

# Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в онкологии, гематологии и радиологии


**№ 3**

ноябрь 2009

Гепатоцеллюлярный рак

Профилактика и лечение лучевых поражений эпителия влагалища

**Тема номера: ИНТЕНСИВНАЯ  
ТЕРАПИЯ ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ**



# Вектибикс

(панитумумаб)

Первое и единственное 100% человеческое моноклональное антитело к EGFR у больных с мКРР\* и немутированным (дикого типа) геном KRAS

**Направленное действие**  
**Уверенный выбор**  
**Потому что важен**  
**каждый день**

\* мКРР: метастатический колоректальный рак

Вектибикс показан в качестве монотерапии для лечения пациентов с EGFR-экспрессирующим метастатическим колоректальным раком с диким типом KRAS при прогрессировании после (или на фоне) терапии фторипиримидинами, оксалиплатином и иринотеканом.

**AMGEN**<sup>®</sup>

ООО «Амджен»  
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10,  
Тел: +7 (495) 641 18 68  
Факс: +7 (495) 641 18 72





# XVII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»



12–16 апреля 2010 года • Москва

## ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации  
Министерство образования и науки Российской Федерации  
Российская академия наук  
Российская академия медицинских наук  
Российская медицинская академия последиplomного образования  
Фонд «Здоровье»

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Новые технологии в современном образовании врача ■ Основные заболевания человека. Высокотехнологичные методы диагностики и лечения ■ Социально значимые заболевания человека. Этапы оказания медицинской помощи  
■ Новые инфекционные заболевания. Современные принципы диагностики и терапии ■ Избыточный вес – фактор риска социально значимых болезней ■ Социально-психологические проблемы здоровья человека ■ Заболевания детского возраста. Новые технологии в лечении и профилактике ■ Лекарства и пожилые люди ■ Фармакоэпидемиология, фармаконадзор и фармакоэкономика. Актуальные вопросы

Научная программа Конгресса включает: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, Школы для практикующих врачей, Конкурсы научных работ молодых ученых, Конкурс студенческих научных работ

## ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология (атеросклероз)
- Пульмонология
- Гастроэнтерология
- Клиническая фармакология
- Дерматология
- Стоматология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (гепатология)

## КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Инфекционные болезни
- Неврология
- Клиническая фармакология
- Гастроэнтерология
- Стоматология

## КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- Фармакотерапия основных заболеваний человека

В рамках Конгресса проходит Выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К Конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XI выпуск).

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 09	30. 12. 09
Тезисы	01. 09. 09	15. 12. 09
Конкурсные работы	01. 09. 09	18. 01. 10
Регистрационные карты	01. 09. 09	05. 04. 10
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 09	12. 03. 10

## КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: [publish@medlife.ru](mailto:publish@medlife.ru) (тезисы)

[reg@medlife.ru](mailto:reg@medlife.ru) (регистрационные карты)

[trud@medlife.ru](mailto:trud@medlife.ru) (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

[stend@medlife.ru](mailto:stend@medlife.ru) (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

**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.



## Редакция журнала

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

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

выпускающие редакторы **В. Маркова,**  
**В. Павлова**  
(e-mail: redaktor@webmed.ru)

ответственный секретарь **О. Разговорова**  
корректор **Ю. Морозова**

арт-директор **Д. Иллин**  
дизайнер **Г. Шингарев**

набор **Е. Виноградова**

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

менеджер по организации конференций **Е. Битева**

## Редакционный совет

**Научный редактор номера**  
**д.м.н., профессор А.М. Гарин**

**М.А. Волкова** (Москва)

**В.А. Горбунова** (Москва)

**В.В. Дворниченко** (Иркутск)

**А.И. Карачунский** (Москва)

**С.В. Козлов** (Самара)

**М.Р. Личиницер** (Москва)

**В.И. Невожай** (Владивосток)

**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.

# Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в онкологии, гематологии и радиологии

№ 3 ноябрь 2009

## СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

### тема номера: интенсивная терапия при гемобластозах

**В.Б. Ларионова, Э.Г. Горожанская**

Перспективы применения Гепат-Мерц (L-орнитин-L-аспартат)  
для профилактики и лечения лекарственного поражения печени **6**

### терапия гепатоцеллюлярного рака

**Ю.И. Патютко, А.Д. Гахраманов, И.В. Сагайдак**

Современная тактика лечения гепатоцеллюлярного рака **16**

### стандарты лечения

**Б.Я. Климов, М.Ю. Шивилова,  
Н.А. Новикова, Д.Д. Петрунин**

Препарат Генферон® – новый подход к профилактике и лечению  
лучевых поражений эпителия влагалища **24**

### клинические исследования

**А.В. Йовдий, В.И. Шардаков, Т.П. Загоскина,  
Е.Л. Назарова, Фан Тронг Лан**

Особенности клеточного звена иммунитета и цитокинового профиля  
у больных хроническим лимфолейкозом на фоне терапии Ферровиром **30**

### форум (конференции, выставки, семинары)

Гепатоцеллюлярная карцинома **36**

### опыт регионов

«Не отстаем от общероссийских показателей».  
Интервью с главным врачом Республиканского онкологического  
диспансера Калмыкии, к.м.н. Александром Борисовичем Очиргоряевым **44**



## Новые данные компании Pfizer позволяют идентифицировать пациентов с метастатическим раком почки

На 45-й ежегодной встрече Американского общества клинической онкологии (ASCO) компания Pfizer представила результаты нескольких клинических исследований, позволяющих идентифицировать пациентов, для которых терапия препаратом Сутент (sunitinib malate) или препаратом Axinitib (AG-013736), находящимся в разработке, может быть наиболее эффективной. Были определены факторы прогноза для различных подгрупп пациентов с распространенным раком почки. Кроме того, были представлены результаты исследования II фазы, показавшие противоопухолевую активность препарата Сутент у пациентов с метастатическим гормон-резистентным раком простаты (мГРПП). Были обнаружены результаты масштабного рандомизированного исследования III фазы с участием 750 пациентов с метастатическим почечноклеточным раком, ранее не получавших лекарственную терапию. Данные проведенного анализа продемонстрировали, что медиана выживаемости без прогрессирования оказалась существенно более продолжительной для паци-

ентов, принимавших Сутент (по 50 мг/сут. в течение 4 недель с последующим 2-недельным перерывом в лечении), по сравнению с пациентами, принимавшими интерферон- $\alpha$  (по 9 МЕ 3 раза в неделю). Кроме того, медиана общей выживаемости для пациентов с метастатическим раком почки из группы Сутента впервые превысила отметку в 2 года и составила 26,4 мес. Согласно данным анализа, были определены факторы прогноза, благоприятно влияющие на выживаемость пациентов, принимавших Сутент. Исследование II фазы с участием 55 пациентов с метастатическим гормон-резистентным раком простаты показало хорошую переносимость sunitinib в комбинации с docetaxel и prednisone и высокую противоопухолевую активность этой комбинации, о чем свидетельствовали как результаты измерения простат-специфического антигена (PSA: ПСА), так и ответ опухоли по критериям RECIST (RECIST – критерии оценки ответа солидных опухолей на терапию).

Источник: пресс-релиз компании Pfizer

## Селен – помощник в борьбе с раком кишки

Главный враг онкологических заболеваний (селен) – может стать помощником в борьбе против рака кишки. Такую точку зрения высказали австралийские ученые. Как заявил автор исследования, профессор из онкологического центра Аделаиды Граем Юнг, селен, встречающийся во многих пищевых продуктах, таких как дары моря, злаки и яйца, повышает работоспособность организма. Согласно проведенным экспериментам, у мышей, которых подкармливали селеном, частота возникновения рака кишки была снижена на 60%. Подобного эффекта ученые достигли при исследовании людей в возрасте старше 50 лет. К ежедневному рациону им предлагалось вместе с молоком принимать селен, который не даром назван микроэлементом долголетия. И у животных, и у людей был отмечен мощный уровень селеносодержащего фермента GPx-2, защищающего организм от окислительного повреждения. По мнению врачей, рекомендованная доза селена в день составляет 50 мкг. В то же время профессор Юнг говорит, чтобы противостоять раковым опухолям, организму потребуется 150 мкг, эквивалентных четырем бразильским орехам. При этом он предупредил, что более высокие концентрации селена в организме могут быть опасны из-за его токсичности.

Источник: Ami-tass.ru

## Новый препарат для лечения опухолей мозга может преодолеть гематоэнцефалический барьер

Как показывает исследование, экспериментальный препарат для лечения опухолей головного мозга успешно проходит через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), который препятствует достижению органа-мишени другими препаратами. В двух ранних исследованиях с участием 100 человек с глиобластомой головного мозга препарат под названием ANG1005 способствовал уменьшению размеров опухоли и был безопасен для больных. Кроме того, ANG1005 оказался эффективен и у больных с метастазами рака других органов в головной мозг, сообщили ученые на ежегодной встрече Общества нейрофизиологов, проходившей в Чикаго. В обоих исследованиях размеры опухоли уменьшались только у больных, получавших большую из двух доз препарата. Имеются также признаки того, что ANG1005 работает и у больных, которым не помогает химиотерапия препаратами группы таксанов. ANG1005 преодолевает ГЭБ путем захвата белка, родственного рецептору липопротеидов низкой плотности. В норме этот белок обнаруживается на поверхности ГЭБ.

Источник: Solvay-pharma.ru

## Алкоголь способствует росту и распространению раковых клеток в организме

Онкологи давно подозревают алкоголь в качестве одного из главных виновников развития рака, но основной механизм воздействия спиртного на раковые клетки не был ясен. Врачи Rush University (США) определили клеточный путь, который может объяснить данную связь. Исследователи установили, что алкогольные напитки стимулируют работу раковых клеток, превращая их в более агрессивную форму и ускоряя их распространение по всему организму. Алкоголь включает определенные сигналы внутри клетки, вовлеченные в критический переход от нормального состояния до активной раковой формы, объясняют биологи. Переход носит название эпителий к мезенхиме, делая раковые клетки метастатическими, то есть воспаленными и патологическими. Раковые клетки становятся опасными, когда они проходят через метастаз. Благодаря хирургической операции можно

удалить опухоль, но агрессивное вторжение опухолевых клеток поражает все ткани в организме. Медики рассмотрели клеточные линии рака толстой кишки и молочной железы под воздействием алкоголя, а затем посмотрели на биохимические признаки перехода эпителия к мезенхиме, включая признаки фактора транскрипции под названием «улитка» и рецептора эпидермального фактора роста. Лабораторные тесты показали, что алкоголь активирует эти и другие биохимические вещества перехода раковых клеток к агрессивной форме и приводит к миграции метастатических клеток. Таким образом, был сделан вывод, что алкоголь не только ухудшает профиль уже существующих раковых клеток, но также инициирует опухоль через клеточные изменения, способствующие ее распространению.

Источник: Ami-tass.ru



## Sanofi-Aventis приобретает в России ключевое предприятие по производству инсулинов

**С**оглашение о приобретении Sanofi-Aventis контрольного пакета акций ЗАО «Биотон Восток» подписано с инвесторами предприятия, включая компанию Bioton S.A. В соответствии с нормами законодательства сделка подлежит одобрению Федеральной антимонопольной службы.

После завершения сделки Sanofi-Aventis расширит производство инсулинов, производя в России на заводе «Биотон Восток» аналоги инсулинов и человеческие инсулины, включая Лантус®, лидирующий инсулиновый бренд в России, инсулин Апидра®, а также Инсуман® Базал и Инсуман® Рапид.

Данное приобретение является важным этапом в реализации стратегии Sanofi-

Aventis, направленной на улучшение качества лечения 10 млн пациентов с сахарным диабетом в России, и позволит укрепить позиции компании на российском рынке инсулинов. По официальным данным диабетического регистра, в России насчитывается 2,4 миллиона больных сахарным диабетом 2 типа, из которых 13% получают лечение инсулином.

Локальное производство, обеспечивающее поставки инсулинов и доступ пациентов к инновационным инсулинам, будет подкрепляться информационно-разъяснительными кампаниями о сахарном диабете для населения, а также образовательными программами для врачей и пациентов.

*Источник: пресс-релиз компании Sanofi-Aventis*

## Воздействие пестицидов приводит к детскому лейкозу

**Д**ети, подвергающиеся воздействию сельскохозяйственных пестицидов, распыляемых недалеко от дома или школы, имеют повышенный риск наиболее распространенной формы лейкемии, выяснили клиницисты Центра рака Северной Калифорнии и Калифорнийского университета (США).

В ходе 10-летних наблюдений специалисты зафиксировали, что у детей, проживающих вблизи мест применения пестицидов, чаще развивается острый лимфобластный лейкоз. Ученые выбрали в качестве анализа действия на здоровье более 100 наиболее используемых пестицидов. Умеренное влияние таких пестицидов, как органофосфаты, хлорированные фенолы, инсектициды, фумиганты и триазины, увеличивало риск формирования раковых клеток в крови.

Первоначальные результаты показывают, что конкретные химические агенты в химическом составе пестицидов приводят к опасному заболеванию у детей, говорят онкологи. Благодаря долгосрочному обзору ученые смогли проследить самочувствие 481 ребенка от рождения до сознательного возраста. Ранее уже была определена связь между высоким влиянием пестицидов на организм и риском расстройств нервной системы и работы мозга. Эксперты считают, что для обеспечения безопасности здоровья детей и взрослых необходимо ужесточить контроль над применением пестицидов, в том числе обращать особое внимание на время и место распыления химикатов, их тип и количество.

*Источник: Ami-tass.ru*

## Вакцину от рака получают из стволовых клеток

**С**тволовые клетки могут быть использованы для создания вакцины от рака прямой и толстой кишки. Разработка американских и китайских молекулярных биологов опробована на мышах.

Как отмечают ученые, стволовые клетки по некоторым своим свойствам схожи с раковыми, поэтому их введение в организм провоцирует развитие иммунного ответа, который помогает подавить активность опухоли. Схожий принцип активации иммунной системы против определенного возбудителя болезни используется при разработке вакцин – собственно, ученые также говорят именно о «вакцине», а не о лекарстве или пересадке стволовых клеток.

Говорить о революции в онкологии пока рано. Специалистам из Института стволовых клеток при Университете Коннектикута и лаборатории Цихай Ли в Китае удалось всего лишь замедлить рост опухоли, причем новообразование было определенного типа, развивалась в организме мыши и о каких-либо клинических испытаниях на людях речи не идет. Желание ученых создать вакцину от рака – скорее долгосрочная цель, к которой идут исследователи всего мира, а стволовые клетки им особенно интересны своим уже упомянутым сходством с раковыми. И те, и другие могут неограниченно делиться, у обоих типов клеток активны определенные гены – важнейшей задачей молекулярной биологии является выяснение того, что же определяет превращения одного типа клеток в другой.

*Источник: Gzt.ru*

## Ранняя диагностика рака с помощью магнитных нанометок

**О**бнаружение биомаркеров, которые могут свидетельствовать о развитии болезни, таких как рак, пока еще на ранней стадии разработки. Но, возможно, этот метод диагностики станет доступнее благодаря инновационному чипу-биосенсору, разработанному учеными из Stanford University.

Сенсор примерно в 1000 раз более чувствителен, чем любая другая технология, используемая в настоящий момент в клиниках, совершенно не зависит от того, в какой биологической среде организма находится маркер, и может обнаруживать протеины в диапазоне концентраций в 3 раза шире, чем любые существующие методы.

Наносенсорный чип показал себя эффективным в раннем обнаружении опухолей у мышей. Он может одновременно проводить поиск до 64 различных протеинов. Предполагается, что это может открыть путь к значительно более раннему об-

наружению даже самых трудно диагностируемых раковых опухолей человека. Сенсор может применяться для детектирования маркеров не только рака, но и других заболеваний.

Ученые также продемонстрировали, что сенсор одинаково эффективен в любой биологической жидкости, в которой врачам нужно определить нахождение ракового биомаркера. К таким жидкостям относятся моча, слюна, плазма, сыворотка крови и клеточные лизаты.

Когда датчик начнет использоваться в коммерческих целях, это позволит сэкономить время на проведении анализа, что приведет к снижению экономических затрат. Другая ценность методики состоит в том, что она использует существующую технологию, уже применяемую в области хранения информации и производстве полупроводников, что позволяет сделать ее относительно дешевой.

*Источник: Lana.alpe.ru*

В.Б. ЛАРИОНОВА,  
д.м.н., профессор,

Э.Г. ГОРОЖАНСКАЯ,

РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

# Перспективы применения Гепа-Мерц (L-орнитин-L-аспартат) для профилактики и лечения лекарственного поражения печени

*Лекарственные поражения печени различной степени тяжести развиваются у 2-10% госпитализированных больных, а согласно данным клиники Мейо (США), 40% гепатитов у пациентов старше 40 лет и 25% случаев фульминантной печеночной недостаточности (ФПН) обусловлены лекарственной гепатотоксичностью (1). Вместе с тем практически все исследователи подчеркивают, что истинную распространенность лекарственных поражений печени оценить весьма затруднительно. Данное предположение обусловлено несколькими факторами: в некоторых случаях – латентным течением лекарственных поражений печени, нередко – неадекватной трактовкой клинической симптоматики и лабораторных показателей, порой – недостаточно тщательным сбором анамнестических данных.*

**В** современной онкогематологии достижение заметных успехов лечения стало возможным благодаря разработке новых подходов и интенсификации режимов химиотерапии. Однако негативной стороной химиотерапии остаются побочные эффекты противоопухолевых препаратов, обусловленные низкой селективностью действия большинства из них, что служит серьезным ограничением в достижении их максимального лечебного действия (2, 3). Для адекватного эффекта терапии необходимо осуществление целого ряда мероприятий, получивших название терапии сопровождения. Это обусловлено тем, что этиология, патогенез, кли-

нические проявления развившихся осложнений, структура и методы их лечения у больных гемобластозами в условиях тяжелой иммуносупрессии, депрессии одного или нескольких ростков кроветворения имеют отличительные клинические черты: скоротечность, полиэтиологичность, однообразие клинических проявлений, выраженную тяжесть состояния, частое сочетание поражений органов и систем. Сегодня сопроводительная терапия является обязательной составляющей противоопухолевых протоколов. Данные обстоятельства способствовали рождению новой области гематологии – **интенсивной терапии при гемобластозах**, которая позволяет больному пережить тяжелые, но потенциально обратимые расстройства жизненно важных органов и систем на всех этапах лечения.

Хотя все врачи осведомлены о возможности развития гепатотоксических реакций на разнообразные препараты, в клинической практике диагноз лекарственного поражения печени формулируется неоправданно редко. Поскольку печень играет центральную роль во многих метаболических и иммунных процессах, при лекарственном воздействии на организм могут возникнуть серьезные, подчас необратимые изменения в клетках этого органа. Повреждение печени от субклинических форм до фульминантной печеночной недостаточности (ФПН) описано приблизительно для 1000 лекарственных средств (3, 4, 5, 6, 7). В последние годы наблюдается четкая тенденция к росту числа ле-

карственных поражений, вызванная постоянным расширением фармацевтического рынка. Так, в Японии за 30-летний период констатирован 11-кратный (!) рост лекарственной гепатотоксичности (1).

Особо сложную задачу для врача представляет то, что у пациентов, которым «причинный» препарат назначен по витальным показаниям, развивается лекарственная гепатотоксичность. В частности, это происходит при полихимиотерапии, антимикробной и антивирусной терапии при фебрильной нейтропении, сепсисе и т.д. В этих ситуациях, с одной стороны, отмена лечения невозможна из-за опасности прогрессирования основного заболевания, с другой – продолжение его нежелательно ввиду риска развития тяжелого гепатита. Кроме того, многокомпонентная терапия, представляющая собой комплекс потенциально гепатотоксичных субстанций, часто не позволяет конкретизировать вещество, вызвавшее патологическую реакцию.

Все нежелательные эффекты лекарственных средств на печень с патогенетической точки зрения можно подразделить на следующие: токсические; реакции гиперчувствительности (аллергические, псевдоаллергические, идиосинкратические).

Необходимо принимать во внимание, что в некоторых случаях механизмы повреждения печени могут сочетаться (5, 7, 8). Также известно, что у детей реакции на лекарства развиваются редко, за исключением существенного превышения дозы препарата. У пожилых людей



выведение лекарств из организма замедляется из-за уменьшения объема печеночной паренхимы и снижения в ней интенсивности кровотока. Отмечено также, что лекарственные поражения печени чаще возникают у женщин.

Большое значение в патогенезе лекарственных поражений печени придается процессам биотрансформации, подразделяющимся на фазы (4, 5, 7, 8).

**Фаза 1** включает метаболизм с участием системы микросомальной фракции гепатоцитов, монооксигеназы, цитохром-С-редуктазы и цитохрома P450. Универсальным кофактором в этих системах служит восстановленный NADP.

**Фаза 2** – биотрансформация, которой подвергаются лекарства или их метаболиты. Сущность данной фазы состоит в конъюгации упомянутых метаболитов с эндогенными молекулами – глутатионом, сульфатом или глюкурономидом с формированием нетоксичных гидрофильных соединений. При этом следует подчеркнуть, что ферментные системы, обеспечивающие эту конъюгацию, не являются специфичными для печени, однако обнаруживаются в ней в достаточно высокой концентрации.

**Фаза 3** – активный транспорт биотрансформированных продуктов из печени в кровь или желчь и экскреция их с мочой.

**Какова же тактика врача при поражении печени в процессе химиотерапии?** Первый вопрос, который возникает у врача, – это вопрос об этиологии. Второй важный вопрос касается морфологических изменений, происходящих в печени при ее повреждении. Третий важный вопрос касается диагноза и включает детальное изучение субъективных симптомов и оценку результатов клинико-лабораторного обследования.

Терапия представляет собой четвертый и наиболее решающий вопрос. При лекарственной печеночной недостаточности оказываются угнетенными в той или иной степени все функции печени, но, как показывают клинические наблюдения, самым серьезным является нарушение ее детоксикационной

способности (2, 9, 10). Особую роль в детоксикационных процессах играет группа связанных с глутатионом ферментов – глутатионтрансферазы, которые катализируют реакцию конъюгирования тиоловых групп глутатиона с токсическими веществами (11, 12). Существует несколько типов глутатионтрансфераз, среди которых основное значение имеют изоферменты AI, MI и PI, кодируемые соответственно генами GSTAI, GSTMI, GSTPI. Эти гены подвержены полиморфизму. Ферменты, кодируемые полиморфными аллелями, существенно различаются по активности и детоксикационной способности, что имеет большое значение для переносимости ПХТ (13). Центральным участком собственной системы детоксикации является цитохром P450, с помощью которого осуществляется окисление большого числа лекарственных соединений, в том числе и цитостатиков. Система цитохрома P450 представлена семейством гемопротеинов, которое расположено в эндоплазматической сети гепатоцитов. В настоящее время идентифицировано как минимум 55 изоферментов системы P450, кодируемых отдельными генами. Лекарственный метаболизм обеспечивают цитохромы 3 семейств: P450 I, II, III, каждый из которых способен метаболитизировать несколько препаратов.

Существуют и иные механизмы повреждения печени при приеме лекарственных средств. К настоящему времени изучен механизм иммунной гепатотоксичности, когда лекарственное вещество или его метаболит может оказаться гаптенном для белков печеночной паренхимы и вызывает ее иммунное повреждение (14, 15).

Важное место в развитии печеночной токсичности отводится поражению клеточных мембран. Ведущее звено в патогенетическом механизме их функциональных нарушений принадлежит активации процессов свободного перекисного окисления липидов (СПОЛ), снижению антиоксидантной защиты и повышению активности лизосомальных ферментов (10, 16, 17).

Первый шаг к установлению диа-

гноза лекарственного поражения печени – тщательный сбор информации о принимаемых препаратах, включая дозировку и длительность приема. Исключение вирусного, алкогольного, аутоиммунного гепатита и других патологических состояний требует выполнения комплекса лабораторных и инструментальных методов диагностики, при этом всегда необходимо помнить о возможности наложения действия лекарства на уже имеющееся заболевание печени.

Внедрение в клиническую практику прижизненной пункционной биопсии печени явилось важнейшим этапом формирования современных представлений в оценке патоморфологических изменений, развивающихся при патологических состояниях. Наиболее информативен динамический морфологический контроль. Однако число повторных биопсий печени, трудности морфологической оценки биоптатов в связи с очень небольшим объемом исследуемого материала, порой не характеризующим изменения органа в целом, в повседневной практике ограничено. Учитывая, что морфологическое исследование печени удается провести далеко не всем больным, анализ биохимических показателей, с определенной долей вероятности, позволяет уточнить уровень и ведущий механизм развития нарушений функции печени. В клинической практике именно измененные лабораторные показатели часто являются отправным пунктом для проведения дифференциальной диагностики и определения формы патологии печени. На основании лабораторных показателей можно судить о тяжести патологического процесса в печени, прогнозировать течение заболевания, а также оценить эффективность проводимой терапии.

Клинико-морфологические сопоставления позволяют констатировать диспропорционально выраженные патологические изменения по сравнению с удовлетворительным общим состоянием пациента и умеренными сдвигами стандартных печеночных тестов.



**Таблица 1. Клинико-патогистологические варианты поражения печени, развивающиеся на фоне приема цитостатиков**

Гистология	Лабораторные исследования	Цитостатик
1. Гепатоцитарная дисфункция. Клеточные поражения/некроз.	АСТ (аспартатаминотрансфераза), АЛТ (аланинаминотрансфераза), непрямой билирубин.	L-аспарагиназа Кармустин Цитарабин Этопозид 6-меркаптопурин Стрептозотозин Митамицин
2. Внутригепатический холестаз. Набухание эпителия желчных протоков.	Гамма-ГТ (гамма-глутамилтранспептидаза), общий билирубин.	6-меркаптопурин 5 FudR (артериально)
3. Стеноз с развитием фиброза/цирроза. Ожирение печеночных клеток. Увеличение участков соединительной ткани (перегородок). Некроз гепатоцитов и их замещение соединительной тканью.	АСТ, АЛТ, гамма-ГТ, альбумин, липопротеины, холинэстераза	Метотрекат L-аспарагиназа Ацатиоприн Ара-С
4. Доброкачественные и злокачественные опухоли печени, гиперплазия печеночных клеток. Рак, аденома, фокально-узелковая гиперплазия, гипертрофия.	АЛТ, АСТ, билирубин, гамма-ГТ, ЛДГ (лактатдегидрогеназа), холинэстераза	Андрогены Антиандрогены Эстрогены Гестаген Глюкокортикоиды
5. Венозные окклюзии. Набухание эндотелия, тромбоз, ишемия, некроз, фиброз, портальная гипертензия, печеночная недостаточность.	Изменения печеночных параметров	6-тиогуанин Митомицин С 6-меркаптопурин Декарбазин Циклофосфамид Цитарабин

В таблице 1 приведены клинико-патогистологические варианты поражения печени, развивающиеся на фоне приема цитостатиков (18).

