продолжительность жизни более 3 месяцев;
- возраст от 18 до 75 лет;
- допускается предварительная лучевая терапия, если облучаемая зона не является единственным измеряемым проявлением болезни;
- согласие больного на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования были:

- наличие метастазов в головной мозг (по клиническим признакам);
- серьезные сопутствующие заболевания, затрудняющие проведение лечения (язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки и др.);
- беременность;
- признаки кишечной непроходимости;

Таблица 2. Уровень РЭА до начала лечения комбинацией Канглайт + Кселода

Уровень РЭА, нг/мл	Количество случаев
До 2,5	1
2,5-50	2
50-100	1
100-500	3
Больше 500	3

больной имел нормальный уровень РЭА, 2 больных имели уровень РЭА до 50 нг/мл, 1 больной – от 50 до 100 нг/мл, 3 больных имели уровень РЭА больше 100 нг/мл и 3 больных – уровень РЭА выше 500 нг/мл (таблица 2).

Таким образом, проявления метастатического рака толстой кишки до лечения были значительные.

ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ (ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ)

При анализе побочных эффектов не выявлено какой-либо значимой токсичности, связанной с введением Канглайта. При попадании под кожу эмульсии Канглайта (в 1 случае) развития некроза не отмечено.

Ни у одного из 10 пациентов не было зарегистрировано гематологической токсичности во время лечения комбинацией Канглайт + Кселода. Гастроинтестинальная

токсичность у больных, получавших Канглайт с Кселодой, также не зарегистрирована.

Не было отмечено ни одного случая развития аллергических реакций.

В одном случае отмечалось появление стенокардии II степени у больного 61 года с кардиосклерозом, прекращающейся при приеме Кселода, впоследствии контролируемой нитросорбидом. Развитие стенокардии в этом случае вероятнее всего связано с применением Кселоды, а не с Канглайтом.

У пяти больных отмечалось развитие ладонно-подошвенного синдрома I-II ст. – 40%, III ст. – 20% (после 3-5 курсов), что связано с применением Кселоды.

Особый интерес вызывают случаи повышения веса во время лечения, что, несомненно, может быть объяснено только применением Канглайта.

У трех больных, имевших значительное снижение веса тела до лечения, через 6 недель лечения Канглайтом и Кселодой было зафиксировано увеличение веса на 6 и 7 кг. Еще 2 больных отмечали значительное улучшение качества жизни (уменьшение слабости и др.) уже после первого курса лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Проведено 40 курсов лечения Канглайтом и Кселодой; от 2 до 8 курсов. Все пациенты имели обострение после 2, 4, 6 курсов. Эффективность лечения составляет:

- частичная регрессия опухоли + длительная стабилизация (≥ 6 мес.) достигнута в 40% случаев (4 пациента);

- 2 пациента к настоящему времени получили 14 недель лечения Канглайтом, 2 больных – 10 недель лечения Канглайтом и продолжают лечение Кселодой в монотерапии.

Частичная регрессия и длительная стабилизация болезни (более 6 мес.) сопровождалась уменьшением уровня РЭА более чем в 6 раз в 1 случае, более чем в 3 раза – в 2 случаях, в 2 раза – в 1 случае.

Из 4 больных, у которых зафиксирована стабилизация, 2 получали Канглайт в течение 10 нед., 2 – в течение 14 нед. Все эти пациенты далее продолжили лечение Кселодой в монотерапии.

Время до прогрессирования: у 5 из 10 человек сохраняется лечебный эффект более 6 мес., лечение продолжено только Кселодой.

Восемь из 10 пациентов в настоящее время живы, 7 больных продолжают лечение (Кселода или другие режимы).

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРЕПАРАТОМ КАНГЛАЙТ В КОМБИНАЦИИ С КСЕЛОДОЙ

Состояние клеточного иммунитета оценивали по экспрессии поверхностных антигенов на лимфоцитах периферической крови методом проточной цитофлюориметрии с использованием моноклональных антител к антигенам CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD20, CD16, HLA-DR, CD38, CD11b, CD25, CD71, CD95, CD50. Кровь для иммунологических анализов брали из локтевой вены утром натощак до лечения и после 2, 4 и 6 курсов. Для оценки цитотоксического действия NK-клеток применяли колориметрический метод с использованием

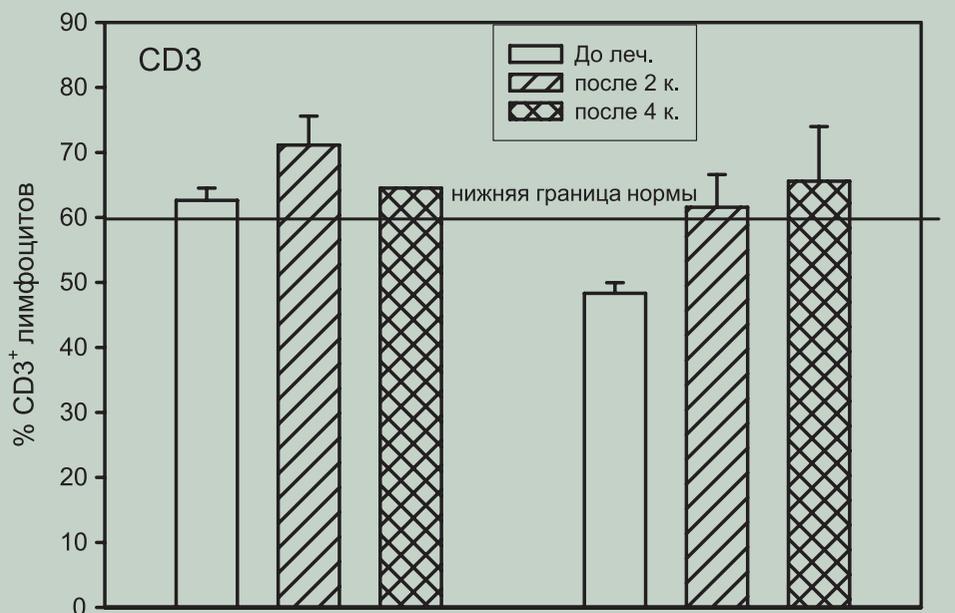


Рисунок 1. Влияние терапии Канглайтом на процент CD3⁺ лимфоцитов у больных раком толстой кишки

КАНГЛАЙТ — уникальный противоопухолевый препарат

- ☼ синергия эффективности и снижение токсичности химиотерапии при комбинированном лечении
- ☼ достоверное увеличение выживаемости
- ☼ активация иммунной системы
- ☼ коррекция кахексии



ООО «Канглайт (Элос)»
113639 Москва, Балаклавский пр-т., д. 2, к. 2
Тел./факс (495) 967-0334 www.kanglaite.com
Пер. уд. П №015334/01 от 05.12.2003

Kanglaite

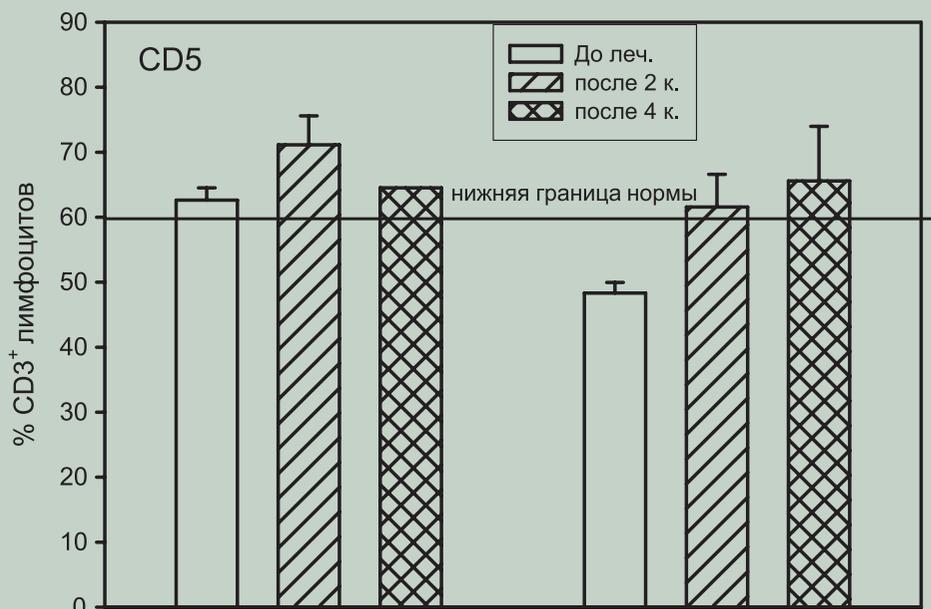


Рисунок 2. Влияние терапии Канглайтом на процент CD3+ лимфоцитов у больных раком толстой кишки

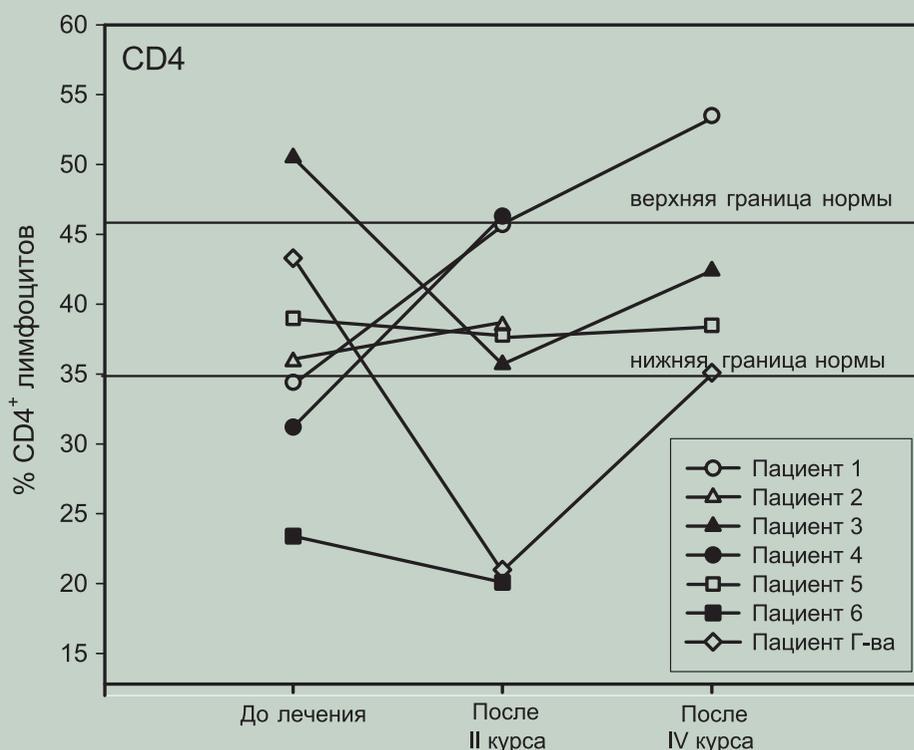


Рисунок 3. Влияние терапии Канглайтом на процент CD4+ лимфоцитов у больных раком толстой кишки

В результате проведенных исследований по изучению влияния терапии Канглайтом на субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови показано, что процент CD3+ лимфоцитов до лечения у 4 больных был в пределах нормы ($62,6 \pm 1,88$), у 3 – ниже нормы ($48,3 \pm 1,82$). В процессе лечения у 3 больных, имевших нормальные значения показателя, процент CD3 клеток по-прежнему оставался в пределах нормы, однако у одной больной процентное содержание этих клеток сильно снижалось (60,7% – до лечения, 49,3% – после двух курсов и 21,1% – после четырех курсов). Лечение этой больной было продолжено, и после VI курса процент CD3 клеток у нее возрос до 54,4%. Следует отметить, что только у этой больной процент лимфоцитов, экспрессирующих общий лейкоцитарный антиген CD5, в процессе лечения снижался и при тестировании после 2 и 4 курсов был ниже нормы (70,3% и 68,0% при норме 85-100%), что является неблагоприятным признаком. Однако после VI курса лечения он приходил к норме. У больных с исходно сниженными значениями процента CD3+ в процессе лечения отмечалось повышение доли этих клеток; хотя у одного больного, показатель не достиг нормального уровня и у одного больного после IV курса несколько превысил норму (рисунок 1).

