

ISSN 2409-4102

ВЕСТНИК

ЧЕЛЯБИНСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО
УНИВЕРСИТЕТА

НАУЧНЫЙ
ЖУРНАЛ

MONTI BVSELSIN
IOIACIATBATCORI
CRUDELSALEXINI
CARMINLNOSTRI
REFORMAFIDNVA
MONTI BVSELSIN
IOIACIATBATCORI
CRUDELSALEXINI
CARMINLNOSTRI

ОБРАЗОВАНИЕ
И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

№ 1 2018



ВЕСТНИК

ЧЕЛЯБИНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА

ISSN 2409-4102

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Основан в 2014 году

ОБРАЗОВАНИЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

2018 № 1 (4)

УЧРЕДИТЕЛЬ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Челябинский государственный университет»

Главный редактор

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор *А. В. Важенин*

Ответственный секретарь

кандидат биологических наук *А. А. Минасова*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В. Г. Дегтярь, академик РАН, доктор технических наук, профессор (Государственный ракетный центр имени академика В. П. Макеева, Россия); *В. А. Тупиков*, кандидат медицинских наук (Челябинский государственный университет, Россия), *Н. А. Шаназаров*, доктор медицинских наук, профессор (Больница медицинского центра управления делами президента Республики Казахстан, Казахстан).

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ НАУЧНОГО НАПРАВЛЕНИЯ

А. Ю. Савочкина, доктор медицинских наук, председатель редакционной коллегии (Челябинск); *Н. В. Держинский*, кандидат медицинских наук (Челябинск); *А. И. Долгушина*, доктор медицинских наук (Челябинск); *А. С. Доможирова*, доктор медицинских наук (Челябинск); *А. В. Привалов*, доктор медицинских наук, профессор (Челябинск); *Н. М. Эрлихман*, кандидат медицинских наук (Челябинск).

Редакция журнала может не разделять точку зрения авторов публикаций.

Ответственность за содержание статей и качество перевода аннотаций несут авторы публикаций.

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов по отраслям: медицинские науки, биологические науки, технические науки.

Журнал выходит
четыре раза в год

Адрес издателя:
Россия, 454001, Челябинск,
ул. Братьев Кашириных, 129

Адрес редакции:
Россия, 454021, г. Челябинск,
ул. Молодогвардейцев, 57 а,
каб. 213.
Тел.: (351) 799-71-58

С требованиями
к оформлению статей можно
ознакомиться на сайте
журнала
[http://www.csu.ru/faculties/
DocLib3/fundamental_medicine.
aspx](http://www.csu.ru/faculties/DocLib3/fundamental_medicine.aspx)

Журнал зарегистрирован
в Роскомнадзоре.
Свидетельство
ПИ № ФС77-58492

Журнал включён
в Реферативный журнал
и Базы данных ВИНТИ РАН

Корректор *М. В. Трифонова*
Вёрстка *М. В. Трифоновой*

Подписано в печать 25.12.18.
Выход в свет: 29.12.18.
Формат 60×84 1/8. Бумага офсетная.
Гарнитура Times.
Усл. печ. л. 3,7. Уч.-изд. л. 3,0.
Тираж 100 экз. Заказ 575.
Цена свободная

Отпечатано:
Издательство Челябинского
государственного университета
Россия, 454021, Челябинск,
ул. Молодогвардейцев, 57б



BULLETIN

OF CHELYABINSK
STATE UNIVERSITY

ISSN 2409-4102

ACADEMIC PERIODICAL

Founded in 2014

EDUCATION
AND HEALTHCARE

2018 № 1 (4)

FOUNDER

Chelyabinsk State University (CSU)

Editor-in-chief

A.V. Vazhenin, academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor

Executive secretary

A.A. Minasov, Candidate of Biological Sciences

EDITORIAL BOARD

V.G. Degtyar, Academician of the RAS, Doctor of Technical Sciences, Professor (State Rocket Center named after Academician V.P. Makeev, Russia); *V.A. Tupikov*, Candidate of Medical Sciences (Chelyabinsk State University, Russia); *N.A. Shanazarov*, Doctor of Medical Sciences, Professor (Hospital of the Medical Center for the Administration of the President of the Republic of Kazakhstan, Kazakhstan).

EDITORIAL BOARD OF SCIENTIFIC DIRECTIONS

A.Yu. Savochkina, Doctor of Medical Sciences, Chairman of the Editorial Board (Chelyabinsk); *N.V. Derzhinskiy*, Candidate of Medical Sciences (Chelyabinsk); *A.I. Dolgushina*, Doctor of Medical Sciences (Chelyabinsk); *A.S. Domozhirova*, Doctor of Medical Sciences (Chelyabinsk); *A.V. Privalov*, Doctor of Medical Sciences, Professor (Chelyabinsk); *N.M. Erlikhman*, Candidate of Medical Sciences (Chelyabinsk).

The Editorial Board may not share the views of the authors.

Authors are responsible for the article content and quality of annotations' translation.

The journal is included into the list of peer-reviewed scientific journals
in the following branches of knowledge:
Medical Sciences, Biological Sciences, Technical Sciences.

The journal is published
four times per year

Address of Publisher:
129 Bratiev Kashirinykh st.,
Chelyabinsk, 454001, Russia

Editorial office's address:
of. 213, 57a, Molodogvardeitsev st.,
Chelyabinsk, 454021, Russia
Telephone: + 7(351) 799-71-58

All the requirements
are available on the web-site
[http://www.csu.ru/faculties/DocLib3/
fundamental_medicine.aspx](http://www.csu.ru/faculties/DocLib3/fundamental_medicine.aspx)

Academic periodical
is registered
in Federal Supervision Agency
for Information Technologies
and Communications
Certificate ПИИ № ФС77-58492

Abstracting and indexing
in Referativny Zhurnal
and VINITI Database RAS

Proofreader *M. Trifonova*
Imposition: *M. Trifonova*

Passed for printing 25.12.18.
Date of publication 29.12.18.
Format 60×84 1/8. Litho paper.
Font Times.

Conventional print. sh. 3,7.
Ac.-publ. sh. 3,0.
Circulation 100 copies. Order 575.
Open price

Printed:
Publishing Office
of Chelyabinsk State University
57b Molodogvardeitsev St.,
Chelyabinsk, 454021, Russia

СОДЕРЖАНИЕ

- Ворошина Н. В., Важенин А. В., Тюков Ю. А.*** Рак молочной железы у женщин фертильного возраста в Челябинской области — динамика заболеваемости . . 5
- Киприянов Е. А., Карнаух П. А., Важенин И. А., Важенин А. В.*** Отдалённые результаты лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы альтернативными радикальными методами лечения 11
- Савец В. В., Важенин А. В., Привалов А. В., Чернова Л. Ф., Симакова О. А., Курченкова О. В., Таратонов А. В., Мухин А. А., Аржанникова Д. Ф.***
Обзор литературы по внутрибрюшинной химиотерапии 15
- Самусева И. В., Савочкина А. Ю., Батурина И. Л., Никушкина К. В., Емельянов И. В., Зотова М. А., Никонова Т. И., Логинова Ю. В.*** Функциональный статус нейтрофильных гранулоцитов уrogenитальных секретов и нейтрофилов, выделенных из периферической крови женщин в различные фазы менструального цикла 22
- Харламова У. В., Важенин А. В., Курченкова О. В.*** Анальгетическая нефропатия в онкологии 28

CONTENT

- Voroshina N.V., Vazhenin A.V., Tukov Y.A.*** Breast cancer in women of fertile age in the Chelyabinsk region — the dynamics of morbidity 5
- Kyprianov E.A., Karnaukh P.A., Vazhenin I.A., Vazhenin A.V.*** Long-term results of treatment of patients with localized prostate cancer by alternative radical methods of treatment. 11
- Saevets V.V., Vazhenin A.V., Privalov A.V., Chernova L.F., Simakova O.A., Kurchenkova O.V., Taratonov A.V., Mukhin A.A., Arzhannikova D.F.*** Intraperitoneal chemotherapy. Review 15
- Samuseva I.V., Savochkina A.Yu., Baturina I.L., Nikushkina K.V., Emelyanov I.V., Zotova M.A., Nikonova T.I., Loginova Yu.V.*** The functional status of neutrophilic granulocytes of urogenital secrets and neutrophiles allocated from the peripheral blood of women in various phase of the menstrual cycle 22
- Kharlamova U.V., Vazhenin A.V., Kurchenkova O.V.*** Analgesic nephropathy in oncology 28

УДК 618.1-006.04-07

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ — ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

Н. В. Ворошина, А. В. Важенин, Ю. А. Тюков

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Россия;

ФГБУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия

Роль злокачественных новообразований (ЗНО) репродуктивной сферы в структуре женской онкологической заболеваемости в течении многих лет находится в пределах 36,1–37,6%. В 40% случаях диагноз ЗНО, в том числе и визуальных локализаций органов репродуктивной системы устанавливается на поздних стадиях (III–IV) Цель работы: определение общих закономерностей уровня, структуры, динамики и прогноза заболеваемости РМЖ. Материал и методы. Период исследования с 2008 по 2017 года проведено сплошным методом на генеральной совокупности всех больных с РМЖ из числа жительниц области (3016 пациентов). Результаты и обсуждение. В Челябинской области совокупная заболеваемость РМЖ с 2008 по 2016 год отличалась неравномерным ростом с достижением своего максимума в 40,2, случаях на 100 тыс. женщин фертильного возраста, в 2017 год произошло снижение до 33,4. Выводы. Заболеваемость РМЖ у женщин фертильного возраста имеет выраженную негативную динамику в последние десять лет в основном за счёт роста заболеваемости женщин городских округов и селянок.

Ключевые слова: *заболеваемость, рак молочной железы, фертильный возраст, женская репродуктивная система, прогноз, запущенность.*

Актуальность проблемы

Рак молочной железы сегодня во всем мире, так и в России остается на первом месте в структуре онкологической заболеваемости у женщин. В мире в 2012 году диагностировано у 1,7 миллиона женщин, в сравнении с 2008 годом, количество случаев заболевания РМЖ выросло на 20 %, смертность от РМЖ повысилась на 14 %. (4) Одной из причин смертности и инвалидизации женского населения в мире и в России — рак молочной железы (РМЖ). Среди всех злокачественных новообразований в России рак молочной железы занимает II место (11,5 %), среди ЗНО женского населения — I место (21,0 %). Ежегодно количество женщин с РМЖ в России растет, так в 2006 г. впервые диагноз РМЖ диагностирован у 50292 женщин, а в 2016 г. уже у 68547. В 2006 году от РМЖ в России умерло 22409 пациенток, а в 2016 г. — 22248 (3).

В России смертность от РМЖ за последние годы увеличилась на более чем на 10 %, в то же время в США она уменьшилась на 23 %, в Англии на 20 %. (4).

Соотношение умерших и заболевших РМЖ в России в 2,5 раза выше, чем в США, за 5 лет увеличилась на 3,2 %. В то же время в США за 5 лет уменьшилась на 23 %, в Англии — 20 %. Заболеваемость в стандартизованных показателях в России составила 41,7 на 100 тысяч насе-

ления, в США — 135,2 на 100 тысяч населения. Между тем смертность составила в России — 17,2 на 100 тысяч населения, а в США — 27,0. (4)

Показатель заболеваемости в 2017 году в Челябинской области составил 72,08 на 100 тысяч женщин. Для сравнения, в 2007 году этот показатель составлял 73,94 на 100 тысяч женщин. Общее число умерших от РМЖ в Челябинской области увеличилось с 12,5 тыс. (2004 г.) до 31,34 тыс. (2017 г.). Одногодичная летальность от РМЖ по Челябинской области в 2012 году составила 9,9 %, а в 2013 году — 7,5 % (3). В 2016 году одногодичная летальность увеличилась до 8,1 % а в 2017 году снизилась до 6,8 % (1).