Согласно рекомендациям ВОЗ, различают 5 степеней интенсивности побочного действия противоопухолевых препаратов, в том числе проявлений гепатотоксичности от 0 (отсутствие проявлений) до 4 (печеночная кома). С учетом этого разработана следующая корректировка доз цитостатиков в зависимости от сохранности функции печени:

- уменьшение дозы антрациклинов на 50%, прочих цитостатиков на 25% при повышении уровня общего билирубина в 1,26-2,5 раза, трансаминаз – в 2-5 раз;
- снижение дозы антрациклинов на 75%, прочих цитостатиков – на 50% при повышении уровня общего билирубина в 2,6-5 раз, трансаминаз – в 5,1-10 раз.

При сохраняющемся дальнейшем отклонении лабораторных показателей от нормального уровня рекомендуется прекращение противоопухолевой терапии.

Для оценки степени и глубины повреждения гепатоцитов обычно применяют клинико-биохимические исследования:

- целостности клетки,
- экскреторной активности и холестаза,
- функциональной способности печени,
- мезенхимальной активности,
- иммунной реакции.

Для **оценки целостности клетки** во многих клиниках и поликлиниках используются рутинные традиционные энзимные тесты, показатели обмена билирубина и белковые пробы. Сывороточные энзимные тесты – высокочувствительные индикаторы цитолиза гепатоцитов, что определяет их роль в первичной диагностике острых гепатитов разной этиологии. Определение активности АлАт многие авторы характеризуют как беспункционную биопсию печени. Повышение активности всех трансаминаз рассматривается как очень чувствительный показатель степени повреждения клеток печени. Параллельное определение 2 энзимов позволяет пол-

нее оценить происхождение гиперферментемии. Обычно рассчитывается коэффициент АсАт:АлАт, в норме близкий к 1. Его снижение менее 0,7 дополнительно подтверждает печеночный, а повышение более 1,3 – непеченочный генез гиперферментемии. Особенно значительное снижение этого коэффициента рассматривают как индикатор тяжелого повреждения печени. Ценность энзимных тестов состоит в том, что они являются, по существу, наиболее ранними критериями постановки синдромного диагноза острого поражения печени.

При развитии печеночной недостаточности поврежденные клетки печени отвечают структурным изменениям паренхимы и мезенхимальной ткани, а клинические симптомы часто характеризуются интоксикацией и желтухой различной степени выраженности. Параметры **эксcretорной способности и холестаза** определяют степень повреждения паренхимы печени. Показатели обмена билирубина существенно дополняют клиническую оценку желтухи. Более информативны результаты раздельного количественного определения в крови свободной и связанной фракций билирубина. В качестве информативного параметра степени повреждения паренхимы печени может быть рассмотрен также билирубиновый показатель (БП), характеризующий отношение связанной фракции билирубина к его общему содержанию. Билирубиновый показатель при вирусных гепатитах достигает 50-60%, в то время как в физиологических условиях связанная фракция отсутствует или ее содержание не превышает 20-25%. Важно отметить, что уробилиногены могут быть обнаружены в моче еще до появления желтухи, исчезновение в кале стеркобилина сигнализирует о начале фазы ахолии. Динамический контроль показателей обмена билирубина имеет первостепенное значение как в дифференциальной диагностике желтух разного типа, так и для характеристики холестатического синдрома.

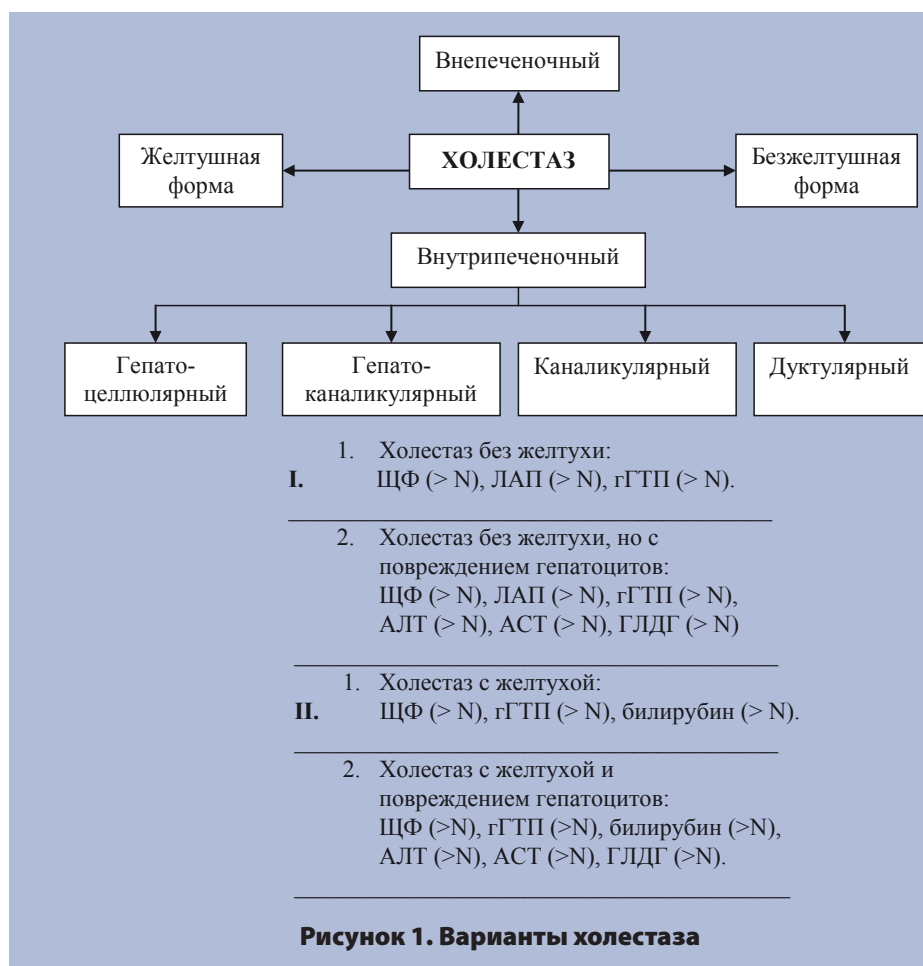
Холестаз может иметь самое разное происхождение. Прежде



всего, это понятие функциональное, характеризующее нарушение оттока желчи. Соответственно, в печени и в крови накапливаются не только желчные пигменты (билирубингликозуриды), как при желтухах цитолитической природы, но и другие компоненты желчи – желчные кислоты, холестерин, экскреторные ферменты (ЩФ, лейцинаминопептидаза – ЛАП, гамма-глутаминотранспептидаза – гамма-ГТ), а при длительном холестазе и медь (рисунок 1).

В зависимости от степени выраженности, цитолиз гепатоцитов может протекать с желтухой и без желтухи. Необходимо дифференцировать внутри- и внепеченочный холестаз. Внепеченочный холестаз обусловлен обтурацией желчных внепеченочных путей. Более сложен и вариабелен патогенез внутрипеченочного холестаза, лежащего в основе холестатического гепатита. При вирусных гепатитах холестаз возникает в результате нарушения секреторной функции печеночных клеток (гепатоцеллюлярный холестаз), причем всегда в сочетании с цитолизом. Появление желтухи само по себе еще не свидетельствует о развитии холестаза. Существенно реже признаки холестаза выявляются при безжелтушных формах печеночной недостаточности. Критерием холестаза в этом случае служат данные УЗИ печени, подтверждающие наличие расширенных желчных протоков. Уточнение преобладающего патологического механизма (цитолита или холестаза) весьма важно для обоснования плана лечения больного, выбора наиболее рациональных терапевтических средств. Если эти процессы нарушения метаболизма печени не корректировать, то развивается некробиотический процесс, срыв репаративных процессов, что приводит к нарушению функции органа и организма в целом.

**Исследования функции печени.** При обширных повреждениях паренхимы печени (например, при фульминантной печеночной недостаточности) в патологический процесс вовлекаются и такие структуры, как шероховатый эндоплазматический ретикулум. Вследствие



**Рисунок 1. Варианты холестаза**

этого снижается синтез почти всех белков плазмы. Снижение уровня альбумина, холинэстеразы (ХЭ) и факторов свертывания в плазме имеет большое диагностическое значение. Гипоальбуминемия и увеличение активности ХЭ могут сопутствовать хроническим заболеваниям печени. Это также является отражением степени изменения клеток печени.

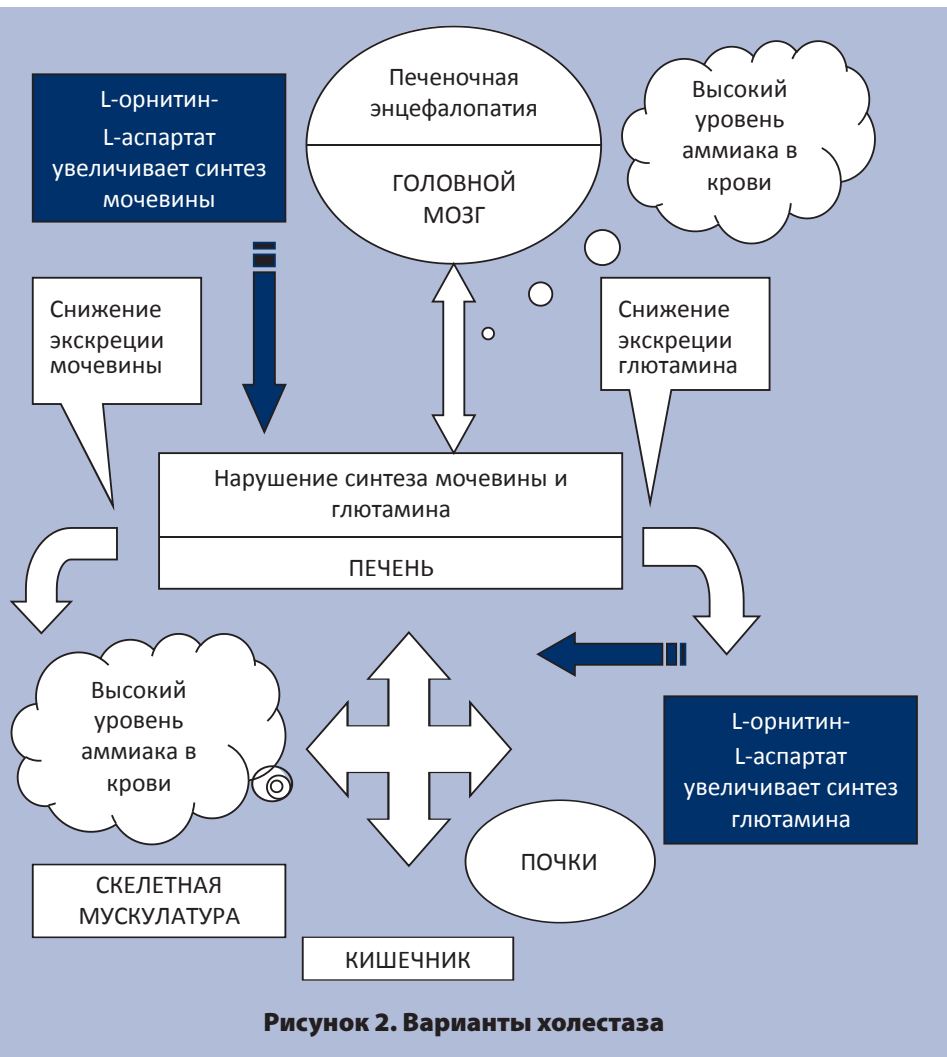
**Исследование мезенхимальной активности** проводится с помощью определения уровней гамма-глобулинов, иммуноглобулинов и проколлаген-III-пептида. Хронические заболевания печени обычно сопровождаются повышением уровней как гамма-глобулинов, так и иммуноглобулинов А, G, M. Кроме того, иммуноглобулинемия указывает на аутоиммунные процессы в печени.

**Оценка иммунной реакции** используется для дифференциального диагноза и оценки течения нару-

шений функции печени.

С целью подтверждения результатов различных клинических и биохимических исследований может быть использован целый ряд технических диагностических методов, таких как компьютерная томография (КТ), скintiграфия печени, ультразвуковая эхография. Для оценки поверхности и структуры печени особое значение имеют лапароскопия и биопсия печени.

В большинстве случаев острых лекарственных поражений печени отмена «причинного» препарата – достаточное условие для обратного развития патологических изменений, что обуславливает особую важность точного дифференциального диагноза. Хронические поражения печени при отмене вызвавшего их препарата также нередко редуцируются или, по крайней мере, останавливаются в развитии, в связи с чем их прогрессирование диктует необходимость проведе-



**Рисунок 2. Варианты холестаза**

познавания и лечения латентной печеночной энцефалопатии (ЛПЭ). Клиническая значимость ЛПЭ объясняется двумя причинами. Во-первых, ЛПЭ может быть стадией, которая является предвестником последующего развития клинически выраженной печеночной энцефалопатии. Во-вторых, психомоторные нарушения, обнаруживаемые при ЛПЭ, оказывают отрицательное влияние на качество жизни пациентов. Согласно результатам последних исследований, распространенность ЛПЭ варьирует от 30% до 84% (6, 14, 19).

Таким образом, патогенетические механизмы повреждения печени весьма многообразны, однако все они характеризуются клеточным повреждением, сопровождающимся воспалительной реакцией, цитолизом и развитием фиброза. Подобный сценарий развития патологического процесса, правда, с разным инициирующим механизмом на старте, может развиваться при вирусных гепатитах, токсическом повреждении печени, аутоиммунном гепатите, метаболическом синдроме и других формах острого и хронического повреждения печени. При этом очевидно, что во всех упомянутых случаях центром органопатологии остается гепатоцит – основная клетка печеночной паренхимы. Для вирусных гепатитов на данный момент разработана этиотропная терапия, способная оказывать и патогенетическое воздействие. В большинстве других случаев повреждения печеночной паренхимы доказательной базы в отношении эффективности применения различных групп лекарственных средств, претендующих на роль «спасителя гепатоцита», пока не сложилось.

Успех лечения лекарственных поражений печени определяется возможностью распознавания этиологического фактора и ведущего патогенетического механизма его развития, а также адекватно подобранной терапии.

Как отмечалось выше, врач нередко сталкивается с ситуацией, когда отмена гепатотоксичного препарата невозможна без создания непосредственной или отсроченной

ния тщательного дополнительного обследования с целью исключения других этиологических факторов. Задача врача существенно осложняется при развитии ФПН.

Своевременное распознавание и устранение провоцирующих факторов печеночно-клеточной недостаточности уменьшает риск развития печеночной энцефалопатии (ПЭ), которая определяет потенциально обратимое нарушение функции головного мозга, возникающее как у больных с хроническими заболеваниями печени, так и у пациентов с фульминантным острым гепатитом. Предложены многочисленные гипотезы, объясняющие патогенез печеночной энцефалопатии. В числе факторов, способствующих ее развитию, называют:

- эндогенные нейротоксины (аммиак, жирные кислоты, фенол, мер-

каптан);

- неправильные нейротрансмиттеры (октопамин);
- изменение нормальных нейротрансмиттеров и их рецепторов (GABA, серотонин) – повышенная чувствительность рецепторов GABA-бензодиазепина.

Аммониегенная теория ПЭ является в настоящее время наиболее обоснованной. Диагноз ПЭ устанавливают на основании клинических симптомов и клинко-лабораторных нарушений функции печени. Степень выраженности нейropsychических симптомов ПЭ колеблется от I – легкая до IV – глубокая кома. Эти симптомы определяются клинически и включают изменения сознания, интеллекта, поведения и нейромышечные нарушения.

Необходимо подчеркнуть особую важность своевременного рас-



угрозы для жизни пациента. В данных случаях целесообразным представляется назначение лекарственных средств, обладающих защитным действием на клетки печени. С этой точки зрения к числу эффективных препаратов относится **Гепта-Мерц® (L-орнитин-L-аспартат)** (рисунок 2).

Медикаментозное лечение с применением только одного лекарственного препарата не представляется возможным, поскольку нарушения метаболических функций печени чрезвычайно сложны.

Лечение ПЭ осуществляется по ступенчатой схеме (20):

- установление и устранение факторов, способствующих развитию печеночной энцефалопатии;

- диетические мероприятия у больных с ПЭ, которые ограничивают поступление белка с пищей, тем самым уменьшая образование аммиака в толстой кишке. Это снижает степень выраженности гипераммониемии. Энергетическая ценность пищи должна обеспечивать не менее 1500 ккал/день, что способствует подавлению процессов катаболизма и также снижает выраженность гипераммониемии. Уменьшению образования аммиака в мышцах способствует и назначение пациенту постельного режима;

- медикаментозная терапия. Это препараты, уменьшающие образование и абсорбцию аммиака и других токсинов, образующихся в толстой кишке:

- 1) лактулоза (Дюфалак) 10-30 мл 3 раза в сутки или Лактитол 0,3-0,5 г/кг в сутки. Дозу подбирают индивидуально. Оптимальной считают дозу, при назначении которой достигается мягкий стул 2-3 раза в сутки (25, 27, 28);

- 2) антибиотики (Рифаксимин, Ципрофлоксацин, Метронидазол). Эффективность антибиотиков сходна с таковой лактулозы. Кроме того, антибиотики быстрее купируют симптомы ПЭ и лучше переносятся, чем лактулоза. Существенным недостатком лечения антибиотиками является ограниченная продолжительность их применения (5-7 дней);

- 3) препараты, улучшающие образование аммиака в печени – Гепта-Мерц® (L-орнитин-L-аспартат) (19, 23, 24). В таблице 2 представлена схема применения препарата Гепта-Мерц®.

Гепта-Мерц® (L-орнитин-L-аспартат) является препаратом, воздействующим на определенные звенья нарушенного печеночного метаболизма и патогенеза печеночной энцефалопатии (рисунок 2). **Установлено несколько механизмов гипоаммониемического действия L-орнитин-L-аспартата:**

- орнитин стимулирует в перипортальных гепатоцитах карбамилфосфатсинтетазу – основной фермент синтеза мочевины;
- аспартат стимулирует в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге глутаминсинтетазу;
- орнитин и аспартат сами являются субстратами цикла синтеза мочевины. (2, 23, 25, 26, 27).

В отделении химиотерапии гемобластозов РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН проведены исследования биохимических процессов, происходящих в организме не только при опухолевом росте, но и при противоопухолевых воздействиях (при полихимиотерапии). В схемы интенсивной терапии при развившейся печеночно-клеточной недостаточности был включен препарат Гепта-Мерц® (L-орнитин-L-аспартат).

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучена эффективность действия препарата Гепта-Мерц®. Лечение проведено 44 больным гемобластомами с печеночно-

# Гепта-Мерц®

**Эффективен при  
ТОКСИЧЕСКИХ  
поражениях печени  
жировой дистрофии печени  
острых и хронических гепатитах  
циррозах печени**

Гепта-Мерц  
гранулят

Гепта-Мерц  
Инфузионный  
концентрат



## Гепта-Мерц (L-орнитин-L-аспартат)

Регулирует метаболизм печеночных клеток  
Стимулирует дезинтоксикационную функцию печени  
Обезвреживает нейротоксические субстанции (аммиак)  
Корректирует печеночную энцефалопатию  
Способствует регрессу porto-кавальных анастомозов  
Снижает печеночные ферменты

Рег. удостоверения П № 015000.01, Л № 015003.02  
от 22.03.2007

Производитель: «Мерц Фарма ГмБХ и Ко. КГаА»,  
Германия, Франкфурт-на-Майне  
Представительство в России: (495) 660-76-95  
www.merz.ru

**Таблица 2. Схема применения препарата Гепа-Мерц®**

Гранулят*	Концентрат для инфузий**
Хронические гепатиты различного генеза (в т.ч. вирусные, алкогольные, токсические), жировая дистрофия.	Хронические гепатиты различного генеза (в т.ч. вирусные, алкогольные, токсические), жировая дистрофия.
При выраженной симптоматике: 3 раза по 2 пакетика гранулята в день.	При выраженной неврологической симптоматике (высокая дозировка): до 4 ампул в день.
При средневыраженных симптомах: 2-3 раза по 1 пакетик гранулята в день.	Цирроз печени со средневыраженной симптоматикой: 1-4 ампулы в день.
Цирроз печени с выраженной симптоматикой печеночной энцефалопатии: 3 раза по 1-2 пакетика гранулята в день в зависимости от тяжести заболевания.	Цирроз печени с выраженной симптоматикой печеночной энцефалопатии с расстройствами сознания (прекома) или коматозное состояние: до 8 ампул в день
Примечание: * Гранулят растворяют в 200 мл жидкости и принимают после еды. ** Концентрат для инфузионного введения растворяют в 500 мл инфузионного раствора.	

**Таблица 3. Биохимические методы исследования**

Исследуемый показатель	Материал для исследования, единицы измерения	Методика определения
МДА	Плазма крови, мкмоль/мл.	Метод основан на образовании окрашенного триметинового комплекса в результате реакции МДА с тиобарбитуровой кислотой (28).
Оксид азота (NO <sub>x</sub> )	Плазма крови, мкмоль/л.	Метод основан на восстановлении нитрата до нитрита и измерении суммарного содержания метаболитов NO при помощи реактива Грисса (29).
СОД	Плазма крови, нг/мл.	Иммуноферментный метод основан на фотометрии ферментного комплекса, образованного при связывании молекул СОД с пероксидным конъюгатом моноклональных антител (30).
Глутатион	Эритроциты, мкмоль/мл эр.	Метод основан на реакции глутатиона с 5,5 – дитио-бис (2-нитробензойной кислотой) в присутствии глутатионредуктазы и NADH (31).
Глутатион-трансфераза	Эритроциты, мкмоль/мл эр/мин.	Метод основан на определении скорости образования конъюгатов GSH с 1-хлоро-2,4-динитробензолом в присутствии восстановленного глутатиона (32).

клеточной недостаточностью и печеночной энцефалопатией. Внутривенно капельно препарат назначался в дозе 10-20 г однократно в сутки в течение 8-14 дней (в дни кондиционирования и в период после химиотерапии) при ПЭ. Применялся следующий режим. При ПЭ первой и второй стадий: 1 этап – 7 дней по 20 г в день, 2 этап – семь дней по 10 г в день. Затем больному рекомендовался пероральный прием препарата в дозе 9-18 г/сут. дважды или трижды в день на протяжении 2-4 недель и более.

Были изучены и проанализированы биохимические показатели, связанные с метаболизмом клетки: процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), содержание оксида азота (NO), нарушение детоксикационной способности печени по содержанию глутатиона и активности глутатион-S-трансферазы. Все исследования проведены также в контрольной группе, которую составили 60 практически здоровых людей. Их показатели приняты за норму. Биохимические методы исследования представлены в та-

блице 3. Проводился мониторинг уровня трансаминаз, ГГТП, ЩФ, содержания билирубина в сыворотке крови.

Для объективизации психоневрологических изменений ПЭ применялся тест связи чисел (33, 34).

Этапы исследования:

- функциональные нарушения печени до лечения препаратом Гепа-Мерц®;
- период восстановления функциональной способности печени.

Статистический анализ результатов исследования выполнен при помощи программы «Statistica 6» непараметрическим методом с использованием в зависимых группах критерия Вилкоксона, в независимых группах – U-критерия Манна-Уитни.

В результате проведенных исследований у 75% больных по выполнению теста связи чисел определена клинически выраженная ПЭ (I-III ст.), у 25% пациентов – латентная ПЭ (ЛПЭ). Выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью тяжести проявлений печеночной недостаточности и глуби-

ной нарушений системы глутатиона (снижением содержания Г и возрастанием активности ГТ).

Эффективность лечения зависела от исходной степени тяжести ПЭ. Нормализация показателей психометрических тестов отмечена у 50% больных. У остальных пациентов время выполнения психометрических тестов сократилось на 50-80% по сравнению с исходными параметрами.

При анализе изученных показателей у всех больных при развившейся печеночной недостаточности обнаружены нарушения метаболических процессов (таблица 4).

Исследования ферментативной системы антиоксидантной защиты показали повышение содержания СОД в 3 раза ( $p < 0,01$ ) по сравнению с нормой. Изменения, связанные с процессами перекисаации, сопровождались накоплением токсических продуктов. В частности, исследование содержания МДА свидетельствует, что у большинства больных (75%) уровень этого метаболита в 1,5-1,8 раза выше, чем в норме ( $p < 0,01$ ). Имеются многочис-



**Таблица 4. Показатели детоксикационной системы у больных до и после применения препарата Гепат-Мерц® (L-орнитин-L-аспартат)**

Группы больных до и после применения препарата Гепат-Мерц®	NO мкмоль/л	СОД нг/мл	МДА мкмоль/мл	Глутатион мкмоль/мл эр	Глутатион-S-трансфераза мкмоль/млэр/мин
До лечения	34,6 ± 1,4	145 ± 4,2	5,1 ± 0,4	1,2 ± 0,06	0,5 ± 0,03
После лечения	26,5 ± 2,5*	57,2 ± 7,4*	4,6 ± 0,7*	1,5 ± 0,07*	0,8 ± 0,02*

Примечание: \*P < 0,01 по сравнению с показателями до лечения

ленные публикации, указывающие на повышение содержания МДА как промежуточного продукта свободнорадикального окисления при интенсификации окислительного стресса, что способствует развитию эндогенной интоксикации организма. Выявленные корреляции между повышением содержания МДА и степенью интоксикации организма позволили ученым предложить такой термин, как индекс присутствия реактивных разновидностей кислорода, а МДА назвать маркером липидной перексидации и маркером повреждения тканей (35).

При исследовании содержания оксида азота оказалось, что в сыворотке крови большинства обследованных больных (68,1%) при лекарственной гепатотоксичности его содержание достоверно повышено. Установлено, что NO, продуцируемый NO – синтазой (NOS), функционирует в биосистемах как высокоэффективный регулятор метаболизма. При ряде физиологических и патофизиологических воздействий, влияющих на печень, в гепатоцитах экспрессируется ген индуцибельной NO-синтазы. Индуцированный в печени синтез NO существенным образом влияет на функции гепатоцитов. Кроме того, NO играет важную роль в регуляции патофизиологических механизмов развития эндотоксикоза, инициируя образование активированных кислородных метаболитов при окислительном стрессе (36) Это сопровождается накоплением токсических продуктов перексидации и повышением уровня МДА в организме. Вместе с тем при сравнительном анализе изучаемых показателей оказалось, что одновременно с высоким уровнем NO в сыворотке крови этих больных значительно повышено содержание СОД, что указывает на существенные расстройства регуляторных

процессов свободно-радикального окисления. Эти изменения отражаются на состоянии детоксикационной системы организма онкологического больного.

Исследования показателей системы глутатиона для оценки степени эндотоксикоза вызывают особый интерес. Участвуя в обезвреживании перекисей и гидроксильных радикалов, глутатион оказывает непосредственное влияние на развитие окислительного стресса, выступая эффективной ловушкой свободных радикалов (35), играя существенную роль в детоксикационных процессах. Кроме того, имеются сведения о важной роли глутатиона при взаимодействии с глутатион-S-трансферазой в детоксикации ксенобиотиков (37). В эритроцитах обследованных онкологических больных при развитии лекарственной гепатотоксичности уровень глутатиона был на 30% ниже нормы, а активность глутатион-S-трансферазы (GST) была снижена в среднем на 20%.