Одновременно в процессе лечения происходила нормализация и процентного содержания лимфоцитов, экспрессирующих маркер CD5, как у больных с повышенным, так и у больных с пониженным содержанием этих клеток. Проводимая терапия не влияла на долю этих клеток у больных с нормальными показателями. CD5+ лимфоциты были снижены до лечения у двух больных. После II курса отмечено повышение этого маркера с 54,1% до 60,3% антиген-положительных клеток, после IV курса – до 63%. В процессе лечения у 3 больных с нормальными показателями число CD5+ клеток оставалось в пределах нормы, а у 2 больных с повышенными показателями они нормализовались (рисунок 2).

МТТ (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолиум бромид). В качестве клеток-мишеней использовали клетки эритромиелоидной лейкоцитарной линии человека

К-562, чувствительной к воздействию НК-клеток. Продукцию сывороточных иммуноглобулинов G, A, M определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини.

CD7⁺ клетки были снижены до лечения у одного больного. После второго курса этот показатель возрос с 58,9% до 73,3%. У пяти больных с исходно нормальным относительным содержанием CD7⁺ лимфоцитов число этих клеток практически не менялось в процессе терапии. До лечения оно составляло 71,3±3,6%, после II курса – 80,2±5,4%, после IV курса – 63,9±2,1%. После шестого курса у 2 больных отмечено снижение этого маркера до 54,9±2,7%. У одного больного с исходно повышенным показателем процент этих клеток после второго курса остался на том же уровне – 83,9% и 82,2% соответственно.

В процессе лечения у большей части больных наблюдалась также тенденция к нормализации процент CD4⁺ лимфоцитов как при исходно пониженном показателе, так и при исходно превышающем норму. Процент CD4⁺ клеток до лечения у 3 больных был в пределах нормы, у 3 был ниже нормы, у одного – выше нормы. У двух больных с исходно нормальными значениями показателя процент этих клеток практически не менялся. В то же время у одной больной, имевшей значительное снижение, процент CD3⁺ лимфоцитов, как указано выше, доля CD4⁺ клеток после второго курса также значительно снижалась (до 20,5% при норме 35-46%), однако после третьего курса процент этих клеток возвращался к нормальному значению. У двух больных, имевших до лечения сниженный процент CD4⁺ клеток, доля этих клеток после второго курса лечения повышалась практически до нормальных значений, у одного больного не менялась. У пациента с исходно повышенным показателем процент этих клеток приходил к норме (рисунки 3 и 4).

До лечения у больных отмечались значительные различия в процентном содержании CD8⁺ лимфоцитов (процент CD8⁺ клеток колебался от 7,1 до 49,7%). Нормальные значения показателя отмечались лишь у двух из семи больных. Следует отметить, что в процессе лечения у больных с по-

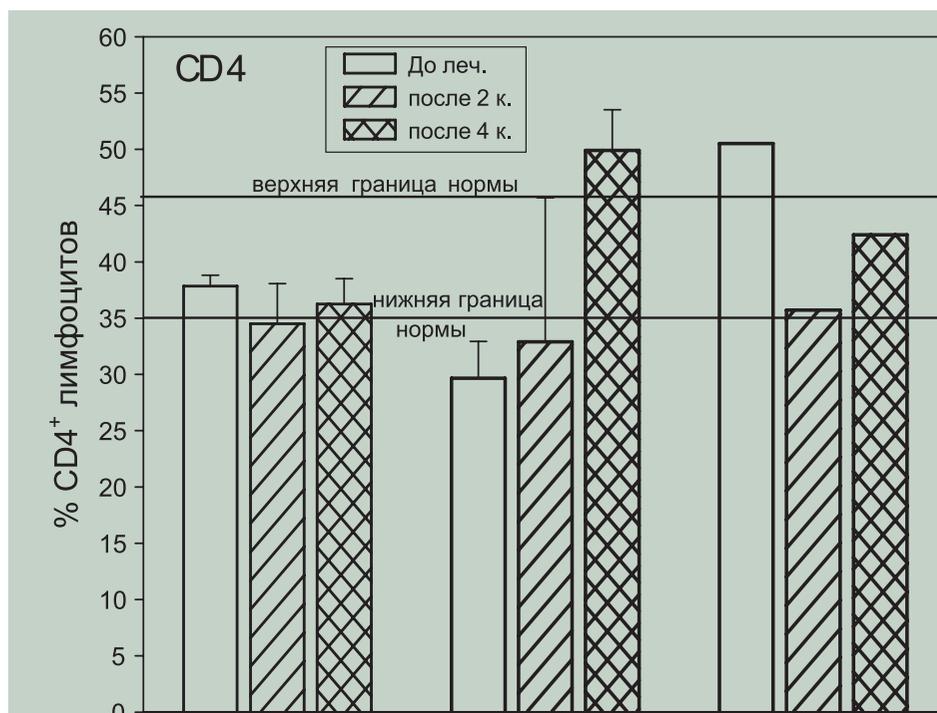


Рисунок 4. Влияние терапии Канглайтом на процент CD4⁺ лимфоцитов у больных раком толстой кишки.

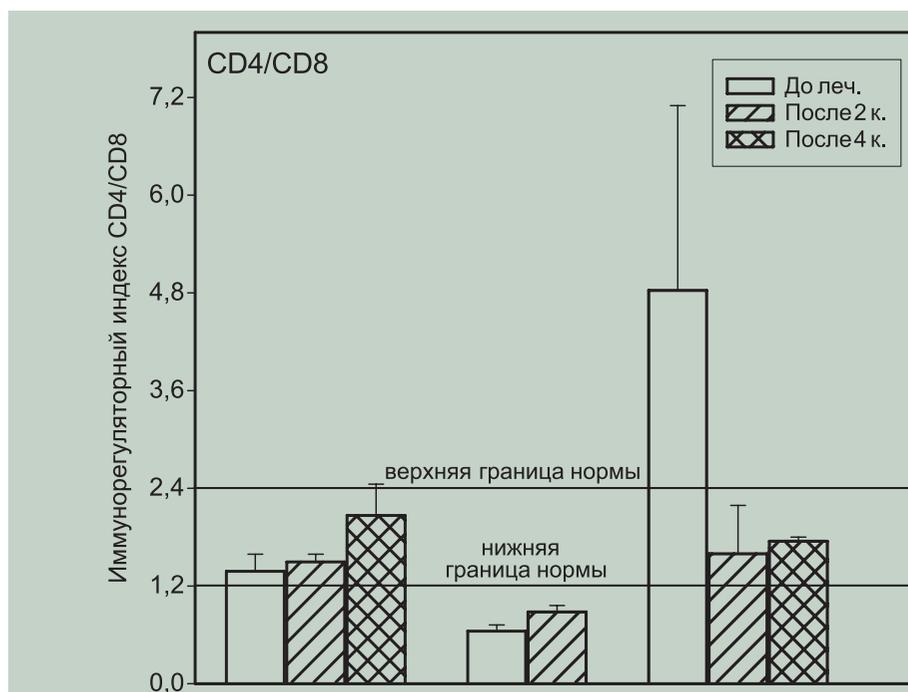


Рисунок 5. Влияние терапии Канглайтом на соотношение CD4⁺/CD8⁺ лимфоцитов у больных раком толстой кишки.

вышенным процентом этих клеток показатель снижался, а у больных с пониженным – повышался. В то же время у одной больной процентное содержание CD8⁺ лимфо-

цитов оставалось на одном уровне и было на все сроки тестирования ниже нормы.

Нормализация процентного содержания основных популяций



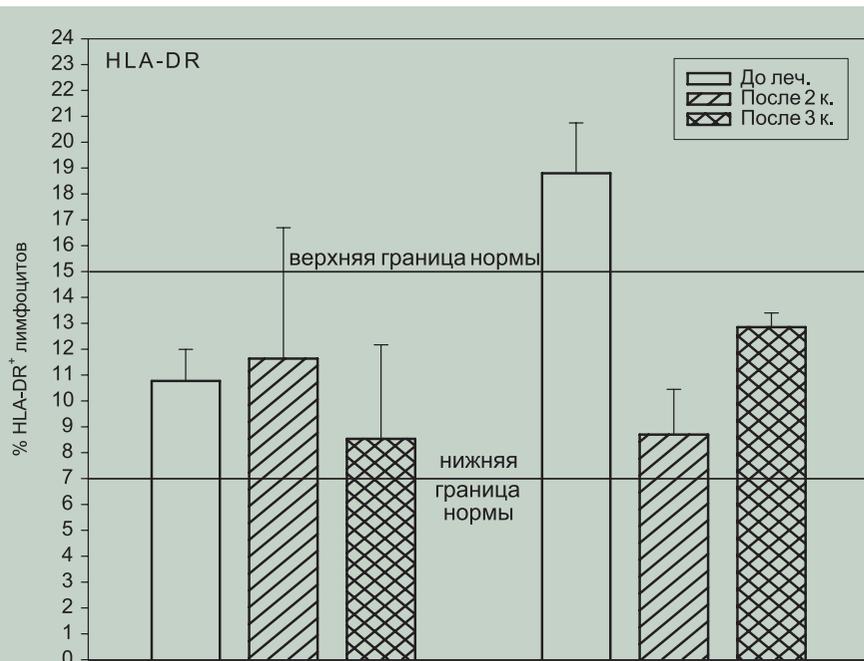


Рисунок 6. Влияние терапии Канглайтом на процент HLA-DR⁺ лимфоцитов у больных раком толстой кишки

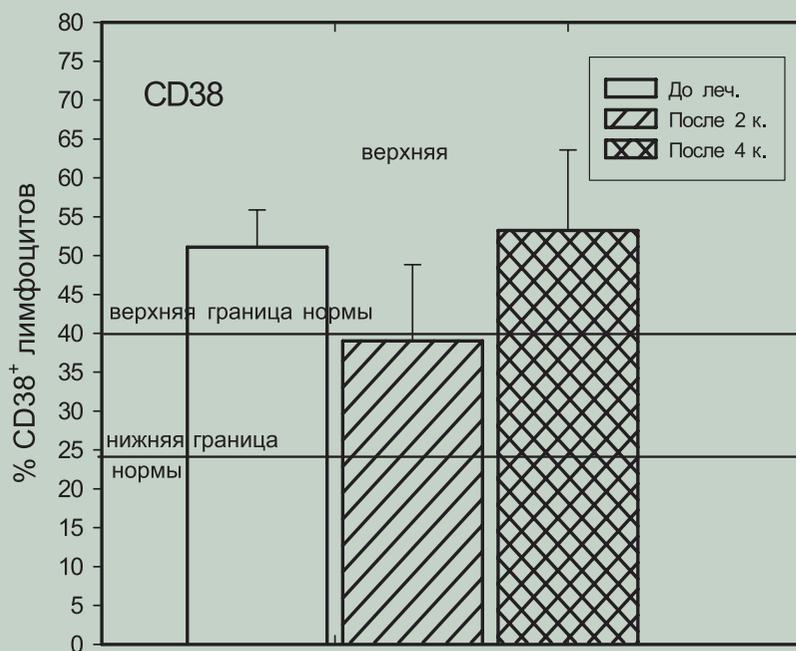


Рисунок 7. Влияние терапии Канглайтом на процент CD38⁺ лимфоцитов у больных раком толстой кишки

Т клеточного звена: CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов сопровождалась и положительной динамикой одного из важных показателей состояния иммунологической реактивности организма – величины иммунорегуляторного индекса CD4/CD8. У больных с повышенными

значениями он снижался до нормы, а у больных с пониженными – повышался, хотя и не достигал при тестировании в указанные сроки нормальных значений. До лечения у двух больных зарегистрировано снижение соотношения CD4/CD8 клеток до 0,64, у

двух больных отмечено повышение до 4,8. После второго курса иммунорегуляторный индекс составил 0,88 и 1,59 соответственно (рисунок 5).