Среди первых 5 причин смерти от злокачественных новообразований РМЖ занимает I ранговое место в возрастных группах 40–54 года (23,7 %), 55–69 лет (22,8 %) и группе 70 лет и старше — 13,1 %. II — в группе 30–39 лет (19,5 %) (2).

В последние годы применение массового скрининга, включающего диспансеризацию женщин старше 40 лет, использование в диагностических целях маммографии, ультрасонографии, а также обучение населения методам самообследования значительно повысило выявляемость ЗНО молочной железы на ранних стадиях. Тем не менее, у 11 % больных к моменту постановки диагноза уже имеются отдаленные метастазы, а 10,3 % па-

циенток умирают в течении первого года жизни от прогрессирования болезни (5). Не составляет исключение Челябинская область. В 2016 году в Челябинской области на I и II стадии приходилось — 67,29 % (24,42 и 42,87), а на III, IV стадии — 30,81 % (22,94 и 7,87); в 2017—67,17 (23,99 и 43,18) и 32,59 (24,11 и 8,48) (1).

Из числа женщин, заболевших РМЖ в 2016 г. в Российской Федерации 19,5 % женщины фертильного возраста (13 365 в абсолютных цифрах). В Челябинской области в возрасте от 15 до 49 лет заболело 1578 женщин.

Высокий уровень заболеваемости определяет стратегию борьбы, основными задачами являются снижение смертности, увеличение безрецидивного периода, улучшение качества жизни.

Цель работы: выяснение общих закономерностей уровня, структуры, динамики и прогноза заболеваемости РМЖ у женщин фертильного возраста.

Материал и методы. Мы провели исследование за десятилетний период с 2008 по 2017 года. Исследование проведено сплошным методом на генеральной совокупности всех больных РМЖ фертильного возраста и (3016 пациентов). Анализ статистической закономерности проводился с помощью пакета статистических программ Microsoft Office Excel 2003. Для определения статистической значимости различий или сходства показателей сравниваемых групп был применен расчет непараметрического критерия Вилкоксона-Уайта для несвязанных совокупностей (T). Для выяснения случайности или значимости изменения уровней

показателей заболеваемости в динамике был применён критерий итераций (Z).

Результаты и обсуждение. На первом этапе исследования были изучены уровень и динамика заболеваемости РМЖ у женщин фертильного возраста, проживающих в различных административно-территориальных образованиях Челябинской области: областном центре, городских округах и сельских муниципальных районах.

Анализируя уровень и динамику заболеваемости РМЖ у женщин фертильного возраста нами было установлено, что РМЖ отличает наиболее высокие показатели ($T < T_{05}$), по сравнению с другими заболеваниями органов репродуктивной системы у женщин.

Заболеваемость РМЖ в среднем по Челябинской области за десятилетний период наблюдения характеризуется стабильным уровнем ($Z > Z_{05}$), несмотря на значительные колебания от 31,1 до 40,2 случая на 100 тыс. женщин фертильного возраста. Темп снижения показателей с 2008 по 2017 год составил всего 4,3 %.

Выявлена неблагоприятная ситуация с РМЖ в городских округах. В городах области уровень заболеваемости выше ($T < T_{05}$), чем в областном центре и сельских муниципальных районах и отличается негативной динамикой: с 37,6 случая на 100 тыс. женщин фертильного возраста в 2008 году до 38,8 случая в 2017-м. Темп роста — 103,2 %.

У женщин фертильного возраста, проживающих в Челябинске и сельских муниципальных районах, РМЖ встречается примерно оди-

Таблица 1

Заболеваемость РМЖ в фертильном возрасте (на 100 тыс. женщин фертильного возраста)

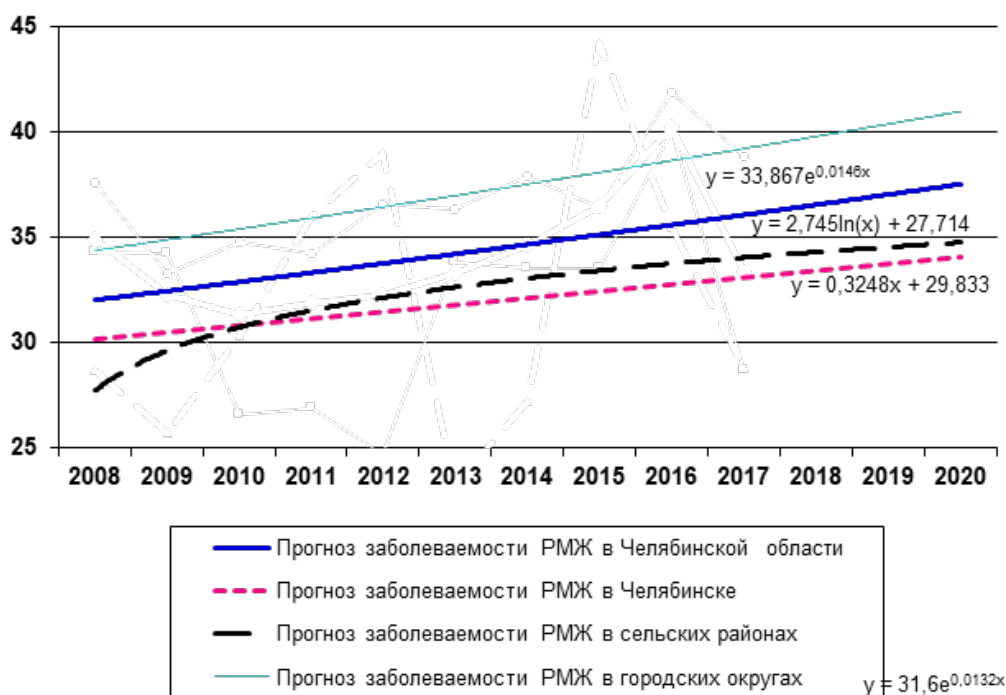
Год	Всего ЗНО молочных желез	Жительницы Челябинска	Жительницы городских округов	Жительницы села
2008	34,9	34,3	37,6	28,7
2009	32,3	34,2	33,3	25,7
2010	31,3	26,6	34,8	30,3
2011	31,9	26,9	34,2	36,0
2012	32,3	24,7	36,6	39,0
2013	33,3	33,8	36,3	23,2
2014	34,6	33,5	37,9	27,2
2015	36,5	33,5	36,4	44,2
2016	40,2	40,0	41,9	35,5
2017	33,4	28,7	38,8	28,8

наково ($T > T05$) — достоверно реже ($T < T05$), чем у жительниц городских округов. В то же время у жительниц села уровень заболеваемости в 2017 году вернулся к невысоким значениям 2008-го, а в областном центре за тот же период отмечается уменьшение показателя заболеваемости на 16,3%. Прогноз заболеваемости РМЖ на каждой из четырех рассматриваемых территорий (рисунки) указывает на то, что в будущем сохранятся не все позитивные тенденции, отмеченные в последний год исследования. Предполагается, что к 2020 году рост заболеваемости РМЖ в целом по области достигнет до 37,5 случая на 100 тыс. женщин фертильного возраста, в городских округах — до 41,0 случая, в сельских муниципальных районах — до 34,8 случая. В то же время, в областном центре прогнозируется сохранение положительной тенденции к сокращению заболеваемости РМЖ: к 2020 году этот показатель может уменьшиться до 34,1 случая на 100 тыс. женщин фертильного возраста.

Вторым этапом анализа заболеваемости ЗНО молочных желез в период фертильности является исследование повозрастной заболеваемости. Как представлено в таблице 2, РМЖ начинает регистрироваться у женщин старше 14 лет. Однако за период наблюдения лишь один год из десяти был отмечен случаями РМЖ — 2013 году. А уже

систематически РМЖ начинает фиксироваться у 20–29-летних. Однако уровень заболеваемости подвержен таким большим колебаниям из года в год, что установить достоверную тенденцию динамики невозможно ($Z > Z05$). Так же, следует отметить, что уровни заболеваемости РМЖ в этом возрастном интервале не имеют достоверной ($T > T05$) разницы между собой. Далее у 30–39-летних по сравнению с предыдущим возрастным интервалом происходит достоверный ($T < T05$) рост показателей заболеваемости РМЖ (28,8+1,0 случая на 100 тыс. женщин соответствующего возраста). Уровни заболеваемости по-прежнему подвержены большим колебаниям из года в год, поэтому установить достоверную тенденцию динамики невозможно ($Z > Z05$). Следующий возрастной интервал 40–49 лет, по сравнению с предыдущими возрастными группами продолжается достоверный ($T < T05$) рост показателей заболеваемости РМЖ, заболеваемость РМЖ достоверно увеличивается ($T < T05$) 95,0+5,5 случая на 100 тыс. женщин соответствующего возраста. Уровень заболеваемости РМЖ подвержен большим колебаниям из года в год, поэтому установить достоверную тенденцию динамики невозможно ($Z > Z05$).

Несмотря на то, что РМЖ относится к визуальным локализациям ЗНО, процент установления диагноза на поздних стадиях из года в год остается



Прогноз заболеваемости ЗНО молочной железы у женщин фертильного возраста в Челябинской области до 2020 года (на 100 тыс. населения)

Таблица 2

**Повозрастная заболеваемость РМЖ в фертильном возрасте
(на 100 тыс. женщин соответствующего возраста)**

Возрастной период	14–19 лет	20–29 лет	30–39 лет	40–49 лет
2008	–	3,2	25,7	115,2
2009	–	4,0	32,3	99,5
2010	–	2,8	33,2	103,0
2011	–	4,4	20,8	90,8
2012	–	1,4	27,6	88,4
2013	1,2	3,5	27,3	88,6
2014	–	8,5	30,4	88,7
2015	–	4,2	30,1	92,8
2016	–	5,6	38,7	91,7
2017	–	2,6	21,4	90,9

Таблица 3

**Повозрастная заболеваемость РМЖ в фертильном возрасте
(на 100 тыс. женщин соответствующего возраста) в 2016 году по Российской Федерации**

Возрастной период (лет)	Абсолютное число	«Грубый» показатель на 100 тыс. женщин	Удельный вес, %
15–19	1	0,03	0,19
20–24	51	1,28	6,12
25–29	366	6,12	20,44
30–34	1182	19,09	20,44
35–39	2306	40,66	26,28
40–44	4131	77,54	32,17
45–49	5328	110,48	31,28

высоким. Рассматривая группу пациенток фертильного возраста мы получили данные: на ранних (I–II) стадиях развития болезни выявляется в среднем только 60,0% опухолей (табл. 4); за время наблюдения данный показатель не стабилен – он снизился с 66,2% в 2008 году до 40,9% в 2017-м. На III стадии в среднем за период исследования было обнаружено 34,2% всех случаев РМЖ.

Данный показатель в течение десяти лет отличался негативной динамикой ($Z < Z_{05}$): он вырос с 29,0% в 2008 году до 50,5% в 2017-м. IV стадия развития РМЖ диагностировалась за период исследования в среднем в 5,8% случаев. Причем этот показатель в течение времени наблюдения тоже отличался негативной динамикой ($Z < Z_{05}$): он вырос с 4,8% в 2008 году до 8,6% в 2017-м.

Таблица 4

Динамика выявляемости по стадиям РМЖ в фертильном возрасте (в % к итогу)

Стадия РМЖ	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
1-я стадия	18,3	17,8	17,2	16,7	17,5	15,8	21,4	18,6	17,4	22,0
2-я стадия	47,9	44,0	45,2	45,1	45,1	39,5	45,8	42,4	43,8	18,9
3-я стадия	29,0	32,9	32,3	32,3	32,9	37,1	28,8	32,8	33,1	50,5
4-я стадия	4,8	5,3	5,3	5,9	4,5	7,6	4,0	6,2	6,1	8,6

Выводы:

1. Заболеваемость РМЖ у женщин фертильного возраста имеет выраженную негативную динамику в течение последнего десятилетия и главным образом за счёт роста заболеваемости женщин городских округов и сельских муниципальных районов Челябинской области.