Полученные результаты свидетельствуют о несомненном участии ПОЛ и системы глутатиона в реализации компенсаторных возможностей организма при развитии лекарственной гепатотоксичности. Расстройство регуляции окислительно-восстановительных процессов закономерно ведут к повреждению гепатоцитов продуктами перекисного окисления липидов, нарушению их функции и гибели. В связи с этим логичным представляется применение препарата, регенерирующего антиоксидантную систему глутатиона и восстанавливающего структуру клеточных мембран.

Применение препарата Гепат-Мерц® при лекарственной гепатотоксичности продемонстрировало значимые результаты. Показатели оксида азота и СОД у большинства

пациентов значительно снижались и практически соответствовали норме. Наблюдалась также нормализация показателей системы глутатиона. Одним из механизмов защитного действия препарата Гепат-Мерц® является повышение синтеза глутатиона. Возможно, в этом и состоит важный механизм, посредством которого Гепат-Мерц® оказывает защитное воздействие на клетку и снижает окислительный стресс в биологических системах.

Полученные данные указывают на эффективность применения препарата Гепат-Мерц® для восстановления функциональных свойств гепатоцитов. Кроме того, существенно снижались концентрация сывороточного билирубина и активность (хотя и в меньшей степени) аланиновой и аспарагиновой трансаминаз. Клинический и биохимический эффекты достигались и сохранялись при длительном приеме препарата Гепат-Мерц® (как правило, на протяжении нескольких месяцев, а также после завершения курса химиотерапии).

Клиническое состояние начинало улучшаться к 8-14 дню лечения препаратом Гепат-Мерц® и характеризовалось: нормализацией ритма сна или значительным уменьшением дневной сонливости, улучшением памяти, общего самочувствия, уменьшением астенического синдрома. Одновременно отмечалась тенденция к снижению биохимических показателей, характеризующих синдром холестаза и цитолиза (положительная динамика показателей АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубина и протромбинового времени) и детоксикационной функции печени (положительная динамика показателей системы глутатиона).

Если необходимо лечение больных с клинически выраженной ПЭ не вызывает сомнений, то вопрос об обязательном лечении

ЛПЭ является предметом дискуссии. Наиболее перспективным в лечении ЛПЭ являются препараты, усиливающие обезвреживание аммиака в печени и улучшающие функциональную способность гепатоцитов (Гепа-Мерц®).

Полученные результаты явились основой разработки программ сопроводительной терапии для предупреждения и уменьшения печеночной токсичности при химиотерапии. Опыт работы клиники показал, что защитное действие Гепа-Мерц® позволило сократить количество вынужденных изменений протоколов ПХТ, связанных с поражением печени, у большинства больных. Был разработан алгоритм лечения и профилактики функциональных нарушений печени при химиотерапии.

Стандартная схема применения препарата Гепа-Мерц® предусматривает двухэтапный курс лечения.

На первом этапе препарат вводят внутривенно капельно в дозе 20-10 г в день однократно в течение 2-3 недель. Затем больного переводят на пероральный прием препарата в дозе 9-18 г/сут. дважды или трижды в день на протяжении 2-4 недель и более. Следует отметить, что назначение препарата Гепа-Мерц® патогенетически обосновано при затяжном течении лекарственного гепатита. Максимальный курс приема не ограничен. Больным с хронической печеночной недостаточностью в период клинкогематологической ремиссии необходимо принимать курсовые дозы препарата Гепа-Мерц® – 9-18 г/сут (продолжительность курса лечения определяется врачом индивидуально). Рациональные подходы к коррекции нарушений метаболизма клеток печени – это реальный путь к повышению эффективности лечения.

Есть основания полагать, что Гепа-Мерц® (L-орнитин-L-аспартат) в настоящее время может быть показан и эффективен не только в онкогематологии, но и в программах сопроводительной терапии отделений реанимации и интенсивной терапии. Несмотря на многолетний клинический опыт и многочисленные научные исследования, границы его применения до сих пор не очерчены. Возможности препарата Гепа-Мерц® заслуживают глубокого экспериментального и клинического изучения, а разработка и внедрение методов профилактики и лечения лекарственной печеночной токсичности представляют собой важную медико-социальную проблему не только онкологии, но и реаниматологии, решение которой позволит повысить качество жизни пациентов в период лечения и реабилитации. 

## Литература

- Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and practice // Berlin: Heidelberg. Springer-Verlag. 2006; p. 542-562.
- Werneke U. Risk management of nutritional supplements in chronic illness: the implications for the care of cancer and depression // Proc. Nutr. Soc. 2007; Nov; 66(4): 483-92.
- Rodriguez-Frias E.A., Lee W.M. Cancer chemotherapy 1: hepatocellular injury. Clin. Liver Dis. - 2007 Aug; 11(3): 641-62.
- Моисеев С.В. Лекарственная гепатотоксичность // Клини. фармакол. тер. 2005; № 1: 1-4.
- Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени / В кн.: Болезни печени и желчевыводящих путей. Под ред. В.Т. Ивашкина. М-Вести. М.: 2005; с. 217-223.
- Floyd J., Mirza I., Sachs B., Perry M.C. Hepatotoxicity of chemotherapy // Semin. Oncol. 2006; 33(1): 50-67.
- Lee W. Drug-induced hepatotoxicity // N. Engl. J. Med. 2003; Vol. 349: 474-485.
- Ehrmann J., Strojil J. Current concepts and morphological aspects of drug induced liver injury // Cesk. Patol. 2008; 44(1): 4-7.
- Гершанович М.Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. // М.: Медицина, 1982; с. 224.
- Кан В.К. Холестаз: новое в патогенезе, диагностике и лечении // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии. 1997; № 3: с.25-29.
- Горожанская Э.Г., Ларионова В.Б., Зубрихина Г.Н. и др. Роль глутатионзависимых пероксидаз в регуляции утилизации липопероксидов в злокачественных опухолях // Биохимия. 2001; 66, 2, 273-278.
- Agundez J.A., Ladero J.M. Glutathione S-transferase GSTT 1 and GSTM 1 alleles: beyond alleles // Pharmacogenomics. 2008; 9(3): 359-63.
- Клиническая онкогематология // под ред. Волковой М.А., М.: Медицина, 2007; с. 1119.
- Abboud G., Kaplowitz N. Drug-induced liver injury // Drug Saf. 2007; 30(4): 277-94.
- Holt M.P., Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury // AAPS J. 2006; 38(1): 48-54.
- Зубрихина Г.Н., Горожанская Э.Г., Добровольская М.М., Матвеева И.И. Оксид азота и супероксиддисмутаза при интенсивной химиотерапии онкологических больных // Вестник интенсивной терапии. 2007; № 2: 14-18.
- Франциянц Е.М., Сидоренко Ю.С., Розенко Л.Я. Перекисное окисление липидов в патогенезе опухолевой болезни // Ростов-на-Дону, 1995. С. 176.
- Sachs B., Heider S., Balaraman R., Shahab N., Perry M.C. Hepatotoxicity of hemotherapy // Expert. Opin. Drug. Saf. 2002; Nov; 1(4): 339-53.
- Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практич. Рук.: Пер. с нем. // М.: Гэотар. Медицина, 2004; с. 720.
- Болезни печени и желчевыводящих путей // под ред. Ивашкина В.Т., М. 2002; с. 432.
- McClain C.J., Potter T.J., Kromhout J.P., Zieve L. The effect of lactulose for the treatment of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients // J Hepatol. 1999; 8: 208-217.
- Morgan M.Y., Alonso M, Stange L.C. Lactitol and lactulose for the treatment of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients // J Hepatol. 1999; 8: 208-217.
- Подымова С.Д., Надинская М.Ю., Буеверов А.О., Богданов А.Н. Печеночная энцефалопатия: применение препарата ГЕПА-МЕРЦ и методы контроля его эффективности // Российский гастроэнтерологический журнал. 1996; № 1: 45-49.
- Stauch S., Rosch W. Ornithin-Aspartat in der hepatischen Enzephalopathie. Eine plazebokontrollierte Doppelblindstudie // Behandlung der heratischen Enzephalopathie. PMI Verlag. 2002; 85-93.
- Textbook for therapeutics: drug and disease management / ed. T. Eric, Herfindal, R. Dick. Gourley. 6th ed. // Copyright. 1996; Williams & Wilkins, Baltimore, USA.
- Exadaktylos P., Reiss T., Schobess R. et al. Acute hepatotoxicity with intermediate-dose methotrexate in children with leukemia and non-Hodgkin's lymphoma // Klin. Padiatr. 1994; V.206, № 4: 315-318.
- Gores G.J. Холестатические заболевания печени: прогрессирование, остановленное урсодезоксихолевой кислотой // Gastroenterology, hepatology. Update. 1997; N 4: с. 22-32.
- Uchiyama M., Mihara M – Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test // Anal. Biochem. 1978; V.86, № 1: 71-278.
- Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NO x) в сыворотке крови // Биомедицинская химия. 2004; Т. 50, №1: 79-85.
- Porstmann T., Wietschke R., Jahn S., Grunow R., Schmechler H., Porstmann B., Bleiber R., Pergande M., Stachat S. and von Baehr R. A rapid and sensitive enzyme immunoassay for Cu/Zn superoxide dismutase with polyclonal and monoclonal antibodies // Clin.Chim Acta. 171, 1-10.
- Tietze F. Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione; applications to mammalian blood and other tissues // Anal. Biochem. 1969; V.27: № 3: 502-522
- Habig W., Jakoby W. Methods in Ensimology (ed. S.P.Colowik and N.O Kaplan) // 1981; V. 77: 398-405.
- Подымова. С.Д., Надинская М.Ю., Буеверов А.О., Богданов А.Н. Печеночная энцефалопатия: применение препарата ГЕПА-МЕРЦ и методы контроля его эффективности // Российский гастроэнтерологический журнал. 1996; № 1: 45-49.
- Moore J.W., Dunk A.A., Crawford J.R., Deans H., Besson JAO, De Lacey G., Sinclair T.S. et al. Neuropsychological deficits and morphological MRI brain scan abnormalities in apparently healthy non-encephalopathic patients with cirrhosis // J. Hepatol. 1989; 9: 319-325.
- Gunawan B.K., Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease // Clin. Liver Dis. 2007; 11(3): 459-75.
- Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс: прооксиданты и антиоксиданты // М., 2006; с. 553.
- Glutathione Metabolism and Physiological Functions // Ed. J.Vina. Boston. 1990; 378.

# РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



19-я международная выставка  
«Здравоохранение, медицинская техника  
и лекарственные препараты»

## ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

### 7-11 декабря 2009



#### ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ КОМПЛЕКС «ЭКСПОЦЕНТР»

123100, Россия, Москва,  
Краснопресненская наб., 14  
Тел.: (499) 795-28-72, 795-28-71, 795-39-43  
Факс: (495) 609-41-68, (499) 795-25-76  
E-mail: gureeva@expocentr.ru  
www.zdravo-expo.ru  
www.expocentr.ru

Организатор: ЗАО «ЭКСПОЦЕНТР»

При поддержке:

- Министерства здравоохранения и социального развития РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Российской академии медицинских наук
- Общественной палаты РФ



Ю.И. ПАТЮТКО,  
д.м.н., профессор,

А.Д. ГАХРАМАНОВ,  
к.м.н.,

И.В. САГАЙДАК,  
д.м.н.,

Российский Научный  
Центр им. Н.Н. Блохина  
РАМН

# Современная тактика лечения гепатоцеллюлярного рака

*Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) – первичная опухоль печени. В структуре онкологической заболеваемости в мире ГЦР занимает 5-е место. В структуре онкологической смертности в мире занимает 3-е место после рака легкого, желудка (2).*

**Е**жегодно в мире регистрируется до 1000000 новых случаев ГЦР, и погибает от этой болезни ежегодно в мире около 600000 человек (3; 7). Заболеваемость очень высока в странах Восточной Азии. Например, в Монголии – 99 случаев на 100000 населения, в Корее 49 случаев на 100000 населения, в Китае 39 случаев на 100000 населения, в Японии 29 случаев на 100000 населения. В странах Африканского региона, включающего в себя Гамбию, Гвинею, Мали, Республику Мозамбик, заболеваемость колеблется от 11 до 20 случаев на 100000 населения, такая же заболеваемость ГЦР в Италии, Испании, латиноамериканских странах. Заболеваемость колеблется от 5 до 10 случаев на 100000 населения во Франции, Германии и Великобритании. Заболеваемость меньше, чем 5 случаев на 100000 населения в Рос-

сии, США, Канаде, в Скандинавских странах (4; 8; 9). Отмечаются также различия в заболеваемости у лиц разных этнических групп, проживающих в одной стране. Например, афроамериканцы заболевают ГЦР чаще, чем другие жители этой страны. Возможно, это связано с миграцией населения из эндемичных по вирусным гепатитам стран (10; 11).

Заболеваемость ГЦР увеличивается с возрастом, и пик заболеваемости приходится на 65 лет (12; 13). В Северной Америке и Восточной Европе (14) за последние 2 десятилетия пик заболеваемости сместился к 50 годам. В западных странах 90% ГЦР развивается на фоне цирроза печени, а в странах Азии и Африки ГЦР возникает в равной степени как у больных с циррозом печени, так и без него (в литературе ГЦР – «De Novo») (4; 15).

По данным отчетов ВОЗ заболеваемость ГЦР в мире ежегодно растет (2) (таблица 1).

Как очевидно из представленной таблицы, заболевают в основном мужчины, например, из 714600 заболевших в 2002 году ГЦР, 71% заболевших оказались мужского пола. Рост заболеваемости ГЦР, возможно, связан со степенью распространенности вирусных гепатитов В и С. По данным центра контроля заболеваемости в Атланте, заболеваемость гепатитом С на будущее десятилетие составит 8 случаев на 10000 населения (10), следовательно, ожидается дальнейший повсеместный рост заболеваемости ГЦР.

## СТАДИРОВАНИЕ

На данный момент в литературе имеется множество различных классификаций ГЦР. Самыми распространенными из них являются: Итальянская (CLIP), Японская (Okuda) и Барселонская (BCLC) классификации.

Барселонская клиническая классификация рака печени (Barcelona Clinic Liver Cancer) была создана на основе результатов, полученных в нескольких рандомизированных когортных исследованиях барселонской группой исследователей, и рекомендована Европейским (EASL) и Американским (AASLD) обществами по изучению болезней печени как стандарт для проведения научных исследований и ведения пациентов ГЦР (16; 17).

В этой классификации стадирование основано на трех основных моментах:

- статус опухоли (размер и количество опухолевых узлов в печени, наличие или отсутствие макроскопически определяемой инвазии сосудов и наличие внепеченочных метастазов);
- функция печени (оценивается по шкале Child-Pugh и портальному давлению);
- соматический статус пациента (оценивается по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)).

Этиологический фактор в этой классификации не является столь значимым. В Барселонской классификации для каждой из 5 стадий болезни предусмотрены определенные варианты лечения (рисунок 1).

**Таблица 1. Частота регистрации новых случаев ГЦР в мире, по годам**

Год	Заболеваемость	Мужского пола	Женского пола
1990	437 408	316 300	121 100
2000	564 300	398 364	165 972
2002 (ВОЗ, 2003)	714 600	504 600	210000

Примечание: Parkin et al, 2001, 2005 (3; 6) and Bosch et al (9).

Пациенты солитарным опухолевым узлом менее 2 см и нормальным портальным давлением (стадия 0) являются оптимальными кандидатами на резекцию печени. Следуя этому алгоритму, радикальное лечение можно провести около 30% пациентов со стадиями 0-А. При наличии макроскопически определяемой сосудистой инвазии опухолью метастазов в лимфатические узлы, метастазов в другие органы либо при неудовлетворительном соматическом статусе пациенты определяются в стадию С. Наилучший в настоящее время результат лечения достигается при назначении препарата Нексавар® (сорафениб) – первого и пока единственного препарата, увеличивающего общую и беспрогрессивную выживаемость у данных пациентов.

Лечебная тактика может изменяться при миграции стадии в пределах данной классификации или возникновении противопоказаний к продолжению проводимого лечения.

### ЛЕЧЕНИЕ ГЦР. РЕЗЕКЦИЯ ПЕЧЕНИ

На данный момент основным методом лечения первичного рака печени остается хирургическое. В литературе продолжает обсуждаться вопрос о возможности проведения резекции печени при наличии в ней сопутствующих патологических процессов, выполнения повторных оперативных вмешательств при выявлении рецидивов и метастазов в оставшейся части печени. При невозможности оперативного вмешательства в связи с выраженными сопутствующими заболеваниями или распространенностью опухолевого процесса используется радиочастотная термоабляция, чрескожная инъекция этанола в опухоль, криодеструкция, трансартериальная химиоэмболизация опухоли и системная химиотерапия.

Учитывая, что ГЦР зачастую развивается на фоне цирроза печени, интересным является взгляд японских ученых на проблему хирургического лечения. Выбор оптимальных

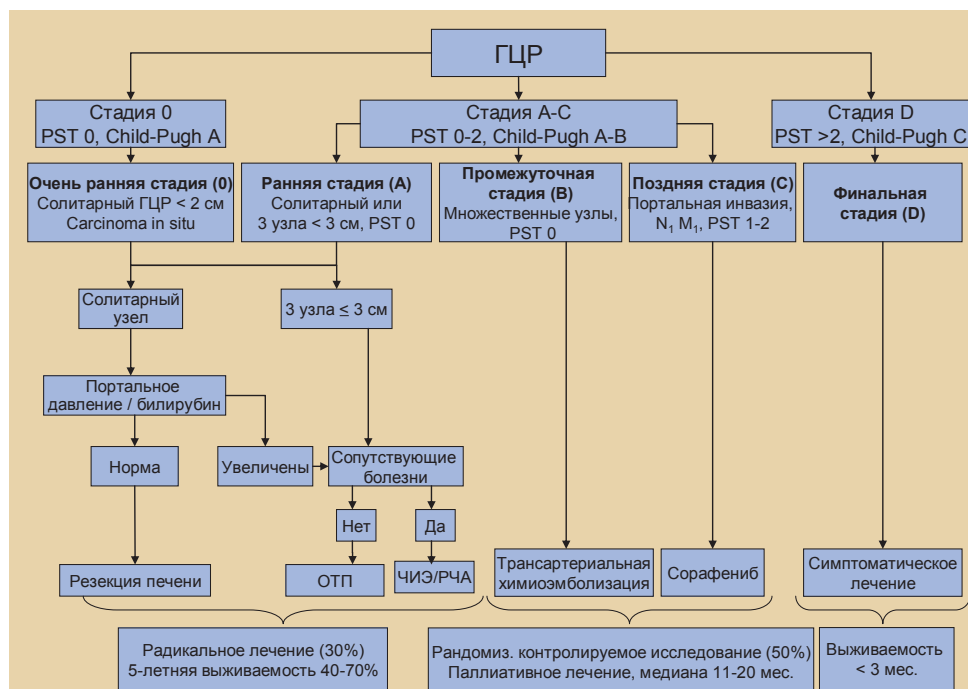


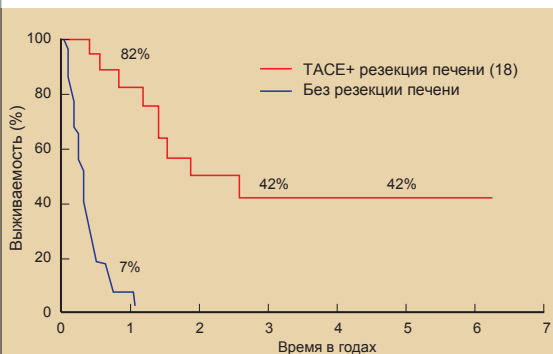
Рисунок 1. Барселонская классификация и стратегия лечения



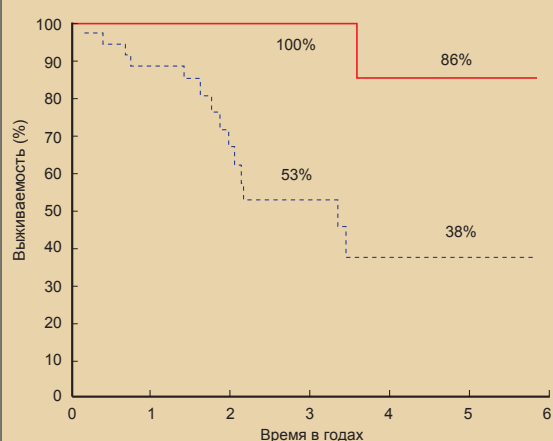
Рисунок 2. Алгоритм выбора объема хирургического вмешательства у больных ГЦР с сопутствующим циррозом (критерии Makuuchi)

кандидатов для хирургического лечения основывается на распространенности болезни и функциональных резервов печени, что позволяет сократить количество послеоперационных осложнений и смертность (35, 36). При отборе

пациентов ГЦР с сопутствующим циррозом печени для оперативного лечения в Японии придерживаются критерия Makuuchi (37) (рисунок 2). Основными критериями, определяющими возможный объем резекции печени, являются:



**Рисунок 3. Выживаемость больных ГЦР с тромбозом воротной вены в зависимости от варианта лечения**



**Рисунок 4. Выживаемость больных ГЦР после повторных резекций печени в зависимости от подхода**

количества вещества. Клиническое значение этого теста было представлено в результатах исследования Lau с соавт. (38). При проспективном сравнительном анализе, проведенном для выявления лучшего теста, определяющего функциональный резерв печени у пациентов ГЦР, было установлено, что лучшим является тест с индоцианом зеленым. При оценке функции печени перед выполнением резекции печени восточные исследователи ориентировались на классификацию Чайлд и индоциановый тест, западные центры – на биохимические показатели и классификацию Чайлд. При анализе послеоперационных результатов установлено, что п/о осложнения возникали одинаково часто, однако п/о смертность была больше у западных врачей, а 5-летняя выживаемость лучше у восточных (39; 43).

### ТРОМБОЗ ВЕТВЕЙ ПОРТАЛЬНОЙ ВЕНЫ

Тромбоз ветвей портальной вены является одним из самых плохих прогностических признаков (44; 47). Медиана выживаемости этих больных составляет 2,7 мес., в то время как без портального тромбоза медиана составляет 24,7 мес. (34). Minagawa с соавт. сообщает, что предоперационная трансартериальная химиоэмболизация у больных ГЦР с тромбозом воротной вены приводит к увеличению сроков выживаемости пациентов, если в печени не более 2 узлов, ствол воротной вены не окклюзирован опухолевым тромбом и темп снижения индоциана зеленого за 15 мин. более 20%. Цель химиоэмболизации – прервать быстрый рост

опухолевого тромба. При таком подходе к лечению этого контингента однолетняя выживаемость составила 82%, 3- и 5-летняя – 42%, тогда как без операции однолетняя выживаемость составила 7% (48) (рисунок 3).

### ПОВТОРНЫЕ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ

Частота рецидивов в течение 5 лет наблюдения после резекции печени по поводу ГЦР, по данным разных авторов, колеблется от 77 до 100% случаев. Рецидив заболевания в сочетании с вирусными гепатитами становится основной причиной смерти больных. Оптимальным методом лечения рецидивов опухоли является повторная резекция печени (49; 50). Исследователи из Японии рекомендуют выполнять повторные резекции печени пациентам, у которых первичная резекция печени выполнялась по поводу солитарного узла, рецидив развился не ранее, чем через 1 год после первой операции и опухоль не затрагивает воротную вену. При соблюдении вышеуказанных условий 5-летняя выживаемость после повторной резекции составила более 80%. При определении показаний к повторным резекциям печени, аналогичным с показаниями к первичной резекции, 5-летняя выживаемость составила менее 40% (51) (рисунок 4).

### АНАТОМИЧЕСКИЕ РЕЗЕКЦИИ

В 1985 году Maikuchi предложил собственную методику анатомических резекций печени «УЗИ-контролируемые сегментэктомии» (58). Эта техника проста и широко распространена в мире (59; 65). Методика: под контролем интраоперационного УЗИ выполняется пункция необходимой ветви воротной вены, вводится красящее вещество, и по границе прокрашивания паренхимы намечается линия резекции печени. Такие резекции печени при ГЦР теоретически исключают внутривенные гематогенные метастазы и позволяют надеяться на наилучшую безрецидивную выживаемость больных.

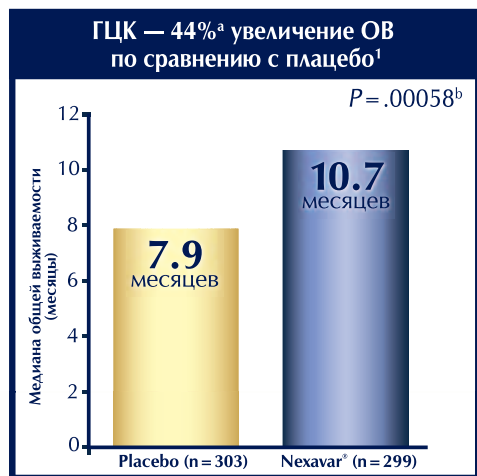
**При наличии макроскопически определяемой сосудистой инвазии опухолью метастазов в лимфатические узлы, метастазов в другие органы либо при неудовлетворительном соматическом статусе пациенты определяются в стадию С. Наилучший в настоящее время результат лечения достигается при назначении препарата Нексарвар® (сорафениб) – первого и пока единственного препарата, увеличивающего общую и беспродвиговую выживаемость у данных пациентов.**



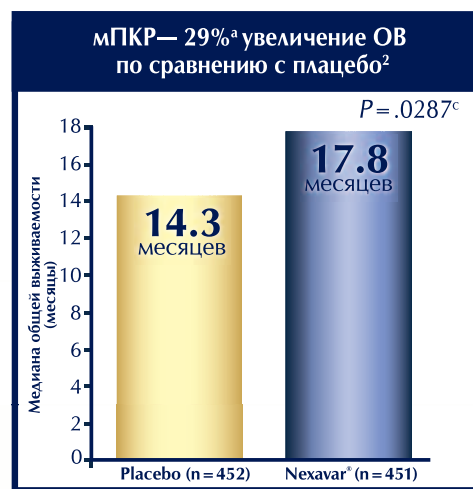
# Доказанная эффективность в терапии двух трудно поддающихся лечению опухолей: ГЦК и мПМКР\*



Bayer HealthCare  
Bayer Schering Pharma



<sup>a</sup> Формула:  $(1.0/OP-1) \times 100\%$   
<sup>b</sup> Статистически значимо, т.к. значение Р ниже преопределенной границы О'Брайн-Флеминга .0077



<sup>c</sup> Статистически значимо, т.к. значение α ниже преопределенной границы О'Брайн-Флеминга .037 До запланированного плацебо-цензурированного анализа.

## Продлевая жизнь

➤ Хорошая общая переносимость

У пациентов, получающих Нексавар®, большинство побочных эффектов были: диарея, сыпь, алопеция и ЛПКР



\*Нексавар® показан для лечения:

- Пациентов, страдающих печеночно-клеточным раком или гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК)
- Пациентов, страдающих метастатическим почечно-клеточным раком

### Нексавар (Nexavar)

Международное непатентованное название: сорafenиб (sorafenib)

#### Лекарственная форма:

таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: сорafenиба тозилат – 274 мг (эквивалентно 200 мг сорafenиба основания)

#### Показания:

метастатический почечно-клеточный рак, Печеночно-клеточный рак.

#### Противопоказания:

повышенная чувствительность к сорafenибу или к любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

#### С осторожностью:

при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом.