Процентное количество CD20⁺ В клеток до лечения у пяти больных было в пределах нормы. У двух больных процент CD20⁺ колебался в процессе лечения, и после второго курса был ниже нормы, а затем вновь происходила его нормализация. У одной больной показатель исходно был незначительно ниже нормы и в процессе лечения приходил к норме. У одной больной процент CD20⁺ лимфоцитов до лечения был сильно повышен (21,3% при норме 5-15%), однако уже после двух курсов количество этих клеток приходило к норме.

Изучение влияния проводимого лечения на процентное содержание лимфоцитов, экспрессирующих активационные антигены HLA-DR, CD38 и CD25, показало, что процент лимфоцитов, экспрессирующих эти антигены до лечения, был или в пределах нормы, или превышал ее: процент HLA-DR: 4/7 – N, 3/7 > N.

В процессе лечения отмечались колебания этих показателей как в сторону снижения, так и в сторону повышения значений (рисунки 6, 7, 8).

До лечения количество CD45RA⁺ лимфоцитов было снижено у одного больного, у трех больных этот показатель находился в пределах нормы и у трех больных был выше нормы. После проведения двух курсов терапии КЛТ отмечено повышение количества CD45RA⁺ клеток у больного со сниженным показателем с 39,1% до 57,7%; с нормальными – оставалось на том же уровне, с повышенными показателями приходило в норму с 71,7% до 57,3%. Эта тенденция сохранялась и после четырех курсов терапии.

Отмечено повышение в процессе лечения процента клеток, экспрессирующих антиген CD16 (NK-клетки), у больного с исходно нормальным показателем (до лечения – 19,8%, после

второго курса – 24,4% и после четвертого курса – 29,0%) и резкое повышение у пациентки с исходно низким значением (до лечения – 6,1%, после второго курса – 43,5% и после четвертого курса – 37,4%). Возможно, это явилось компенсаторной реакцией, так как у этой пациентки параллельно отмечалось значительное снижение процента CD4⁺ лимфоцитов (рисунок 9).

Повышение экспрессии антигена CD95 (Fas/Apo-1) антигена отмечено у трех больных, но в то же время у четырех больных зафиксировано снижение числа CD95⁺ клеток в процессе лечения.

Увеличение синтеза IgG, IgA, IgM было зарегистрировано соответственно у 85,7% больных, у 28,5% пациентов, у 42,8% больных. У одного больного отмечено снижение исходно низкой продукции IgG с 8,0 г/л до 7,4 г/л.

ВЫВОДЫ

1. Комбинация Канглайт + Кселода у группы больных метастатическим колоректальным раком высокоэффективна. Частота объективного эффекта составила 40%. Кроме частичной регрессии и длительной стабилизации болезни (≥ 6 мес.) наблюдали снижение уровня РЭА в 2-6,5 раза.

2. Не отмечено гематологической и гастроинтестинальной токсичности, несмотря на использование высокой дозы Кселоды (2 г/м²/день). Можно предположить, что Канглайт предупреждает развитие возможных побочных эффектов. Вместе с тем, Канглайт не предотвращает развитие ладонно-подошвенного синдрома при использовании Кселоды.

3. Канглайт нормализует и поддерживает иммунитет при проведении химиотерапии у больных с метастазами колоректального рака. Главным образом это касается Т-клеточного звена иммунитета, что сопровождалось и положительной динамикой одного из важных показателей состояния иммунологической реактивности организма – величины иммунорегуляторного ин-

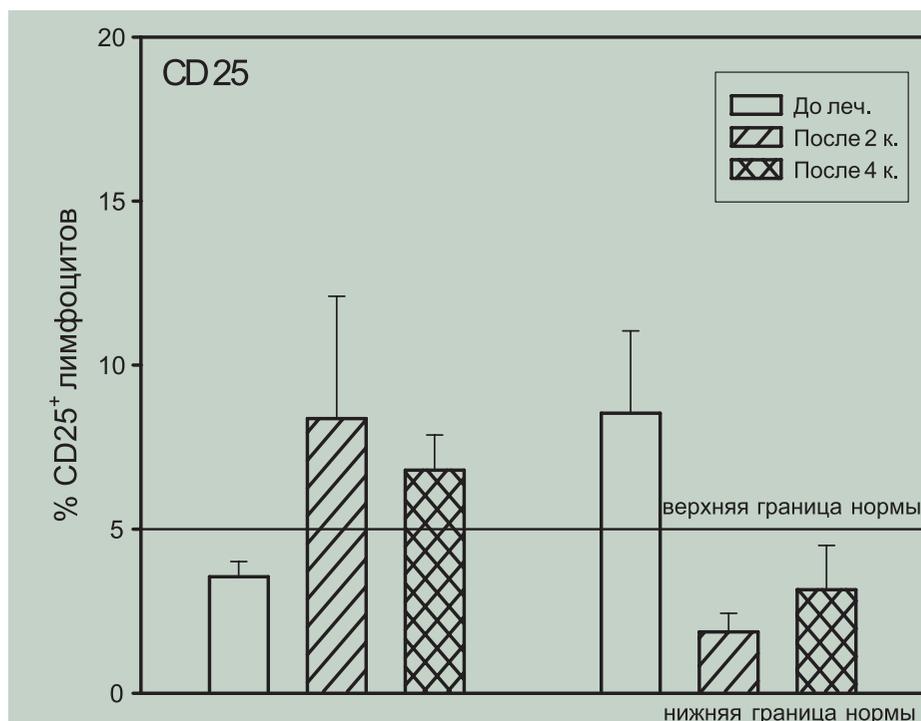


Рисунок 8. Влияние терапии Канглайтом на процент CD25⁺ лимфоцитов у больных раком толстой кишки.

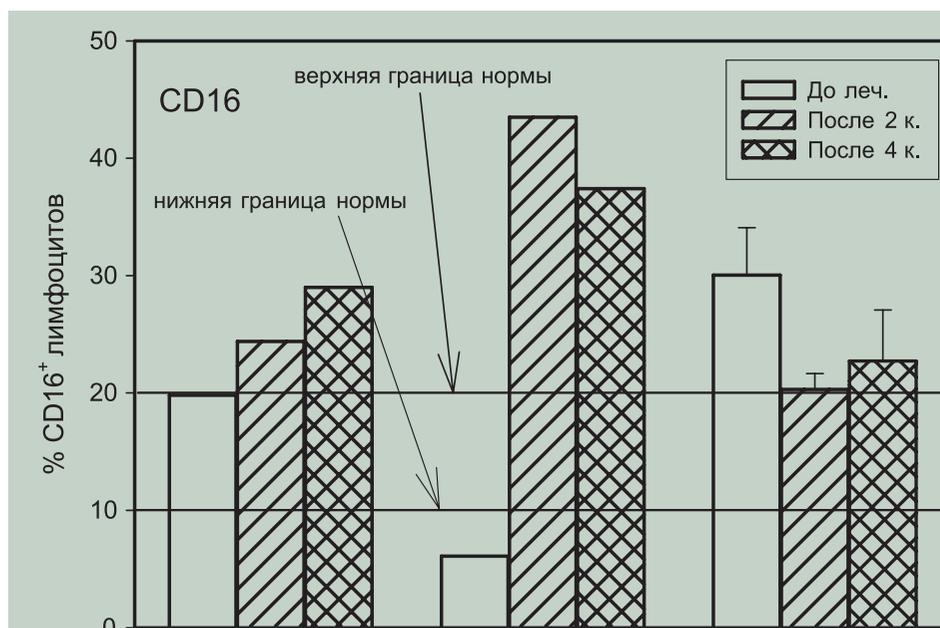


Рисунок 9. Влияние терапии Канглайтом на процент CD16⁺ лимфоцитов у больных раком толстой кишки

декса CD4/CD8. Также, несмотря на проведенную химиотерапию, содержание CD45RA⁺ клеток оставалось на прежнем уровне у больных с нормальными показателями.

4. Канглайт улучшает качество жизни при комбинации с

Кселодой: отмечено значительное увеличение веса тела (на 5-7 кг) больных, уменьшение астении и др.

5. Применение Канглайта рекомендуется в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. **ЕД**

Время вступать в Европейское общество

Сомасундарам СУБРАМАНИАН
член исполнительного совета ESSO, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Европейское общество по хирургической онкологии (ESSO – European Society of Surgical Oncology) было организовано в 1981 году по инициативе всемирно известного хирурга-онколога профессора Умберто Веронези (ныне директора Европейского института онкологии). Он же является основателем таких организаций, как Европейская школа по онкологии, Европейский институт онкологии, Федерация Европейских онкологических обществ и др.

ESSO было создано для обеспечения единой платформы для взаимодействия хирургов-онкологов и специалистов других смежных специальностей с целью улучшения хирургических методов в лечении злокачественных опухолей. Научные конференции, профессиональные обмены и семинары общества предоставляют

возможность хирургам-онкологам постоянно совершенствовать свои профессиональные знания и таким образом обеспечить высококвалифицированную хирургическую помощь возможно большому количеству онкологических больных в Европе. Целью общества также является достижение мультидисциплинарного подхода в диагностике и лечении онкологических больных и продвижение клинических научных исследований в онкологии.

Федерация европейских онкологических обществ (FECS – Federation of European Cancer Societies) является организацией, объединяющей почти все профессиональные онкологические общества Европы. Членами этой организации являются: ESSO (Европейское общество по хирургической онкологии), ESTRO (Европейское общество по терапевтической радиологии и онкологии), SIOP (Международное общество по детской онкологии), EACR (Европейское общество по онкологическим исследованиям), EONS (Европейское общество онкологических медицинских сестер), ESO (Европейская школа по онкологии) и еще более 10 онкологических обществ, ассоциаций и коалиций. FECS проводит конгрессы, семинары (особенно по клиническим испытаниям) и образовательные конференции, чем обеспечивает активное сотрудничество между различными онкологическими обществами Европы.

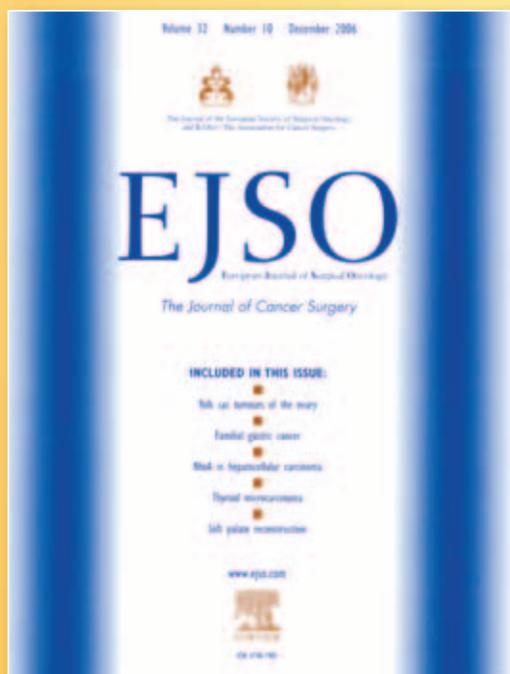
К сожалению, ESMO (Европейское общество по медицинской онкологии) недавно вышло из состава FECS и остается самостоятельной организацией без подчинения.

ОБРАЗОВАНИЕ

Ежегодно ESSO поддерживает несколько десятков молодых хирургов для кратковременной стажировки внутри Европы и также оказывает финансовую поддержку для клинической или научной стажировки на период от 3 до 12 месяцев. Кроме того, ESSO занимается подготовкой и повышением квалификации хирургов и разработкой клинических рекомендаций по хирургической онкологии.

УНИФИЦИРОВАННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ ХИРУРГА-ОНКОЛОГА

В Европе существуют различные системы подготовки хирургов-онкологов. Поэтому ESSO разработал и регулярно обновляет унифицированные рекомендации по подготовке хирургов-онкологов. По рекомендациям ESSO? для получения специальности хирурга-онколога после окончания лечебного факультета нужно пройти шестилетнюю подготовку, в которую входят 2-3 года подготовки по общей хирургии, 3-4 года подготовки по онкологии. В программе подготовки по онкологии применяется мультидисциплинарный подход, т. е., чтобы стать хирургом-онкологом, общий хирург проходит подготовку по основам общей онкологии, принципам лечения, в которые входит ротация по различным подразделениям, занимающимся лучевой диагностикой, химиотерапией, лучевой терапией, иммунотерапией. Клиническая



по хирургической онкологии

подготовка по химио- и лучевой терапии должна составлять как минимум 2-3 месяца каждая. Хирург также должен пройти подготовку по основам клинических испытаний. За шесть лет подготовки он должен допускаться ко всем общехирургическим процедурам для самостоятельного выполнения. В течение 3-4 лет хирург проходит подготовку по всем разделам онкологической хирургии. Хирург имеет право выбрать один из узких разделов хирургии, например торакальную хирургию, хирургию ЖКТ, хирургию головы и шеи и т.п. Для раздела хирургической онкологии, который особенно интересует учащегося, отдельно может быть выделен последний год подготовки. За время подготовки по хирургической онкологии хирург должен произвести как минимум 120 операций самостоятельно, допускается выполнение части из них в качестве первого ассистента. Все операции и манипуляции, выполняемые учащимся, должны регистрироваться в журнале индивидуальной подготовки ежедневно. За время подготовки по хирургической онкологии хирург должен опубликовать одну или более статей на основании собственных данных. Также допускается написание хорошо структурированного обзора или мета-анализа.

ЕВРОПЕЙСКИЙ ЭКЗАМЕН ПО ХИРУРГИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Ежегодно ESSO проводит экзамен по хирургической онкологии для лиц, уже прошедших подготовку, для получения общеевропейского сертификата по хирургической онкологии.

КОНГРЕССЫ

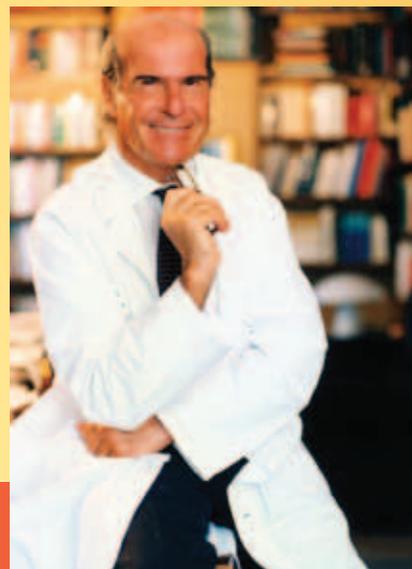
Один раз в два года ESSO проводит конгресс Европейского общества по хирургической онкологии, в промежуточные годы совместно с другими обществами активно участвует в проведении Европейского онкологического конгресса ECCO, который проводится Федерацией европейских онкологических обществ (FECS). Последний конгресс проходил в Венеции (Италия) в конце ноября 2006 г. Время его проведения совпало с 25-летием общества. Конгресс открыл лично профессор Умберто Веронези и выступил с пленарной речью.

ЕВРОПЕЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПО ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ – EUROPEAN JOURNAL OF CANCER SURGERY

Официальным изданием общества является научный «Европейский журнал по онкологической хирургии», который выходит десять раз в год на английском языке. Этот журнал также является официальным изданием Британской ассоциации по хирургической онкологии. Помимо десяти основных номеров, ежегодно выходят дополнительные тематические специальные номера под редакцией признанных специалистов в той или иной области онкологии. Полная электронная версия журнала доступна на сайте www.ejso.com в Интернете для членов ESSO.

ЧЛЕНСТВО ESSO

Став членом ESSO, вы попадаете в общеевропейскую онкологическую среду. На данный момент бо-



Умберто Веронези

лее 40 специалистов из России являются членами ESSO. Среди них Президент РАО, академик РАО и РАН М.И. Давыдов, член-корр. РАО М.Д. Алиев, проф. В.Ф. Семиглазов, проф. Л.В. Демидов, проф. Д.В. Комов, проф. В.П. Летягин, проф. В.Л. Любаев, проф. Е.Г. Матякин. Чтобы стать членом ESSO, необходимо подать заявку по форме, которая находится на сайте www.esso-surgeononline.be. Членский взнос составляет 120 евро в год, для учащихся – 60 евро в год.

Все члены ESSO получают:

1. научный журнал EJSO – European Journal of Cancer Surgery – Европейский журнал по онкологической хирургии;
2. доступ к полным текстам статей журнала EJSO в Интернете;
3. возможность принимать участие в конгрессах ESSO и Европейском онкологическом конгрессе по сниженному регистрационному взносу;
4. доступ к программам стажировки для молодых специалистов. 

Рак молочной железы – не приговор

21 февраля 2007 года, конференц-зал гостиницы «Золотое кольцо»

Компания «Санофи-авентис» организовала телемост «Стандарты в лечении рака молочной железы», в котором приняли участие врачи из 15 городов России. Обсуждаемая тема – лечение рака молочной железы актуальна сегодня как никогда. Врачи относят рак молочной железы к заболеванию без ярко выраженных симптомов на начальной стадии развития, поэтому его достаточно сложно выявить самостоятельно на этапе, когда еще можно предотвратить болезнь. На протяжении жизни 1 из 12 женщин в России заболевает раком молочной железы. Рак молочной железы – самое распространенное из онкологических заболеваний у женщин. Но важно понимать, что это одна из немногих болезней, которая излечима на ранних стадиях в 95% случаев. Компания «Санофи-авентис» является экспертом в области онкологии и в настоящее время обладает одним из лучших портфелей препаратов во всей фармацевтической промышленности. Осознавая свою социальную ответственность перед обществом, компания инвестирует значительные средства на проведение научно-практических конференций. В телемосте приняли участие 400 врачей из 15 городов России. В рамках программы – научные доклады, дискуссии, разбор конкретных клинических случаев.



Региональная программа по лечению больных раком молочной железы



И.В. Поддубная

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН
РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Сегодня событие необычное, оно весьма значимое и очень интересно организовано. Дело в том, что в клинической онкологии рак молочной железы занимает первое место по заболеваемости среди женского населения нашей страны. В связи с этим возникает много проблем: проблемы ранней диагностики, адекватного лечения ранних форм. Часть пациенток приходят к доктору, когда наблюдается значительное распространение болезни, и когда основным методом лечения становится лекарственная терапия, то есть, использование средств с противоопухолевым действием. В такой ситуации самое важное – корректный, правильный выбор лекарственного препарата в той комбинации, которая наилучшая в лечении этой категории женщин. Надо отдать должное, что сегодня на мировом фармацевтическом рынке существует несколько крупных фармацевтических компаний, которые являются создателями, разработчиками и поставщиками уникальных лекарственных средств. Компания «Санофи-авентис» является автором создания препарата, который называется Таксотер. Сочетание этого препарата с другими препаратами на разных этапах лечения рака

молочной железы высокоэффективно и достаточно безопасно. С 2002 года в нашей стране начала функционировать региональная программа по лечению больных раком молочной железы, в которой дается схема лечения Таксотером как основная. Сейчас из 112 онкологических учреждений нашей страны в 52 проводится лечение по этой программе. Оно высокоэффективно, у 2/3 женщин удается добиться эффекта. Эта цифра, которая абсолютно соответствует мировым стандартам. По переносимости это также дает возможность говорить, что эта схема безопасна в опытных руках. Сегодня «Санофи-авентис» предоставила уникальную возможность – в рамках телемоста мы встречаемся с врачами Хабаровска, Красноярска, Томска, Новосибирска, Екатеринбурга, Перми, Уфы, Тюмени, Казани, Краснодара, Ростова-на-Дону, Санкт-Петербурга. Мы имеем возможность обсудить разные аспекты этой клинической проблемы с нашими коллегами на местах. Мы вместе, будучи специалистами в этой области, решаем, как поступить в данном конкретном случае, как организовать правильный лечебный процесс, используя те или иные подходы, пользуясь стандартом.

Ранняя диагностика рака молочной железы

Рак молочной железы относится к излечимым заболеваниям, если он выявлен на ранних стадиях. Для того, чтобы этого добиться, нужно наладить процесс ранней диагностики заболевания. Основные же причины низкой выживаемости в России – это не плохая работа врачей и хирургов, а высокий удельный вес запущенных форм опухоли. К сожалению, женщины приходят в 50% случаев с такой стадией, когда современные методы могут лишь отодвинуть проявление заболевания еще на 5 лет, иногда на 10 лет, но не излечить. Только регулярное маммографическое обследование дает возможность выявить заболевание на ранней стадии. В России много аппаратуры, техники, но пока нет скрининга. Поэтому удельный вес выявления заболевания на ранних стадиях очень

невелик. И это предопределяет высокую смертность. Как только в какой-то стране вводится общенациональный скрининг, то наблюдается снижение смертности. То есть, ранее лечение, пусть даже хирургическое, дополняемое химиотерапией, современными препаратами, гормональными препаратами приводит к явному сокращению смертности. Что касается лечения, то в последние годы значительно вырос уровень знаний врачей, работающих на периферии. И все же чувствуется, что нужна подготовка среди врачей. Нужны образовательные программы как для врачей, так и для населения. Потому что у нас редко сами женщины обращаются за помощью к врачам. Должна быть направленная работа с населением. Когда женщины сами обращаются за помощью, то работать легче.



В.Ф. Семиглазов
 д.м.н. профессор, член-корреспондент РАМН
 генеральный директор НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова

Ежегодный осмотр, маммография и ультразвуковое исследование

В нашей стране не существует скрининга рака молочной железы. Сегодня самым эффективным, самым информативным методом исследования и диагностики рака молочной железы является рентгеновский – маммография. Причем вполне естественно, что сегодня техника далеко ушла вперед, и современные аппараты позволяют диагностировать рак молочной железы в его доклинической фазе. В свое время в нашем здравоохранении существовала специфическая форма, это четвертое управление, в котором обследование женщин после 35 лет было законодательно закреплено. То есть вы приходите к стоматологу, а вас направляют маммографический кабинет. Вам необходимо получить санаторно-курортную путевку, вас посылают в маммографический кабинет. Вот таким образом, в системе четвертого управления, рак первой стадии, подчеркиваю, первой стадии, был диагностирован у 80% больных, когда опухоль была размером до двух сантиметров. А такие стадии можно вылечить, даже используя только один хирургический метод. Сегодня доказано, что каждая

женщина, которая следит за своим здоровьем, должна знать, что после 35 лет необходимо пройти маммографию. Конкурирующим методом для молодых женщин является метод ультразвуковой томографии. Метод совершенно безболезненный, совершенно спокойный, который не имеет никаких вредных осложнений. Эти два метода сегодня можно поставить во главу угла диагностики. Существует еще методика, которая используется в скрининговых программах – это метод самообследования. То есть женщина должна знать: когда себя осмотреть и как себя осмотреть. Методика очень простая. Вот эта, казалось бы, очень простая методика в обычной жизни дает очень много. Она позволяет женщине привыкнуть к своим ощущениям, и появление нечего нового заставляет ее обратиться к врачу. Естественно, что никакие экстрасенсы, никакие знакомые и никакие колдуны в этом смысле никогда и никому не помогали. Поэтому единственный путь, который сегодня можно рекомендовать женщине, – это ежегодный осмотр, маммография и ультразвуковое исследование.