2. Заболеваемость РМЖ у женщин фертильного возраста остается высокой на протяжении 10 лет исследуемого периода, но характеризуется отсутствием динамики роста.

3. Единичные случаи РМЖ возникают у женщин 14–19 лет, и с каждым десятилетием фертильного

возраста отмечается достоверный рост показателей достигающих максимума в 40–49 летнем возрастном диапазоне.

4. Динамика раннего выявления РМЖ у женщин фертильного возраста положительная, в то же время показатель выявления заболевания на III и IV стадиях остается высоким (в 2017г составил –59%)

5. Учитывая отсутствие выраженной динамики РМЖ при прогнозировании до 2020 года следует ожидать учащение неблагоприятных исходов заболеваемости ЗНО у женщин фертильного возраста, жительниц городских округов и сельских муниципальных районов Челябинской области.

Список литературы

1. А.В. Важенин, Ю. А. Тюков. Статистический сборник «Эпидемиологические особенности онкологической ситуации и показатели состояния онкологической помощи населению в Челябинской области в 2013 году»; 2014; С. 3.

2. А.В. Важенин, Ю. А. Тюков. Статистический сборник «Эпидемиологические особенности онкологической ситуации и показатели состояния онкологической помощи населению в Челябинской области в 2013 году»; 2014; С. 3.

3. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (Заболеваемость и смертность). М.; 2018; 3–25.

4. А.С. О, В. Г. Дьяченко Таргетная терапия и качество жизни пациенток, страдающих раком молочной железы; 2014; № 4; 31–33

5. Урманчеева, А. Ф. Эпидемиология рака вульвы. Факторы риска и прогноза// *Практ. онкол.*; 2006; Т. 7.; № 4; 189–196.

Сведения об авторах

Ворошина Наталья Владимировна — заместитель главного врача по поликлинической части ГБУЗ «ЧОКЦОиЯМ», телефон +79193330737, Natalyavoroshina67@gmail.com

Важенин Андрей Владимирович — Академик РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедры «Онкология и лучевая диагностика» ФГБУ ВО «ЮУГМУ», главный врач ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ»

Тюков Юрий Аркадьевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья ФГБУ ВО «ЮУГМУ».

*Bulletin of Chelyabinsk State University.
Education and Healthcare. 2018. № 1 (4). P. 5–10.*

BREAST CANCER IN WOMEN OF FERTILE AGE IN THE CHELYABINSK REGION — THE DYNAMICS OF MORBIDITY

N.V. Voroshina, A.V. Vazhenin, Y.A. Tukov

Chelyabinsk regional clinical centre of Oncology and nuclear medicine

South Ural state medical University

The role of malignant neoplasms (ZNO) reproductive sphere in the structure of female cancer incidence for many years is in the range of 36.1–37.6%. In 40% of cases, the diagnosis of ZNO, including visual localization of the reproductive system is established in the late stages (III–IV) Objective: to determine the general patterns of the level, structure, dynamics and prognosis of breast cancer incidence Material and methods.

The study period from 2008 to 2017 was conducted by a continuous method on the General population of all patients with breast cancer from among the residents of the region (3016 patients). Results and discussion. In the Chelyabinsk region, the total incidence of breast cancer from 2008 to 2016 differed uneven growth with a maximum of 40,2, cases per 100 thousand women of fertile age, in 2017 there was a decrease to 33,4. Summary. The incidence of breast cancer in women of fertile age has a pronounced negative trend in the last ten years, mainly due to the increase in the incidence of women in urban districts and rural areas.

Keyword: *morbidity, breast cancer, fertile age, female reproductive system, prognosis, neglect.*

Reference

1. A. V. Vazhenin, Yu. A. Bales. Statistical compilation «Epidemiological features of the oncological situation and indicators of the state of oncological assistance to the population in the Chelyabinsk region in 2013»; 2014; C.3. (In Russ.)
2. A. V. Vazhenin, Yu. A. Bales. Statistical compilation «Epidemiological features of the oncological situation and indicators of the state of oncological assistance to the population in the Chelyabinsk region in 2013»; 2014; C.3. (In Russ.)
3. Kaprin A. D., Starickiy V. V., Petrova G. V. Zlokaschestvennie novoobrazovaniia v Rossii v 2016 godu (Zabolevaemost i smertnost). M.; 2018; P. 3–25. (In Russ.)
4. A. S. Oh, V. G. Dyachenko Targeted therapy and quality of life of patients suffering from breast cancer; 2014; № 4; 31–33. (In Russ.)
5. Urmancheeva, A. F. Epidemiology of vulvar cancer. Factors of risk and forecast // Pract. oncol .; 2006; V. 7 .; № 4; 189–196. (In Russ.)]

УДК: 616.65-006.6-085.849.114-037

ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ АЛЬТЕРНАТИВНЫМИ РАДИКАЛЬНЫМИ МЕТОДАМИ ЛЕЧЕНИЯ

Е. А. Киприянов, П. А. Карнаух, И. А. Важенин, А. В. Важенин

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»

*ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»,
кафедра онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии*

Представлены результаты ближайших и отдаленных результатов лечения больных с верифицированным раком предстательной железы первой и второй стадии. Проанализированы и сравнены результаты радикального хирургического лечения и лучевого метода лечения на аппарате «Кибернож». Оценка ближайших методов проводилась по: количественному определению онкомаркера — общего ПСА, количеству остаточной мочи после проведенного лечения, оценка качества мочеиспускания с помощью международной шкалы IPSS и оценка эректильной функции по шкале МИЭФ-5. Сравнены отдаленные результаты лечения путем расчета онкоспецифической выживаемости. Пятилетняя онкоспецифическая выживаемость, в группе после хирургического метода лечения 92,5 %, после лучевого метода лечения 96,3%,

Ключевые слова: *рак предстательной железы, простатэктомия, стереотаксическая лучевая терапия.*

Актуальность: Каждый год выявляют около 1 млн новых случаев рака простаты (РПЖ) [1; 3]. В структуре заболеваемости среди мужского населения злокачественными новообразованиями в настоящее время РПЖ занимает второе место [1–3]. Сегодня доступно большое количество лечебных методик, демонстрирующие схожие показатели эффективности у пациентов с локализованным РПЖ [4; 6]. Альтернативными методами лечения являются радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия, брахитерапия, роботизированная радиохирurgia [2; 7].

Развитие хирургической техники радикального хирургического метода лечения направлено на улучшение функциональных результатов, т. е. удержания мочи, сохранение эректильной функции, также повышение выживаемости пациентов [2; 6].

Создание нового оборудования способно повысить эффективность облучения при уменьшении частоты и выраженности побочных явлений, с другой стороны несомненным преимуществом отсутствие необходимости в госпитализации [3,4,6]. Во время сеансов роботизированной радиохирургии возможно подведение высоких доз облучения, при этом используются системы постоянного визуального контроля за опухолью, при необходимости проведение коррекции, доставку конформных пучков излучения, полностью повторяющих контур опухоли, а также возможность создания

значительного градиента снижения дозы по мере удаления от опухоли и приближения к критическим структурам [5,6].

В статье проанализированы и сравнены результаты стереотаксической роботизированной радиохирургии и радикальной позадилонной нервосберегающей простатэктомии.

Цель: оценить непосредственные, ближайшие и отдаленные результатов радикальных методов лечения пациентов локализованным раком предстательной железы

Материалы и методы.

Сформированы две группы пациентов с локализованным раком предстательной железы. Первая группа после хирургического метода лечения (радикальная позадилонная нервосберегающая простатэктомия) 80 человек.

Вторая группа (102 пациента) сформирована после проведенного лучевого метода лечения методом роботизированной радиохирургии (аппарат «КиберНож»).

Для предварительного планирования перед проведением лучевой терапии пациентам в ткань предстательной железы устанавливали три рентгенконтрастных маркера (трансректально, под ультразвуковым контролем). Угол между соседними метками 150, расстояние 20 мм. Проводилась топометрия органов малого таза: предстательной железы, мочевого пузыря, прямой кишки, после чего

создавалась 3D-модель. Роботизированная радиохирurgia проводилась на аппарате «Кибернож», (мощность 6 МэВ). Лучевая терапия в режиме гипофракционирования, разовая очаговая доза 7 Гр, суммарная очаговая доза 35Гр.

Обе группы были сопоставимы основным характеристикам. По стадии опухолевого процесса, стадия T2aN0M0 53,5 % у первой группы и 52 % второй группы, стадия T2bN0M0 46,5 % и 48 % соответственно. Группы сопоставимы по возрасту, после хирургического лечения 62,6±4,5 года, после роботизированной радиохирургии 67±1,5 года.

Морфологические характеристики. Верифицированная аденокарцинома предстательной железы, индекс Глисона 6 (3+3) у 62,5 % пациентов первой группы, 79 % пациентов второй группы. Индекс Глисона 7 (3+4) 38,5 % и 21 % соответственно.

Результаты:

Непосредственные результаты лечения после радикальной позадилонной простатэктомии, объемом кровопотери во время проведения операции составил от 340 до 740мл. В ближайшем послеоперационном периоде кровотечение возникло у 1,25 % пациентов, гнойно-септические осложнения, а также сердечно-сосудистые осложнения у 1,25 % пациентов. Частичная несостоятельность анастомоза у 3,7 %.

После операции полное удержание мочи у 92,5 % пациентов, частичное недержание — 6,25 %, недержание мочи 1,25 %.

Непосредственные результаты лечения роботизированной радиохирургии: лучевой цистит 1 ст — 9,8 %, лучевой цистит 2 ст — 2,9 %, лучевой ректит 1 ст — 2,9 %, лучевой ректит 2 ст — 2,9 %

Ближайшие результаты в группах оценены по уровню общего ПСА, оценка проводилась каждые три месяца после лечения.

Перед проведенной лучевой терапией значение онкомаркера составляло 10 нг/мл. После лечения, через три месяца, показатель 4,3 нг/мл; через шесть месяцев 2,1 нг/мл, через девять месяцев уровень ПСА 1,5 нг/мл, через двенадцать месяцев уровень ПСА 0,8 нг/мл.

Перед радикальной простатэктомией значение ПСА 8,8 нг/мл, после операции уровень ПСА не превышал 0,003 нг/мл.

После роботизированной радиохирургии каждые три месяца определялся объем предстательной железы, наличие остаточной мочи.

До начала радиохирургии, объем предстательной железы, в среднем составлял 45 см³, в группе

пациентов хирургического лечения объем предстательной железы в среднем 35 см³.

После лучевой терапии, через три месяца объем железы не изменился, через шесть и девять месяцев объем простаты уменьшился до 34 см³. Через год объем составлял 37 см³.

Через три месяца после роботизированной радиохирургии количество остаточной мочи 50 мл, через шесть месяцев 48 мл, через девять месяцев 50 мл. Через двенадцать месяцев объем остаточной мочи 36 мл.

Перед проведенной радикальной простатэктомией количество баллов по шкале IPSS в среднем 9,2 балла. Через три месяца, количество баллов 13; через шесть месяцев показатель 12 баллов; через девять и двенадцать месяцев количество баллов в среднем 11.

До лучевой терапии 8,5 балла. Через три месяца 12 баллов. Через шесть месяцев значение IPSS — 8,1 балла. Через девять месяцев количество баллов уменьшилось до 7,5. Через год уровень IPSS не превышал 8 баллов.