#### Способ применения и дозы:

рекомендуемая суточная доза сорafenиба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия.

#### Побочное действие:

очень часто (> 1/10): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, боли в животе, гипофосфатемия, увеличение уровня липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в области опухоли, головная боль, боль в конечностях).

#### Регистрационный номер:

№ АСР-000093. Актуальная версия инструкции от 14.08.2009.  
Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

ЗАО «БАЙЕР»

Москва,

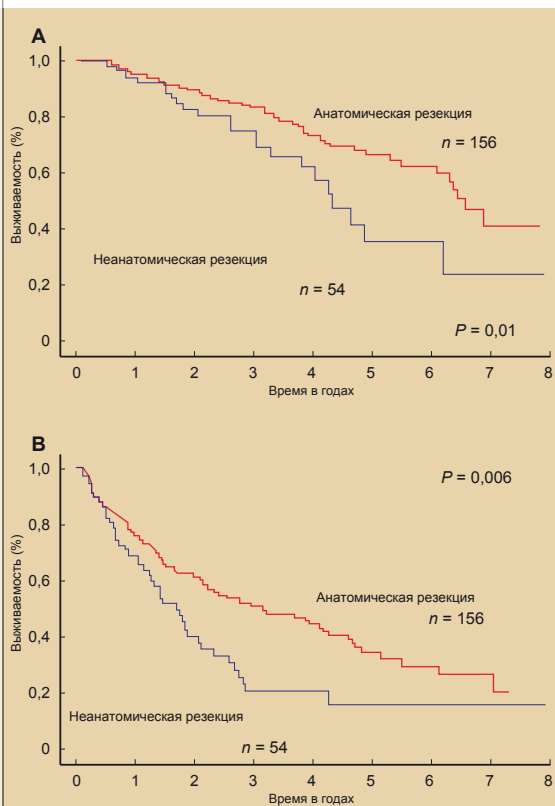
ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2

Тел. (495) 231 12 00

www.bayerscheringpharma.ru

**Нексавар®**  
(сорafenиб) таблетки

СБАЛАНСИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ



**Рисунок 5. Выживаемость больных ГЦР в зависимости от вариантов резекции печени. Общая (А), безрецидивная (В) выживаемость после анатомических и неанатомических резекций печени**

Макуuchi и соавт. проанализировали результаты разных вариантов лечения (рисунок 5). В группе пациентов ГЦР после «анатомических» резекций общая 5-летняя выживаемость составила 66%, после «неанатомических» резекций – 35%, безрецидивная выживаемость также достоверно возросла у пациентов из I группы. При этом автор отмечает, что послеоперационная летальность в этих группах сопоставима.

Аналогичные результаты получены при других ретроспективных исследованиях (64; 66).

### ЭМБОЛИЗАЦИЯ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ

Предоперационная эмболизация воротной вены (ЭВВ) преследует цель гипертрофии печени и уменьшения кровопотери (67). Японский исследователь для того, чтобы показать значимость методики проанализировал 51 случай эмболизации правой ветви воротной вены перед резекцией печени (68). Через 20 дней после эмболизации значение индоцианового теста улучшилось на 4,3%, а левая доля печени увеличилась на 8% (68). Все пациенты перенесли процедуру удовлетворительно. Функция печени восстановилась в течение 1 недели. Послеоперационные осложнения и летальность в этой группе оказались такими же, как и у пациентов без эмболизации. Общая 5-летняя выживаемость группы составила 44%.

Для некоторых пациентов ГЦР, нуждающихся в обширной резекции печени, ЭВВ является необходимой предоперационной процедурой. Также ЭВВ позволяет сократить операционную кровопотерю и отказаться от трансфузии препаратов крови, что, по мнению ряда авторов, увеличивает сроки безрецидивной выживаемости (55, 57).

### ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

В настоящее время трансплантация печени рассматривается как стандарт лечения у пациентов с ранними стадиями ГЦР и сопутствующим циррозом или другими запущенными болезнями печени (52, 53). Трансплантация печени умень-

шает риск внутрипеченочного прогрессирования болезни, улучшает функцию органа, позволяет провести максимально полное морфологическое исследование всей печени, позволяет надеяться на увеличение сроков выживания без прогрессирования болезни. Самым большим недостатком трансплантации печени является дефицит донорских органов. Оптимальные кандидаты на трансплантацию определены в 90-х годах – единичный узел менее 5 см или 3 узла, но не более 3 см каждый, без выхода опухоли за пределы печени и сосудистой инвазии (54). Общая 5-летняя выживаемость больных ГЦР с сопутствующим циррозом составляет около 26% после резекции печени и около 65% после трансплантации (34). 5-летняя выживаемость при соблюдении Миланских критериев отбора больных ГЦР на трансплантацию печени, по данным многих центров, составляет более 70% (69; 70). На данный момент рядом исследователей сообщается об аналогичных результатах общей выживаемости у пациентов после трансплантации печени по критериям Университета штата в Сан-Франциско (SFSU) (солитарный узел до 6,5 см, или не более 3 узлов максимальным размером узла 4,5 см и общим размером до 8 см при отсутствии макроскопически определяемой сосудистой инвазии и метастазов опухоли в лимфатические узлы), однолетняя выживаемость составляет более 90%, а 5-летняя – 72% (71). Критерии отбора больных ГЦР на трансплантацию печени продолжают активно изучаться. В своих последних публикациях Мазаферро и соавт. предлагают новую прогностическую модель («до семи» – где семерка либо максимальный размер единичного узла, либо общее количество узлов) в отборе пациентов, чья выживаемость может быть улучшена за счет проведения трансплантации печени (74). 5-летняя выживаемость у данной группы пациентов при отсутствии микроваскулярной инвазии, по данным Мазаферро, составляет 71%, что сопоставимо с результатами трансплантаций при

**Полученные положительные результаты при изучении ингибитора рецепторов тирозинкиназ – сорафениба (Нексавар®), позволили рекомендовать его для лечения ГЦР (18, 19). Нексавар® проявляет ингибиторную активность в отношении нескольких киназ (VEGF, PDGF, c-kit receptor, Raf), затрудняя тем самым пролиферацию опухолевых клеток (т.е. рост опухоли), а также нарушает ангиогенез (т.е. кровоснабжение опухоли) и т. д.**

соблюдении Миланских критериев (74). В период ожидания донорского органа для контроля опухолевого процесса может применяться неоадьювантное лечение (ЧЭИ, РЧА, ХЭПА). При сроке ожидания донорского органа более 1 года около 50% больных ГЦР перестают соответствовать критериям для трансплантации органа. При анализе «стоимость-эффективность» метода установлено, что наибольшая эффективность трансплантации достигается при ожидании органа не более 7 мес. (72, 75).

### ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ АДЬЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Резекция печени является основным методом лечения при ГЦР, но частое развитие рецидивов и метастазов опухоли значительно ухудшают результаты такого лечения. Для снижения частоты внутриорганных метастазов необходимо проведение эффективного адьювантного лечения. В настоящее время, анализируя доступную нам литературу, мы не нашли сообщений о статистически доказанной эффективной адьювантной терапии ГЦР. Адьювантное лечение, проводимое после резекции печени и рекомендуемое в литературе, – это трансартериальная химиоэмболизация, ретиноидная терапия, иммунно- и интерферонотерапия. В восьми исследованиях авторы отмечают положительные результаты данных методов лечения (69; 78).

Muto и соавт. докладывают, что прием ретиноидов увеличивает время до прогрессирования. Пероральное лечение полипреноевой кислотой (*polyprenoic acid*) после резекции печени значительно сокращает случаи рецидивов ГЦР (69).

Lau и соавт. сообщают, что адьювантное внутриартериальное введение iodine-131-lipiodol (131I-lipiodol) сокращает количество локальных рецидивов и увеличивает время безрецидивной и общей выживаемости больных ГЦР после радикальной резекции печени (70). Больные ГЦР после резекции печени, которым проводилась

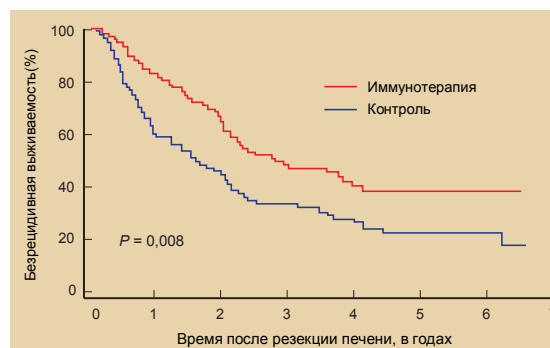
данная адьювантная терапия, выздоравливали в течение 6 недель. Медиана безрецидивного периода у леченых 131I-lipiodol составила 57,2 мес., а в контрольной группе 13,6 мес. Общая 3-летняя выживаемость была соответственно 86,4% и 46,3%. 131I-lipiodol не обладает значимым токсическим эффектом, и его применение у больных ГЦР после резекции печени увеличивает общую и безрецидивную выживаемость больных ГЦР.

S.Yamazaki и соавт. применяли адаптивную иммунотерапию. Забиралась периферическая кровь пациента, и лимфоциты культивировались в присутствии интерлейкина-2 в течение 2 недель, затем ранее активированные Т-лимфоциты возвращались тому же пациенту (71). Таким образом, было пролечено 143 пациента ГЦР. Результаты представлены в рисунке 6. Иммунотерапия аутологичными лимфоцитами, активированными *in vitro* с рекомбинантным интерлейкином-2, введенная пятикратно в течение первого месяца после резекции печени, увеличивает сроки до прогрессирования.

### ЛОКОРЕГИОНАРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ХИМИОТЕРАПИЯ. ЧРЕСКОЖНАЯ АБЛЯЦИЯ

Больным ГЦР, которым не показано выполнение резекции или трансплантации печени альтернативным методом лечения, является чрескожное аблативное воздействие на опухоль. Принцип абляции базируется на деструкции опухолевых клеток путем химического (этанол) или физического (радиоволны, лазер) воздействия, которое может изменять температуру в опухоли и вызывать девитализацию.

Из всех локорегионарных методов наиболее распространена чрескожная этаноловая инъекция (ЧЭИ) (20). При прецизионном отборе больных эффективность ЧИЭ может быть сравнима с хирургическим лечением, 5-летняя выживаемость может достигать 72% (21, 22). Малая частота осложнений и низкая стоимость этой процедуры являются дополнительными преимуществами



**Рисунок 6. Адьювантное лечение ГЦР. Адоптивная иммунотерапия**

ществами данного метода. Основными недостатками ЧИЭ являются: необходимость многократных инъекций в разные области опухоли и невозможность достигнуть полного некроза при больших размерах опухоли.

Радиочастотная абляция (РЧА) более эффективна по сравнению с ЧИЭ и позволяет добиться полного некроза опухоли в узлах более 2 см при более редких лечебных вмешательствах (23). РЧА – при помощи энергии радиочастотных волн приводит к термическому повреждению и коагуляционному некрозу опухоли. Исследование показало, что РЧА эффективнее ЧИЭ в отношении достижения полного некроза опухоли (90% против 80%) даже при более редких лечебных манипуляциях (1,2 против 4,8) (24). Осложнения после РЧА (плевральный выпот, кровотечение) возникают чаще, чем после ЧИЭ (24, 25). Эффективность РЧА снижается при размерах опухоли более 3 см (1).

### ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ

Химиоэмболизация опухоли применяется перед хирургическим лечением для повышения резектабельности, в период ожидания донорского органа при трансплантации печени или как паллиативное лечение больных ГЦР с сохранной функцией печени только при отсутствии асцита (26). В отличие от опухоли паренхимы печени на 85% кровоснабжается из бассейна воротной вены, поэтому эмболизация печеночной артерии (ЭПА)



вызывает ишемический некроз опухоли. Введение химиотерапевтических препаратов в печеночную артерию (цисплатин, доксорубин, адриамицин, митомицин С) вместе с эмболизацией печеночной артерии (ХЭПА) позволяет максимально повысить концентрацию этих веществ в печени, избежать системной токсичности этих препаратов. При сравнении ЭПА и ХЭПА в группе пациентов с ХЭПА опухоль уменьшилась на 61% против 16%. Одногодичная выживаемость пациентов ГЦР при ХЭПА, по данным некоторых авторов, достигает 82% (27, 30).

### СИСТЕМНОЕ ЛЕЧЕНИЕ


Системной химиотерапии ГЦР посвящено много клинических исследований. К сожалению, до недавнего времени ни один препарат или комбинация препаратов не позволяла статистически достоверно увеличивать сроки выживания больных (31). В рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях тамоксифен, октре-

отид, интерферон, интерлейкин-2 не показали достоверной эффективности при ГЦР (32). Углубленное изучение молекулярной биологии ГЦР позволило создавать таргетные препараты, которые дают новые надежды в лечении этой болезни (33). Таргетная терапия нацелена на факторы роста, их рецепторы и внутриклеточные сигнальные преобразования, при помощи которых контролируется клеточный цикл. Полученные положительные результаты при изучении ингибитора рецепторов тирозинкиназ – сорафениба (Нексавар®), позволили рекомендовать его для лечения ГЦР (79). Нексавар® проявляет ингибиторную активность в отношении нескольких киназ (VEGF, PDGF, c-kit receptor, Raf), затрудняя тем самым пролиферацию опухолевых клеток (т.е. рост опухоли), а также нарушает ангиогенез (т.е. кровоснабжение опухоли) и т.д.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическое лечение гепатоцеллюлярного рака требует точ-

ной предоперационной оценки функционального резерва печени. У пациентов с сопутствующим циррозом печени возможно использование алгоритма Макуучи. Общая 5-летняя выживаемость после резекции печени по поводу ГЦР в крупномасштабных исследованиях составляет около 50%, однако результаты безрецидивной выживаемости остаются неудовлетворительными. В настоящее время, анализируя доступную нам литературу, мы не нашли сообщений о статистически доказанной эффективности адьювантной терапии ГЦР. В лечении рецидивов болезни наиболее часто применяются повторные резекции печени, трансартериальная химиоэмболизация, методы локальной абляции.

Трансплантация печени имеет два преимущества: удаляются первичная опухоль и измененная печень, как возможное место для рецидива. Трансплантация становится методом выбора в лечении пациентов ГЦР и запущенной стадией сопутствующего заболевания печени. 

## Литература

1. Asmaa I.G., Shahid A.K., Mireille B.T., Imam W. and Simon D. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis // *World J Gastroenterol.* 2008 July 21; 14 (27): 4300-4308.
2. World Health Organization. Mortality database.
3. Parkin D.M., Pisani P., Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990 // *Int J Cancer.* 1999; 80: 827-841.
4. Montalto G., Cervello M., Giannitrapani L., Dantona F., Terranova A., Castagnetta L.A. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma // *Ann NY Acad Sci.* 2002; 963: 13-20.
5. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening // *Semin Liver Dis.* 2005; 25: 143-154.
6. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics. 2002 // *CA Cancer J Clin.* 2005; 55: 74-108.
7. Yeh C.T., Chen T.C., Chang M.L., Hsu C.W., Yeh T.S., Lee W.C., Huang S.F., Tsai C.C. Identification of NV-F virus DNA in hepatocellular carcinoma // *J Med Virol.* 2007; 79: 92-96.
8. Ferlay J., Parkin D.M., Pisani P. *Global Cancer Graphical Package 1: Cancer Incidence and Mortality Worldwide* // Lyon: IARC Press. 199. Vol. 79.
9. Bosch F.X., Ribes J., Diaz M., Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends // *Gastroenterology.* 2004; 127: S. 5-516.
10. Di Bisceglie A.M. Epidemiology and clinical presentation of hepatocellular carcinoma // *J Vasc Interv Radiol.* 2002; 13: S. 169-171.
11. El-Serag H.B., Mason A.C. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States // *N Engl J Med.* 1999; 340: 745-750.
12. El-Serag H.B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA // *Hepatology.* 2007; 37 Suppl 2: S. 88-94.
13. Parikh S., Hyman D. Hepatocellular cancer: a guide for the internist // *Am J Med.* 2007; 120: 194-202.
14. Bosch F.X., Ribes J., Diaz M., Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology.* 2004; 127: S. 5-516.
15. Okuda K. Hepatocellular carcinoma // *J Hepatology.* 2000; 32: 225-237.
16. De Mitri M.S., Poussin K., Baccharini P., Pontisso P., D'Errico A., Simon N., Grigioni W., Alberti A., Beaugrand M., Pisi E. HCV-associated liver cancer without cirrhosis // *Lancet.* 1995; 345: 413-415.
17. Frank C., Mohamed M.K., Strickland G.T., Lavanchy D., Arthur R.R., Magder L.S., El Khoby T., Abdel-Wahab Y., Aly Ohn E.S., Anwar W. et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt // *Lancet.* 2000; 355: 887-891.
18. Darwish N.M., Abbas M.O., Abdelfattah F.M., Darwish M.A. Hepatitis C virus infection in blood donors in Egypt // *J Egypt Public Health Assoc.* 1992; 67: 223-236.
19. Darwish M.A., Raouf T.A., Rushdy P., Constantine N.T., Rao M.R., Edelman R. Risk factors associated with a high seroprevalence of hepatitis C virus infection in Egyptian blood donors // *Am J Trop Med Hyg.* 1993; 49: 440-447.
20. De La Coste A., Romagnolo B., Billuart P., Renard C.A., Buendia M.A., Soubrane O., Fabre M., Chelly J., Beldjord C., Kahn A. et al. Somatic mutations of the beta-catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95: 8847-8851.
21. Wu B.K., Li C.C., Chen H.J., Chang J.L., Jeng K.S., Chou C.K., Hsu M.T., Tsai T.F. Blocking of G1/S transition and cell death in the regenerating liver of Hepatitis B virus X protein transgenic mice // *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 340: 916-928.
22. Wang X.W., Forrester K., Yeh H., Feitelson M.A., Gu J.R., Harris C.C. Hepatitis B virus X protein inhibits p53 sequence-specific DNA binding, transcriptional activity, and association with transcription factor ERCC3 // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91: 2230-2234.
23. Truant R., Antunovic J., Greenblatt J., Prives C., Cromlish J.A. Direct interaction of the hepatitis B virus HBx protein with p53 leads to inhibition by HBx of p53 response element-directed transactivation // *J Virol.* 1995; 69: 1851-1859.
24. Norder H., Courouce A.M., Magnius L.O. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes // *Virology.* 1994; 198: 489-503.
25. Okamoto H., Kurai K., Okada S., Yamamoto K., Lizuka H., Tanaka T., Fukuda S., Tsuda F., Mishiro S. Full-length sequence of a hepatitis C virus genome having poor homology to reported isolates: comparative study of four distinct genotypes // *Virology.* 1992; 188: 331-341.
26. Liu C.J., Kao J.H., Chen D.S. Therapeutic implications of hepatitis B virus genotypes // *Liver Int.* 2005; 25: 1097-1107.
27. Chen G., Lin W., Shen F., Iloeje U.H., London W.T., Evans A.A. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study // *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 1797-1803.
28. Iloeje U.H., Yang H.I., Su J., Jen C.L., You S.L., Chen C.J. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis

- B viral load // *Gastroenterology*. 2006; 130: 678-686.
29. Chen C.J., Iloeje U.H., Yang H.I. Long-term outcomes in hepatitis B: the REVEAL-HBV study // *Clin Liver Dis*. 2007; 11: 797-816.
  30. Hsieh Y.H., Su I.J., Wang H.C., Chang W.W., Lei H.Y., Lai M.D., Chang W.T., Huang W. Pre-S mutant surface antigens in chronic hepatitis B virus infection induce oxidative stress and DNA damage // *Carcinogenesis*. 2004; 25: 2023-2032.
  31. Yu M.W., Yeh S.H., Chen P.J., Liaw Y.F., Lin C.L., Liu C.J., Shih W.L., Kao J.H., Chen D.S., Chen C.J. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men // *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 265-272.
  32. Kao J.H., Chen P.J., Lai M.Y., Chen D.S. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers // *Gastroenterology*. 2003; 124: 327-334.
  33. Minami M., Poussin K., Kew M., Okanoue T., Brechot C., Paterlini P. Precore/core mutations of hepatitis B virus in hepatocellular carcinomas developed on noncirrhotic livers // *Gastroenterology*. 1996; 111: 691-700.
  34. Shintaro Y. and Tadatosh T. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: Evidence-based outcomes // *World J Gastroenterol*. 2008 February 7; 14(5): 685-692.
  35. Lai E.C., Fan S.T., Lo C.M., Chu K.M., Liu C.L., Wong J. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. An audit of 343 patients // *Ann Surg*. 1995; 221: 291-298.
  36. Sitzmann J.V., Greene P.S. Perioperative predictors of morbidity following hepatic resection for neoplasm. A multivariate analysis of a single surgeon experience with 105 patients // *Ann Surg*. 1994; 219: 13-17.
  37. Makuuchi M., Kosuge T., Takayama T., Yamazaki S., Kakazu T., Miyagawa S., Kawasaki S. Surgery for small liver cancers // *Semin Surg Oncol*. 1993; 9: 298-304.
  38. Lau H., Man K., Fan S.T., Yu W.C., Lo C.M., Wong J. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy // *Br J Surg*. 1997; 84: 1255-1259.
  39. Bismuth H., Chiche L., Adam R., Castaing D., Diamond T., Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients // *Ann Surg*. 1993; 218: 145-151.
  40. Belghiti J., Di Carlo I., Sauvanet A., Uribe M., Fekete F. A ten-year experience with hepatic resection in 338 patients: evolutions in indications and of operative mortality // *Eur J Surg*. 1994; 160: 277-282.
  41. Gozzetti G., Mazziotti A., Cavallari A., Bellusci R., Bolondi L., Grigioni W., Grazi GL. Hepatic resection for tumours in cirrhotic livers // *Int Surg*. 1987; 72: 82-86.
  42. Llovet J.M., Fuster J., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma // *Hepatogastroenterology*. 2002; 49: 7-11.
  43. Wu C.C., Ho W.L., Yeh D.C., Huang C.R., Liu T.J., P'eng F.K. Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: is it unjustified in impaired liver function? // *Surgery*. 1996; 120: 34-39.
  44. Okuda K., Ohtsuki T., Obata H., Tomimatsu M., Okazaki N., Hasegawa H., Nakajima Y., Ohnishi K. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients // *Cancer*. 1985; 56: 918-928.
  45. Fujii T., Takayasu K., Muramatsu Y., Moriyama N., Wakao F., Kosuge T., Takayama T., Makuuchi M., Yamasaki S., Okazaki N. Hepatocellular carcinoma with portal tumor thrombus: analysis of factors determining prognosis // *Jpn J Clin Oncol*. 1993; 23: 105-109.
  46. Llovet J.M., Bustamante J., Castells A., Vilana R., Ayuso Mdel C., Sala M., Bru C., Rodes J., Bruix J. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials // *Hepatology*. 1999; 29: 62-67.
  47. Urata K., Matsumata T., Kamakura T., Hasegawa K., Sugimachi K. Lipiodolization for unresectable hepatocellular carcinoma: an analysis of 205 patients using univariate and multivariate analysis // *J Surg Oncol*. 1994; 56: 54-58.
  48. Minagawa M., Makuuchi M., Takayama T., Ohtomo K. Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus // *Ann Surg*. 2001; 233: 379-384.
  49. Lange J.F., Leese T., Castaing D., Bismuth H. Repeat hepatectomy for recurrent malignant tumors of the liver // *Surg Gynecol Obstet*. 1989; 169: 119-126.
  50. Kakazu T., Makuuchi M., Kawasaki S., Miyagawa S., Hashikura Y., Kosuge T., Takayama T., Yamamoto J. Repeat hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma // *Hepatogastroenterology*. 1993; 40: 337-341.
  51. Minagawa M., Makuuchi M., Takayama T., Kokudo N. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma // *Ann Surg*. 2003; 238: 703-710.
  52. Lo C.M., Fan S.T., Liu C.L., Chan S.C., Wong J. The role and limitation of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma // *Liver Transpl*. 2004; 10: 440-447.
  53. Makuuchi M., Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan // *Liver Transpl*. 2004; 10: S46-S52.
  54. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R., Andreola S., Pulvirenti A., Bozzetti F., Montalto F., Ammatuna M., Morabito A., Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis // *N Engl J Med*. 1996; 334: 693-699.
  55. Sitzmann J.V., Greene P.S. Perioperative predictors of morbidity following hepatic resection for neoplasm. A multivariate analysis of a single surgeon experience with 105 patients // *Ann Surg*. 1994; 219: 13-17.
  56. Jarnagin W.R., Gonen M., Fong Y., DeMatteo R.P., Ben-Porat L., Little S., Corvera C., Weber S., Blumgart L.H. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade // *Ann Surg*. 2002; 236: 397406; discussion 406-407.
  57. Pringle J.H. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma // *Ann Surg*. 1908; 48: 541-549.
  58. Makuuchi M., Hasegawa H., Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy // *Surg Gynecol Obstet*. 1985; 161: 346-350.
  59. Takayama T., Makuuchi M., Watanabe K., Kosuge T., Takayasu K., Yamazaki S., Hasegawa H. A new method for mapping hepatic subsegment: counterstaining identification technique // *Surgery*. 1991; 109: 226-229.
  60. Gozzetti G., Mazziotti A., Bolondi L., Cavallari A., Grigioni W., Casanova P., Bellusci R., Villanacci V., Labo G. Intraoperative ultrasonography in surgery for liver tumors // *Surgery*. 1986; 99: 523-530.
  61. Franco D., Smadja C., Kahwaji F., Grange D., Kemeny F., Traynor O. Segmentectomies in the management of liver tumors // *Arch Surg*. 1988; 123: 519-522.
  62. Castaing D., Garden O.J., Bismuth H. Segmental liver resection using ultrasound-guided selective portal venous occlusion // *Ann Surg*. 1989; 210: 20-23.
  63. Kosuge T., Makuuchi M., Takayama T., Yamamoto J., Shimada K., Yamasaki S. Long-term results after resection of hepatocellular carcinoma: experience of 480 cases // *Hepatogastroenterology*. 1993; 40: 328-332.
  64. Yamamoto M., Takasaki K., Ohtsubo T., Katsuragawa H., Fukuda C., Katagiri S. Effectiveness of systematized hepatectomy with Glisson's pedicle transection at the hepatic hilus for small nodular hepatocellular carcinoma: retrospective analysis // *Surgery*. 2001; 130: 443-448.
  65. Takasaki K., Kobayashi S., Tanaka S., Saito A., Yamamoto M., Hanyu F. Highly anatomically systematized hepatic resection with Glissonian sheath code transection at the hepatic hilus // *Int Surg*. 1990; 75: 73-77.
  66. Imamura H., Matsuyama Y., Miyagawa Y., Ishida K., Shimada R., Miyagawa S., Makuuchi M., Kawasaki S. Prognostic significance of anatomical resection and desgamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma // *Br J Surg*. 1999; 86: 1032-1038.
  67. Imamura H., Shimada R., Kubota M., Matsuyama Y., Nakayama A., Miyagawa S., Makuuchi M., Kawasaki S. Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients // *Hepatology*. 1999; 29: 1099-1105.
  68. Takayama T., Makuuchi M., Kosuge T., Yamamoto J., Shimada K., Inoue K. Preoperative portal embolization // *Ann Ital Chir*. 1997; 68: 745-750.
  69. Muto Y., Moriwaki H., Ninomiya M., Adachi S., Saito A., Takasaki K.T., Tanaka T., Tsurumi K., Okuno M., Tomita E. et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyphenolic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group // *N Engl J Med*. 1996; 334: 1561-1567.
  70. Lau W.Y., Leung T.W., Ho S.K., Chan M., Machin D., Lau J., Chan A.T., Yeo W., Mok T.S., Yu S.C. et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial // *Lancet*. 1999; 353: 797-801.
  71. Takayama T., Sekine T., Makuuchi M., Yamasaki S., Kosuge T., Yamamoto J., Shimada K., Sakamoto M., Hirohashi S., Ohashi Y. et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial // *Lancet*. 2000; 356: 802-807.
  72. Wu C.C., Ho Y.Z., Ho W.L., Wu T.C., Liu T.J., P'eng F.K. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma: a reappraisal // *Br J Surg*. 1995; 82: 122-126.
  73. Yamasaki S., Hasegawa H., Kinoshita H., Furukawa M., Imaoka S., Takasaki K., Kakumoto Y., Saito H., Yamada R., Oosaki Y. et al. A prospective randomized trial of the preventive effect of pre-operative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma // *Jpn J Cancer Res*. 1996; 87: 206-211.
  74. Izumi R., Shimizu K., Iyobe T., Li T., Yagi M., Matsui O., Nonomura A., Miyazaki I. Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion of Lipiodol containing anticancer drugs in patients with hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. 1994; 20: 295-301.
  75. Lai E.C., Lo C.M., Fan S.T., Liu C.L., Wong J. Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial // *Arch Surg*. 1998; 133: 183-188.
  76. Kawata A., Une Y., Uchikawa M., Wakizaka Y., Namieno T., Hosono J., Kobayashi H. Adjuvant chemoimmunotherapy for hepatocellular carcinoma patients. Adriamycin, interleukin-2, and lymphokine-activated killer cells versus adriamycin alone // *Am J Clin Oncol*. 1995; 18: 257-262.
  77. Ikeda K., Arase Y., Saitoh S., Kobayashi M., Suzuki Y., Suzuki F., Tsubota A., Chayama K., Murashima N., Kumada H. Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor-A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer // *Hepatology*. 2000; 32: 228-232.
  78. Kubo S., Nishiguchi S., Hirohashi K., Tanaka H., Shuto T., Kinoshita H. Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy // *Br J Surg*. 2002; 89: 418-422.
  79. Llovet JM et al. Updated from oral presentation at ASCO 2007, Chicago, IL, USA // *J Clin Oncol*. 2007; 25 (June 20 Suppl.): 1s (Abstract LBA1).