В.П. Летягин
 д.м.н. профессор
 РОНЦ им. Н.Н. Блохина



Обеспечить высокий уровень образовательных программ для врачей России



А.А. Герасимов

руководитель онкологического направления компании «Санофи-авентис»

Сегодняшнее мероприятие – это уникальное мероприятие. И компания «Санофи-авентис» гордится тем, что совместно с российскими онкологами может участвовать в очень важном деле – в организации и проведении программ по ранней диагностике и лечению заболеваний молочной железы. Компания «Санофи-авентис» является ведущей фармацевтической компанией, которая работает во многих странах. Более 100 тыс. сотрудников работают по всему миру. Основные достижения компании – это научные исследования. Наша компания является третьей по величине компанией, которая направляет свои средства на проведение научных исследований. Онкология является приоритетным направлением для компании «Санофи-авентис». В настоящее время 46 препаратов находятся на выходе из клинических исследований, и в скором времени они могут быть зарегистрированы для применения в лечебной практике. Хотел бы обратить ваше внимание, что на выходе находится 18 субстанций, которые могут быть использованы для лечения различных локализаций онкологических заболеваний. Я бы так охарак-

теризовал миссию «Санофи-авентис» в Российской Федерации: цель не столько в том, чтобы предоставить высококачественные лекарственные препараты, сколько в том, чтобы обеспечить высокий уровень образовательных программ в России. И сегодняшняя конференция является одним из примеров этой миссии. Кроме этого, я хотел бы сказать, что компания «Санофи-авентис» очень высоко в своей работе оценивает ответственность и обязательства перед всеми слоями населения. И прежде всего в центре внимания компании «Санофи-авентис» – дети. Компания специально разрабатывает на долгосрочном уровне эти программы в различных странах, в том числе и в РФ. Примерами такой работы является наша работа с различными фондами, которые работают на благо детей. И вместе с этими фондами и, в частности, с гражданским обществом «Дети России», компания «Санофи-авентис» участвовала в покупке оборудования для детской городской больницы. Собирали средства и специальные лекарства, не онкологические, а другие, для детей, которые страдают неврологическими заболеваниями.



3-я МЕЖДУНАРОДНАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА



МЕДИЦИНА 2007

6 - 8 июня
МОСКВА
Конгресс-центр ЦМТ

ОРГАНИЗАТОРЫ
ЗАО «МЕДИ Экспо»
ПРИ ПОДДЕРЖКЕ И УЧАСТИИ
Министерства здравоохранения и
социального развития России
Российской Академии Наук
Торговой Промышленной Палаты РФ



Тел.: +7 (495) 938 9211 Факс: +7 (495) 938 2458
E-mail: expo@mediexpo.ru <http://www.mediexpo.ru>

Терапевтический отдел „Врачебной Газеты“.

СОДЕРЖАНИЕ.

Оригинальные статьи. Къ вопросу о значеніи гастроэнтеростоміи при суженіи привратника. С. П. Твердовскаго. Обзоръ успешной терапіи. V. de Holstein. Рефераты. Фармакотерапія.

Хирургическіе приемы леченія. Терапевтическія замѣтки. Рецензіи. Лекарственные формы.

Изъ Кашинской земской больницы.

СХХVIII. Къ вопросу о значеніи гастроэнтеростоміи при суженіи привратника.

С. И. Твердовскаго.

Прошло уже четверть вѣка съ того времени, какъ Wölfler произвелъ первую операцію желудочно-кишечнаго соустья на больномъ, которому не было возможности удалить пораженный ракомъ привратникъ. По мѣрѣ того, какъ развивалась желудочная хирургія, наблюденіемъ установленъ рядъ фактовъ, внесшихъ свѣтъ въ темную область страданій желудка. Начать съ того, что какъ вливіе теченіе суженія привратника, такъ и вліяніе операціи на химизмъ пищеваренія, всасывательную и двигательную способность желудка представляетъ въ настоящее время вполне разработанную главу патологіи; выработаны, дѣлѣ, точные приемы распознаванія, предложено большое число различныхъ способовъ наложенія соустья и т. д.

До сихъ поръ, однако, остается не мало вопросовъ, разрѣшеніе которыхъ принадлежитъ будущему: такъ, напр., не установлено строго значеніе гастроэнтеростоміи въ ряду другихъ операцій, предложенныхъ при наличности стеноза привратника (resectio pylori, pyloroplastica), существуетъ еще большое разногласіе въ оцѣнкѣ того или другого способа операціи, даже нѣкоторыя стороны техники нельзя считать достаточно разработанными и т. д.

Уже одно число способовъ гастроэнтеростоміи (Wölfler, Kocher, Hacker, Hacker-Braun, Roux, Brenner, Зыковъ и т. д.) указываетъ на присутствіе многимъ изъ нихъ недостатка, къ устраненію которыхъ неустанно стремилась мысль хирурговъ. Достаточно указать изъ грозныхъ осложнений въ послѣоперационномъ періодѣ на образованіе *circulus vitiosus*, прижатіе пришитой къ желудку кишки приводящимъ отрѣзкомъ, переворачиваніе обоихъ отрѣзковъ вокругъ оси, послѣдовательное суженіе анастомоза и проч. Такимъ образомъ руководящимъ основаніемъ для выбора извѣстнаго способа должно служить отсутствіе осложнений, какъ непосредственно послѣ наложенія соустья, такъ и въ дальнѣйшемъ; обезпечивая наибольшую безопасность для больного, способъ операціи долженъ отличаться возможной простотой.

Не ставя себѣ задачей критическую оцѣнку всѣхъ способовъ гастроэнтеростоміи, остановлюсь на предложеніи Wölfler'a, представляющемъ основную способъ наложенія *передняго* соустья. Насколько способъ Wölfler'a свободенъ отъ осложнений, можно судить по работамъ клиники покойнаго проф. А. А. Боброва, который примѣнялъ почти исключительно *переднюю* гастроэнтеростомію. Помимо того, что больной послѣ принятія пищи долженъ принимать извѣстное положеніе: ложиться вичкомъ, либо садиться и наклонять туловище вправо, чѣмъ «въ значительной степени облегчается переходъ какъ содержимаго желудка, такъ и желчи въ отводящее ковшно», нельзя не отмѣтить ту сложность техническихъ требованій, которыя предъявлялись къ этой операціи. Добротворскій не считаетъ *переднюю* гастроэнтеростомію операціей шаблонной, «напротивъ,

здѣсь требуется строгая индивидуализація, такъ какъ незначительныя, повидимому, отступленія могутъ имѣть самыя роковыя послѣдствія». Послѣдствія, какъ оказывается, зависятъ отъ выбора мѣста въ желудкѣ для образованія соустья, отъ лишняго ряда швовъ и проч. Несмотря на выполненіе указанныхъ требованій, несмотря на стремленіе строго индивидуализировать каждый случай, въ клиникѣ Боброва на 40 операціи наложенія соустья въ 3 случаяхъ наблюдалась типичная картина *circulus vitiosus* съ детальнымъ исходомъ.

Усовершенствованный способъ *передней* гастроэнтеростоміи Kocher'a (главнѣйшій способъ), хотя отличается большей сложностью, но по результатамъ также не чуждъ многимъ крупнымъ недостаткамъ, отмѣченыхъ при разборѣ невыгодныхъ сторонъ способа Wölfler'a.

Послѣ предложенія Hacker'a перенести образованіе соустья на заднюю стѣнку желудка, какъ въ иностранной, такъ и отечественной литературѣ стали встрѣчаться указанія на то, что рядъ хирурговъ перешелъ къ *задней* гастроэнтеростоміи. Достаточно назвать Kötze, Eiselsberg, Czerny, Doyen, Terrier, Цейдлера и друг. Правда, и способъ Hacker'a вначалѣ былъ встрѣченъ нѣкоторыми съ извѣстной долей скептицизма. Трояновъ, напр., считалъ этотъ методъ не заслуживающимъ поощренія потому, что: 1) операція должна производиться не внѣ брюшной полости, а внутри; 2) наносить больному влишнюю травму прорывомъ *mesocolon* и можетъ повести къ гангрени ободочной кишки; 3) можетъ обусловить ущемленіе проведенной петли кишки въ самомъ *mesocolon* и 4) наконецъ, можетъ давать поводъ къ западенію кишки въ полость *bursae omentalis*. Такого рода теоретическія разсужденія должны были уступить результатамъ клиническихъ наблюденій, и *задняя* гастроэнтеростомія по Hacker'у заняла прочное положеніе въ хирургіи.

Другое видоизмѣненіе наложенія *задняго* соустья, предложенное Socin'омъ и Courvoisier, — шиваніе по разсѣченіи кишки отводящаго отрѣзка въ желудокъ и приводящаго въ отводящій — и извѣстное больше подѣ имеемъ гастроэнтеростомію по Roux насчитываетъ также не мало сторонниковъ. Этимъ способомъ пользовались изъ русскихъ хирурговъ Сапѣжко, Земацкій, Зыковъ, Дьяконовъ, Хрущовъ и др. Цейдлеръ, не считая возможнымъ пока дать окончательную оцѣнку различнымъ способамъ, пользуется преимущественно *задней* гастроэнтеростоміей съ пуговкой Murphy. Опель для сравнительной оцѣнки способовъ гастроэнтеростоміи собралъ 909 случаевъ наложенія соустья по Wölfler'у, Hacker'у и Roux и пришелъ къ тому заключенію, что способы Hacker'a (съ пуговкой) и Roux даютъ значительно лучшіе результаты. Хотя способъ Hacker'a отличается большей простотой въ смыслѣ техники сравнительно со способомъ Roux, тѣмъ не менѣе осложненія въ послѣоперационномъ періодѣ наблюдаются и при немъ. Такъ, напр., Petersen въ 3 случаяхъ наблюдалъ перекручиваніе пришитыхъ петель кишекъ и ущемленіе отводящаго конца въ кольцо, которое образовалось между желудкомъ, приводящимъ концомъ и *задней* стѣнкой брюшной полости. Kapeller послѣ наложенія

соустия по Haecker'у, хотя кишка была подвѣшена по предложенному имъ способу, вынужденъ былъ произвести вторично операцию, состоящую въ вентероанастомозѣ, такъ какъ приводящій конецъ легъ на отводящій и такимъ образомъ послѣдній оказался придавленнымъ. По статистикѣ Ohlmsky'аго на 152 операциі по Haecker'у рвота наблюдалась въ 42 случаяхъ, изъ коихъ 8 окончились смертью. По Sträter'у на 278 операциі *circulus vitiosus* отмѣченъ въ 11 случаяхъ. Съ цѣлью предупрежденія такого рода осложненій предложена комбинація гастроэнтеростоміи съ наложениемъ соустья между приводящимъ и отводящимъ отрѣзками кишки по Braun'у—способъ Haecker-Braun'a. Въ пользу послѣдняго сочетанія высказываются Kelling, Кадьянъ, Солововъ и др. «Дополнительный къ гастроэнтеростоміи вентероанастомозъ по Braun'у—говоритъ Кадьянъ—даетъ наибольшую гарантію противъ разбираемаго печальнаго осложненія гастроэнтеростоміи (*circulus vitiosus*), а потому во всѣхъ своихъ случаяхъ я его примѣнилъ, и ни въ одномъ изъ нихъ не было ни рвоты, ни обратнаго хода пищевой смѣси. Конечно, образование соустья между кишками пришитой петли замедляетъ операцию, но не настолько, чтобы отказаться отъ этого вѣрнаго метода». Солововъ, горячо отстаивая гастроэнтеростомію по Haecker-Braun'у, выражаетъ надежду, что этотъ способъ, какъ наилучшій изъ всѣхъ извѣстныхъ до сихъ поръ, завоюетъ симпатіи хирурговъ, такъ какъ должно ичесть печальное недоразумѣніе, будто добавленіемъ кишечнаго соустья продолжительность операциі значительно удлинняется.