Качество эректильной функции оценивалось изменениями в шкале МИЭФ –5. В первой группе до проведенного хирургического лечения количество пациентов со значительной эректильной дисфункцией составляет 19,5 %, количество пациентов без эректильной дисфункции 51,2 % (21–25 баллов). Перед проведенным лучевым лечением количество пациентов без нарушений эректильной функции 23 %, со значительной эректильной дисфункцией — 37,1 %. У остальных пациентов нарушение эректильной функции различной выраженности.

После радикальной простатэктомии количество пациентов без эректильной дисфункции снизилось до 4,8 %, количество с выраженной дисфункцией увеличилось до 60,9 %. Во второй группе пациентов показатели 14 % и 51,4 % соответственно

Отдаленные результаты лечения оценены по безрецидивной (ПСА-рецидив) и онкоспецифической выживаемости. Проанализированы результаты пятилетней выживаемости.

После радикального хирургического лечения одногодичная безрецидивная выживаемость составляет 97,5 %, после радиохирургии 100 %, безрецидивная пятилетняя выживаемость 80 % и 88,2 % в группах соответственно.

Одногодичная онкоспецифическая выживаемость 100 % в группах онкоспецифическая пятилетняя выживаемость после простатэктомии 92,5 % после лучевой терапии 96,3 %.

Обсуждение. Проанализированные методы радикального лечения показали свою эффективность и безопасность. Непосредственные результаты лечения пациентов после хирургического лечения не сопровождаются значительным количеством послеоперационных осложнений, результаты роботизированной радиохирургии не сопряжены с выраженными лучевыми реакциями и осложнениями.

Однако радикальное хирургическое лечение может быть проведено только в условиях круглосуточного стационара, тогда как роботизированную радиохирургию можно проводить и амбулаторно.

После радикальной простатэктомии уровень ПСА уменьшается, достигая надир сразу после проведенного лечения. После стереотаксической лучевой терапии уровень ПСА уменьшается постепенно, через каждые три месяца достигая надир в течение года.

В группе пациентов после лучевой терапии изменение объема простаты отражается на качестве мочеиспускания, что подтверждается количеством остаточной мочи.

Отдаленные результаты лечения, а именно одногодичная безрецидивной выживаемости в группах сопоставимы. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе пациентов после стереотаксической лучевой терапии лучше на 8,2 % ($p < 0,005$).

Одногодичная онкоспецифическая выживаемость 100 % в обеих группах. Показатели онкоспецифической пятилетней выживаемости в группе после радиохирургии, соответствуют 96,3 %, что на 3,7 % больше чем после радикального хирургического лечения ($p < 0,005$).

Таким образом, при планировании лечения у пациентов низкого и среднего риска прогрессирования, при отсутствии выраженной симптоматики нижних мочевых путей, предложенные методы лечения могут быть альтернативными.

Выводы: Проанализированные методы лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы являются безопасным. Высокие показатели пятилетней онкоспецифической выживаемости свидетельствует об эффективности предложенных методов лечения.

Список литературы

1. Важенин, А. В. Эпидемиология рака предстательной железы в Челябинской области / А. В. Важенин, П. А. Карнаух // Паллиатив. медицина и реабилитация. — 2008. — № 2. — С. 26–28.
2. Гришина, Ю. А. Лучевая терапия локальных рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии / Ю. А. Гришина, Е. В. Хмелевский // Вопр. онкологии. — 2015. — № 1. — С. 7–13.
3. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой, — М. : МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. — 250 с.
4. Hegemann, N. S. Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer / N. S. Hegemann, M. Guckenberger, C. Belka [et al.] // Radiat. Oncol. — 2014. — № 9. — P. 275–290. DOI:10.1186/s13014-0275-6. PMID:25480014.
5. Katz, A. J. Stereotactic body radiotherapy as treatment for organ confined low- and intermediate-risk prostate carcinoma, a 7-year study / A. J. Katz, J. Kang // Front. Oncol. — 2014. — № 4. — P. 240. DOI: 10.3389/fonc.2014.00240.
6. Pedicini, H. Estimation of a self of radiobiological parameters from hypofractionated versus standard radiation therapy of prostate cancer / H. Pedicini, L. Strigari, M. Benassi // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2013. — № 85 (5). — P. e231–237. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.11.033. PMID:23332226
7. Sanfilippo, N. J. Hypofractionated radiation therapy for prostate cancer: biologic and technical considerations / N. J. Sanfilippo, B. T. Cooper // Am. J. Clin. Exp. Urol. — 2014. — Dec. 25. — № 2 (4). — P. 286–293.

Сведения об авторах

Евгений Александрович Киприянов — кандидат медицинских наук, врач-онколог ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» отделения онкологического урологического, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск, Россия. kiprijanov@list.ru.

Карнаух Петр Алексеевич — доктор медицинских наук, зав. отделения онкологического урологического ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск, Россия.

Важенин Илья Андреевич — зав. радиотерапевтического дневного стационара ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск, Россия.

Важенин Андрей Владимирович — академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, главный врач ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», главный внештатный специалист-онколог Министерства здравоохранения Челябинской области, председатель «Ассоциации специалистов ядерной медицины», «Ассоциации лучевых диагностов и лучевых терапевтов», Заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики, лучевой терапии ФГОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет».

Bulletin of Chelyabinsk State University.

Education and Healthcare. 2018. № 1 (4). P. 11–14.

LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALIZED PROSTATE CANCER BY ALTERNATIVE RADICAL METHODS OF TREATMENT

E.A. Kyprianov, P.A. Karnaukh, I.A. Vazhenin, A.V. Vazhenin

Chelyabinsk regional clinical centre of Oncology and nuclear medicine,

South Ural state medical University, Department of Oncology, radiodiagnostics and radiotherapy

The results of immediate and long-term results of treatment of patients with verified prostate cancer of the first and second stage are presented. The results of radical surgical treatment and radiotherapy on the device "CyberKnife" are analyzed and compared. The assessment of the nearest methods was carried out by: quantitative determination of the tumor marker — total PSA, the amount of residual urine after treatment, assessment of the quality of urination using the international scale IPSS and evaluation of erectile function on the ICEF-5 scale. The long-term results of treatment by calculation of oncospecific survival were compared. Five-year oncospecific survival, in the group after surgical treatment 92.5 %, after radiation treatment 96.3 %,

Keywords: *prostate cancer, prostatectomy, stereotactic radiation therapy.*

References

1. Vazhenin A. V., Karnaukh P. A. Epidemiology of prostate cancer glands in the Chelyabinsk region. [Palliative medicine and rehabilitation]. 2008; 2: p. 26–28. (In Russ.)
2. Grishina Yu.A., Khmelevsky E. V. Radiation therapy for local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. [Questions of Oncology] 2015; (1): p. 7–13. (In Russ.)
3. Kaprina A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality), M: Moscow them. P. A. Herzen, branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIRTS" of the Ministry of Health of Russia, 2017. 250 p. (In Russ.)
4. Hegemann N. S., Guckenberger M., Belka C. et al. Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer. *Radiat Oncol* 2014; 9; 275–90. DOI:10.1186/s13014-0275-6. PMID:25480014.
5. Katz A. J., Kang J. Stereotactic body radiotherapy as treatment for organ confined low- and intermediate-risk prostate carcinoma, a 7-year study. *Front Oncol.* 2014; 4: 240. doi: 10.3389/fonc.2014.00240.
6. Pedicini H., Strigari L, Benassi M. Estimation of a self of radiobiological parameters from hypofractionated versus standard radiation therapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(5): e231–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.11.033. PMID:23332226
7. Sanfilippo N. J., Cooper B. T. Hypofractionated radiation therapy for prostate cancer: biologic and technical considerations. *Am J Clin Exp Urol.* 2014 Dec 25; 2 (4): 286–93.

УДК 618.1-006.04-07

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПО ВНУТРИБРЮШНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

**В. В. Саевец, А. В. Важенин, А. В. Привалов, Л. Ф. Чернова, О. А. Симакова,
О. В. Курченкова, А. В. Таратонов, А. А. Мухин, Д. Ф. Аржанникова**

Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Челябинск, Россия

В структуре общей заболеваемости злокачественные новообразования занимают 3 место. Более четверти всех впервые выявленных злокачественных новообразований локализуется в брюшной полости и малом тазу, нередко сопровождаются канцероматозом брюшины. Сочетание хирургического лечения и системной химиотерапии является стандартом лечения данной категории больных, однако показатели выживаемости остаются неудовлетворительными, что диктует необходимость поиска новых методов лечения. Данная статья посвящена поиску новых методов лечения перитонеального канцероматоза.

Ключевые слова: *внутрибрюшинная химиотерапия, гипертермическая химиоперфузия, перитонеальный канцероматоз, аэрозольная внутрибрюшинная химиотерапия.*

Злокачественные новообразования сопровождающиеся перитонеальным канцероматозом имеют устойчивую тенденцию к росту. Так, в 2017 году в России было выявлено 617177 случаев злокачественных новообразований, прирост по сравнению с 2016 годом составил 3 %. Среди причин смерти злокачественные новообразования уверенно занимают второе место, и их доля с каждым годом только растет. Более четверти всех впервые выявленных злокачественных новообразований локализуется в брюшной полости и малом тазу. Течение этих злокачественных новообразований нередко может включать в себя канцероматоз брюшины. Развитие данного состояния ассоциировано с неблагоприятным течением заболевания. В частности, опухоли желудочно-кишечного тракта осложняются канцероматозом в 30–40 % случаев, из них рак поджелудочной железы — примерно в 40 %, рак желудка — в 30–40 %, рак аппендикса — до 30–100 %, колоректальный рак — до 10 %. Значительная часть случаев канцероматоза брюшины связана со злокачественными новообразованиями женских половых органов, в первую очередь раком яичников. Известно, что на момент установления диагноза злокачественной опухоли яичников канцероматоз брюшины имеется у 65–70 % больных, так как распространение опухоли происходит за счет интраперитонеальной диссеминации в пределах брюшной полости, которая преобладает над гематогенным и лимфогенным путями и характеризуется длительным отсутствием клинических проявлений болезни. В связи с чем стандартным методом лечения является выполнение максимально возможного удаления опухоли — циторедуктивной операции в объеме экс-

тирпации матки с придатками, резекции большого сальника, перитонэктомии и других вовлеченных в опухолевый процесс органов с последующим проведением химиотерапии на основе препаратов платины. Успех операции зависит от объема остаточной опухоли, данных факт подтвержден большим количеством исследований, однако с учетом распространенности опухолевого процесса, не всегда возможно добиться полной циторедукции. Стандартная внутривенная химиотерапия в адьювантном и/или неoadьювантном режиме в дополнение к хирургическому лечению так же не всегда обеспечивает стойкую ремиссию, в связи с чем происходит поиск новых методов лечения [6; 9]. Одним из перспективных направлений в настоящее время является методика регионарного воздействия — внутрибрюшинная химиотерапия. При проведении внутрибрюшинной химиотерапии концентрация препаратов в брюшной полости и в плазме крови различается из-за функционирования перитонеально-плазменного барьера, что обуславливает меньшую в сравнении с системной химиотерапией токсичность, а значит, позволяет дать большую дозу препарата с меньшими нежелательными явлениями.

Нормотермическая внутрибрюшинная химиотерапия как часть комплексного лечения может проводиться в послеоперационном периоде после оптимальной циторедукции, для этого интраоперационно имплантируется интраперитонеальная порт-система.