Б.Я. КЛИМОВ,  
М.Ю. ШВИЛОВА,  
Н.А. НОВИКОВА,  
К.М.Н.,

Д.Д. ПЕТРУНИН

Московская  
государственная  
онкологическая  
больница № 62,

РГМУ им. Н.И. Пирогова.

## Препарат Генферон® – новый подход к профилактике и лечению лучевых поражений эпителия влагалища

*Лучевые повреждения покровных тканей (кожи, слизистых) и внутренних органов, возникающие вследствие воздействия ионизирующего излучения в суммарной очаговой дозе 60-70 Гр, проявляются в виде хронических эпителиитов и дерматитов, с прогрессированием их в лучевые язвы кожи, лучевые проктиты, циститы и т.п. В патогенезе таких повреждений, наряду с нарушением микроциркуляции, ведущее значение имеет прямое воздействие излучения на клетки и подавление репаративных процессов. В дальнейшем на передний план выходят присоединение инфекции поврежденных тканей и усугубление негативных процессов, связанных с нарушением репарации.*

**П**атогенез лучевых поражений комплексный. Проникающая радиация вызывает ионизацию внутриклеточной воды и потому поражает все без исключения ткани и органы тела. Поражается внутриклеточный аппарат: митохондрии, лизосомы, происходят разрывы хромосом и нитей дезоксирибонуклеиновой кислоты. Это серьезно нарушает функции клеток или ведет к их гибели. Наиболее чувствительны к радиации быстро делящиеся (т.е.

имеющие короткий срок жизни) клетки, в связи с чем эпителиоциты, отличающиеся высокой скоростью деления, поражаются одними из первых. В результате лучевые поражения эпителия относятся к основным осложнениям лучевой терапии.

К лучевым повреждениям (осложнениям) относятся органические и функциональные изменения органов и тканей, которые требуют специального лечения. Местные повреждения характеризуются развитием изменений исключительно в зоне облучения. В зависимости от продолжительности времени, прошедшего после радиационного воздействия, они делятся на ранние и поздние. Радиобиологические исследования ряда авторов (L. Cohen, C. Orton, F. Ellis) показали, что восстановление сублетально облученных клеток происходит в течение 100 дней. Исходя из этого, лучевые повреждения, развившиеся в пределах данного срока (в течение 3 месяцев), относят к ранним. Все повреждения, появившиеся позже указанного времени, рассматриваются как поздние.

Возникновение ранних эпителиитов влагалища в случаях проведения сочетанного или контактного облучения, если брахитерапия осуществлялась с дозами низкой

и средней мощности, обычно обусловлено тем, что лучевые нагрузки были больше толерантных. В то же время при использовании в качестве единственного компонента лечения внутривлагалищного радиационного воздействия с дозой высокой мощности или сочетании его с дистанционным, ранние эпителииты влагалища появляются даже в тех ситуациях, в которых толерантность тканей не превышает. Следовательно, по всей вероятности, брахитерапия с дозой высокой мощности сама по себе, даже в условиях применения толерантных лучевых нагрузок, может быть причиной развития ранних эпителиитов влагалища.

Как уже было сказано, при назначении лучевой терапии следует учитывать т.н. лучевую толерантность здоровых тканей. Толерантность – это предельно допустимая радиационная нагрузка, в абсолютном большинстве случаев не приводящая к необратимым изменениям в тканях. Она зависит от биологических свойств тканей, от величины поглощенной дозы и ее распределения во времени и пространстве (объем облучаемых тканей). К сожалению, в ряде случаев при лучевом лечении осложнения возникают даже тогда, когда толерантные дозы, рассчитанные по различным радиобиологическим моделям, не превышены. Местные лучевые повреждения, развивающиеся при лучевой терапии злокачественных опухолей, отличаются резистентностью к лечению различными медикаментозными средствами.

**Препарат Генферон® может рассматриваться в качестве средства выбора для профилактики и лечения лучевых поражений эпителия влагалища у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями.**



Согласно действующей на данный момент классификации, выделяют 4 степени лучевых повреждений влагалища: I – гиперемия слизистой оболочки; II – сухой эпителиит; III – экссудативный эпителиит; IV – эрозивно-язвенный кольпит.

Как результат лучевого поражения, изменяется также качественный и количественный состав влагалищной жидкости. В просвете влагалища в норме ежедневно скапливается 0,5-2 мл жидкости, представляющей собой секрет цервикальных желез, эндометрия и эндосальпинкса, а также трансудат кровеносных и лимфатических сосудов. В норме она прозрачная, светлая, полужидкая, тягучая (слизистого характера), не имеет неприятного запаха, в ней преобладают эпителиальные клетки. В мазке наряду с эпителиальными клетками обнаруживается небольшое количество лейкоцитов (до 20 в поле зрения). Чрезвычайно важными являются защитные свойства влагалищной жидкости, обусловленные такими факторами, как наличие в ней иммуноглобулинов (IgA, IgG), лизоцима (мурамидазы), лактоферрина, а также фагоцитирующих клеток. При лучевых поражениях отмечаются выраженные изменения состава и количества влагалищной жидкости, что влечет за собой снижение ее защитных свойств и повышение восприимчивости к урогенитальным инфекциям, в том числе вызванным условно-патогенными микроорганизмами, которые могут присутствовать в составе вагинального микробиоценоза и у здоровых женщин. Экстирпация матки с придатками по поводу рака тела матки усугубляет ситуацию, т.к. приводит к отсутствию секрета канала шейки матки и эндометрия, и влагалищная жидкость формируется только выделяемым бартолиновыми железами секретом и трансудатом влагалища.

Очевидно, что качество жизни излеченной радиотерапией от злокачественной опухоли большой во многом определяется наличием или отсутствием осложнений лучевой терапии, что актуализирует

вопрос выбора средств для эффективного лечения развивающихся лучевых повреждений.

В настоящий момент с целью профилактики инфекционных осложнений и ускорения регенерации пораженного эпителия применяются местные антисептики (растворы перманганата калия, фурацилина и т.д.), антибактериальные и фунгицидные препараты (Тержинан®, Полижинакс®, Нео-Пенотран® и т.п.), средства, ускоряющие эпителизацию (метилурацил, сок алоэ и тому подобные). Однако применение этих средств не позволяет скорректировать показатели местного иммунитета и характеристики влагалищной жидкости, что повышает вероятность хронического течения патологических процессов.

Представляется перспективным местное применение препаратов интерферона, которые, наряду с прямым противовирусным, бактериостатическим, а также радиопротекторным действием, оказывают мощное иммуномодулирующее действие, повышая активность местных факторов иммунной защиты. Однако при их применении остается актуальным вопрос ускорения регенерации поврежденного в результате облучения эпителия, а также быстрого купирования неприятных ощущений, которые сопровождают подобные повреждения.

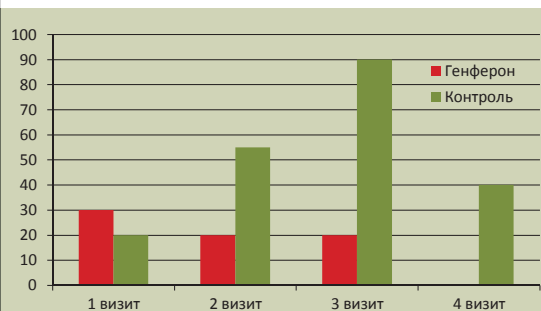
Имеются основания полагать, что решить данную проблему может включение в состав терапии лучевых поражений вагинального эпителия комбинированного препарата Генферон®.

Препарат Генферон® – новая лекарственная форма интерферона-α в виде свечей для вагинального и ректального введения. Основными компонентами препарата Генферон® являются интерферон человеческий рекомбинантный α2b, таурин и анестезин. Комбинация активных и вспомогательных веществ, входящих в состав Генферона®, обеспечивает не только сохранение активности и физических свойств препарата, но также усиление и расширение спектра

действия основных его компонентов. Интерферон обладает выраженным противовирусным и иммуномодулирующим действием. Противовирусный эффект опосредован рецептор-зависимой активацией внутриклеточных ферментов 2'5'-олигоденилатсинтазы и протеинкиназы, а также белков группы МХ, ингибирующих репликацию вирусов. Иммуномодулирующее действие проявляется в активации CD-8+ цитотоксических Т-лимфоцитов, NK-клеток, усилении дифференцировки В-лимфоцитов и продукции ими антител со сменой их изотипа и повышением аффинности, активацией моноцитарно-макрофагальной системы и фагоцитоза, а также усилении экспрессии молекул МНС-I, что способствует, в первую очередь, амплификации клеточно-опосредованных реакций иммунной системы. Известны также радиопротекторные свойства интерферона. Таурин – серосодержащая аминокислота, образующаяся в организме в процессе метаболизма цистеина – широко применяется при целом ряде заболеваний. Таурин способствует нормализации метаболических процессов, обладает регенерирующими, репаративными, мембрано- и гепатопротекторными свойствами. Таурин действует и как антиоксидантное средство, непосредственно взаимодействуя с активными формами кислорода, избыточное накопление которых способствует развитию патологических процессов (воспаление, интоксикация и т.д.). Сочетание интерферона с таурином в одной лекарственной форме позволяет обеспечить широкий спектр действия препарата и пролонгировать действие интерферона. Анестезин, являясь местным анестетиком, устраняет болезненные ощущения, зуд, жжение при обострении воспаления.

С целью подтверждения клинической эффективности препарата Генферон® при лечении лучевых поражений вагинального эпителия в 2008-2009 гг. на базе 1-го радиологического отделения МГОБ №62 было проведено сравнительное





**Рисунок 1. Доля пациенток, у которых отмечались жалобы 1 или 2 балла по ВАШ**

рандомизированное открытое исследование.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получающие лучевую терапию пациентки в возрасте от 18 до 70 лет (общее число пациентов – 40), с имеющимся риском возникновения лучевого поражения эпителия влагалища, были поровну распределены посредством рандомизации в одну из двух групп исследования (основную и контрольную).

Критериями включения являлись возраст пациенток от 18 до 70 лет, предполагаемое возникновение лучевого поражения эпителия шейки матки, тела матки, вульвы, влагалища при проведении лучевой терапии и возможность выполнять все процедуры исследования.

К критериям исключения относились следующие: наличие сопутствующих серьезных соматических или инфекционных заболеваний (в т.ч. ВИЧ, туберкулез и т.д.); гиперчувствительность к препаратам интерферонов или другим компонентам исследуемого препарата; манифестные формы урогенитальных инфекции (гонорея, генитальный

герпес, хламидиоз и т.д.); образование лучевых язв, свищей и прочих дефектов, требующих хирургического вмешательства; наличие психоневрологических заболеваний, наркомания, алкоголизм, а также одновременное участие в других клинических исследованиях.

Включенные в исследование пациентки основной группы получали препарат Генферон® 500000 МЕ, начиная с 4-го дня лучевой терапии интравагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней, с последующим назначением препарата в режиме 1 раз в сутки на ночь в течение последующих 10 дней.

В группу сравнения вошли 20 пациенток с наличествующим риском возникновения лучевого поражения эпителия влагалища, которые не получали препарат Генферон®.

Суммарная продолжительность участия в исследовании одного пациента составила 60 дней.

Диагноз лучевого поражения эпителия влагалища ставился на основании следующих критериев: проведение лучевой терапии злокачественных новообразований влагалища, матки и наружных половых органов, характерные изменения при гинекологическом осмотре, воспалительная картина при цитологическом исследовании мазка и характерные жалобы пациенток (боль, жжение, зуд и т.д.), оцениваемые по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Пациенткам обеих групп в ходе их участия в исследовании было запрещено использование местных заживляющих/эпителизирующих средств (метилурацил, солкосерил и т.д.). Допускалось применение антисептических и обезболивающих средств по показаниям.

В ходе лечения каждой пациентке 4 раза выполнялись следующие исследования: физикальное исследование, гинекологический осмотр, цитологическое исследование полученного из влагалища биоматериала, а также субъективная оценка пациенткой своих жалоб со стороны мочеполовой системы с использованием визуальной аналоговой шкалы. Данные исследования выполнялись до начала лучевой терапии и до применения препарата Генферон® (первый визит); на  $6 \pm 1$  день применения препарата Генферон® по достижении суммарной очаговой дозы (СОД) 14-16 Гр (второй визит); по завершении адъювантной дистанционной гамма-терапии (ДГТ) на СОД 42 Гр (третий визит) и через 1 месяц после проведенной ДГТ (четвертый визит). Пациентки из контрольной группы, не получавшие Генферон®, проходили обследования по той же схеме.

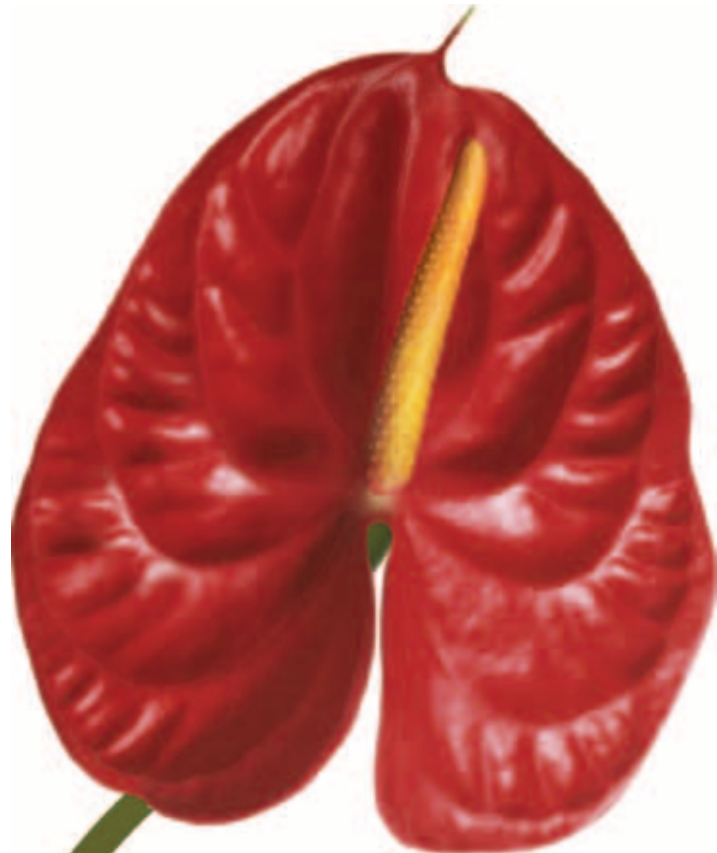
### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### 1. Оценка по визуальной аналоговой шкале

Пациентки самостоятельно оценивали выраженность своих неприятных ощущений (боль, жжение, зуд и т.п.) в баллах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), градуированной от 0 (отсутствие неприятных ощущений) до 6 (нестерпимые ощущения) баллов.

До начала лучевой терапии в основной группе 30% (6 из 20) пациенток предъявляли жалобы на зуд, неприятные ощущения в области влагалища, соответствующие 1 баллу интенсивности по ВАШ. Во время проведения лучевой терапии на СОД 14-16 Гр и  $6 \pm 1$  день применения препарата Генферон® аналогичные жалобы наблюдались у 15% больных, у 1 пациентки (5%) они соответствовали 2 баллам по ВАШ. Таким образом, несмотря на проведение лучевой терапии, не только не отмечалось усиления выраженности жалоб, но и имело место уменьшение количества больных с неприятными ощущениями в области влагалища. При СОД 42 Гр

**Препарат Генферон® – новая лекарственная форма интерферона-α в виде свечей для вагинального и ректального введения. Основными компонентами препарата Генферон® являются интерферон человеческий рекомбинантный α2b, таурин и анемезин. Комбинация активных и вспомогательных веществ, входящих в состав Генферона®, обеспечивает не только сохранение активности и физических свойств препарата, но также усиление и расширение спектра действия основных его компонентов.**



# генферон®

*№ 1 в комплексной терапии  
урогенитальных инфекций*

Уникальный состав: ➔ **Интерферон альфа-2**  
иммуномодулирующее,  
противовирусное,  
антибактериальное действие

➔ **Таурин**  
антиоксидантное,  
репаративное действие

➔ **Анестезин\***  
устранение боли,  
зуда, чувства жжения

\* Содержится в дозировках 500 000 МЕ и 1 000 000 МЕ.

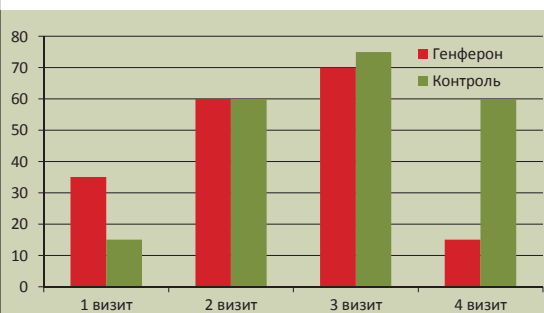


Дополнительную информацию о препарате  
Вы можете получить по тел.: (495) 992-66-28

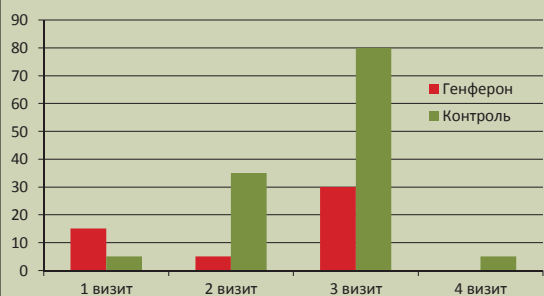
■ [www.genferon.ru](http://www.genferon.ru)

 **Биокаг**  
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ





**Рисунок 2. Доля пациенток, у которых отмечались умеренные и обильные выделения**



**Рисунок 3. Доля пациенток, у которых отмечалась гиперемия слизистой влагалища**

(терапия препаратом Генферон® завершена около 6 дней назад) интенсивность жалоб не нарастала: 15% пациенток имели жалобы по ВАШ 1 балл, и одна пациентка имела жалобы 2 балла по данной шкале. Через 1 месяц после завершения лучевой терапии ни одна больная не предъявляла жалоб.

В то же время в контрольной группе уже ко второму визиту (СОД = 14-16 Гр) общее количество пациенток с жалобами увеличилось и составило 55%. К третьему визиту количество пациенток контрольной группы с жалобами (1 или 2 балла по ВАШ) увеличилось до 90% (16 пациенток). На четвертом визите (через месяц) у 8 пациенток контрольной группы сохранялись жалобы на неприятные ощущения в области вла-

галища, соответствующие 1 баллу по ВАШ (рисунок 1).

## 2. Данные гинекологического осмотра

До начала лучевой терапии в основной группе (визит 1) скудные выделения наблюдались у большинства больных – 65% в опытной и 85% в контрольной группе, умеренные – у 35% и 10%, соответственно, обильные выделения отмечались у одной пациентки контрольной группы. В процессе лучевой терапии на суммарной очаговой дозе 14-16 Гр ( $6 \pm 1$  день применения препарата Генферон®) увеличилось количество пациенток с умеренными выделениями до 55%, появилась 1 пациентка с обильными выделениями (5%). Количество пациенток со скудными выделениями составило 40%. На третьем визите на СОД 40-42 Гр количество больных с умеренными выделениями оставалось прежним и составило 55%, со скудными – 30%, увеличилось количество женщин с обильными выделениями. Несмотря на то, что на этой дозе наблюдается пик лучевых реакций, значительного повышения частоты обильных выделений не отмечено. Через 1 месяц после завершения лучевой терапии (визит 4) у 85% женщин отмечены скудные выделения, умеренные – у 15%, обильных выделений не было ни у одной пациентки, что соответствует нормальной картине (рисунок 2).

Другим объективным признаком развития лучевых реакций является гиперемия слизистой влагалища. До лечения в основной группе (визит 1) умеренная равномерная гиперемия слизистой влагалища наблюдалась у 15% женщин, что вполне естественно, т. к. у них всех имела место хирургическая травма (в анамнезе экстирпация матки

с придатками по поводу рака тела матки, рака яичников). В процессе лучевого лечения на СОД 14-16 Гр, что совпадает с 6-м днем применения препарата Генферон®, гиперемия имела у 5% пациенток (лучевая реакция не успела нарасти, а эффект препарата Генферон® уже развился). На СОД 40-42 Гр (визит 3), что соответствует ожидаемому пику лучевых реакций, гиперемия слизистой влагалища наблюдалась у 30% пациенток основной группы и была расценена как лучевая реакция легкой степени. На четвертом визите (через 1 месяц после завершения лучевой терапии) гиперемии влагалища в основной группе не отмечалось ни у одной пациентки (рисунок 3).

В контрольной группе к третьему визиту умеренные выделения наблюдались у 70%, обильные – у 5% пациенток, на четвертом визите умеренные выделения сохранялись у 60% (тогда как в опытной группе – только у 15%). Развитие местной лучевой реакции I степени, клинически проявляющееся в виде увеличения количества вагинальных выделений и развития умеренной равномерной гиперемии слизистой влагалища, на втором визите наблюдалось у 35% пациенток контрольной группы (в опытной – только у 5%), на третьем – у 80% (по сравнению с 30% в группе, получавшей Генферон®). На последнем визите гиперемия сохранялась у одной пациентки контрольной группы и отсутствовала у всех пациенток опытной.

## 3. Данные цитологического исследования

Основным критерием оценки являлось число лейкоцитов в исследуемых образцах (в норме у женщин во влагалищном секрете допускается присутствие до 20 лейкоцитов в поле зрения).

До начала лучевой терапии (визит 1) у 85% пациенток основной и контрольной группы наблюдалась нормальная цитологическая картина – менее 20 лейкоцитов в поле зрения, и только у 15% количество лейкоцитов превысило 20 в поле

**При сравнительной оценке субъективных и объективных данных можно констатировать, что применение препарата Генферон® достоверно улучшает переносимость лучевой терапии, являющейся одним из основных методов лечения онкогинекологических заболеваний.**

зрения. Во время второго визита на СОД 14-16 Гр значимых отклонений показателей цитограммы не было – у 80% пациенток было менее 20 лейкоцитов в поле зрения, у 20% – свыше 20. На ожидаемом пике лучевых реакций (СОД 40-42 Гр) у 60% женщин количество лейкоцитов было более 20 в поле зрения, у 40% – менее 20%. Через 30 дней после завершения лучевой терапии 90% женщин имели количество лейкоцитов менее 20 в поле зрения и, соответственно, у 10% пациенток было свыше 20 лейкоцитов в поле зрения.

Видимых различий в основной и контрольной группе по критерию содержания лейкоцитов в мазке из влагалища не отмечалось. Следует отметить, что интерферон повышает активность гранулоцитов (фагоцитарная и миграционная активность нейтрофилов), вследствие чего может способствовать повышению числа лейкоцитов в мазке. При этом повышение эффективности местных защитных механизмов под влиянием интерферона обеспечивает большую резистентность слизистой оболочки влагалища к различным патогенам в долгосрочной перспективе.

#### 4. Состояние вагинального микробиоценоза

До лечения в основной группе (визит 1) нормальные показатели микробиоценоза влагалища наблюдались лишь у 45% больных (как указывалось ранее, у всех женщин в анамнезе присутствовала хирургическая травма, что, видимо, и явилось причиной развития дисбиотического процесса), 55% женщин имели кокковую флору. На втором

визите на СОД 14-16 Гр ( $6 \pm 1$  день применения препарата Генферон®) нормальная микрофлора была уже у 55% пациенток, кокковая – у 45%. На пике ожидаемых лучевых реакций во время третьего визита на СОД 40-42 Гр отмечалось сохранение тенденции к нормализации микрофлоры влагалища за счет применения препарата Генферон®: у 60% пациенток была нормальная микрофлора, у 40% – кокковая. Через месяц после завершения лучевой терапии 85% женщин имели нормальную микрофлору и лишь 15% – кокковую.

Сопоставляя показатели вагинального микробиоценоза в контрольной и основной группах можно сделать вывод, что применение препарата Генферон® приводит к нормализации микрофлоры. К последнему визиту (через месяц после завершения лучевой терапии) нормальная микрофлора наблюдалась у 85% женщин основной группы и лишь у 45% контрольной, тогда как у 55% контрольной группы флора была представлена кокками.