Я пользовался способомъ Haecker'a безъ дополнительнаго вентероанастомоза по Braun'у въ 29 случаяхъ съ благопріятнымъ исходомъ въ одномъ случаѣ наложено соустье по Wöllner'у; больной погибъ отъ септического перитонита. Въ 24 случаяхъ операциія произведена по поводу злокачественной опухоли привратника, въ остальныхъ 6—при стенозѣ доброкачественнаго характера.

№ 1. К. А., кр., 48 л., поступилъ 3/х 1902 г. 8 мѣсяцевъ назадъ оперированъ мною по поводу *hernia inguinalis et hernia in. albae*. 3 мѣсяца рвота послѣ ѣды, боли подъ ложечкой, запоры, исхуданіе. Желудокъ на палецъ ниже пупка; опухоль—на уровнѣ пупка, продолговатой формы; плескъ желудка; при промываніи по утрамъ—остатки пищи; соляной кислоты нѣтъ, молочная—ясно. *Diagnosis: Cancer pylori.* 5/х—операциія. Привратникъ представляетъ продолговатую плотную опухоль; много плотныхъ железъ вдоль малой кривизны. *Gastroenterostomia* по Haecker'у съ пуговкой Murphy. На брюшинѣ и апоневрозѣ—шелковые швы, на кожу—скобки Michel'a. Постоперационное теченіе гладкое. Швы сняты на 6-й день. *Prima*. Пуговка вышля на 13-й день. Рвоты не было ни разу. Выписанъ на 19-й день въ хорошемъ состояніи. Черезъ 1½ года самочувствіе хорошее, значительно прибавился въ вѣсѣ; рвоты нѣтъ. Опухоль приняла большіе размѣры.

№ 2. В. Е., кр.-ка, 50 л., поступила 12/х 1902 г. Около 6 мѣс. рвота черезъ 1—1½ ч. послѣ ѣды обильными массами, vapors, рѣзкое истощеніе. Желудокъ расширенъ, большая кривизна—на уровнѣ пупка; справа отъ средней линіи малополужная плотная опухоль; остатки пищи при промываніи желудка по утрамъ; отсутствіе соляной кислоты. *Diagnosis: Cancer pylori (?)*. 15/х—операциія. *Pylorus* представляетъ бугристую спаянную съ печенью опухоль. Гастроэнтеростомія по Haecker'у съ пуговкой. Теченіе гладкое. Скобки сняты на 5-й день. *Prima*. Пуговка вышля на 11-й день. Рвоты не было. Выписана на 16-й день. Черезъ 1½ г. рвота въ теченіе 2 недѣль послѣ грубой пищи. Черезъ 4½ года (въ авг. 1907 г.) хороній общій видъ, изрѣдка рвота при погрѣшностяхъ въ діетѣ. Опухоль прещушивается справа отъ кожнаго рубца.

№ 3. А. Е., кр., 55 л., поступилъ 11/х 1903 г. Рвота; часто въ видѣ кофейной гущи,—болѣе года, рѣзкое истощеніе въ послѣдніе мѣсяцы. Опухоль неясно прощупывается по средней линіи; желудокъ—до пупка. При промываніи много остатковъ пищи; иногда обильная жидкость окрашена кровью. Молочная кислота обнаружена, соляной нѣтъ. *Diagnosis: Cancer pylori.* 16/х—операциія. Желудокъ значительно расширенъ. Опухоль занимаетъ заднюю стѣнку желудка и переходитъ на привратникъ. Железы малой кривизны плотны и прощупываются въ большомъ числѣ. *Gastroenterostomia antecolica anterior* съ пуговкой. На 2-й день 1°

38,8°, животъ вадуть, пульсъ 120. На 5-й день—смерть. На вскрытіи—*peritonitis serfica*. На задней стѣнкѣ желудка и привратника—раковая язва 6×9 см. *Pylorus* не прощупается пальца.

№ 4. П. В., кр.-ка, 38 л., поступила 7/х 1904 г. ½ года боли подъ ложечкой, 2 мѣсяца ежедневно рвота большими массами; крови въ рвотѣ не было. Рѣзкое исхуданіе. Нижняя граница желудка на 2 пальца ниже пупка, плескъ, при пальпаціи желудокъ сокращается въ видѣ шара. При промываніи желудка натошакъ—большое количество пищевыхъ остатковъ. Справа на уровнѣ пупка—бугристая, плотная, продолговатая опухоль. Соляной кислоты нѣтъ; молочная—ясно. *Diagnosis: Cancer pylori.* 11/х—операциія. *Pylorus* представляетъ бугристую опухоль; железы на большой и малой кривизнѣ увеличены и плотны. Анастомозъ по Haecker'у съ пуговкой. Теченіе гладкое. Рвоты не было. Скобки сняты на 5-й день. *Prima*. Пуговка вышля на 17-й день. Выписана на 18-й день. Черезъ ½ года значительно окрѣпла; рвоты и боли нѣтъ. Черезъ 15 мѣсяцевъ снова рвота, оперирована вторично 18/х 1905 г. (см. ниже).

№ 5. М. В., кр., 39 л., поступилъ 15/х 1904 г. 10 лѣтъ назадъ сильныя боли подъ ложечкой, отдававшія въ спину. 3 мѣсяца—рвота черезъ 1—1½ ч. послѣ ѣды; запоры; сильно исхуданіе. Желудокъ до пупка, плескъ; подъ правой прямой мышцею нѣсколько выше пупка продолговатая бугристая опухоль. Много остатковъ пищи при промываніи; соляной кислоты нѣтъ. *Diagnosis: Cancer pylori.* 20/х—операциія. По малой кривизнѣ много плотныхъ железъ; желудокъ спаянъ съ печенью; на лѣвой доль печени плотная, съ грецкій орѣхъ опухоль. Анастомозъ по Haecker'у съ пуговкой. Теченіе гладкое. Швы Michel'a сняты на 5-й день. *Prima*. Пуговка выдѣлялась на 11-й день. Рвоты не было. Выписанъ на 12-й день. Черезъ ½ года самочувствіе хорошее. Рвоты нѣтъ. Прибавился въ вѣсѣ. Питается обычной деревенской пищей. Опухоль, повидимому, нѣсколько увеличилась въ объемѣ.

№ 6. И. В., кр., 47 л., поступилъ 10/х 1904 г. Годъ назадъ оперированъ мною по поводу *peritonitis purulenta circumscripta*. 3 мѣсяца рвота вскорѣ послѣ ѣды; худѣетъ. Желудокъ—до пупка, плескъ; при промываніи—остатки пищи. Прощупать опухоль не удается. Соляной кислоты нѣтъ; проба съ саломомъ—черезъ 4 часа. *Cancer pylori.* 22/х—операциія: желудокъ у выхода спаянъ съ печенью; привратникъ представляетъ бугристую опухоль, вокругъ которой много плотныхъ железъ. Гастроэнтеростомія по Haecker'у съ пуговкой. Теченіе гладкое. Скобки сняты на 5-й день. Пуговка вышля на 13-й день. Рвоты не было. Выписанъ на 14-й день. Черезъ 3 мѣсяца самочувствіе хорошее, прибавился въ вѣсѣ, рвоты нѣтъ.

№ 7. М. Н., кр.-ка, 32 л., поступила 17/х 1904 г. Рвота и боли ½ года, 3 мѣсяца рвота ежедневно обильными массами; рѣзкое истощеніе, отекъ ногъ. Желудокъ на 2 пальца ниже пупка, справа у подреберья плотная колбасовидная опухоль; при промываніи по утрамъ большое количество остатковъ пищи, принятой за нѣсколько дней. Отсутствіе соляной кислоты. *Cancer pylori.* 21/х—операциія. Желудокъ съ дряблыми тонкими стѣнками спускается на 3 пальца ниже пупка; по малой кривизнѣ пакеты плотныхъ железъ. Соустіе по Haecker'у съ пуговкой. При наложеніи соустья содержимое желудка попало въ полость брюшины. Послѣдняго промыва фیزیологическимъ растворомъ, и къ мѣсту анастомоза подведенъ тампонъ. Брюшная рана закрыта, за исключеніемъ середины, куда вывѣтченъ тампонъ. Теченіе гладкое, за исключеніемъ 6-го дня (37,6°). На 5-й день сняты скобки. Тампонъ извлеченъ на 10-й день. Пуговка вышля на 17-й день. Рана на мѣстѣ тампона зарубцевалась къ 18/х. Рвоты не было; окрѣпла, отеки исчезли. Черезъ 14 мѣсяцевъ смерть при явленіяхъ раковой кахексіи.

№ 8. М. Г., кр., 51 г., поступилъ 15/х 1904 г. Потаторъ. ½ года боли подъ ложечкой, 3 мѣсяца рвота ежедневно, иногда цвѣта кофейной гущи. Желудокъ до пупка; по средней линіи на 3 пальца ниже *scrobiculum cordis* бугристая плотная опухоль, смѣщающаяся незначительно влѣво. Много остатковъ пищи при промываніи. Отекъ ногъ, кахектической видъ. *Cancer pylori.* 23/х—операциія. Опухоль занимаетъ *pylorus* и около ¼ желудка по малой кривизнѣ и задней стѣнкѣ, которая спаяна съ подлежащими тканями. Желудокъ съ трудомъ выведенъ для наложенія соустья по Haecker'у съ пуговкой. Скобки сняты на 5-й день. Рвоты нѣтъ. Кахексія прогрессируетъ, отекъ ногъ увеличивается. Пуговка вышля на 13-й день. Выписанъ на 14-й день. Черезъ мѣсяць рѣзкая кахексія, рвота и боли возобновились.

№ 9. П. П., кр., 65 л., поступилъ 18/х 1905 г. ½ года рвота, иногда чернаго цвѣта, запоры, исхуданіе; желудокъ до пупка, по средней линіи подвижная плотная опухоль, плескъ, остатки пищи при промываніи по утрамъ. Соляной кислоты нѣтъ, молочная обнаружена. *Cancer pylori.* 22 х—операциія. Опухоль занимаетъ *pylorus* и переходитъ на заднюю стѣнку желудка и малую кривизну. Много увеличенныхъ плотныхъ железъ вдоль малой кривизны и около привратника. Анастомозъ по Haecker'у съ пуговкой. Теченіе гладкое, за исключеніемъ 8-го дня, когда 1° поднялась до 37,8°. Скобки сняты



на 5-й день. Ргима. Пуговка вышла на 12-й день. Рвоты вѣтъ. Выписанъ на 20-й день. Черезъ мѣсяцъ значительно прибавился въ вѣсъ, рвоты вѣтъ, самоочувствіе хорошее.

№ 10. П. А., кр-ка, 44 л., поступила 22/VI 1905 г. 1/2 года боли подъ ложечкой, 2 мѣсяца рвота. Желудокъ на 2 пальца ниже пупка, плоскъ, опухоль прорывается по средней линіи. При промываніи въ большомъ количествѣ остатки пищи. 1 разъ жидкость окрашена кровью. Сслабой кислоты вѣтъ, присутствіе молочной—ясно; проба съ саломомъ черезъ 4 часа. Сапсер рупогі. 25/VI—операция. Желудокъ очень расширенъ, на привратникѣ и задней стѣнкѣ желудка ближе къ малой кривизнѣ бугристая опухоль, спаянная съ нижней поверхностью печени. Гастронитростомія по Наскегу съ пуговкой. Теченіе гладкое. Только на 2-й день рвота темной массой. Скобки сняты на 5-й день. Пуговка вышла на 15-й день. Выписана на 17-й день въ хорошее состояніи.