Установку лапаро-порта также возможно произвести лапароскопически, что, однако требует очередной общей анестезии, хотя и позволяет повторно оценить состояние брюшной полости. Порт для

интраперитонеальной установки характеризуется большим объемом камеры, чем у интравенозного порта, что позволяет использовать данную систему не только для введения препаратов, но и для аспирации асцитической жидкости. [11; 14]

Наиболее часто в исследованиях, посвященных данному методу использовались платиносодержащие схемы. Например, в исследовании GOG 104 в экспериментальной группе использовался цисплатин интраперитонеально в первый день и циклофосфамид внутривенно в первый день, продолжительность цикла составляла 21 день, всего проводилось до 6 циклов лечения. В исследовании GOG 114 пациентки получали в начале 2 цикла химиотерапии карбоплатином AUC-9 внутривенно с интервалом в 4 недели, только потом 6 циклов, включавших в себя интраперитонеальное введение цисплатина и внутривенное введение паклитаксела. Было зарегистрировано увеличение медианы времени до прогрессирования и общей выживаемости; различия между контрольной и экспериментальной группами были статистически значимыми. Однако не все пациентки смогли получить все 6 запланированных циклов внутрибрюшинной химиотерапии, наиболее часто встречавшимися проблемами явились осложнения со стороны порт-системы, болевой синдром с локализацией в брюшной полости, гематологическая токсичность. Это может быть связано с наработкой опыта по постановке лапаро-порта во время проведения рассматриваемых исследований, а так же введением больших доз препаратов платины. Снижение порт-ассоциированных нежелательных явлений можно получить при отлаженной методике имплантации порт-системы и грамотном уходе за ней. Имеются данные мета-анализа о равной эффективности 100 мг/м² и 75 мг/м² цисплатина, что дает возможность снизить токсичность благодаря снижению дозы. В целом исследования показали, что внутрибрюшинная терапия может привести к увеличению общей выживаемости больных раком яичников на 12–16 месяцев, но только 42–70% больных в состоянии завершить все запланированные курсы лечения [8; 10; 14].

Известно, что гипертермия положительно влияет на эффективность проведения внутрибрюшинной химиотерапии. Данное воздействие реализуется благодаря увеличению глубины проникновения цитостатиков, модификации их фармакологических свойств и собственной противоопухолевой активности гипертермии. [5]

На эффективность влияют время экспозиции, дозированное введение и способ доставки лекарственного препарата. Так, по данным одного из исследований, введение половины дозы митомицина С в первые 30 мин и по одной ее четверти на 30 и 60 мин увеличивало цитотоксический эффект и накопление препарата. Проведенная коллективом авторов из Санкт-Петербургского Университета имени Павлова серия экспериментов на биологических моделях показала, что концентрация цисплатина в брюшине растет с увеличением времени экспозиции препарата.

Существует две основные методики выполнения гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии (НІРЕС): открытая и закрытая. В большинстве открытых методик используют расширение брюшной полости для увеличения объема перфузата и улучшения омываемости органов брюшной полости. Это достигается различными методами. Однако, открытый способ имеет свои недостатки, такие как: потеря тепла через открытую лапаротомную рану, возможность утечки цитостатиков, риск для здоровья сотрудников, находящихся в операционной и риск рецидива опухоли в месте соприкосновения расширителя с тканями. Перед закрытой перфузией брюшная полость после циторедукции зашивается, что предотвращает утечку цитостатика и потерю тепла в окружающую среду во время процедуры. Также эта техника дает возможность увеличить пенетрацию молекул лекарственного средства за счет увеличения внутрибрюшного давления. Приверженцы закрытого способа указывают на возможность равномерного распространения раствора в животе за счет внешнего массажа брюшной полости, изменения положения тела больного и увеличения объемной скорости перфузии. [1; 2; 4; 5; 8]

Чаще всего при НІРЕС используются препараты платины (цисплатин, оксалиплатин), митомицин С, доксорубицин. Эти препараты обладают эффектом синергии совместно с гипертермией. Наиболее изученным и часто применяемым препаратом для проведения внутрибрюшной химиотерапии является цисплатин, который эффективен как в условиях гипертермии, так и в условиях нормотермии, и зарекомендовал себя в лечении канцероматоза при раке яичников, желудка и мезотелиомы брюшины. Оксалиплатин, в отличие от цисплатина и митомицина, нестабилен в растворах хлорида натрия и поэтому используется преимущественно в растворах глюкозы, что может приводить к выраженной гипергликемии и электролитным расстрой-

ствам в процессе проведения внутрибрюшной химиотерапии. Доксорубин обладает большей молекулярной массой по сравнению с другими препаратами, что объясняет его пролонгированный эффект в тканях брюшины ввиду более медленного выведения. При его внутрибрюшном применении не обладает кардиотоксичностью, в отличие от внутривенного введения. [4]

До сих пор нет единого протокола проведения HIPEC, разные клиники проводят эту процедуру используя разные препараты, режимы дозирования и методики. Это несколько затрудняет внедрение HIPEC в более широкую клиническую практику и усложняет анализ небольших моноцентровых исследований. [12]

Анализ исследований, посвященных HIPEC у пациенток с III стадией эпителиального рака яичников показал, что HIPEC имеет сходную с сочетанием оптимальной циторедуктивной операцией и системной химиотерапии токсичность, однако дает выигрыш как по времени до прогрессирования, так и по медиане общей выживаемости. [15; 16]

Имеются данные о купировании асцита, ассоциированного с диссеминацией злокачественного новообразования по брюшине путем использования HIPEC, что делает эту методику интересной не только в плане попытки радикального лечения, но, возможно, и как вариант симптоматической терапии. [1]

Для повышения эффективности HIPEC возможно проведение данной манипуляции одновременно с внутривенным введением препаратов для улучшения их проникновения в промежуточный слой брюшины, содержащий опухолевые узлы. Эти препараты также повышают свою активность при гипертермии, а внутрибрюшная химиотерапия делает брюшину «температурной мишенью». Исследования подтверждают эффективность применения 5-фторурацила и лейковорина в потенцировании действия оксалиплатина. Применение ифосфамида, обладающего выраженной температурной активностью, продемонстрировало наибольшую эффективность. [3]

Еще одной перспективной разновидностью интраперитонеальной химиотерапии является аэрозольная внутрибрюшинная химиотерапия (PIPEC). Отличиями данного метода от HIPEC является использование распылителя для распределения аэрозоля цитостатика. Для осуществления PIPEC необходимо наложение карбоксиперитонеума. При проведении PIPEC вводят низкие дозы химиопрепаратов — 10 % от доз, используемых при HIPEC.

Кроме того, данный метод допускает проведение повторных сеансов интраперитонеальной химиотерапии.

В 2016 году Каприн А. Д. опубликовал результаты исследования, посвященного использованию PIPEC у пациентов с диссеминацией рака желудка по брюшине. В этом протоколе исследователи использовали цисплатин 7,5 мг/м² и доксорубин 1,5 мг/м² в качестве первой линии терапии. Медиана выживаемости в исследуемой группе составила 11 месяцев, что гораздо выше усредненных показателей для данного контингента больных, приводимых в отечественной и зарубежной литературе (3–6 месяцев). Из нежелательных явлений были зарегистрированы случаи тошноты, а также 1 случай перфорации диафрагмы при биопсии брюшины. В целом авторы отмечают, что низкая частота осложнений, отсутствие системных токсических реакций, дает возможность применять данную методику у ослабленных больных. [7]

R. Girshally et al в 2016 году представили результаты исследования, в котором рассматривалась методика PIPEC в неоадьювантном режиме перед циторедуктивной операцией и HIPEC. В исследовании приняли участие 406 пациентов, было выполнено 961 процедура PIPEC. Для пациентов с раком яичников, желудка, билиопанкреатодуоденальной зоны использовали цисплатин 7,5 мг/м² и доксорубин 1,5 мг/м², для пациентов с колоректальным раком и раком аппендикса исследователи заменили цисплатин на оксалиплатин в дозировке 92 мг/м², доксорубин назначался аналогично предыдущему режиму. В результате были сделаны следующие выводы. Во-первых, PIPEC применим в большинстве случаев, когда циторедукция невозможна, что значительно расширяет его использование перед HIPEC. Во-вторых, не было выявлено достоверного различия в общей выживаемости среди больных с более запущенной стадией заболевания, которым удалось на фоне PIPEC в последствии выполнить циторедуктивные операции и HIPEC, и у больных с менее распространенной стадией, когда комбинация циторедукции и HIPEC выполнялась первым этапом. В-третьих, среднее количество циклов PIPEC, необходимое для трансформирования диссеминированного перитонеального процесса в очаговый, составило четыре, что занимает 4,5–6 месяцев. Обобщая полученные результаты, авторы пришли к выводу, что PIPEC может хорошо рекомендовать себя как неоадьювантная терапия в лечении канцероматоза брюшины, которая может локали-

зовать распространенный по брюшине процесс, вследствие чего будет возможно выполнить циторедуктивную операцию и HIPEC. Необходимы дальнейшие исследования методики RIPC для окончательной оценки ее эффективности в лечении карциноматоза брюшины. [4; 13]

Исследований сравнивающих между собой разные методики интраперитонеальной химиотерапии не так уж и много, поэтому обращает на себя внимание статья авторов из Санкт-Петербургского медицинского университета им. Павлова о сравнении между собой HIPEC и RIPC. Авторы делают выводы, что при сравнении различных методик внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии: открытой методики HIPEC, лапароскопической методики HIPEC и RIPC были выявлены различия как в распределении химиопрепарата

по брюшине. HIPEC, по мнению исследователей, оказалась более эффективна, чем RIPC. При RIPC распределение препарата было неравномерно и зависело от направления аэрозоля, так и в токсичности (HIPEC оказалась более токсичной, чем RIPC). [2]

Таким образом, на сегодняшний день кроме стандартных методов лечения перитонеального канцероматоза — оперативное лечение с лекарственной терапией, имеется большой спектр альтернативных методов региональной химиотерапии — внутрибрюшное введение лекарственных препаратов через порт-системы и посредством HIPEC и RIPC. Данные методы позволяют увеличить общую выживаемость и обеспечить локальный контроль над болезнью.

Список литературы

1. Гусейнов, К. Д., Беляев, А. М., Сенчик, К. Ю., Максимов, С. Я., Урманчеева, А. Ф., Гафтон, Г. И., Микая, Н. А., Беляева, О. А., Киреева, Г. С., Городнова, Т. В., Матвеева, Н. С. Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия в лечении рецидивов рака яичника. Вопросы онкологии. 2014; 60(3): 343–347.
2. Захаренко, А. А., Беляев, М. А., Трушин, А. А., Зайцев, Д. А., Тен, О. А., Натха, А. С., Рыбальченко, А. С., Купенская, Т. В., Вовин, К. Н., Багненко, С. Ф. Сравнительный анализ эффективности различных методов регионарной внутрибрюшинной химиотерапии. Вопросы онкологии. 2018; (64): 266–271.
3. Захаренко, А.А., Зайцев, Д.А., Беляев, М.А., Трушин, А.А., Тен, О.А., Вовин, К.Н., Натха, А.С., Рыбальченко, В. А. Современная стратегия лечения больных с канцероматозом брюшины. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2017;24(4): 7–12. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2017-24-4-7-12>
4. Захаренко, А.А., Зайцев, Д.А., Натха, А.С., Беляев, М.А., Трушин, А.А., Тен, О.А., Рыбальченко, В. А. Внутрибрюшинная химиотерапия — современное видение проблемы. Вопросы онкологии. 2017; 63 (5): 707–712.
5. Захаренко, А. А., Натха, А. С., Трушин, А. А., Беляев, М. А., Тен, О. А., Зайцев, Д. А., Данилов, И. Н., Вовин, К. Н. Аэрозольная внутрибрюшинная химиотерапия — новый эффективный способ лечения канцероматоза брюшины. (Обзор литературы). Биомедицинский журнал. 2015; (16):834–849.
6. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна, А. Д., Старинского, В.В., Петровой, Г.В. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. — илл. — 250 с.
7. Каприн, А.Д., Хомяков, В.М., Рябов, А.Б., Болотина, Л.В., Иванов, А.В., Уткина, А.Б., Черемисов, В.В., Колобаев, И.В., Чайка, А.В., Соболев, Д.Д., Королева, Л. А. Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД) — инновационный метод лечения больных с перитонеальным канцероматозом. Исследования и практика в медицине. 2016;3(2):22–30. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-2-3>
8. Кедрова, А.Г., Леваков, С.А., Красильников, С.Э., Максименко, Т.А., Вознесенский, В.И., Герасимов, А.В., Астахов, Д.А., Косый, В.В., Нечаева, О. Е. Особенности современной внутрибрюшинной терапии у больных раком яичников. Опухоли женской репродуктивной системы. 2016;12(1):85–93. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2016-12-1-85-93>
9. Степанов, И.В., Падеров, Ю.М., Афанасьев, С. Г. Перитонеальный канцероматоз. Сибирский онкологический журнал. 2014;(5):45–53.
10. Тюляндина, А.С., Буйденко, В.Ю., Жордания, К.И., Паниченко, И.В., Кузнецов, В.В., Стенина,

М.Б., Тюляндин, С. А. Первый опыт использования внутрибрюшинной химиотерапии у больных распространенным раком яичников. Опухоли женской репродуктивной системы. 2011;(3):99–104. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2011-0-3-99-104>

11. Тюляндина, А. С. Клинические и биологические основы выбора рациональной терапии распространенного рака яичников: Авторефер. дисс. канд. мед. наук. — Москва, 2018.