#### 5. Сопутствующие осложнения

Лучевая терапия, как правило, сопровождается лучевыми реакциями со стороны близлежащих органов, в той или иной степени подвергающихся облучению. В данном случае в зоне лучевого воздействия находятся мочевой пузырь и прямая кишка, в связи с чем лучевые осложнения со стороны этих органов рассматривались как дополнительный критерий оценки. В основной группе на дозе 26-28 Гр у 2 из 20 пациенток отмечались явления не резко выраженного цистита. В обоих случаях пациент-

ки связывали усиление явлений цистита с приемом алкоголя. В контрольной группе явления цистита наблюдались у 7 из 20 пациенток и у 2 – явления ректита, что однозначно свидетельствует о влиянии интерферонотерапии на частоту подобных осложнений.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сравнительной оценке субъективных и объективных данных можно констатировать, что применение препарата Генферон® достоверно улучшает переносимость лучевой терапии, являющейся одним из основных методов лечения онкогинекологических заболеваний.

#### ВЫВОДЫ

Применение препарата «Генферон»:

- снижает частоту и степень выраженности местных лучевых реакций и осложнений лучевой терапии со стороны прилегающих органов;
- снижает вероятность развития вторичных инфекций, требующих дополнительных затрат на антибактериальную терапию;
- положительно влияет на показатели микробиоценоза влагалища;
- повышает качество жизни пациенток, подвергающихся лучевой терапии;
- позволяет избежать вынужденных перерывов в лечении (увеличения койко-дней).

Препарат Генферон® может рассматриваться в качестве средства выбора для профилактики и лечения лучевых поражений эпителия влагалища у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями. **EID**

#### Литература

- Евсеев А.А. Вагинальный дисбиоз и методы его коррекции // Медицинские аспекты здоровья женщины, № 3/1. 2008.
- Кира К.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье (часть II). Биохимические и биологические свойства влагалищной жидкости // Журнал акушерства и женских болезней. 1999; №3.
- Кондричина С.Н., Балашов А.Т. Основы лучевой терапии. Учебное пособие // ПетрГУ. Петрозаводск. 2001; с. 44.
- Линденбратен Л.Д., Королюк И.П. Медицинская радиология (основы лучевой диагностики и лучевой терапии) // М.: Медицина, 2000.
- Fraunholz I.B., Schopohl B., Falk S., Boettcher H.D. Cytohormonal status and acute radiation vaginitis // Front Radiat Ther Oncol. 2002; 37: 112-20.
- Joslin C.A., Smith C.W., Mallik A. The treatment of cervix cancer using high activity 60 Co sources // Br J Radiol. 1972 Apr; 45(532): 257-70
- Slowakiewicz E., Zawadzki J., Halys J. Changes occurring in the composition of the vaginal bacterial flora accompanying Trichomonas vaginalis in women treated with gamma- and x-rays // Wiad Parazytol. 1969; 15(3): 449-51.
- Volterrani F., Tana S., Trenti N. Topical benzydamine in the treatment of vaginal radiomucositis // Int J Tissue React. 1987; 9(2): 169-71.
- Yalman D., Arican A., Ozsaran Z., Celik O.K. et al. Evaluation of morbidity after external radiotherapy and intracavitary brachytherapy in 771 patients with carcinoma of the uterine cervix or endometrium // Eur J Gynaecol Oncol. 2002; 23(1): 58-62.
- Zimmermann J.S., Niehoff P., Wilhelm R., Schneider R. et al. Prevention and therapy of acute radiation-related morbidity of the skin and mucosa. II, Recommendations of the literature // Strahlenther Onkol. 1998 Apr; 174(4): 193-9.

А.В. ЙОВДИЙ,  
В.И. ШАРДАКОВ,  
Т.П. ЗАГОСКИНА,  
Е.Л. НАЗАРОВА,  
ФАН ТРОНГ ЛАН

Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови федерального агентства по высокотехнологической медицинской помощи,

Министерство здравоохранения  
Вьетнама

# Особенности клеточного звена иммунитета и цитокинового профиля у больных хроническим лимфолейкозом на фоне терапии Ферровиром

*Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является опухолью кроветворной системы, которая характеризуется пролиферацией и аккумуляцией морфологически зрелых лимфоцитов, в большинстве случаев имеющих фенотип В-клеток. ХЛЛ – наиболее распространенный вид хронического лейкоза в странах Европы и Северной Америки, где на долю этого заболевания приходится до 30% от всех лейкозов (1). Достоверной информации о заболеваемости и распространенности ХЛЛ в России нет. Экстраполяция европейских данных позволяет считать, что ежегодно в России заболевают 3600 человек (18).*

**Т**ечению ХЛЛ сопутствует угнетение иммунной системы, что приводит к повышенному риску развития инфекционных осложнений у этой категории больных. В структуре их смертности бактериальные, грибковые и вирусные инфекции составляют около 60%. Нередко инфекционные осложнения бывают первыми проявлениями болезни (2, 3). Причины иммунных нарушений у больных ХЛЛ многообразны. Во-первых, наблюдается вытеснение опухолевыми клетками нормальной лимфоидной популяции (4). Во-вторых, опухолевый клон представлен морфологически зрелыми, но функционально малоактивными лимфоидными клетками, неспособными в большинстве случаев к дифференцировке в плазматические клетки и, следовательно, к реализации полноценного иммунного ответа (5, 6). В-третьих, опухолевые клетки,

наряду с другими мононуклеарами, способны вырабатывать ряд иммуносупрессивных факторов, подавляющих нормальную функцию иммунной системы и способствующих прогрессированию опухолевого роста (7, 8, 9).

У больных ХЛЛ большинство авторов выявили понижение величины иммунорегуляторного индекса за счет увеличения числа CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов (6, 10, 12). Ряд исследователей отмечают также снижение показателей CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов (13). Кроме того, в ряде научных работ показана функциональная неполноценность Т-лимфоцитов (11).

Приводятся данные, что проведение химиотерапии у больных ХЛЛ усугубляет иммунные нарушения (6, 14, 15, 16, 17). Подтверждением служит тот факт, что наиболее часто вирусные и грибковые инфекции наблюдаются по окончании курсов полихимиотерапии и сочетаются с наличием дефекта Т-клеточного иммунитета. Так, в ряде исследований, посвященных влиянию химиотерапии на иммунные показатели, обнаружено достоверное снижение числа CD 4<sup>+</sup>- и CD 8<sup>+</sup>-лимфоцитов (15, 17).

Учитывая высокую частоту инфекционных осложнений у больных ХЛЛ, актуальной является проблема проведения профилактических мероприятий, включающих применение противовирусных и иммуномодулирующих препаратов. Одной из последних разработок российской фармакологической отрасли стал противовирусный препарат Ферровир®. Доказано, что данный

препарат у людей, страдающих вирусной инфекцией, способен влиять на фагоцитарную активность макрофагов и Т-клеточное звено иммунитета. К сожалению, исследований, отражающих влияние Ферровира на противовирусный иммунитет у больных опухолями лимфатической системы (ОЛС), в литературе не представлено. Целью настоящей работы явилась оценка влияния препарата Ферровир® на состояние иммунитета у больных ХЛЛ, получающих базисную химиотерапию.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 13 человек больных ХЛЛ в возрасте от 43 до 72 лет (медиана – 57 лет). Диагноз подтвержден на основании морфологических и иммуногистохимических исследований. Стадию заболевания определяли согласно классификации К. Rai (1975 г.), при этом у 8 больных была выявлена II стадия заболевания, у 3 – III стадия, у 2 – IV стадия. Все больные получали современные программы химиотерапии. Четверо из них проходили лечение по программе RFC, а девять человек – Campath-1H.

Препарат Ферровир® назначали по 5 мл (1 флакон) с 1 мл 0,25% новокаина внутримышечно 1 раз в сутки ежедневно на протяжении 10 дней. Курсовая доза составила 750 мг. Исследования иммунного статуса проводили до начала терапии, а также сразу после окончания курса лечения, через 1, 3, 6 месяцев. Анализировали показатели Т-звена иммунитета, уровень ряда цитокинов (интерлейкина



(ИЛ) – 1 $\beta$ , -2, -4, -6, -8, -10, фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерферона- $\alpha$  и интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\alpha$  и - $\gamma$ ) в супернатанте культуральной взвеси лимфоидных клеток. В группы сравнения вошли 54 больных ХЛЛ, не получавших иммуномодулирующую терапию, и 31 здоровый житель региона.

Лимфоидные клетки выделяли из гепаринизированной венозной крови центрифугированием на градиенте плотности фиколла-верографин (1,077 г/л). Лимфоциты для исследований использовали в рабочей концентрации  $2 \times 10^6$  в 1 мл. Культивирование клеток проводили в 96 луночных планшетах для иммунологических исследований при 37°C в CO<sub>2</sub>-инкубаторе в среде RPMI-1640 с добавлением 10%-ной телячьей эмбриональной сыворотки и 100 мкг/мл гентамицина. Для стимуляции клеток использовали фитогемагглютинин в концентрации 100 мкг/мл культуральной взвеси. Продолжительность инкубации составляла 72 часа для ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , а для остальных цитокинов – 24 часа.

Концентрацию цитокинов в супернатанте культуральной взвеси определяли в иммуноферментном анализе с использованием коммерческих наборов реагентов ООО «Вектор-Бест» (п. Кольцово Новосибирской области, Россия).

Определение поверхностных антигенных детерминант лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>) проводили в лимфоцитотоксическом тесте (P.I. Tarasaki et al., 1970 г.) с использованием специфических моноклональных антител (ООО «Сорбент» г. Москва).

Для статистической обработки полученных данных использовали пакет прикладных программ Microsoft Excel 2007. Достоверность различий полученных показателей подтверждали с помощью расчета непараметрического критерия U (Вилкоксона–Манна–Уитни).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведена оценка иммунокорригирующего влияния Ферровира у 13 больных ХЛЛ: изучена динамика уровней ряда цитокинов, а также

**Таблица 1. Уровень спонтанной продукции цитокинов лимфоидными клетками больных ХЛЛ и здоровых лиц**

(M $\pm$ m)		
Исследуемые цитокины (пкг/мл)	Больные ХЛЛ (n = 52)	Здоровые лица (n = 31)
ФНО- $\alpha$	270,2 $\pm$ 37,66*	495,5 $\pm$ 17,67
ИЛ-1 $\beta$	320,3 $\pm$ 56,02*	575,4 $\pm$ 15,34
ИЛ-2	15,4 $\pm$ 1,44	8,6 $\pm$ 0,89
ИЛ-4	11 $\pm$ 1,04	14,9 $\pm$ 0,20
ИЛ-6	916,6 $\pm$ 88,81	899,4 $\pm$ 7,41
ИЛ-8	581,3 $\pm$ 29,28*	700,9 $\pm$ 6,39
ИЛ-10	102,1 $\pm$ 13,21**	826,7 $\pm$ 122,84
ИФН- $\alpha$	13,5 $\pm$ 1,23	18,8 $\pm$ 0,21
ИФН- $\gamma$	24,1 $\pm$ 6,50**	948 $\pm$ 319,03

Примечание. \* p < 0,001 – достоверность отличий показателя между группами;  
 p < 0,05 – достоверность отличий показателя между группами.

**Таблица 2. Уровень стимулированной продукции цитокинов лимфоидными клетками больных ХЛЛ и доноров крови**

(M $\pm$ m)		
Исследуемые цитокины (пкг/мл)	Больные ХЛЛ (n = 52)	Здоровые лица (n = 31)
ФНО- $\alpha$	377,7 $\pm$ 39,8*	531,3 $\pm$ 4,40
ИЛ-1 $\beta$	354,1 $\pm$ 58,16*	535,5 $\pm$ 29,4
ИЛ-2	200,6 $\pm$ 45,00**	1241,7 $\pm$ 30,20
ИЛ-4	13,6 $\pm$ 1,36	15,5 $\pm$ 0,23
ИЛ-6	1011,1 $\pm$ 90,53	902,1 $\pm$ 8,60
ИЛ-8	599,1 $\pm$ 29,51*	702,8 $\pm$ 8,52
ИЛ-10	138,2 $\pm$ 25,37**	1556,7 $\pm$ 131,81
ИФН- $\alpha$	14 $\pm$ 1,22	18,9 $\pm$ 0,19
ИФН- $\gamma$	2103,2 $\pm$ 291,65*	3180,1 $\pm$ 148,41

Примечание. \* p < 0,05 – достоверность отличий показателей между группами;  
 \*\* p < 0,001 – достоверность отличий показателей между группами

показателей Т-клеточного иммунитета. В ходе исследований нами получены следующие результаты (таблица 1).

Из представленных в таблице данных видно, что спонтанная продукция большинства цитокинов у больных ХЛЛ лимфоцитами крови снижена. Так, оказались низкими концентрации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , -4, -8, -10, ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ . При этом уровни ИЛ-2 и -6 имели тенденцию к повышению.

Для анализа способности лимфоцитов к синтезу цитокинов в ответ на антигенную стимуляцию было проведено их культивирование с фитогемагглютинином. Результаты исследований представлены в таблице 2.

Из полученных результатов следует, что сохранность цитокинсекретирующей функции лимфоидных клеток больных ХЛЛ наблю-

далась только в отношении ИЛ-4 и -6. Остальные показатели в группе обследуемых больных имели достоверно более низкое значение по сравнению с данными здоровых лиц. Такие изменения в цитокиновом профиле больных ХЛЛ, вероятнее всего, связаны со снижением функциональной активности опухолевых клеток, составляющих основной пул мононуклеаров периферической крови.

Анализируя полученные данные, можно отметить, что при опухолях лимфатической системы, в частности, при ХЛЛ, имеется дисбаланс в синтезе цитокинов вследствие вовлечения в патологический процесс значительной часть цитокин-продуцирующих лимфоидных клеток.

Изменения в цитокиновом каскаде, наблюдаемые у больных ОЛС, оказывают влияние на все основ-

**Таблица 3. Характеристика субпопуляционного состава лимфоидных клеток больных ХЛЛ и доноров крови**

(M ± m)					
Обследованные группы	CD3 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	CD4 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	CD8 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты, %
Больные ХЛЛ (n = 52)	43,8 ± 1,10*	24,5 ± 0,88*	16,9 ± 0,76*	1,57 ± 0,09	18,8 ± 1,16*
Здоровые лица (n = 50)	64,5 ± 1,77	38,2 ± 2,84	22 ± 2,71	1,9 ± 1,4	24,4 ± 3,26

Примечание. \* p < 0,01 – достоверность отличий показателей между группами.

**Таблица 4. Содержание цитокинов в супернатанте культуральной взвеси лимфоидных клеток больных ХЛЛ**

(M ± m)		
Исследуемые цитокины (пкг/мл)	Больные ХЛЛ (n = 52)	Больные ХЛЛ, получавшие Ферровир® (n = 13)
1	2	3
ФНО-α	270,2 ± 37,66	452,2 ± 115,65*
ИЛ-1β	320,3 ± 56,02	120,9 ± 44,20**
ИЛ-2	15,4 ± 1,44	23,6 ± 5,24
ИЛ-4	11 ± 1,04	13,9 ± 4,49
ИЛ-6	916,6 ± 88,81	748,1 ± 73,09**
1	2	3
ИЛ-8	581,3 ± 29,28	694,3 ± 46,53
ИЛ-10	102,1 ± 13,21	138,4 ± 27,81
ИФН-α	13,5 ± 1,23	9,8 ± 4,35
ИФН-γ	24,1 ± 6,50	73,2 ± 46,88

Примечание: \* p < 0,01 достоверность отличий показателей между группами;  
\*\* p < 0,05 достоверность отличий показателей между группами.

**Таблица 5. Уровень стимулированной продукции цитокинов лимфоидными клетками больных ХЛЛ**

(M ± m)		
Исследуемые цитокины (пкг/мл)	Больные ХЛЛ (n = 52)	Больные ХЛЛ, получавшие Ферровир (n = 13)
ФНО-α	472,4 ± 40,27	649,7 ± 91,22*
ИЛ-1β	350 ± 59,61	250,8 ± 38,05
ИЛ-2	190,7 ± 44,80	39,4 ± 8,80*
ИЛ-4	13,5 ± 1,38	15,1 ± 4,27
ИЛ-6	991,6 ± 90,17	613,3 ± 35,50*
ИЛ-8	603,4 ± 29,76	711,1 ± 46,21
ИЛ-10	127,9 ± 23,66	167,4 ± 24,01
ИФН-α	14,0 ± 1,22	9 ± 4,28
ИФН-γ	2103,2 ± 291,6	1830,6 ± 695,02

Примечание. \* p < 0,05 – достоверность отличий показателей между группами

ные функции лимфоцитов, включая реализацию противовирусного иммунного ответа. Из данных таблицы 1 видно, что в культуре лимфоцитов содержание ИЛ-4, -6, -10 у больных ХЛЛ значительно превышало уровень ИЛ-2 и ИФН-γ, в отличие от показателей группы здоровых лиц, что в основном связано с угнетением синтеза ИФН-γ. При этом показатели, отраженные в таблице 2, свидетельствуют о сохранности цитокинсекретирующей функции

лимфоидных клеток больных ХЛЛ, по сравнению с данными группы доноров крови, только в отношении ИЛ-4 и -6.

Происходящие в системе иммунорегуляторных пептидов изменения коррелировали с субпопуляционным составом лимфоидных клеток (таблица 3).

Из представленных в таблице 3 данных видно, что относительное содержание CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов у больных ХЛЛ

достоверно ниже аналогичных показателей группы сравнения.

Исходя из вышесказанного, особое значение приобретает состояние противовирусного иммунитета у больных ОЛС на фоне проведения полихимиотерапии (ПХТ). Для этих целей нами была отобрана группа больных ХЛЛ, получавшая в качестве сопроводительной терапии препарат Ферровир® (Р №000630/01 от 08.12.06, ЗАО ФП «Техномедсервис», Москва). Данный препарат относится к группе противовирусных средств с иммуномодулирующим эффектом. Ферровир® применялся внутримышечно 1 раз в сутки в курсовой дозе 750 мг. Для оценки иммуномодулирующего действия препарата проведен анализ динамики некоторых показателей цитокинового и иммунного статуса. В супернатанте культуры мононуклеаров крови после терапии Ферровиром определяли содержание исследуемых цитокинов (таблица 4).

Полученные результаты свидетельствовали об изменении синтеза цитокинов мононуклеарами крови больных ХЛЛ на фоне применения Ферровира, в частности, наблюдалось повышение секреции ФНО-α и снижение уровней ИЛ-1β и -6.

Некоторые авторы в своих исследованиях указывают на способность ФНО-α индуцировать синтез ИЛ-1β и -6 моноцитами крови. В нашем случае данная тенденция не прослеживается. Снижение уровня ИЛ-6 у больных ХЛЛ могло свидетельствовать об уменьшении активности Т-хелперов 2 типа, что явилось, скорее всего, позитивным фактором реализации противовирусного иммунитета и динамики опухолевого процесса.

Для изучения ответа мононуклеарных клеток крови на антигенную стимуляцию по окончании курса

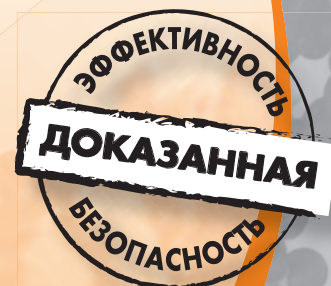


# ФЕРРОВИР

**ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ С ВЫСОКИМ  
ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ**

Применяется при хронических гепатитах,  
герпетической инфекции, комбинированной  
терапии ВИЧ, в онкогематологии

Отсутствие токсического эффекта  
при длительном применении  
восстановление клеток печени



ДНК-Na-Fe



Экономически доступное  
лечение

Удобная готовая форма  
для внутримышечных  
инъекций

**ЗАО "ФП  
"ТЕХНОМЕДСЕРВИС"**

105318, г.Москва,  
ул. Мироновская, д.33, стр. 28  
тел.: 739-50-52,  
факс.: 234-99-46  
Internet: [www.derinat.ru](http://www.derinat.ru)  
e-mail: [info@derinat.ru](mailto:info@derinat.ru)





Таблица 6. Динамика субпопуляционного состава лимфоидных клеток больных ХЛЛ

(M ± m)					
Сроки наблюдения	CD3 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	CD4 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	CD8 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты, %
До начала терапии	37,5 ± 2,13	21,7 ± 1,31	14,6 ± 1,48	1,68 ± 0,23	16,4 ± 2,31
После лечения	40,1 ± 2,69	22,3 ± 1,84	12,3 ± 1,43	2,08 ± 0,26	18,6 ± 3,36
Через 1 мес.	50,3 ± 2,31*	30,3 ± 2,42*	14,8 ± 1,59	2,22 ± 0,38	17,9 ± 1,71
Через 3 мес.	41,4 ± 2,88	23,7 ± 2,04	12,8 ± 2,17	2,01 ± 0,32	15,1 ± 2,64
Через 6 мес.	50,7 ± 3,42*	27,4 ± 2,37**	18,2 ± 2,16	1,46 ± 0,20	17,2 ± 1,19

Примечание: \*p < 0,01 достоверность отличий показателей между группами;

\*\*p < 0,05 достоверность отличий показателей между группами.


терапии Ферровиром была проведена оценка синтеза цитокинов после культивирования лимфоидных элементов с фитогемагглютинином (таблица 5).

В отличие от спонтанной продукции цитокинов, наблюдалось снижение уровня ИЛ-2.

Следовательно, полученные в ходе исследования данные позволили предположить наличие у Ферровира цитокинмодулирующей активности, направленной на активацию противовирусного звена иммунитета даже в случаях лимфоидных опухолей.

Для выявления возможной взаимосвязи между изменениями показателей цитокинового профиля и количеством иммунокомпетентных клеток проведен анализ субпопуляционного состава лимфоцитов после курса терапии Ферровиром (таблица 6).

Из представленных в таблице 6 данных видно, что количество лимфоцитов, несущих определенный маркер у пациентов до лечения и после окончания терапии не имели значимых отличий. При этом наблюдалась тенденция к росту числа CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов и естественных киллерных клеток. При обследовании пациентов через месяц отмечено достоверное увеличение относительного числа CD3<sup>+</sup>-и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. К третьему месяцу содержание данных клеток снижалось и приближалось к значениям, выявленным сразу после окончания терапии. Следующий пик роста количества CD3<sup>+</sup>- и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов наблюдался через 6 месяцев и, возможно, был связан тропностью Ферровира к лимфоидной ткани и последующей элиминацией эндолимфатическим путем к органам-мишеням.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у больных ХЛЛ имеются изменения цитокинового профиля со смещением баланса иммунорегуляторных пептидов, соответствующих активности Т-хелперов 2 типа. У пациентов отмечено уменьшение относительного содержания CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>- и CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов. В комплексе подобные изменения свидетельствовали о снижении противовирусной защитной реакции организма. Результаты, полученные при применении препарата Ферровир у иммунокомпрометированных лиц, подтвердили приведенные в литературе данные о том, что препарат оказывает влияние на реализацию противовирусного ответа. У больных ХЛЛ данный противовирусный эффект заключался в виде модуляции цитокинового профиля и Т-звена иммунитета. 

Литература

1. Гематология: руководство для врачей; под ред. Н.Н. Мамаева, С.И. Рябова. – СПб.: СпецЛит. 2008; с. 313-324.
2. Molica S. Infections in chronic lymphocytic leukemia: Risk factors and impact on survival, and treatment Molica S. // Leuk. Lymphoma. 1994; Vol. 13: 203-214.
3. Elias J. Anaissie., Dimitrios P. Kontoyiannis, Susan O'Brien. et al. Infections in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Fludarabine // Annals of Internal Medicine. 1998; Vol: 129; 559-566.
4. Клиническая онкогематология: руководство для врачей; под ред. М. А. Волковой // М.: Медицина. 2001; с. 376-394.
5. Виноградова Е.Ю., Варламова Е.Ю., Лекаш И.В. и др. Свободно циркулирующие и скрытые аутоантитела в сыворотке больных В-клеточными лимфатическими опухолями // Иммунология. 2008; №6, с. 370-372.
6. Короткова О.В., Ларионова В.Б., Заботина Т.Н. и др. Особенности нарушения иммунного статуса у больных лимфо-пролиферативными заболеваниями после высокодозной полихимиотерапии с последующей трансплантацией клеток предшественников // Аллергология и иммунология. 2002. Т.3; № 1, с. 105-110.
7. Антонов В.Г., Антонов В.Г., Козлов В.К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3, № 1, с. 8-19.
8. Schindler R., Mancilla J., Endres S. et al. Correlations and interactions of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppress IL-1 and TNF // Blood. 2006. Vol. 75: 40-47.
9. Mielcarek M., Graf L., Johnson G. et al. Production of interleukin – 10 by granulocyte colony – stimulating factor – mobilized blood products: a mechanism for monocyte – mediated suppression of T – cell proliferation // Blood. 1998. Vol. 2, № 1: 215-222.
10. Долгополова Е.В., Никитин И.Ю., Цыган И.Н. и др. Сравнительная характеристика показателей иммунного статуса больных неходжкинскими лимфомами // Медицинская иммунология. 2003. Т.3, № 2, 3, с. 197-198.
11. Görgün Güllü, Holderried Tobias A.W., Zahrieh David, Neuberg Donna, Gribben John G. Chronic lymphocytic leukemia cells induce changes in gene expression of CD4 and CD8 T cells // The Journal of clinical investigation. 2005. Vol. 115, № 7: 1797-1805.
12. Platsoucas C.D. et al. Abnormal T lymphocyte subpopulation in patients with B cell CLL // J. Immunol. 1982. Vol. 129: 2305-2312.
13. Dianzani U., Omede P., Marmont F. et al. Expansion of T cell expressing low CD4 or CD8 levels in B – cell chronic lymphocytic leukemia: Correlation with disease status and neoplastic phenotype // Blood. 1994. Vol. 83: 2198-2205.
14. Mackall C.M., Fleischer T., Brown M. et al. Lymphocyte depletion during treatment with intensive chemotherapy for cancer // Blood. 1994. Vol. 84: 2221-2228.
15. Шевела Е.А., Сизикова С.А., Тихонова М.А. и др. Характеристика нарушений функциональной активности Т-клеток у больных лимфомами при проведении программной полихимиотерапии // Гематол. и трансфузиол. 2004. Т. 49, № 1, с. 15-19.
16. Бялик Т.Е., Волкова М.А., Андреева Л.Ю. и др. Флударабин в лечении хронического лимфолейкоза // Гематол. и трансфузиол. 2004. Т. 49, № 3, с. 6-11.
17. Волкова М.А. Моноклональные антитела к антигену CD53: оптимизация терапии хронического лимфолейкоза // Гематол. и трансфузиол. 2006. Т. 51, № 2, с. 27-32.
18. www.rg.ru/2007/08/14/onkologiya.html.