№ 11. М. Т., кр., 50 л., поступила 7/IX 1905 г. 1/2 года рвота ежедневно, значительно истощающа. Опухоль не прощупывается, желудокъ расширенъ, при промываніи—остатки пищи; соляной кислоты вѣтъ, проба съ саломомъ даетъ ясную реакцію черезъ 3 часа. Сапсер рупогі. 13/IX—операция. Бугристая опухоль съ яблоко на привратникѣ, много железъ въ lig. hepatoduodenale. Анастомозъ по Наскегу съ пуговкой (операция 45 минутъ). На 6-й день сняты скобки. Рвоты не было ни разу. Пуговка вышла на 13-й день; въ этотъ же день выписанъ. Питается обычной пищей, рвоты и болей вѣтъ.

№ 12. М. В., кр-ка, 65 л., поступила 14/II 1905 г. 8 мѣсяцевъ рвота ежедневно. Желудокъ расширенъ, бугристая опухоль слѣва отъ средней линіи, при промываніи—остатки пищи. Выше пупка *hernia lin. albae*. Сапсер рупогі. 16/III—операция. Рупогі представляетъ колбасовидную опухоль, спаянную съ печенью, пакеты железъ по малой кривизнѣ и lig. hepatoduodenale. Анастомозъ образованъ 3-яруснымъ швомъ. Скобки сняты на 5-й день. Рвоты не было. Выписана на 14-й день. Черезъ мѣсяцъ рвоты и болей вѣтъ.

№ 13. М. О., кр-ка, 60 л., поступила 15/VI 1905 г. Около 9 мѣсяцевъ рвота и общій упадокъ силъ. Опухоль справа отъ средней линіи съ грецкій орѣхъ, при промываніи остатки пищи. Сапсер рупогі. 17/VI—операция по Наскегу съ пуговкой (31 минутъ). Опухоль охватываетъ привратникъ кольцомъ; железъ по малой кривизнѣ плотны. На 5-й день сняты скобки. Ргима. Рвоты не было. Выписана на 14-й день. Пуговка не выдѣлилась (?).

№ 14. А. П., кр-ка, 49 л., поступила 12/III 1906 г. Около года рвота. Желудокъ расширенъ, плотная продолговатая опухоль справа отъ средней линіи, обильное количество остатковъ пищи при промываніи. Соляной кислоты вѣтъ, молочная—ясно. Сапсер рупогі. 14/III—операция по Наскегу 3-яруснымъ швомъ. Опухоль рупогі съ яйцо, въ окружности много плотныхъ железъ. Скобки сняты на 6-й день. Теченіе гладкое. Рвоты вѣтъ. Выписана на 11-й день. Черезъ мѣсяцъ рвоты вѣтъ при обычной пищѣ.

№ 15. А. И., кр-ка, 31 г., поступила 26/V 1906 г. 8 мѣсяцевъ ежедневно рвота. Желудокъ расширенъ, справа отъ средней линіи продолговатая опухоль, много остатковъ пищи при промываніи. Отсутствие соляной кислоты. Сапсер рупогі. 29/V—операция по Наскегу 3-яруснымъ швомъ. Опухоль 3×4 стм. въ видѣ кольца занимаетъ привратникъ, въ окружности—плотныя железъ. На 6-й день сняты скобки. Рвоты не было. На 11-й день выписана.

№ 16. Т. А., кр., 50 л., поступилъ 11/V 1906 г. 7 мѣсяцевъ ежедневно рвота. Желудокъ расширенъ, опухоль не прощупывается, при промываніи желудка по утрамъ—остатки пищи. Соляной кислоты вѣтъ, проба съ саломомъ черезъ 4 часа. Сапсер рупогі. 15/V—операция по Наскегу швомъ въ 3 яруса. На привратникѣ опухоль съ грецкій орѣхъ, железъ по малой кривизнѣ увеличены. Теченіе гладкое, за исключеніемъ 4-го дня (т° 38,0°). Скобки сняты на 6-й день. Ргима. Рвоты не было. Черезъ мѣсяцъ хорошее самоочувствіе; рвоты и болей вѣтъ.

№ 17. О. Е., кр-ка, 40 л., поступила 15/VI 1906 г. Рвота около года, по временамъ чернаго цвѣта, истощена. Желудокъ расширенъ, продолговатая опухоль по средней линіи; много остатковъ пищи при промываніи по утрамъ; 2 раза промываная жидкость окрашивается кровью; отсутствіе HCl. Сапсер рупогі. 20/VI—анастомозъ по Наскегу швомъ въ 3 ряда. На привратникѣ большая опухоль, переходящая на большую кривизну. На 6-й день скобки сняты. Теченіе гладкое. Рвоты вѣтъ. Выписана на 13-й день.

№ 18. И. Н., кр., 40 л., поступилъ 27/VIII 1906 г. Обильная рвота послѣ ѣды 4 мѣсяца; желудокъ расширенъ, по средней линіи подвижная и болѣзненная опухоль съ яблоко; при промываніи—остатки пищи. HCl вѣтъ. Сапсер рупогі. 29/VIII—анастомозъ по Наскегу швомъ въ 3 яруса. Желудокъ срощенъ съ задней стѣнкой брюшины, съ трудомъ выведенъ изъ раны; опухоль занимаетъ привратникъ и заднюю стѣнку желудка вдоль большой кривизны. Постоперационный періодъ гладкій. На 5-й день сняты скобки. Рвоты не было. Выписанъ на 11-й день. Черезъ мѣсяцъ самоочувствіе хорошее, рвоты вѣтъ.

№ 19. В. П., кр-ка, 55 л., поступила 17/IX 1906 г. Рвота и боли около года; крайне истощена, отеки ногъ. Желудокъ расширенъ, опухоль по средней линіи; при промываніи обильное количество остатковъ пищи; HCl вѣтъ. Сапсер рупогі. 19/IX—операция по Наскегу 3-яруснымъ швомъ. Опухоль занимаетъ привратникъ и переходитъ на большую кривизну, железъ по малой кривизнѣ увеличены. Теченіе гладкое. На 5-й день сняты скобки. Рвоты вѣтъ. Выписана на 12-й день. Черезъ 1/2 года самоочувствіе хорошее; рвоты вѣтъ, окрѣпла, отеки ногъ исчезли.

№ 20. М. О., кр-ка, 48 л., поступила 12/XI 1906 г. Рвота около 8 мѣсяцевъ; желудокъ до пупка, опухоль справа отъ средней линіи въ 8×4 стм. Остатки пищи при промываніи желудка. Сапсер рупогі. 14/XI—соустіе 3-яруснымъ швомъ по Наскегу. Опухоль занимаетъ привратникъ и направляется по задней стѣнкѣ желудка и малой кривизнѣ. Швы сняты на 5-й день. Рвоты не было. Выписана на 9-й день. Черезъ 1/2 года опухоль замѣтно увеличивается. Жалуются на отсутствіе аппетита, но рвоты не было.

№ 21. А. И., кр., 55 л., поступилъ 7/II 1907 г. Общая слабость и ежедневно рвота около года. Желудокъ расширенъ, опухоль ясно прощупывается по средней линіи; при промываніи много остатковъ пищи. Отекъ ногъ. Сапсер рупогі. 9/II—анастомозъ по Наскегу 3-яруснымъ швомъ. Опухоль занимаетъ привратникъ и заднюю стѣнку желудка. Сильное кровотеченіе изъ слизистой желудка, вследствие чего наложены рядъ лигатуръ. Теченіе гладкое. На 5-й день сняты скобки. Рвоты вѣтъ. Выписанъ на 9-й день. Черезъ 7 мѣсяцевъ рвоты вѣтъ, но по временамъ боли подъ ложечкой.

№ 22. О. С., 33 лѣтъ, поступилъ 13/V 1907 г. 9 мѣсяцевъ рвота и боли подъ ложечкой, крайне истощенъ; *tuberculous pylorismus*. Желудокъ до пупка, плоскъ; при промываніи много остатковъ пищи; отсутствіе HCl, реакція съ саломомъ черезъ 3 1/2 часа. Опухоль прощупывается по средней линіи. Сапсер рупогі. 15/V подъ кокаиномъ послѣ инъекціи 0,01 морфия—анастомозъ по Наскегу 3-яруснымъ швомъ. Опухоль занимаетъ привратникъ и малую кривизну. Теченіе гладкое. На 5-й день сняты скобки. На 9-й день выписанъ. Рвоты ни разу не было.

№ 23. А. Ф., 58 л., поступилъ 3/VI 1907 г. 7 мѣсяцевъ рвота ежедневно. Желудокъ расширенъ, опухоль не прощупывается; много пищевыхъ остатковъ при промываніи по утрамъ; HCl вѣтъ. Сапсер рупогі. 5/VI операция подъ мѣтной анестезіей кокаиномъ съ предварительнымъ выпрыскиваніемъ морфия (0,01). Соустіе по Наскегу образовано 3-яруснымъ швомъ. Опухоль занимаетъ привратникъ, срощена съ печенью; железъ по малой кривизнѣ увеличены и плотны. На 5-й день сняты скобки. Рвоты не было. На 9-й день выписанъ. Черезъ 2 мѣсяца самоочувствіе хорошее, рвоты и болей вѣтъ.

№ 24. О. И., 37 л., поступила 9/VIII 1907 г. 1/2 года боли подъ ложечкой, около мѣсяца ежедневно рвота. Желудокъ на палецъ ниже пупка, опухоль прощупывается справа отъ средней линіи; при промываніи обильныя массы пищевыхъ остатковъ. HCl вѣтъ. Сапсер рупогі. 11/VIII—гастронитростомія по Наскегу швомъ. Привратникъ и малая кривизна заняты опухолью, срощенной съ брюшиной передней стѣнки живота и нижней поверхностью печени. Теченіе гладкое. На 6-й день сняты скобки. Выписана на 9-й день. Рвоты не было. Черезъ мѣсяцъ значительно окрѣпла; рвоты и болей вѣтъ.

Далѣе слѣдуютъ исторіи болѣзней больныхъ, оперированныхъ по поводу доброкачественнаго суженія привратника.

№ 25. С. Н., 40 л., поступилъ 15/V 1904 г. Съ 25 лѣтъ частыя сильныя боли подъ ложечкой съ иррадиацией въ спину; иногда рвота, но крови въ рвотѣ не замѣчалъ. 7 мѣсяцевъ постоянныя боли подъ ложечкой, 3 мѣсяца рвота послѣ ѣды и вздутіе живота. Желудокъ расширенъ, плоскъ, опухоль не прощупывается. Всосываемость понижена; присутствіе свободной HCl. Stenosis pylori. 20/V—операция. На привратникѣ рубецъ продолговатой формы; рупогіи значительно сужены. Образовано соустіе по Наскегу съ пуговкой Murphy. Скобки сняты на 5-й день. Ргима intentio. Пуговка вышла на 11-й день. Рвоты не было. Выписанъ на 19-й день. Въ декабрѣ явился съ жаждой на рвоту (см. ниже).

№ 26. А. И., 50 л., поступилъ 19/VIII 1904 г. 10 лѣтъ боли послѣ ѣды, отдающія въ спину, не разъ кровавая рвота. 1 1/2 года назадъ оперированъ мясомъ по поводу двухсторонней паховой грыжи. Около года боли въ подложечной области, усиляющіяся послѣ ѣды и особенно при ходьбѣ и, вообще, при вертикальномъ положеніи. 1 1/2 мѣсяца обильная кровавая рвота, послѣ чего испражненія несколько дней были окрашены въ черный цвѣтъ. При пальпации опухоль не прощупывается, желудокъ расширенъ, рѣзкая болѣзненность справа по средней линіи у подреберья. При промываніи остатки пищи. Присутствіе HCl ясно. Stenosis pylori, *ulcus rotundum*, *accitio ventriculi* (къ печени?). 24/VIII—операция. На передней стѣнкѣ привратника рубецъ, спаянный съ печенью, желудокъ расширенъ. Соустіе по Наскегу съ пуговкой. Теченіе гладкое. На 5-й день сняты скобки. На 6-й день въ

испражнений—кровь. Рвоты и болей нет. Выписан на 18-й день. Пуговка еще не выдвинулась (?). Через 2 месяца считает себя вполне здоровым. Рвоты и болей, так мучивших больного, нет.