12. Chiva, L.M., Gonzalez-Martin, A., A critical appraisal of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2015, 136 (1), 130–135 (Jan).

13. Girshally, R., Demtrüder, C., nurettin Albayrak, n. et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as a neoadjuvant therapy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy // *World J. surg. oncol.* 2016; 14(1). 253. 1–9.

14. Jewel, A., McMahon, M., Khabele, D. Heated Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Advanced Ovarian Cancer. 2018, 10(9), 296; doi:10.3390/cancers10090296

15. Provencher, D.M., Gallagher, C.J., Parulekar, W.R., Ledermann, J.A., Armstrong, D.K., Brundage, M., Gourley, C. OV21/PETROC: A randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. *Ann. Oncol.* 2018, 29, 431–438.

16. Van Driel, W.J., Koole, S.N., Sonke, G. S. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018, 378, 1363–1364.

Сведения об авторах

Саевец Валерия Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск), lalili2013@mail.ru

Важенин Андрей Владимирович — главный врач ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», главный внештатный специалист-онколог Министерства здравоохранения Челябинской области, председатель «Ассоциации специалистов ядерной медицины», «Ассоциации лучевых диагностов и лучевых терапевтов», Заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики, лучевой терапии ФГОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», академик РАН, профессор, д. м. н., onco74@chelonco.ru

Привалов Алексей Валерьевич — доктор медицинских наук, зав. кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск), onco74@chelonco.ru

Чернова Людмила Федоровна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением онкогинекологии ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», onco74@chelonco.ru

Симакова Ольга Александровна — ординатор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск), simakova.o.a@yandex.ru

Курченкова Ольга Валерьевна — заведующая отделением паллиативной медицинской помощи ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», onco74@chelonco.ru

Таратонов Алексей Владимирович — врач отделения онкогинекологии ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», onco74@chelonco.ru

Мухин Арсентий Андреевич — врач отделения онкогинекологии ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», onco74@chelonco.ru

Аржанникова Диана Фаритовна — врач поликлинического отделения онкогинекологии ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», onco74@chelonco.ru

*Bulletin of Chelyabinsk State University.
Education and Healthcare. 2018. № 1 (4). P. 15–21.*

INTRAPERITONEALCHEMOTHERAPY. REVIEW

**V.V. Saevets, A.V. Vazhenin, A.V. Privalov, L.F. Chernova, O.A. Simakova, O.V. Kurchenkova,
A.V. Taratonov, A.A. Mukhin, D.F. Arzhannikova**

South Ural state medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

The incidence of malignant neoplasms in Russia has a steady upward trend. Among the causes of death, malignant neoplasms take the second place, and their share only grows every year. More than a quarter of all newly diagnosed malignant neoplasms are localized in the abdominal cavity and small pelvis. The course of these malignant neoplasms can often include peritoneal carcinomatosis. The development of this condition is associated with an unfavorable course of the disease. The combination of surgical treatment in the amount of full / optimal cytoreduction and systemic chemotherapy is standard, but cannot provide high rates of survival. This article focuses on a promising treatment method — intraperitoneal chemotherapy in its various variations. When carrying out this technique, drugs are injected directly into the abdominal cavity.

Keywords: *intraperitoneal chemotherapy, HIPAC, PIPAC, peritoneal carcinomatosis.*

References

1. Gyseinov, K. D., Belyaev M. A., Senchik, K. Yu., Maximov, S. Ya., Urmancheeva, A. F., Gafton, G. I., Mikaya, N. A., Belyaeva, O. A., Kireeva, G. S., Gorodnova, T. V., Matveeva, N. S. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment for recurrent ovarian cancer. *Questions of oncology*. 2014, 60 (3), 343–347. (InRuss.)
2. Zakharenko, A. A., Belyaev, M. A., Trushin, A. A., Zaitsev, D. A., Ten, O. A., Natkha, A. S., Rybalchenko, V. S., Kupenskaya, T. V., Vovin, K. N., Bagnenko S. F. Comparative analysis of the efficacy of various methods of regional intraperitoneal chemotherapy. *Questions of oncology*. 2018; (64): 266–271. (InRuss.)
3. Zakharenko, A.A., Zaitcev, D.A., Belyaev, M.A., Trushin, A.A., Ten, O.A., Natkha, A.S., Vovin, K.N., Rybalchenko, V. A. Modern strategy in treatment of peritoneal carcinomatosis. *The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University*. 2017;24(4):7–12. (InRuss.)<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2017-24-4-7-12>
4. Zakharenko, A.A., Zaitcev, D.A., Natkha, A.S., Belyaev, M.A., Trushin, A.A., Ten, O.A., Rybalchenko, V. A. Intraperitoneal chemotherapy — modern state of the problem. *Questions of oncology*. 2017; 63 (5): 707–712. (in Russ.)
5. Zakharenko A. A., Natkha A. S., Trushin A. A., Belyaev M. A., Ten O. A., Zaitsev D. A., Danilov I. N., Vovin K. N. Pressured intraperitoneal aerosol chemotherapy — a new effective way of treatment of implantation metastasises (Review). *Boimedical journal*. 2015; (16):834–849. (in Russ.)
6. Kaprin, A. D. (ed) *Zlokachestvennyenovoobrazovaniya v Rossii v 2017 (zaolevyaemost' I smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality).] Moscow, 2018. p. 250 (in Russ)
7. Kaprin, A.D., Khomyakov, V.M., Ryabov, A.B., Bolotina, L.V., Ivanov, A.V., Utkina, A.B., Cheremisov, V.V., Kolobaev, I.V., Chaika, A.V., Sobolev, D.D., Koroleva, L. A. Intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure (IACUP) — an innovative method of treatment of patients with peritoneal carcinomatosis. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2016;3(2):22–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-2-3>
8. Kedrova A. G., Levakov S. A., Krasil'nikov S.E., Maksimenko T. A., Voznesenskiy V. I., Gerasimov A. V., Astakhov D. A., Kosyy V. V., Nechaeva O. E. Specific features of current intraperitoneal therapy in patients with ovarian cancer. *Tumors of female reproductive system*. 2016;12(1):85–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2016-12-1-85-93>

9. Stepanov, I.V., Paderov, Y.M., Afanasyev, S. G. Peritoneal carcinomatosis. *Siberian journal of oncology*. 2014;(5):45–53. (In Russ.)
10. Tyulyandina A. S., Buidenok V. Y., Zhordania K. I., Panichenko I. V., Kuznetsov V. V., Stenina M. B., Tyulyandin S. A. The first experience with intraabdominal chemotherapy in patients with disseminated ovarian cancer. *Tumors of female reproductive system*. 2011;(3):99–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2011-0-3-99-104>
11. Tyulyandina A. S. *Klinicheskie i biologicheskie osnovy vyboraratsional'noiterapii rasprostranenogorakay aichnikov: Avtorefer. diss. kand. med. Nauk [Clinical and biological basis for the choice of rational therapy of advanced ovarian cancer]*. Moscow, 2018. (in Russ)
12. Chiva, L.M., Gonzalez-Martin, A., A critical appraisal of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2015, 136 (1), 130–135 (Jan).
13. Girshally, R., Demtrüder, C., nurettin Albayrak, n. et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as a neoadjuvant therapy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy // *World J.surg. oncol.* 2016; 14(1). 253. 1–9.
14. Jewel, A., McMahon, M., Khabele, D. Heated Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Advanced Ovarian Cancer. 2018, 10(9), 296; doi:10.3390/cancers10090296
15. Provencher, D.M., Gallagher, C.J., Parulekar, W.R., Ledermann, J.A., Armstrong, D.K., Brundage, M., Gourley, C. OV21/PETROC: A randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. *Ann. Oncol.* 2018, 29, 431–438.
16. Van Driel, W.J., Koole, S.N., Sonke, G. S. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018, 378, 1363–1364.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ СЕКРЕТОВ И НЕЙТРОФИЛОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЖЕНЩИН В РАЗЛИЧНЫЕ ФАЗЫ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

*И. В. Самусева, А. Ю. Савочкина, И. Л. Батурина, К. В. Никушкина, И. В. Емельянов,
М. А. Зотова, Т. И. Никонова, Ю. В. Логинова*

Южно-уральский государственный университет, НИИ иммунологии, г. Челябинск, Россия

В работе представлены результаты по анализу динамики фагоцитарной реакции нейтрофилов и образования ими внеклеточных сетей ДНК в секретах урогенитального тракта и в выделенной чистой фракции нейтрофильных гранулоцитов в присутствии клеточных активаторов, в зависимости от фазы менструального цикла. Было установлено, что функциональный статус нейтрофилов условно здоровых женщин во вторую половину менструального цикла выше в сравнении с первой

Ключевые слова: *нейтрофильные гранулоциты, фагоцитоз, внеклеточные сети ДНК, НСТ-тест.*

Введение. Нейтрофильные гранулоциты являются ключевыми клетками врожденного иммунитета [4], их основной функцией является уничтожение патогенных микроорганизмов, таких как бактерии, грибы и паразиты, а так же предотвращение их распространения в организме. Это самые многочисленные, но короткоживущие клетки белой крови. Они являются главными в разрушении микробицидных компонентов, а также вирусов [12]. Нейтрофилы оснащены богатым набором рецепторов, которые позволяют чутко и дифференцировано реагировать на малейшие изменения окружающей среды. Они первыми приходят в очаг воспаления, где проявляют разнообразные виды активности [5]. Нейтрофилы могут находиться в двух функциональных состояниях: в редокс — исходном и праймированном. Известно, что активация нейтрофилов периферической крови происходит на фоне праймированного состояния [11]. Праймирующий стимул вызывает метаболическую перестройку, приводящую к активации клетки, следствием его влияния является усиление ответа на последующую активацию. Представление о механизме праймирования фагоцитарной реакции и респираторного взрыва нейтрофилов в настоящее время находится в стадии формирования [1]. Предполагается, что праймирование реализуется в результате перекрестного взаимодействия сигнальных путей, задействованных в первичной сборке и активации NADPH оксидазы [1; 11]. В активированном состоянии нейтрофил может оказывать свое действие на объект, вызвавший его активацию, различными способами: фагоцитировать и уничтожать его в фаголизосомах или выделять наружу

бактерицидные продукты, которые представляют собой содержимое гранул [1; 4; 5].