## Организаторы:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова»

Российское общество акушеров-гинекологов

Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии

Российское общество по контрацепции

Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»

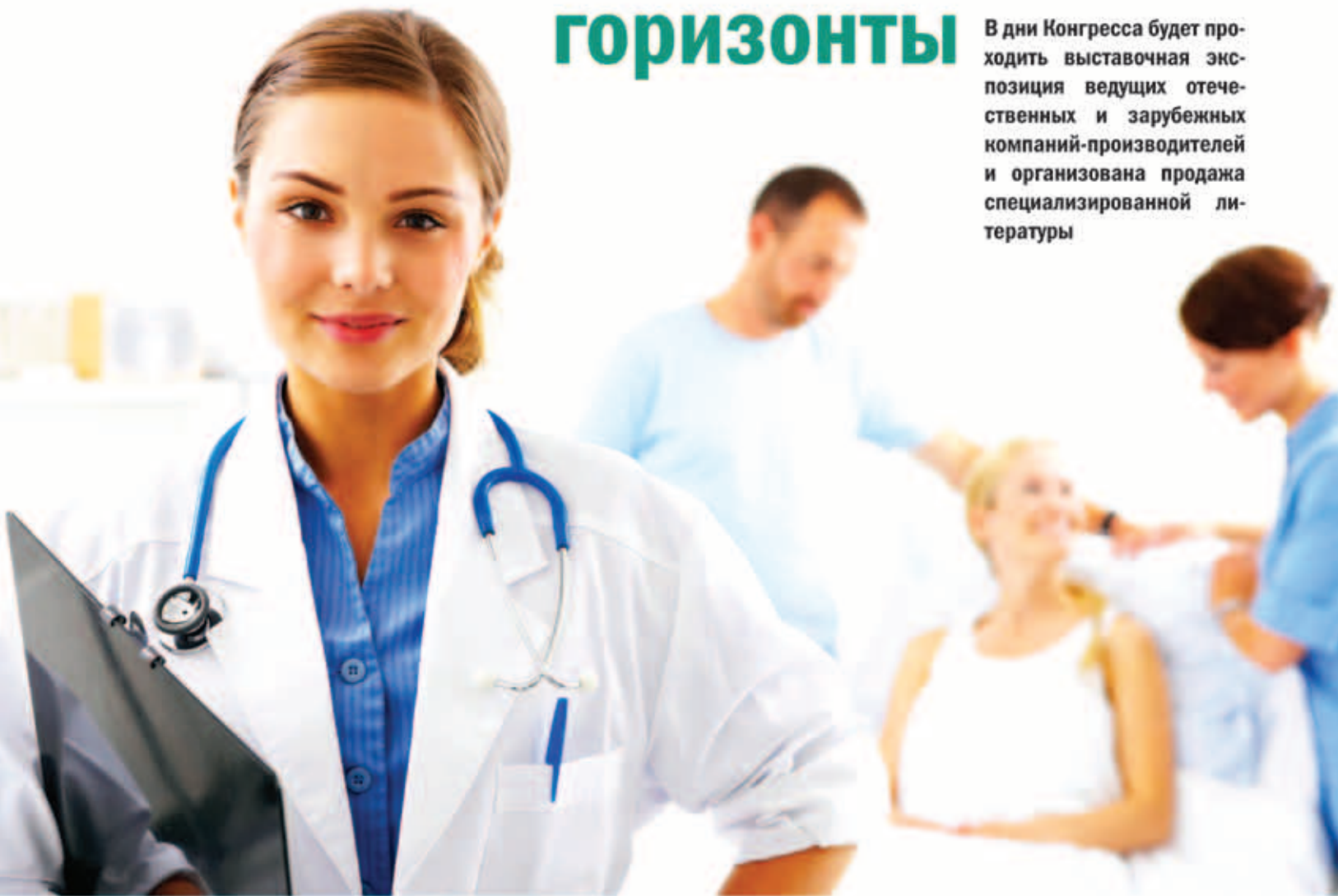
# 2010

## Всероссийский Конгресс



# Амбулаторно- поликлиническая практика – новые горизонты

В дни Конгресса будет проходить выставочная экспозиция ведущих отечественных и зарубежных компаний-производителей и организована продажа специализированной литературы



## 29 марта – 2 апреля

Москва, ул. Ак. Опарина, 4.

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова»

Информационный партнер



 **МЕДИ Экспо**



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66

e-mail: [expo@medlexpo.ru](mailto:expo@medlexpo.ru) [www.medlexpo.ru](http://www.medlexpo.ru)



# ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА

12-14 октября 2009 г. в Москве проходила XV Российская гастроэнтерологическая неделя. Вниманию ее участников традиционно представляется самая современная информация научного и образовательного характера по гастроэнтерологии, гепатологии, эндоскопии и абдоминальной хирургии. Одним из ключевых вопросов стала ранняя диагностика и лечение наиболее распространенного типа опухоли печени – гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Организованный компанией Bayer Schering Pharma симпозиум «Гепатоцеллюлярная карцинома» представил инновационный высокоэффективный таргетный препарат Нексавар® (сорафениб), терапия которым статистически достоверно позволяет значительно улучшить показатели общей выживаемости при ГЦК (на 44% по сравнению с плацебо), удвоить медиану времени до прогрессирования и сохранить больным нормальное качество жизни. Нексавар® – мультикиназный ингибитор, который воздействует на многие пути передачи сигнала, включая RAF/MEK/ERK, блокируя пролиферацию клеток, а также опухолевый ангиогенез при ГЦК – два важных процесса, обеспечивающих рост злокачественной опухоли, что делает Нексавар® эталонным стандартом лечения в первой линии терапии ГЦК. Препарат уже доказал свою эффективность и хорошую переносимость в лечении пациентов с ГЦК более чем в 40 странах мира.



## ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ КАК ФОН ДЛЯ



Согласно данным проведенного в 2007 г. исследования, существует четкая тенденция к росту заболеваемости ГЦК. Здесь речь не идет об улучшении диагностики – по сути кардинальных прорывов в ранней диагностике этой опухоли в последние годы не произошло, а об истинном росте заболеваемости ГЦК. В России ежегодно регистрируется около 6000 пациентов с диагнозом «рак печени». Для роста заболеваемости ГЦК существуют следующие причины: увеличение числа больных циррозом печени (главным образом вследствие вирусных гепатитов В, С, а также алкогольной болезни печени, неалкогольного стеатогепатита и др.) и увеличение продолжительности жизни у больных циррозом печени в результате эффективной этиотропной и патогенетической терапии (еще 15 лет назад мы существенно реже наблюдали пациентов с ГЦК только потому, что пациенты до нее не доживали).

**А.О. Буеверов**, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ММА им. И.М. Сеченова, Москва

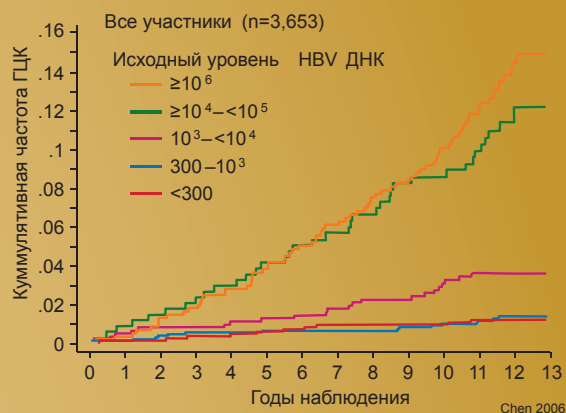


Хорошо изучены механизмы канцерогенеза, вызванного вирусом гепатита В. Вирус гепатита В (HBV) обладает тропностью к печеночной ткани, а хроническая инфекция этим вирусом приводит к прогрессирующему воспалению печени и развитию фиброза и цирроза печени и в конечном счете ГЦК.

Основные факторы риска развития ГЦК при HBV-инфекции (Kim, 2008; Lok, 2009) – это цирроз печени, мужской пол, возраст старше 50 лет, уровень HBV DNA  $\geq 10^4$  копий/мл, положительный статус HBeAg+, генотип С HBV, мутации в области core promoter, повышенный уровень АЛТ, некровоспалительная активность в биоптате – и к ним с каждым годом добавляются новые по мере завершения различных исследований, помимо тех, что уже известны десятилетиями – курение сигарет, употребление алкоголя и пр.

Факторы высокого риска развития ГЦК при HCV-инфекции те же, что и при HBV-инфекции (возраст > 50 лет, мужской пол, высокая гистологическая активность), по последним данным – выраженный фиброз (корреляция с количеством тромбоцитов, АСТ/АЛТ и другими неинвазивными показателями), высокий уровень сывороточного альфа-фетопротеина. Сочетание с HBV-инфекцией (даже отмечается корреляция с количеством HBV ДНК в печени в отсутствие HBsAg) (см. рисунок) и опять же злоупотребление алкоголем являются высокими канцерогенными факторами.

В исследовании Henderson (2009) из 32806 пациентов с хронической патологией почек на гемодиализе, инфицированных HCV, у 262 (0,8%) развилась ГЦК. В результате мультифакторного анализа выяснилось, что цирроз – в 12 раз ( $P < 0,001$ ), злоупотре-



**Рисунок. Уровень вирусной нагрузки и риск ГЦК (1): данные исследования REVEAL**

данных по пегилированным ИФН; в исследовании Yuen (2001) лечение ламивудином больных HBV-циррозом не снижает риск ГЦК, однако в исследовании, проведенном Liaw (2004), лечение ламивудином больных HBV-циррозом снижает риск ГЦК вдвое (с 7,4 до 3,9%).

## РАЗВИТИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

Алкоголь сам по себе канцерогеном не является, но является ко-канцерогеном из-за вмешательства в клеточный цикл и реализации действия гепатотропных вирусов (активация протоонкогенов (с-myc, N-my2c, c-fos), угнетение функции генов-супрессоров опухолевого роста p53, подавление активности каспазы 3). Представлены последние данные о том, что у пациентов латентная инфекция анти-HBc при алкогольном циррозе является фактором канцерогенеза.

При HCV-инфекции ГЦК на стадии цирроза составляет до 8% в год, в отдельных случаях возможно развитие ГЦК на доцирротической стадии. Достоверной связи с генотипом вируса не установлено. Вероятные механизмы злокачественной трансформации: взаимодействие core-протеина вируса с геномом клетки (генами H-ras, p53) и повреждение генома в реакциях перекисного окисления.

употребление алкоголем – в 3 раза ( $P < 0,001$ ), сахарный диабет – в 1,3 раза ( $P = 0,04$ ) увеличивает риск ГЦК. Ikeda (1993) отмечает корреляцию длительности HCV-цирроза и частоты развития ГЦК: 5 лет – 21,5%; 10 лет – 53,2%; 15 лет – 75,2%.

Скрининг за счет выявления ранних форм опухоли значительно повышает выживаемость при ГЦК. Больные с высоким риском развития рака (лица старше 40 лет, страдающие гепатитом В и С; больные циррозом печени) должны не менее одного раза в год проводить ультразвуковое исследование печени, а также определять в крови опухолевый маркер – альфа-фетопротеин.

Роль противовирусной терапии HBV-инфекции в различных исследованиях оценивается по-разному. Так, данные по лечению ИФН- $\alpha$  противоречивы, однако с перевесом в пользу снижения риска ГЦК у пациентов, где достигнут устойчивый ответ, нет

Роль нормализации трансаминаз исследовалась Ikeda (2006): чем выше биохимическая активность трансаминаз, тем выше частота развития ГЦК.

Результаты исследования Ishiguro (2009) (N = 19812, 1236 – инфицированы гепатотропными вирусами) демонстрируют зависимость уровня АЛТ и риска ГЦК. Если АЛТ < 30 ед/л, нет вируса – нет риска; АЛТ > 30 ед/л, нет вируса – риск ГЦК повышается в 9,4 раза; АЛТ < 30 ед/л, есть вирус – в 15,2 раза; АЛТ 30-69 ед/л, есть вирус – в 180,5 раза; АЛТ > 70 ед/л (2,5 нормы), есть вирус – в 454,2 раза ( $P$  для тренда < 0,001).

Последние исследования показывают связь хронических гепатитов В, С не только с ГЦК, но и с холангиокарциномой, что доказывает необходимость в противовирусной терапии для каждого больного, у которого даже может не развиваться цирроз, но многократно повышен риск развития рака печени.

# ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПЕЧЕНИ



**В.В. Ховрин**, Лаборатория компьютерной томографии отдела инструментальной диагностики РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва

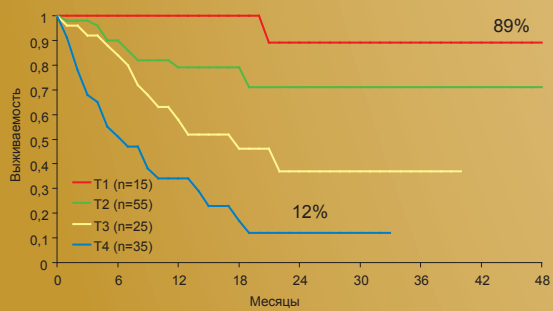
Среди первичных злокачественных образований печени – ГЦК, холангиокарцинома, гемангиоэндотелиома, гемангиобластома, ангиосаркома, саркома – доля ГЦК составляет до 85%. В мире заболеваемость ГЦК (437000 случаев, или 5,4%) рассматривается на 5-м месте в общем количестве выявленных онкологических заболеваний (D. Parkin et al., 1999) и на 3-м месте

(427000, или 8,2%) (Lancet, 2003) в значениях общей онкологической летальности. Так, в 2008 г. только в США зарегистрировано 21370 случаев ГЦК и 17000 случаев летальности у пациентов с таким диагнозом. Небольшое различие численных показателей заболеваемости и летальности отражает крайне неблагоприятный прогноз ГЦК. Критериями неблагоприятного прогноза ГЦК служат превышение размера опухоли > 5 см, инфильтративный опухолевый рост, мультилокулярная форма, метастатическое распространение. ГЦК обнаруживается слишком поздно, так как развивается без специфичных жалоб. Пациент может предъявлять жалобы на боль в верхнем отделе брюшной полости, тошноту, метеоризм, анорексию и потерю веса, слабость и утомляемость; при первичном обращении и физическом обследова-

нии отмечаются повышение температуры тела, эктеричность склер и кожных покровов, асцит, латентно протекающая энцефалопатия, болезненность при пальпации увеличенной печени.

В то же время существует прямая зависимость выживаемости пациентов от срока обращаемости и выявления опухоли. Данные одного из докладов по категории опухоли Т по каким-либо причинам нелеченных больных, приведенные на рисунке, убедительно подтверждают это положение. Медиана выживаемости только 12% больных с опухолью Т4 достигала 18 мес. (см. рисунок).

Стадирование ГЦК рассматривается как фактор для определения тактики лечения пациентов. Критериями для определения стадии ГЦК являются свойства опухолевого образования, такие как размер (возможность оценить массу опухоли), количество очагов (солитарный узел или мультилокулярная форма), локализация в долях печени с отношением к объему паренхимы, инвазивный рост в сосудистые структуры (наличие тромбоза воротной вены) и экстраорганно; наличие метастазов, в том числе в лимфатические узлы; степень дисфункции печени (количественные значения билирубина, альбумина, наличие асцита); уровень альфа-фетопротеина и статус активности пациента. Врач лучевой диагностики делает свое заключение на основании полученных изображений, и объемный протокол, выдаваемый врачом-диагностом, позволяет гепатологу и хирургу оценить стадию опухоли, для каждой из которых предлагается своя тактика лечения. Бремя ГЦК представляет серьезную проблему, и несмотря на появление препарата для системной терапии, улучшающего выживаемость больных ГЦК, – сорafeniba (Нексавар), что является значительным достижением в лечении рака печени, ранняя диагностика, выявление и мониторинг



**Рисунок. Выживаемость пациентов с ГЦК**



популяции населения с высоким риском заболевания ГЦК должны оставаться в ряду первостепенных задач здравоохранения.

Для своевременной диагностики ГЦК проводят полное клинико-лабораторное обследование по обращению с высоким процентом специфичности исследования: определение уровня альфа-фетопротеина (повышение значений у 50-70% пациентов с первичным раком печени); ультразвуковое исследование органов брюшной полости; спиральная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным введением контрастного вещества; магнитно-резонансная томография органов брюшной полости; радиоизотопные методы диагностики; чрескожная биопсия (сопутствует риск распространения опухолевых клеток при ранних опухолевых процессах, сложность попадания в небольшой узел); ангиография; лапароскопия. Статистика раннего выявления ГЦК по базе данных 1968-2004 гг. коллег из Ogaki Municipal Hospital (Japan) показывает, как вырос уровень диагностированных на ранних стадиях опухолевого процесса ГЦК даже у пациентов с циррозом печени в период наблюдения 2001-2004 гг. в сравнении с предшествующими периодами (см. таблицу), однако остается всего лишь на уровне 1/3 всех случаев с верифицированным диагнозом ГЦК.

К факторам риска развития ГЦК прежде всего относят HBV- и HCV-инфекции (вирусные гепатиты), алкоголизм и табакокурение, диффузные заболевания печени (гемохроматоз), ионизирующее радиационное излучение и пр.

Диагностика ГЦК у пациентов с циррозом печени вызывает трудности с идентификацией изображений у диагностической службы. Были выработаны определенные алгоритмы и практические рекомендации (EASL, AASLD & JSH Conference, Barcelona 2005; AASLD Practice Guidelines 2007; C.J. Zech, Workshop LIVER IMAGING, ESGAR, 2009) в связи с особенностями диагностики ГЦК у пациентов с циррозом. При размере опухоли, в диаметре превышаю-

**Таблица. Статистика раннего выявления ГЦК (Toyoda H. et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1170-1176)**


Период наблюдения		Стадия I (n=274)	Стадия II (n=448)	СР А (n=726)
1968-1980	(n=151)	2 (1,3%)	6 (4,0%)	37 (24,5%)
1981-1990	(n=409)	32 (7,8%)	85 (20,8%)	138 (33,8%)
1991-2000	(n=757)	155 (20,5%)	249 (32,9%)	351 (46,4%)
2001-2004	(n=324)	85 (26,3%)	108 (33,3%)	200 (61,7%)

Ogaki Municipal Hospital, Japan. База данных: 1968-2004. 1641 пациентов с верифицированным диагнозом ГЦК

щем 2 см, у пациентов с циррозом использование одного из методов визуализации (СКТ, МРТ, УЗИ) с в/в контрастированием для подтверждения гиперваскуляризации и оценки «вымывания» (wash-out) контрастного препарата или уровень альфа-фетопротеина более 200 нг/мл (ГЦК) позволяют диагностировать ГЦК.

Наличие опухоли (ГЦК?) в диаметре 1-2 см предполагает использование сочетания двух методов визуализации (СКТ или МРТ, МРТ или УЗИ) с в/в контрастированием для оценки ранней артериальной гиперваскуляризации и «вымывания» (wash-out) в венозную фазу контрастирования. В качестве рекомендации – МРТ органов брюшной полости минимум с двумя контрастными препаратами. Чрескожная биопсия может иметь место при подтверждении диагноза ГЦК, хотя возможны затруднения из-за размера подозрительного на ГЦК очага.

Подозрительный на опухоль очаг в диаметре менее 1 см требует динамического УЗИ-наблюдения каждые 3-4 месяца, так как в этом случае данные СКТ или МРТ об артериальной васкуляризации не позволяют точно дифференцировать узлы регенерации и ГЦК.

В последние годы в распоряжении врачей-диагностов появляется довольно много контрастных веществ для МРТ исследований (их многообразие можно сравнить с прилавком торговца специями), но только не в нашей стране. Среди Gd-содержащих препаратов гепатоцит-специфичным является Примовист®, год назад предоставленный для использования в России компанией Bayer Schering Pharma. Вводимый внутривенно Примовист® предназначен исключительно для диагностических целей и представляет собой парамагнитное контрастное средство на основе гадолиния. Повышая МР сигнал от опухоли, на динамических и отсроченных изображениях Примовист® улучшает выявление очаговых поражений печени (в т.ч. их количество, размер, сегментарное распределение и визуализацию) и позволяет получить дополнительные данные по их характеристике и классификации, увеличивая тем самым достоверность диагноза. Кроме гепатоцит-специфичных контрастных препаратов, не менее важны для ранней диагностики ГЦК RES-специфичные, однако такие препараты в настоящее время нам недоступны. 





# АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ



**О.Г. Скипенко**, профессор, РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва

В своем сообщении я представляю хирургический взгляд на такую сложную проблему, как ГЦК. Сложность и значимость ее определяются главным образом тем, что заболеваемость ГЦК растет, развитие болезни проходит на фоне уже скомпрометированной печени, как правило, низкая операбельность предопределена поздней диагностикой, а возможности лекарственного лечения еще более ограничены. Однако в настоящее время я вижу в решении этой проблемы значительные достижения, несмотря на ее драматизм, в том числе и появление первого препарата для системной химиотерапии – сорафениба (Нексавар®), улучшающего выживаемость больных с ГЦК. Большинство случаев заболевания ГЦК относится к населению стран Азии и Африки – 30 на 100 тыс. населения, тогда как в Европе фиксируют 2 случая на 100 тыс. населения, и

частота гепатоцеллюлярного рака растет быстрее, чем остальных опухолей. Причем повсеместно заболеваемость вирусными гепатитами С, В составляет 70% среди больных ГЦК. Из собственного опыта замечу, что еще в конце 1980-х гг. из 10 пациентов с ГЦК только 2-3 имели фоновый цирроз, у остальных была сохранная печень и можно было выполнять резекцию, сегодня ситуация выглядит с точностью до наоборот. Клиническая картина: соотношение мужчин и женщин с ГЦК составляет 3 : 1, это в основном пациенты в возрасте 50-70 лет, фоном ГЦК, как правило, является вирусный гепатит, цирроз, алкогольная болезнь печени. Симптомы – боль, слабость, лихорадка – все те же симптомы, что и при циррозе печени. Поэтому диагностический алгоритм предусматривает при обнаружении на УЗИ объемного очага в случае повышенных значений

уровня альфа-фетопротеина предположение диагноза «карцинома», а при нормальном уровне альфа-фетопротеина сомнения должны последовательно разрешаться результатами компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии или ангиографии, затем биопсией.

Тактика лечения ГЦК определяется не только стадией опухоли, но и степенью поражения печени (цирроз) – функциональные показатели печени играют очень важную роль в выборе лечения ГЦК. Разработано несколько классификационных систем (Okuda, TNM, CLIP), но универсальной классификации пока не существует. Барселонская классификация (BCLC) при гепатоцеллюлярном раке в различных его стадиях предусматривает различные хирургические и нехирургические методы лечения, такие как резекция, трансплантация, локальная деструкция, трансартериальная химиоэмболизация, лучевая терапия и системная химиотерапия сорафенибом (Нексавар®).

На взгляд хирурга, можно внятно лечить всего 10-30% таких пациентов. Хирургическому лечению подлежат пациенты со следующими характеристиками: опухоль – 1 очаг до 5 см либо 3 очага до 3 см; функция печени должна быть относительно сохранна (Child-Pugh класс А). Нехирургическому лечению подвергаются пациенты, распространенность опухоли и низкие функциональные резервы печени (Child-Pugh классы В, С) которых не позволяют провести хирургическое вмешательство.

До начала лечения важна оценка функционального состояния печени по общеизвестным критериям (Child-Pugh, индоцианин зеленый (ICG), объемы печени). У 12-14% пациентов при опухоли справа природно имеется небольшой остаточный объем левой доли печени менее 20%, что ограничивает какие бы то ни было хирургические возможности, у этой группы больных

# ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

сначала высокотехнологичными методами наращивают левую долю и путем двухэтапного лечения появляется возможность выполнить резекционное вмешательство.

Предоперационная химиоэмболизация (ТАСЕ) в неоадьювантном режиме ухудшает прогноз, об этом свидетельствуют результаты исследований (Wu C.C. et al., 1995, N = 52; Sasaki A. et al., 2006, N = 235), где 5-летняя выживаемость существенно различалась (%) при ТАСЕ «+» и ТАСЕ «-» (23 против 57 в первом исследовании и 28,6 против 50,6 во втором,  $p < 0,05$ ).

Резекционные вмешательства при анатомической резекции печени дают достоверно большую 5-летнюю выживаемость, чем при неанатомической резекции, чем разрешают сомнения колеблющихся в выборе хирургов в пользу анатомической резекции.

По результатам резекций, проведенных лидерами хирургической гепатологии (Bismuth H. et al., 1993; Belghiti J. et al., 1994; Llovet J.M. et al., 2002; Lau H. et al., 1997; Wu C.C. et al., 1996; Makuuchi M., et al., 1993; Вишневский В.А. и соавт., 2008; Полуэтов В.Л. и соавт., 2008), рубеж 5-летней выживаемости преодолели от 30 до 53% пациентов. Однако если учесть, что всего 15-20% пациентов подлежат резекциям, такие результаты вовсе не кажутся радужно оптимистичными.

Внутрипеченочный рецидив: у 50-80% в течение 2 лет. Ранний рецидив возможен при сосудистой инвазии, высоком уровне альфа-фетопротеина, тип резекции также имеет значение (анатомическая или атипичная). Поздний, спустя годы после резекции (de novo?), зависит от активности гепатита и мультицентричности опухоли. Но возможны и правомочны повторные операции у селективной группы больных, отвечающих следующим критериям отбора: первично – солитарная опухоль, рецидив – солитарная опухоль, безрецидивный период не менее года, нет инвазии

в воротную вену. 38% 5-летней выживаемости – это вполне достойный результат. Тщательный отбор пациентов является залогом хороших отдаленных результатов.

Радикальными методами лечения являются резекция и трансплантация печени.

Трансплантация печени стала сегодня очень перспективной и успешной технологией при ГЦК, когда тщательно проводится селекция кандидатов на ее проведение. Ее достоинства – удаление опухоли, устранение фонового заболевания и ликвидация портальной гипертензии. Недостатки также очевидны – проблема донорских органов, длительный период ожидания, иммуносупрессия, а значит, возможность рецидивного состояния.

Локальная деструкция ГЦК – современное, можно сказать, модное направление. Это несложная технология, осложнений дает относительно мало (10%, летальность – 0,3%). Показанием к ней являются небольшие (диаметром не более 3-5 см) нерезектабельные опухоли. Методы локальной деструкции – это внутриопухолевое введение этанола (PEI); наиболее часто и эффективно используется радиочастотная абляция (РЧА), микроволновая коагуляция.

Следующая опция нехирургического лечения – трансартериальная химиоэмболизация. Предпосылкой к ней служит преимущественно артериальное кровоснабжение опухоли, принцип действия заключается в выключении артериального кровотока в опухоли (ишемия) и воздействии химиопрепарата (цитотоксический эффект). Результаты мета-анализа – вершины доказательной медицины – свидетельствуют в ее пользу (ответ 35%) в сравнении с контрольным наблюдением.

Перспективным направлением в лечении ГЦК также можно назвать метод трансартериальной лучевой терапии, использующий микросферы с иттрием.

В перспективе предстоит широкое внедрение вакцинации для профилактики вирусных гепатитов, разработка и внедрение специфической противоопухолевой вакцины, создание новых таргетных препаратов и использование комбинированного подхода к лечению (хирургия, лекарственная терапия, иммунотерапия), изучение роли клеточных технологий для увеличения функциональных резервов печени. Наша философия базируется на том, чтобы всевозможно улучшать лечение и побеждать в борьбе с гепатоцеллюлярным раком. **ЭО**





# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ РАКА



**М.И. Секачева,** РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва

Заболеваемость ГЦК колеблется в областях земного шара. В Юго-Восточной Азии, где высока распространенность вирусных гепатитов, заболеваемость ГЦК самая высокая, в России частота ГЦК у мужчин составляет около 4 случаев на 100000 населения.

В Барселонской классификации (рисунок) отражены возможные способы терапии ГЦК, системная терапия сорафенибом (Нексавар®) рассматривается на поздней стадии ГЦК, но при сохранности функциональных резервов печени, когда исчерпаны радикальные методы. Контингент больных, которых можно подвергнуть терапии сорафенибом значительно шире, чем тех, кому показаны радикальные методы лечения.