№ 27. А. К., 52 л., поступил 25/iv 1903 г. В молодые годы—краваяя рвота и сильные боли в подложечной области. 1½ года рвота обильными массами. Желудок увеличен, плоск, опухоль не прощупывается; при промывании много остатков пищи. Свободная HCl обнаружена, мочной—нет. Stenosis pylori с cicatrice post ulcum rotundum. 28/iv—операция. Желудок увеличен, на pylorus—рубец поперечно его длин. Заднее соустье по Hаскегу с пуговкой. Течение гладкое. Скобки сняты на 6-й день. Пуговка не вышла до дня выписки (12/vi). Рвоты не было. Через 2½ года самочувствие хорошее, рвоты и болей нет.

№ 28. А. А., 40 л., поступил 10/iv 1906 г. 8 лет боли ниже правого подреберья, отдающие к позвоночнику; последние месяцы боли через час после еды и рвота. Желудок расширен, остатки пищи при промывании, опухоль не прощупывается. Свободная HCl обнаружена. Stenosis pylori. 18/iv—операция. На привратник и выходной части желудка поперечный рубец в 3½ см., в центр звёздчатый. Соустье по Hаскегу 3-арусным швом. На 2-й день боли в живот и 38,0°, с 3-го дня течение гладкое. Скобки сняты на 6-й день; рвоты и болей нет. Выписан на 11-й день. Через 2½ месяца чувствует себя вполне здоровым; рвота и боли не повторялись.

№ 29. И. С., 46 л., поступил 21/x 1906 г. 3 года боли под ложечкой, ½ года рвота. Желудок расширен, при промывании много остатков пищи, опухоль не прощупывается. Свободная HCl обнаружена, всасываемость понижена. Stenosis pylori. 24/x анастомоз по Hаскегу швом; на привратник колдцевидное сужение рубцового характера. Течение гладкое. На 5-й день сняты скобки. На 9-й день выписан. Рвоты не было. Через 2½ месяца значительно окреп, рвоты и болей нет.

№ 30. А. А., 47 л., поступил 12/x 1906 г. 5 месяцев рвота после приема пищи и боли. В начал 1906 г. был оперирован мною по поводу гнойного воспаления брюшины на почве прободения язвы желудка. Вместе с гноем на тампоне не раз закладывались частички пищевой смеси. Через 2 месяца с поджигующим свищом большой был выписан. Свищ закрылся через месяц, но появились боли после приема пищи, что было объяснено перагастрическими сращениями. В конц 1906 г. больной снова поступил в больницу: произведено второе чревосечение с целью разорвать спайки между желудком и брюшной стенкой. Желудок найден при операции спаянным на большом протяжении. Сращения были разорваны, и рана зашита. Боли несколько стихли, но через ½ года вернулся к болям присоединились рвоты обильными массами. При промывании много остатков пищи, опухоль не прощупывается, плоск. Stenosis pylori с cicatrice post ulcum rotundum. 15/x операция начата под местной анестезией, но в виду больших сращений желудка, а также верхних петель тонкой кишки, вследствие чего представляло большие затруднения как выведение желудка для наложения соустья по Hаскегу на задней его стенке, так и подтягивание кишки к равн., пришлось перейти к хлорформному наркозу. Третье чревосечение больной перенес тяжело: только через 12 часов проснулся, чувствовал большую слабость, но послеоперационный период протекал гладко. На 6-й день сняты скобки. Рвоты не было. К сожалению, на 12-й день явились признаки гангрены левой голени. На операцию согласия не было получено, и больной на 20-й день выписался.

Из приведенных кратких историй болезни можно отметить тот факт, что в послеоперационном периоде никаких грозных осложнений не наблюдалось. Рвота отмечена (на 2-й день темными массами) только в случае № 10. Соустье наложено с помощью пуговки Murphy в 14 случаях, в 16—шито 3-арусным швом. В 2 случаях операция произведена под местной анестезией, в остальных—под общим наркозом. Из осложнений во время операции можно указать на случай № 7, где после разрыва ствнги желудка содержимое его попало в полость брюшины; после промывания полости живота физиологическим раствором и тампонады послеоперационное течение, однако, было вполне гладкое (в 6-й день поднялась только до 37,8°), и рана на месте тампона через 27 дней зажила. Пуговка выдвинулась в 3 случаях на 11-й день, в 1—на 12-й день, в 4—на 13-й день, в 1—на 15-й день и в 2—на 17-й день; в 3 случаях (№№ 13, 26 и 27) пуговка не отошла до дня выписки (на 14-й и 18-й день). Была ли пуговка просмотрена, осталось неизвестным.

Что касается отдаленных исходов, то могу сказать, что далеко не все больные являлись для осмотра. В 1 случае (№ 7) смерть последовала через 14 месяцев от раковой некексии, в случае № 1 еще через 1½ года самочувствие было хорошее. Больная В. Е. (№ 2) живет 5-й год: здесь необходимо допустить ошибку в диагнозе: сужение привратника, видимо, было доброкачественного характера. В двух случаях наблюдалась картина сужения вальцевого соустья, потребовавшего вторичной операции. Вкратце истории их болезни следующие:

Н. В. (см. № 4) поступила в больницу 17/ix 1905 г. снова с ежедневной рвотой. Желудок расширен, опухоль прощупывается рвано, при промывании—остатки пищи. 18/x—операция. Соустье пропускает кончик пальца; опухоль pylori увеличилась сравнительно с тем, что найдено при первой операции. Соустье расщрено на протяжении 4—5 см. и зашито в перпендикулярном к линии разрыва направлении, после чего соустье свободно пропускало 2 пальца. Кром того образован втеронастомоз по Брауну. Течение гладкое; швы сняты на 6-й день; болевая выписана на 9-й день; рвоты не было при обычной в последние дни пищи ни разу.

С. Н. (см. № 25) поступил 8/xi 1904 г. с жалобой на рвоту, начавшуюся снова месяца 1½; до того после операции чувствовал себя хорошо. 21/xi—операция. Соустье не пропускает пальца. Расщрение анастомоза и зашивание в поперечном направлении, как в предыдущем случае. После пластика соустье пропускает 2 пальца. Течение гладкое. Швы сняты на 6-й день. Рвоты нет, боли не чувствуются. Выписан на 13-й день.

В обоих случаях наложение соустья произведено с пуговкой Murphy. Этим, вероятно, объясняется последовательное сужение образованного соустья. Считаю не лишним привести в кратких словах описание операции наложения соустья по Hаскегу, а также подготовительного периода, как это практикуется в Капшинской больнице. До операции желудок промывается 1—2 раза в день; накануне дня операции желудок промывается вечером, после чего больному запрещается принимать пищу. Больному больным ежедневно вводится под кожу strychnin nitr. 0,001. Если операция делается под общим наркозом (chloroform + injectio morphii muriat. 0,01), во время последнего вливается под кожу до 500,0 физиологического раствора. После разрыва брюшной ствнки и тщательного обследования желудка и соседних органов в равн. подводится задняя ствнка желудка и передается помощнику. Отыскав начальную петлю тонкой кишки, что в большей части случаев достигается без большого труда, если вести руку по брыжейке colonis transversi вглубь и влево от позвоночника, я беру петлю на расстоянии 8—15 см. от 12-перстой кишки и передаю другому помощнику. Заложив всюду сухие тампоны, тупым путем вскрываю брыжейку ободочной кишки и приступаю к наложению швов: серозно-серозный накладывается на протяжении 78 см. слева направо, затем в том же направлении мышечный и слизистый. После наложения шва на слизистую я тщательно мою руки и заканчиваю 2-й и 3-й ярус на передней створке соустья. Убедившись в достаточной величине анастомоза (не менее 2 пальцев) подшиваю вблизи последнего к желудку края брыжейки colonis transversi 3—4 швами. Тампоны затем извлекаются, место соустья, желудок и ближайшая петля кишки обмываются физиологическим раствором, после чего вправляются в брюшную полость. После введения свжаго тампона гашиваю рану, накладывая узловой шелковый шов на брюшину и апоневроз, а на кожу—скобки Michel'я; на рану—коллоидная повязка из нескольких слоев марли. В 1-й и 2-й день повторяются вливания физиологического раствора под кожу и разрывается глотками чай, с 3-го дня дается молоко и бульон, с 5-го сухари, с 6-го белый хлеб и суп, с 8-го черный хлеб и котлета. На 9-й день больная выписывается, за исключением случаев, где применялась пуговка Murphy.



Группа компаний МЕДФОРУМ

Работает на фармацевтическом рынке России с 1997 года

ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

- 1. Компания «Медфорум-ПР»:** организация PR-мероприятий, акций, специализированных премий, шоу, лончей препаратов, корпоративных праздников. Event менеджмент в сфере медицины, фармации, косметевтики.
- 2. Компания «Медфорум-ЕХРО»:** организация выставок, международных конференций, симпозиумов, научных школ в России и странах СНГ для врачей различных специальностей, провизоров и фармацевтов.

3. Туристическое агентство, деловой туризм – организация программ делового туризма с посещением международных выставок в страны ЕС, Азии, Африки. Проведение акций, конкурсов с производителями, дистрибьюторами, аптечными сетями.

4. Центр корпоративного обучения и консалтинга: проведение бизнес-тренингов, мастер-классов для сотрудников аптек, косметических центров, фармацевтических компаний в Москве, Санкт-Петербурге, регионах России. Учебные центры в Краснодаре, Екатеринбурге, Ростове-на-Дону, Нижнем Новгороде.

5. Партнерские программы по проведению аналитических, социологических и маркетинговых исследований фармацевтического, косметологического и медицинского рынков. Партнерские программы по созданию программ лояльности с участием аптечных сетей в регионах России.



6. Издательский дом «Медфорум» выпускает 3 категории журналов:

- серия **«Эффективная фармакотерапия»** – для врачей узких специальностей – акушеров и гинекологов, кардиологов, гастроэнтерологов, неврологов, урологов, онкологов;
- журнал **«Вестник семейной медицины»** – издание Всероссийской ассоциации врачей общей практики для врачей первичного звена здравоохранения;
- ежемесячный журнал **«Аптечный бизнес»** для аптек и аптечных сетей с ежемесячным электронным приложением на CD по законодательству «ФАРМИНФОРМ».





БОЛЬШЕ ВРЕМЕНИ ДЛЯ ЖИЗНИ

- ▶ Новая эффективная линия
эндокринной терапии
- ▶ Увеличивает время до назначения химиотерапии
- ▶ В/м инъекция один раз в месяц

ФАЗЛОДЕКС® (фулвестрант)

показан для лечения больных гормоночувствительным метастатическим раком молочной железы в постменопаузе во время или после прогрессирования на фоне антиэстрогенной терапии¹

АстраЗенека 
ОНКОЛОГИЯ
прогресс науки - в клиническую практику

119992 Москва, Россия, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, кор. 2-5
тел.: (495) 799 56 99, факс: (495) 799 56 98

В/м инъекция раз в месяц
ФАЗЛОДЕКС
фулвестрант

Шанс НЕ вспоминать ежедневно о болезни!

Фазлодекс – торговая марка, собственность
компании АстраЗенека ЮК Лимитед.

¹ Инструкция по применению Фазлодекса

Кеторолака трометамин
мощный ненаркотический
обезболивающий препарат

Король в мире анальгетиков



- Обладает мощным анальгетическим эффектом.
- Не вызывает привыкания и зависимости.
- Не угнетает дыхания, мочеиспускания и перистальтику кишечника.
- Обладает хорошей переносимостью и создает возможность адекватной анальгезии.
- В отличие от наркотических препаратов, не требует количественного учета и особых условий хранения.