Открытие нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) и установление их антимикробного эффекта как важнейшего звена врожденного иммунитета, безусловно, явилось началом нового этапа в исследовании функций нейтрофильных гранулоцитов. Формирование внеклеточных ловушек может осуществляться только активированными нейтрофилами. Эффект антимикробных веществ во внеклеточном пространстве усиливается в структурах НВЛ [3; 9].

Несмотря на многочисленные исследования нейтрофильных гранулоцитов и НВЛ многие вопросы остаются нераскрытыми и по сегодняшний день.

Исходя из этого целью данного исследования было изучить влияние клеточных активаторов микробной и немикробной природы на динамику функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов урогенитального тракта, и нейтрофилов выделенных из периферической крови женщин *in vitro* в первую и вторую фазу менструального цикла.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (г. Челябинск). были обследованы 40 здоровых не беременных женщин. Средний возраст составил $26,5 \pm 3,3$ года. У всех доноров в первую и вторую фазы менструального цикла была забрана периферическая венозная кровь, цервикальный и вагинальный секреты.

Критериями включения являлись добровольное согласие на обследование, оформленное в письменном виде. Отсутствие отклонений в нормативных показателях общего гематологического анализа

крови, выраженной эндокринной и соматической патологии. Все женщины, принявшие участие в данном эксперименте подтверждали отсутствие приема гормональных препаратов, а также имели концентрации прогестерона, эстрадиола, лютеинизирующего гормона в сыворотке крови в пределах нормального репродуктивного диапазона. У всех женщин проводилось микробиологическое исследование для определения состава микрофлоры половых путей. Методом световой иммерсионной микроскопии подвергались мазки, окрашенные метиленовым синим и по Граму.

Для получения чистой фракции нейтрофилов периферическую венозную кровь забирали у женщин из локтевой вены, добавляли гепарин из расчета 10 ЕД («Гедон-Рихтер», Hungary) на 10 мл крови. Затем к 2 мл гепаринизированной венозной крови добавляли 3 мл стерильного физиологического раствора (0,9 % раствор NaCl), полученную смесь наслаивали на градиент плотности стерильных растворов фикола-верографина (Pharmacia, Sweden; Spofa, CSSR). Плотность верхнего слоя градиента составляет 1,075–1,077, нижнего — 1,093–1,095. Каждый градиент использовали в объеме 2 мл. Через 40 минут центрифугирования при 1500 об./мин., температуре 40, на границе между градиентами образуется кольцо гранулоцитов с чистотой 98–100 %, а на границе между 1,077 градиентом и плазмой крови — кольцо мононуклеаров. Кольцо нейтрофилов аккуратно собирали, переносили в стерильные пластиковые пробирки и отмывали от градиента стерильным раствором Хенкса путём центрифугирования при 1500 об./мин., 40 два раза по 7 минут. Клеточную взвесь стандартизовали до концентрации 5×10^6 клеток/мл. И помещали в агарозный гель.

Забор урогенитальных секретов осуществлялся с помощью специальной градуированной пипетки в первую и вторую фазы менструального цикла. Полученный материал помещали в 1,0 мл стерильного раствора Хенкса и тщательно суспензировали.

Далее полученные аликвоты инкубировали с раствором Хенкса (контроль), клеточными активаторами 4-форбол-12-миристан-13-ацетатом (ФМА) и пирогеналом.

Оценивали: НСТ-тест, фагоцитарную активность нейтрофилов, интенсивность фагоцитоза, фагоцитарное число, процент внеклеточных сетей ДНК. Для оценки функционального статуса нейтрофилов цервикального и вагинального секретов подсчет проводили на 30, 60, 120 минуте. Для нейтрофилов, выделенных из чистой фракции

и помещенных в агарозный гель и раствор Хенкса подсчет осуществляли на 5, 10, 20, 30, 60, 120 минутах инкубации.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica for Windows (v.10.0; Statsoft Inc.). При обработки полученных данных использовали методы описательной статистики и дисперсионный анализ (ANOVA). Парные сравнения в рамках дисперсионного комплекса проводили с использованием критерия достоверно значимой разности Тьюки. Эффекты и межгрупповые различия в дисперсионном анализе считали значимыми при $p < 0,05$. Полученные данные представлены в виде средних значений и их 95 %-ных доверительных интервалов (95 %ДИ).

Результаты. На первом этапе исследования было установлено, что нейтрофильные гранулоциты различных биологических жидкостей не одинаково отвечают на индукцию клеточными активаторами и имеют значимые различия степени проявления функциональной активности у женщин во вторую фазу менструального цикла по сравнению с первой фазой. У нейтрофильных гранулоцитов, выделенных из периферической крови женщин на протяжении менструального цикла происходит значимое увеличение показателей фагоцитарной функции, на 3,2 % выше чем в первой фазе менструального цикла, с одновременным повышением способности генерировать активные формы кислорода (АФК) — НСТ-тест на 6,1 %. Способность к формированию внеклеточных сетей не имела значимых различий на протяжении оварияльного цикла.

Нейтрофилы цервикального секрета у женщин во вторую фазу менструального цикла обладают наиболее высокой внутриклеточной бактерицидностью, фагоцитарной функцией, экспрессией внеклеточной ДНК и значимо различаются от этих показателей в первую фазу.

У полиморфноядерных нейтрофилов вагинального секрета не были выявлены значимые различия между способностью к фагоцитозу, показателями НСТ-теста и процентном содержании внеклеточных сетей в первую и вторую фазу менструального цикла. Таким образом можно сделать заключение о том что нейтрофилы вагинального секрета незначительно изменяют свой функциональный статус на протяжении всего оварияльного цикла.

Значимых различий от природы клеточного индуктора выявлено не было.

Задачей следующего этапа нашего исследования было оценить влияние временного фактора

на кинетику ферментативных реакций внутриклеточного кислорода — зависимого метаболизма нейтрофилов инкубированных в присутствии и отсутствии клеточных индукторов в тестах спонтанного и индуцированного восстановления нитросинего тетразолия, на фагоцитарную функцию и на способность нейтрофильных гранулоцитов экспрессировать экстрацеллюлярную ДНК.

Установлено, что нейтрофильные гранулоциты в зависимости от присутствия клеточного активатора имеют различную динамику ферментативной активности АФК комплекса. Для нейтрофилов, инкубированных без клеточных активаторов характерно наличие подъема окислительной активности к 60 минуте инкубации. У нейтрофильных гранулоцитов инкубированных с клеточными активаторами максимальное значение их внутриклеточной бактерицидной активности наблюдается уже в первые 20 минут инкубации, повышенная активность сохраняется до 30 минуты, при этом значения показателей НСТ-теста, отражающие активность их ферментов в 1,7–2,2 раза значимо превосходят значения, зарегистрированные при инкубации нейтрофильных гранулоцитов со стерильным раствором Хенкса.

Было установлено, что для максимально эффективной реализации фагоцитарной функции интактными нейтрофильными гранулоцитами необходимо определенное время, а именно 60 минут для функциональной активации интактных клеток и перехода их в стадию активного поглощения микроорганизмов. У нейтрофилов, предварительно стимулированных растворимыми клеточными активаторами пирогеналом и ФМА, наблюдается сдвиг увеличения фагоцитарной функции в сторону уменьшения времени, необходимого для клеточной активации до 30 минут в присутствии клеточного индуктора пирогенал и 20 минут в при активации ФМА.

Минимальное время необходимое для кислородзависимого формирования экстрацеллюлярных сетей составляет не менее 20 минут. Максимальное процентное содержание внеклеточных сетей в исследуемых образцах наблюдалось на 120 минуте инкубации в независимости от природы клеточного индуктора во вторую фазу менструального цикла и достигало 76%. В контрольных образцах их доля не превышала 3% в первую фазу и 5% во вторую фазу оварияльного цикла на протяжении всего времени инкубации.

Обсуждение результатов. При анализе полученных данных, можно сделать заключение о том,

что наиболее выраженный функциональный статус наблюдается у нейтрофилов цервикального секрета во вторую фазу менструального цикла. Вероятно, это связано с повышенной реактивностью нейтрофилов при более выраженном женском гормональном профиле [6], который наблюдается во вторую фазу менструального цикла и при беременности [4; 6; 9], что по-видимому, играет важную роль в обеспечении защиты урогенитального тракта беременной женщины и плода. Также следует отметить, что предварительная инкубация с клеточными индукторами приводит нейтрофил в функционально активированное состояние. Вступающие в фагоцитоз обработанные растворами ФМА и пирогеналом нейтрофильные гранулоциты обладают более высокими показателями НСТ-теста и максимальные значения наблюдаются в первые 30 минут от начала фагоцитарной реакции. Это можно объяснить тем, что сборка НАДФ — оксидазного комплекса, по-видимому, происходит до контакта с чужеродным агентом [7], что обеспечивает нейтрофилу возможность не только более быстрой нейтрализации объекта, но и осуществление «респираторного взрыва» со значительно большей скоростью и эффективностью [13].

В отсутствие клеточных индукторов активного роста внеклеточных нитей ДНК не происходит, тогда как показатели НСТ-теста и фагоцитарная функция возрастает и достигает своего пика к 60 минуте инкубации. Это можно объяснить тем, что для формирования внеклеточных сетей нейтрофильными гранулоцитами АФК являются необходимыми, но не достаточными пусковыми молекулами [3].

В присутствии клеточных индукторов у нейтрофилов выделенных из крови женщин в первой и второй половине оварияльного цикла и погруженных в агарозный гель и раствор Хенкса процентное содержание внеклеточных сетей и процент клеток с фагоцитарной реакцией увеличивался на протяжении всего временного отрезка, тогда как максимальные значения НСТ- теста нейтрофилов наблюдается в течение первых 30 минут. Это объясняется тем, что агарозный гель обладает упорядоченной пространственной структурой, которая препятствует разрушению внеклеточных нитей ДНК нейтрофилов под воздействием ферментов, высвобождающихся в процессе формирования сетеподобных формаций. Увеличение процентного числа нейтрофилов, способных поглощать частицы латекса по-видимому происходит за счет того,

что при подсчете в первые 30 минут инкубации в препарате присутствует большее количество нейтрофильных гранулоцитов с сегментированным ядром, таким образом в присутствии клеточного активатора фагоцитарная активность (ФА) на 30 минуте инкубации составляет в среднем 50–57 %, а число внеклеточных ловушек не превышает 15 %, при этом в препарате присутствуют: нейтрофилы с сегментированным ядром не поглотившие частички латекса и нейтрофилы с однородным распределением хроматина (предшественники экстрацеллюлярных сетей, их процентное соотношение колебалось в пределах 15–25 %). При учете аналогичных структур на 120 минуте инкубации мы наблюдаем ФА- 63–67 % и внеклеточные сети ДНК — 63–76 %. Процент увеличения внеклеточных сетеподобных структур происходит за счет выброса нитей ДНК во внеклеточное пространство нейтрофилами, утратившими сегментацию ядра. В силу того, что процентная доля к 120 минуте инкубации увеличилась более чем на 25 %, то можно говорить о том, что при активации сегментоядерные нейтрофилы после 30 минуты инкубации продолжали идти по пути высвобождения внеклеточ-

ных ДНК ловушек и утрате ядерной сегментации, превращаясь в клетки способные к внеклеточному высвобождению сетей.

Увеличение процента нейтрофилов с фагоцитарной реакцией по-видимому наблюдается за счет того, что нейтрофильные гранулоциты, не поглотившие частички латекса, возможно уже начали реализовывать свой бактерицидный потенциал по пути образования внеклеточных ловушек, теряя свою ядерную сегментацию и тем самым сокращая процент сегментоядерных нейтрофилов. Таким образом увеличивая ФА нейтрофилов при подсчете. Наряду с этим в зарубежных источниках выдвинуто предположение, что нейтрофильные гранулоциты не способные к однородному внутриклеточному распределению хроматина и к завершению фагоцитозу, обладающие низкой ферментативной активностью, возможно имеют более медленную поглотительную способность [14]. Все это позволяет предположить о возможной функциональной гетерогенности клеточной популяции нейтрофилов которую отмечают и другие исследователи [2].