Для пациентов с метастатическим поражением лимфатических узлов и отдаленными метастазами системная химиотерапия является единственно возможным методом лечения. Однако при терапии одним средством частота объектив-

ного ответа достигает лишь 10-20%. Наиболее часто для химиотерапии используется доксорубицин. Часто в рамках исследований изучались эпирубицин и митоксантрон. Выживаемость на фоне монотерапии в среднем не превышает 4 месяцев. Кроме того, нужно помнить, что на фоне химиотерапии нередко наблюдается реактивация вируса гепатита В – распространенной причины цирроза печени у таких больных.

При сравнении монотерапевтических схем очевидно, что, зачастую не достигнув повышения медианы безрецидивной и общей выживаемости, достоверно повышалась частота тяжелых токсических эффектов.

Полихимиотерапия также не позволяет достигнуть стойкой стабилизации заболевания и повысить выживаемость, хотя некоторые комбинации химиотерапии привели к повышению частоты ответа по сравнению с монотерапией. Частота ответа при комбинированных режимах колеблется от 13 до 47%.

В исследовании III фазы (Yeo W. et al. JNCI), опубликованном в 2005 году, сравнивался режим монотерапии доксорубицином и комбинация PIAF, включающая цисплатин, 5-ФУ, доксорубицин, IFN- $\alpha$ 2b (PIAF). При использовании комбинации частота ответа возросла до 20,9%, хотя достоверной разницы достигнуто не было, медиана общей выживаемости изменилась недостоверно, зато частота токсических реакций 3 и 4 степени достоверно выросла, увеличилось также число смертельных исходов, связанных с терапией.

Таким образом, мы «бросаем пациента из огня да в полымя» – пытаемся его спасти химиотерапевтическими препаратами, мы рискуем его потерять в связи с токсическими эффектами на химиотерапию.

С началом эры таргетных препаратов и до ее начала активно изучался молекулярный патогенез ГЦК. Как и предполагалось, механизмов много: цирроз печени с повреждением тканей и мутации онкогенов и генов-супрессоров. Кроме того, отмечены изменения клеточных сигнальных путей: ангиогенный, EGF-EGFR, Wnt/ $\beta$ -катенин, PI3K/AKT/mTOR, Raf/MEK/ERK. Эти пути являются целями молекулярной терапии.

На пути пролиферации и выживания клетки, управляемые через сигнальный путь Raf/MEK/ERK, направлены многие из созданных на сегодня таргетных препаратов. Подавляющее большинство действует на уровне рецепторов к различным стимулирующим молекулам. Сорафениб воздействует и на начало каскада, и на промежуточном этапе передачи сигнала.

Также было отмечено, что при ГЦК секретируется избыток проангиогенных факторов, в том числе сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), плацентарный фактор роста, трансформирующие факторы роста  $\alpha$  и  $\beta$ , базисный фактор роста фибробластов (FGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста гепатоцитов, ангиопоэтины, ИЛ-4 и ИЛ-8. Логич-



# ПЕЧЕНИ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ

но было бы направить свои усилия и по этому пути.

Бевацизумаб непосредственно блокирует рецепторы к сосудистому эндотелиальному фактору роста, в то время как остальные молекулы, включая сорафениб, сунитиниб, талидомид, нарушают ниже расположенные пути каскада.

Бевацизумаб изучался в исследовании (Malik D. et al, ASCO, 2007) с участием 26 пациентов в дозе 5 мг/кг через каждые две недели. У половины больных удалось достигнуть стабилизации процесса (эффективность: 1 полный ответ, 12 стабилизация, 7 прогрессия). Однако в 3 случаях отмечались геморрагические осложнения, потребовавшие отмены лечения (кровотечения – 2, геморрагический асцит – 1).

Сочетание бевацизумаба с оксалиплатином и капецитабином позволило значительно улучшить результаты в отношении ответа на терапию (W. Sun et al. J Clin Oncol, 2007): более чем у 90% больных наблюдался частичный ответ или стабилизация, медиана времени до прогрессии составила лишь 4,5 месяца. Однако у 2/3 пациентов отмечались токсические реакции 3 и 4 степени.

Целью для таргетного препарата эрлотиниб является рецептор эпидермального фактора роста. Медиана выживаемости при его использовании в исследовании с участием 38 пациентов достигла 13 месяцев, хотя время до прогрессирования лишь 3,2 месяца, что позволило сделать авторам вывод о возможности стабилизации процесса (Philip P.A. et al. J Clin Oncol, 2005).

Исследование по сочетанию эрлотиниба и бевацизумаба с блокировкой обоих типов рецепторов дало очень обнадеживающие результаты (Thomas M.V. et al. J Clin Oncol 2007). Ответ наблюдался в 50% случаев, медиана выживаемости достигла 9 месяцев, а медиана общей выживаемости 19 месяцев. Токсические реакции 3 и 4 степени тяжести были связаны с общей слабостью, повышением артериального давления и развитием желудочно-кишечных кровотечений.

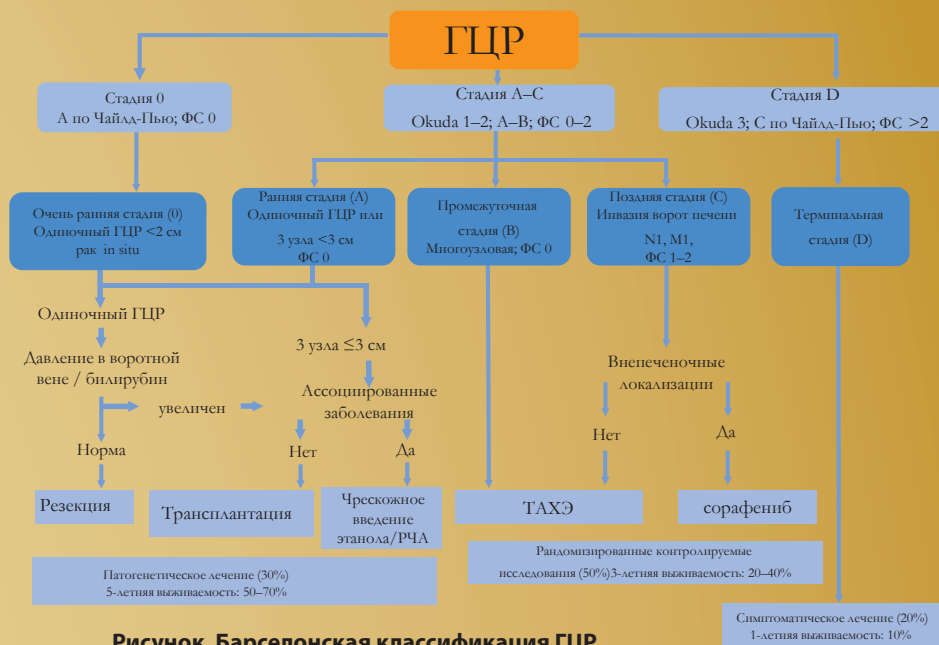


Рисунок. Барселонская классификация ГЦР

Сорафениб (Нексавар®), являясь ингибитором тирозинкиназы, подавляет и пролиферацию опухолевых клеток, и ангиогенез. Выживаемость на сорафенибе при гепатите В + 7,3 мес., гепатите С + 12,4 мес. (p = 0,29). По применению сорафениба при ГЦР проведены исследования II, и III фазы. Международное, мультицентровое, рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы SHARP включало 602 пациента. Критериями включения были гепатоцеллюлярная карцинома, гистологически подтвержденная, неоперабельная; минимум один измеримый очаг; ECOG 0-2; класс А по Чайлд-Пью; ранее системная терапия не проводилась. В данном исследовании было показано достоверное улучшение выживаемости в группе применения сорафениба. Причем сорафениб оказался эффективным и в подгруппе пациентов с инвазией и внепеченочным распространением опухоли. Увеличение выживаемости при приеме сорафениба доказано и в исследовании ASIA-PACIFIC STUDY III фаза.

Эффект сорафениба, по данным компьютерной томографии, отличался от классического уменьшения размеров опухоли на фоне хи-

миотерапии. Был виден некроз опухоли. Через 4 месяца наблюдения на фоне лечения процент некроза опухоли оставался на уровне 50%. Как правило, ГЦК развивается на фоне цирроза печени. Учитывая, что в исследовании SHARP участвовали только пациенты с циррозом печени по Чайлду-Пью класс А, интересны результаты назначения сорафениба у больных с более тяжелой стадией цирроза. По сравнению с классом А в группе цирроза В класса отмечалось более существенное повышение билирубина, нарастание энцефалопатии и усиление асцита. Фармакокинетика сорафениба была сходной у пациентов с обеими стадиями цирроза (Abou-Alfa G.K. et al., 2008).

Поиск оптимального режима химиотерапии продолжается, но на сегодня единственной опцией продления жизни у нерезектабельных больных ГЦК является сорафениб (Нексавар), продемонстрировавший достоверное увеличение выживаемости. Возможно, его эффективность будет повышена еще за счет комбинации таргетных и классических препаратов.

Материал подготовила В. Павлова

# Александр Очиргоряев: «Не отстаем»



**Александр Борисович, расскажите, пожалуйста, об организации системы онкологической помощи в Калмыкии.**

В прежние годы во всех 13 районных центрах республики существовала ставка онколога. В настоящее время практически ни в одной ЦРБ республики нет сертифицированного онколога. Проблема в том, что в соответствии с новыми требованиями врачи, независимо от того, работает он в сельской местности или в городе, должен иметь сертификат и лицензию на оказание специализированной медицинской помощи. Поэтому необходимо пройти подготовку в течение года в интернатуре или 2 лет в ординатуре. Таким образом, не у каждого врача есть возможность получить соответствующий документ. Поэтому на данный момент в районах вся нагрузка по выявлению

Каждый год в республике Калмыкия принимаются меры по улучшению онкологической помощи населению. О проблемах и достижениях онкологической службы в регионе с региональным корреспондентом журнала «Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии» Зоей Убушиевой беседует главный онколог Минздравсоцразвития РК, главный врач Республиканского онкологического диспансера, кандидат медицинских наук Александр Борисович Очиргоряев.

онкологических больных лежит на первичной поликлинической сети. Этим занимаются терапевты, хирурги, гинекологи и т. д. На мой взгляд, такая ситуация правильная. Потому что в большинстве случаев больные обращаются в общую лечебную сеть. Очень многое зависит именно от работы первичного звена. Специализированную медпомощь больному раком оказывает республиканский онкологический диспансер. Но есть один нюанс: оперативное вмешательство проводится на базе республиканской больницы, в онкохирургическом отделении. Это, безусловно, неправильно. Все онкологические диспансеры должны располагать собственным хирургическим отделением. Потому что изначально онкология отпочковалась от хирургии, оперативный метод был и является основным при лечении больных раком.

По клиническим параметрам работа онкохирургического отделения республиканской больницы нас устраивает. Врачи этого отделения хорошо оперируют любые формы опухолевых образований, но у нас возникают проблемы на организационном уровне. При работе с больным должна быть строгая, жесткая преемственность. После операции проводится химиотерапия, потом лучевая терапия или наоборот. В любом случае прооперированный боль-

ной должен находиться определенное время под наблюдением специалистов-онкологов. В то время как хирурги больницы оперируют пациента и выписывают, не направляя больного в онкодиспансер. Бывают ситуации, когда пациент сам решает пойти домой, а врачи ему не препятствуют. Это большая ошибка, потому что через 10 дней после оперативного вмешательства необходимо начать химиотерапию. К сожалению, система работы врачей с больными нуждается в доработке.

**Восточную часть Калмыкии занимает пустыня. Ученые утверждают, что среди ее жителей из-за недостатка в организме йода чаще, чем у жителей остальных районов республики, диагностируется рак щитовидной железы. Действительно ли рост числа онкологических заболеваний зависит от климатических условий?**

Не думаю, что климат кардинально влияет на уровень заболеваемости. Во всем мире наблюдается тенденция увеличения онкологических заболеваний. Некоторые чиновники считают, что если растет показатель заболеваемости, то это очень плохо. Для нас, специалистов, увеличение показателя заболеваемости свидетельствует лишь о росте количества выявленных больных. Следовательно, здравоохранение работает в правильном направлении.

# от общероссийских показателей»

В первом полугодии этого года уровень онкологической заболеваемости в республике составил 112 человек на 100000 населения, в аналогичный период 2008 года было – 116. Цифры показывают, что 2009 году наблюдается небольшое снижение. В столице республики Элисте заболеваемость в первом полугодии текущего года составила 146 человек на 100000 населения, в сельской местности по сравнению с прошлым годом повысилась на 18,6%. Такая неоднородная ситуация сложилась в нашей республике по уровню заболеваемости.

## **Александр Борисович, какие принимаются меры по снижению смертности от онкологических заболеваний в регионе?**

В своей практике мы применяем принцип доказательной медицины. Прежде чем начать лечить больного, нам необходимо доказать, что у него рак. Специалисты диспансера должны провести все манипуляции, чтобы получить клеточный материал, то есть морфологически идентифицировать заболевание. Теперь что касается такого важного показателя, как смертность. В первой половине 2009 года по республике, в сравнении с аналогичным периодом 2008 года, он остался практически на прежнем уровне и составил 59,9 на 100000 населения, а в 2008 – 59,5. Если судить по абсолютным цифрам, то за 6 месяцев текущего года от злокачественных опухолевых образований в республике умер 171 больной. В прошлом году за такой же период – 172. Как видим, расхождение незначительное. В сельской местности данный показатель повысился на 0,3 единицы и составил 59,8 на 100000 населения. В городе Элиста смертность снизилась. В целом же летальность от онкологических заболеваний в Калмыкии остается высокой. Это происходит из-за определенного ряда причин. Главная –

выявление заболевания уже на последней стадии. К сожалению, таких пациентов много. Понятно, что при регистрации заболеваний на начальной стадии существует шанс на выздоровление. В нашем онкологическом диспансере используются несколько методов лечения рака: оперативное, химиотерапия, лучевая терапия, гормонотерапия. Все эти методы в комплексе позволяют часть больных излечить на 100%. В настоящее время перед онкологами стоит задача – сломать существующий в обществе стереотип, миф о том, что рак неизлечим. Он излечим, но в определенных случаях. С введением новых технологий у нас были случаи, когда больные с IV стадией проживали дольше, чем это было возможно 5-10 лет назад. Однако лечение довольно дорогостоящее и экономически онкодиспансер несет большие затраты. Но мы делаем все возможное, чтобы продлить жизнь больных.

## **Вы говорили о проблеме выявления онкологических заболеваний на поздней стадии. Как проводится диагностика пациентов?**

К сожалению, проблема диагностики пациента стоит остро во всех регионах России. Основные причины запущенности онкологических заболеваний обусловлены в половине случаев скрытым течением болезни и несвоевременным обращением больного к врачу. Возьмем, к примеру, рак прямой кишки. Данное заболевание считается раком визуальной локализации. Однако его выявление в запущенной стадии составляет 85-90%. Несмотря на то, что женщины постоянно наблюдаются у терапевта и гинеколога, обнаружение рака молочной железы на поздней стадии составляет 45-50%. Существует определенная градация онкологических заболеваний. Визуальный фон рака: нижняя губа, молочные железы, шейка

матки, прямая кишка, щитовидная железа и т. д. Все визуальные локализации в III стадии считаются запущенными. Однако если рак легкого III стадии не считается запущенным, то рак нижней губы в той же стадии – это уже тяжелый клинический случай. Поэтому крайне важно для успешного лечения обнаружить онкологических больных на I и II стадиях. К сожалению, в Калмыкии ситуация по ранней диагностике остается неудовлетворительной. Так, в первом полугодии текущего года отмечается снижение доли больных, взятых на лечение в I и II стадиях. Данная проблема актуальна для всей страны. Республиканские показатели не кардинально отличаются от тех цифр, которые зарегистрированы в других регионах России.

## **Существует такое понятие, как «накопление контингента», которое определяет успешность проводимого лечения. По контингенту накопления судят о работе онкологической службы региона в целом. Много ли в республике излеченных больных, получавших специализированную медицинскую помощь непосредственно в Элисте?**

У нас контингент накопления увеличивается. Не скажу, что эффективность лечения в республике хорошая, но, во всяком случае, мы не отстаем от общероссийских показателей. Возьмем, к примеру, такой важный показатель, как одногодичная летальность, который целиком и полностью зависит от работы общей лечебной сети. Обычно, когда больные приходят в онкодиспансер с запущенным состоянием здоровья, мы не просто берем их на лечение, а стараемся вылечить. Таким образом, часть больных, благодаря правильному лечению, даже при запущенной стадии живут в течение года и более. Безусловно, процент смертности у таких больных остается очень высоким. ➔



В республике в первом полугодии этот показатель снизился до 38,8%, но не намного, в аналогичный период прошлого года он составлял 39,7%.

Очень важный показатель – 5-летняя выживаемость. Это характеризует работу нашей онкологической службы, демонстрирует, насколько мы эффективно и правильно лечим больных. К сожалению, в 2009 году показатель 5-летней выживаемости в республике снизился и составил 44,1%, а в 2008 году – 47,4%. Одной из причин является проблема материально-технического оснащения онкологической службы. Кроме того, в республике сложилась тяжелая ситуация с медикаментозным обеспечением. Для того чтобы провести полный курс лечения рака молочной железы, необходимо затратить примерно от 700000 до 1,5 млн рублей. В то время как финансирование онкодиспансера по лимитам из республиканского бюджета на этот год составило всего 2 млн. Наш онкодиспансер принимает на лечение только с раком молочной железы в год 60-70 женщин. Причем 40% из них нуждаются в лечении современными инновационными технологиями. Получается вот такой замкнутый круг.

Что касается непосредственно медицинского персонала, то он работает эффективно. Проблема в том, что лечение, которое мы можем на данный момент предоставить своим пациентам, сопряжено с повышенным риском развития определенных побочных эффектов. В то время как от новых современных препаратов вреда гораздо меньше. Однако нам пришлось отказаться от тех дорогостоящих лекарственных средств, которые мы применяли ранее, из-за недостаточного финансирования. Таким образом, курс лечения препаратами, которые имеют серьезные побочные действия, мы вынуждены прерывать, потому что пациент не выдерживает осложнений, вызванных лекарственными средствами. Кроме того, чтобы лечение онкологического заболевания было эффективным, необходима вспомогательная терапия, стоимость

которой не меньше основного лечения, а иногда и дороже. Часть проблем с дорогостоящими препаратами мы решаем с помощью Федеральной программы ОНЛС. Однако обеспечение нужными лекарственными средствами рассчитано только на льготную категорию граждан. Мы со своей стороны стараемся всем своим пациентам дать инвалидность. Для того чтобы они могли получать бесплатно дорогостоящие препараты. Но в то же время льготные лекарства также лимитированы. Я считаю, что многие проблемы в лечении больных с онкологическими заболеваниями будут решены, если не статус льготника, а поставленный диагноз даст право пациенту на получение современного бесплатного лечения.

### **Александр Борисович, проводят ли в республике высокотехнологичные операции?**

Несмотря на то, что в нашем регионе есть специалисты, операции такого рода мы не делаем, потому что они являются высокочувствительными. Кроме того, необходимо послеоперационное лечение, чтобы устранить у пациента все осложнения, а также предотвратить рост опухоли. Поэтому больных, которые нуждаются в высокотехнологичном лечении, мы направляем в Ростов-на-Дону. Однако мы не можем отправить на лечение каждого больного, потому что существуют ограничения. В начале 2009 года республике выделили 4 квоты в Москву, которые мы использовали в январе, а также 87 – в ростовский онкологический центр.

### **Какие меры принимаются для улучшения технического оснащения онкологической службы Калмыкии?**


Несмотря на проблемы с финансированием онкологической службы, мы можем технически обеспечить 25-30% пациентов от общего числа больных. Всем пациентам лечение предоставляется бесплатно: госпитализация, питание, медикаменты, обследования на специализированном оборудовании. Но, к сожалению,

не хватает в диспансере современного оснащения. В целом износ оборудования составляет на данный момент 80%. К примеру, аппарат для лучевой терапии ежегодно должен проходить поверку и техническое обслуживание. Однако в течение 3 лет оборудование не ремонтировалось. Так как радиологическое отделение не функционирует, пациентов мы направляем на лучевую полостную терапию в близлежащие города: Ростов-на-Дону, Ставрополь, Волгоград.

### **Существует ли кадровая проблема в онкологической службе Калмыкии?**

В нашей службе работают профессионалы с многолетним опытом работы. Однако по новым правилам специалистам положено каждые 5 лет проходить обучение в интернатуре или ординатуре. Врачи в пожилом возрасте выехать на обучение не могут, а для молодых специалистов с зарплатой 4000-5000 рублей – это дорогое удовольствие. Проблема в том, что не выделяются деньги на командировочные расходы. В настоящий момент в штатном расписании Республиканского онкологического диспансера свыше 30 врачебных ставок, в то время как работает 18 человек. Таким образом, укомплектованность диспансера персоналом пока неполная.

### **Александр Борисович, какие, по-вашему, положительные изменения в 2009 году произошли в онкологической службе региона?**

Необходимо отметить, что, несмотря на проблемы, которые были озвучены выше, прогресс в развитии нашей онкологической службы есть. Очень важное для нас событие – завершение в радиологическом отделении ремонта, который длился 5 лет. Скоро будет сдано отделение дистанционной радиотерапии, деньги на ремонт были выделены из федерального бюджета, из резервного фонда Президента РФ Дмитрия Медведева. Недавно онкодиспансер получил новый маммограф. 



НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
КОНГРЕСС  
ТЕРАПЕВТОВ

Министерство здравоохранения и социального развития РФ  
Российское научное медицинское общество терапевтов  
Всероссийское научное общество кардиологов  
Всероссийское общество неврологов  
Научное общество гастроэнтерологов России  
Российское общество клинических исследователей  
Национальное научно-практическое общество  
скорой медицинской помощи  
Российский государственный медицинский университет

2–4 декабря 2009 года

Москва, проспект Вернадского, 84

100 лет Российскому научному медицинскому обществу терапевтов

# IV Национальный конгресс терапевтов (XX Съезд российских терапевтов)

## Секретариат Конгресса:

117420, Москва, а/я 1  
НП «Дирекция  
«Национального конгресса терапевтов»  
телефон (495) 518-26-70  
электронная почта congress@nc-i.ru  
[www.nc-i.ru](http://www.nc-i.ru)

## Выставка:

НП «Дирекция  
«Национального конгресса терапевтов»  
телефон (495) 786-25-57  
электронная почта congress@nc-i.ru  
Смирнов Дмитрий Анатольевич

## Основные вопросы программы:

Новые диагностические технологии в практике врача-терапевта.  
Совершенствование методов первичной и вторичной профилактики  
основных терапевтических заболеваний.  
Новые тенденции в лечении общетерапевтической патологии.  
Внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения основных  
терапевтических заболеваний, стандартизация терапевтической  
помощи.

## В рамках Конгресса:

10-й ежегодный форум

Скорая помощь 2009



Роль скорой и неотложной медицинской помощи в реализации Концепции  
развития здравоохранения до 2020 года

Новые клинические рекомендации и протоколы ведения больных на  
догоспитальном этапе

Образование специалиста (врач, фельдшер, медицинская сестра) первичного  
звена: критерии знаний и стандарт их оценки

Новая симуляционная технология обучения в неотложной медицине

Стратегия профилактики и стратегия «высокого риска» в неотложной медицине

Генеральные  
информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ  
**ФАРМАТЕКА**

МЕДИЦИНСКИЙ  
ВЕСТНИК

Информационные спонсоры:

РМЖ  
РУССКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ЖУРНАЛ

КАРДИОЛОГИЯ  
KARDIOLOGIA

Лечащий Врач

MEDI.RU  
ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ

CONSIUM  
MEDICUM

Сфера  
ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО  
ВРАЧА

ПОЛИКЛИНИКА  
Профессиональный журнал для руководителей  
и врачей всех специальностей ЛПУ России

Доктор.Ру  
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

rlsnet.ru

РЕМЕДИУМ  
ГРУППА КОМПАНИЙ

ВЕСТНИК  
СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

МОСКОВСКИЕ  
anmeku





## ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

- 1. Компания «Медфорум-ПР»:** организация PR-мероприятий, акций, специализированных премий, шоу, лончей препаратов, корпоративных праздников. Event-менеджмент в сфере медицины, фармации, космецевтики.
- 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, эндокринологов;
- 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 «ФАРМ-ИНФОРМ».





Onco



DR. REDDY'S

**ИРНОКАМ<sup>®</sup>**

Иринотекан



*Продлевая  
жизнь*



L I F E . R E S E A R C H . H O P E

Примените

# СИЛУ ФОКУСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

во второй линии терапии хронического миелоидного лейкоза

## ТАСИГНА:

НОВЫЙ МОЩНЫЙ ИНГИБИТОР VCR-ABL ТИРОЗИНКИНАЗЫ ДЛЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ Ph+ХМЛ


### ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- 76,2% — частота достижения полного гематологического ответа (ПГО)
- 56,3% — частота достижения большого цитогенетического ответа (БЦО)
- 1,0 месяц — медиана времени достижения ПГО
- 2,8 месяца — медиана времени достижения БЦО

### ХОРОШИЙ ПРОФИЛЬ ПЕРЕНΟΣИМОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

- Медиана длительности перерывов терапии Тасигной — 18 дней при медиане длительности терапии — 261 день<sup>3</sup>
- Медиана суточной дозы — 792,1 мг (при рекомендованной 800 мг/сутки)

**РЕКОМЕНДУЙТЕ ТАСИГНУ ПАЦИЕНТАМ С ХМЛ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ И ФАЗЕ АКСЕЛЕРАЦИИ ПРИ НЕПЕРЕНΟΣИМОСТИ ИЛИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ИМАТИНИБОМ**

 **Тасигна**  
(нилотиниб)  
Сфокусированная сила

**Торговое название:** ТАСИГНА. **МНН:** nilотиниб. **Лекарственная форма:** nilотиниба гидрохлорид моногидрат. **Фармакологические свойства:** Нилотиниб эффективно ингибирует тирозинкиназную активность Vcr-abl онкопротеина клеточных линий у первично положительных по филадельфийской хромосоме (Ph-положительных) лейкозных клеток. **Показания:** Лечение положительного по филадельфийской хромосоме хронического миелоидного лейкоза в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский и подростковый возраст до 18 лет (данные по применению отсутствуют). **Дозы и способ применения:** рекомендуемая доза 400 мг 2 раза в сутки. Тасигну следует принимать примерно каждые 12 ч, через 2 часа после еды. После применения Тасигны принимать пищу можно не ранее, чем через 1 час. **Побочное действие:** Наиболее часто встречаются сыпь, зуд, тошнота, головная боль, повышенная утомляемость, запоры, диарея, тромбоцитопения, нейтропения, анемия, повышение активности липазы. **Форма выпуска:** Капсулы 200 мг по 112 шт. в картонной коробке. **Условия хранения:** хранить при комнатной температуре 15–30°C. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

ТАСИГНА – зарегистрированная торговая марка, произведено Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария.  
Перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.