Список литературы

1. Гольдштейн, Н. И. Активные формы кислорода как жизненно необходимые компоненты воздушной среды / Н.И. Гольдштейн // Биохимия. — 2002. — № 67. — С. 194–204.
2. Маркова, В. А. Сравнительный анализ функциональных свойств нейтрофильных гранулоцитов периферической крови и мукозальных секретов у здоровых мужчин и женщин: дис. канд. биол. наук / В. А. Маркова. — Челябинск., 2014.-136 с.
3. Савочкина, А. Ю. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования, методы обнаружения, биологическая роль: дис. докт. мед. наук / А. Ю. Савочкина — Челябинск., 2012. — 212с.
4. Семенов, Б. Ф. Концепция создания быстрой иммунологической защиты от патогенов / Б. Ф. Семенов, Зверев В. В. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2007.-№ 4. — С. 93–100.
5. Скулачев, В. П. Кислород в живой клетке: добро и зло/ В. П. Скулачев // Соросовский образовательный журнал. — 1996. — № 2. — С. 23–27
6. Смирнова, Т. Г. Влияние женских половых стероидных гормонов на механизм внутри — и внеклеточной бактерицидности фагоцитирующих клеток: дис. канд. биол. наук Т. Г. Смирнова. — Челябинск., 2014.-201с.
7. Турпаев, К. Т. Активные формы кислорода и регуляция экспрессии генов / К. Т. Турпаев // Биохимия. — 2002.-№ 3. — С. 281–292
8. Beyrau, M. Neutrophil heterogeneity in health and disease: a revitalized avenue in inflammation and immunity / M. Beyrau, J. V. Bodkin, S. Nourshargh // Open Biol. — 2012.-№ 2(11). — P. 120–134
9. Brinkmann, V. Why neutrophils die to, make NETs/ V. Brinkmann, V. Zychlinsky // Nature .-2007.-№ 5.- P. 577–582
10. Delanty, N. Oxidative injury in the nervous system / N. Delanty, M. Dichter // Acta Neurologica Scandinavica.-1998. — № 9. — P. 145–153
11. Halliwell, B. Role for Antioxidants in Desiccation Tolerance / B. Halliwell, B. Gutteridge J., A. Modulating // Biology. — 1998. — № 1 (45).-P. 734–740

12. Herant, E Mechanisms of neutrophil phagocytosis / E. Herant // Journal of cell science. — 2003.- № 19. — P. 45–50
13. Mc.Cord, J. M Prevention of Neutrophil-Mediated Hepatic Ischemia. Reperfusion Injury by Superoxide Dismutase and Catalase Derivatives/ J. M. Mc.Cord // The journal of pharmacology. — 1995.-№ 34 (1). — P. 231–243
14. Oberley, T.D, Localization of hydroxynonenal protein adducts in normal human kidney and selected human kidney cancers/ T. D. Oberley, S. Toyokuni, L. Szweda // Free Radic Biol Med. — 1999.-№ 27(5–6).-P. 695–703

Сведения об авторах

Самусева И. В. — младший научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; i.v.samuseva@yandex.ru, +79227344234;

Савочкина А. Ю. — доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики, главный научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России;

Батурина И. Л. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России;

Никушкина К. В. — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России;

Емельянов И. В. — старший лаборант НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России;

Зотова М. А. — кандидат биологических наук, научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России;

Никонова Т. И. — старший лаборант НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России;

Логина Ю. В. — младший научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

*Bulletin of Chelyabinsk State University.
Education and Healthcare. 2018. № 1 (4). P. 22–27.*

THE FUNCTIONAL STATUS OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES OF UROGENITAL SECRETS AND NEUTROPHILES ALLOCATED FROM THE PERIPHERAL BLOOD OF WOMEN IN VARIOUS PHASE OF THE MENSTRUAL CYCLE

Samuseva V. I., Savochkina A. Yu., Baturina I. L., K. V. Nikushkina, I. V. Emelyanov, M. A. Zotova T. I. Nikonova, Yu. V. Loginova

South Ural state medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

The paper presents the results of analysis of the dynamics of the phagocytic reaction of neutrophils and the formation of extracellular DNA networks in the secrets of the urogenital tract and in the isolated pure fraction of neutrophilic granulocytes in the presence of cellular activators, depending on the phase of the menstrual cycle. It was found that the functional status of neutrophils in conditionally healthy women in the second half of the menstrual cycle is higher in comparison with the first. This is probably due to increased reactivity of neutrophils with a more expressed female hormonal profile, which is observed in the second phase of the menstrual cycle and during pregnancy, which apparently plays an important role in protecting the urogenital tract of the pregnant woman and fetus.

Keywords: *neutrophilic granulocytes, phagocytosis, extracellular DNA networks, HCT test*

References

1. Goldstein, N. And. Reactive oxygen species as essential components of the air environment /N. And. Goldstein // *Biochemistry*. — 2002. — № 67. — P. 194–204.
2. Markova V. Comparative analysis of functional properties of neutrophil granulocytes of peripheral blood and mucosal secrets in healthy men and women: dis. kand. Biol. Sciences / V. A. Markov. — Chelyabinsk., 2014.С –136.
3. Savochkina: the mechanisms of formation of extracellular traps, methods of detection, biological role of dis. Doc. honey. Sciences-Chelyabinsk., 2012. — 212с.
4. Semyonov, B. F. the Concept of rapid immunological protection against pathogens / B. F. Semyonov, Zverev, V. V. / *Journal of Microbiology, epidemiology and immunology*. — 2007. — № 4. — P. 93–100.
5. Skulachev, VP Oxygen in a living cell: good and evil/ VP Skulachev // *Soros educational magazine*. — 1996. — № 2. Pp. 23–27
6. Smirnova, T. G. influence of female sex steroid hormones on the mechanism of intracellular and extracellular bactericidal activity of phagocytic cells: dis. kand. Biol. science T. G. Smirnova. — Chelyabinsk., 2014. — 201с.
7. Turpaev, K. T. reactive oxygen species and regulation of gene expression / K. T. Turpaev // *Biochemistry*. — 2002. — № 3. — P. 281–292
8. Beyrau, M. Neutrophil heterogeneity in health and disease: a revitalized avenue in inflammation and immunity / M. Beyrau, J. V. Bodkin, S. Nourshargh // *Open Biol*. — 2012.-№ 2(11). — P. 120–134
9. Brinkmann, V. Why neutrophils die to, make NETs/ V. Brinkmann, V. Zychlinsky // *Nature* .-2007.-№ 5.- P. 577–582
10. Delanty, N. Oxidative injury in the nervous system / N. Delanty, M. Dichter // *Acta Neurologica Scandinavica*.-1998. — № 9. — P. 145–153
11. Halliwell, B. Role for Antioxidants in Desiccation Tolerance / B. Halliwell, B. Gutteridge J., A. Modulating // *Biology*. — 1998. — № 1 (45).-P. 734–740
12. Herant, E Mechanisms of neutrophil phagocytosis / E. Herant // *Journal of cell science*. — 2003.- № 19. — P. 45–50
13. Mc.Cord, J. M Prevention of Neutrophil-Mediated Hepatic Ischemia. Reperfusion Injury by Superoxide Dismutase and Catalase Derivatives/ J. M. Mc.Cord // *The journal of pharmacology*. — 1995.-№ 34 (1). — P. 231–243
14. Oberley, T.D, Localization of hydroxynonenal protein adducts in normal human kidney and selected human kidney cancers/ T. D. Oberley, S. Toyokuni, L. Szweda // *Free Radic Biol Med*. — 1999.-№ 27(5–6).-P. 695–703

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ В ОНКОЛОГИИ

У. В. Харламова, А. В. Важенин, О. В. Курченкова

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Россия;

ФГБУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия

Используемые для фармакотерапии боли у онкологических больных препараты (парацетамол, индометацин, ибупрофен, диклофенак, кетопрофен), являются потенциально нефротоксичными. У больных, получающих противоболевую терапию, выявлено широкое распространение хронической болезни почек, высокая частота факторов риска анальгетической нефропатии. Среди обследованных пациентов отмечена высокая коморбидность: у 11,3 % больных выявлено сочетание трех факторов риска, у 23,7 % — ассоциация двух факторов риска, усугубляющих нефротоксическое действие анальгетиков. Перед началом лечения НПВП необходима оценка факторов риска почечного повреждения и почечной функции.

Ключевые слова: анальгетическая нефропатия, факторы риска.

В России ежегодно регистрируется более 500 тыс. больных злокачественными новообразованиями, из них около 22 % (т. е. практически, каждый 5-й) — с генерализованной стадией онкологического процесса, и подавляющее большинство таких больных нуждаются в обезболивающей терапии. Наиболее эффективным и безопасным методом контроля боли у онкологических больных признана фармакотерапия, которая проводится по предложенной ВОЗ трехступенчатой схеме, в основе которой — последовательное использование анальгетиков от слабых (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, парацетамол) до сильнодействующих (морфин, фентанил).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — обширная группа различных по химической структуре препаратов, объединенных общим механизмом фармакологического действия: блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ-2) и снижением синтеза простагландинов (ПГ) в очаге воспаления или повреждения ткани, и способностью оказывать обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие.

НПВП — один из основных инструментов терапии острой и хронической боли при широком круге заболеваний и патологических состояний [1].

Использование НПВП является неотъемлемой частью работы онкологов.

Используемые для фармакотерапии боли онкологических больных препараты (парацетамол, индометацин, ибупрофен, диклофенак, кетопрофен), являются потенциально нефротоксичными [2–5].

В онкологической службе проблема почечного

повреждения актуальна, так как нарушение функции почек может поставить под угрозу лечение новообразований, увеличить токсичность химиотерапии или наоборот уменьшить эффект от нее, снизить дальнейшее качество и продолжительность жизни больных [6].

Цель: изучить распространенность факторов риска анальгетической нефропатии у пациентов, получавших противоболевую терапию

Материалы и методы исследования. Обследовано 97 больных (55 женщин и 42 мужчины 58,9±1,12 лет), получавших противоболевую терапию в отделении паллиативной медицинской помощи ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) оценивали по формуле СКД-ЕРІ, 2009 г., модификация 2011 г. Хроническую болезнь почек (ХБП) диагностировали при наличии повреждения почек, определенного как структурные или функциональные нарушения (по данным лабораторно-инструментальных методов исследования) с наличием или без снижения СКФ, персистирующих в течение трех и более месяцев вне зависимости от нозологического диагноза [7].

Хронический болевой синдром оценивался по 3-х балльной шкале вербальной оценки выраженности боли, по визуально-аналоговой шкале и на основании изменения приема обезболивающих препаратов (изменение кратности приема либо переход на другую ступень анальгезирующих препаратов) [8].

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета программ прикладной статистики SPSS-17, MedCalc-11.4.2. При нормальном законе распределения признака в выборке количественные

значения представлялись в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$), в противном случае рассчитывались медиана и интерквартильный размах (Me ; 25 %-75 %). Качественные признаки описаны абсолютными и относительными частотами с оценкой межгрупповых различий с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, а при ожидаемых частотах менее 5 — с помощью точного двустороннего теста Фишера. Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. По данным проведенного исследования СКФ в изученной группе пациентов составила 74,05 [57,5; 88,15] мл/мин/1,73м².

Результаты проведенного анализа выявили наличие ХБП у 42,3 % обследованных больных (41 пациент).

У 49 (50,5 %) пациентов присутствовал болевой синдром 1 балл, у 40 (41,3 %) — 2 балла, у 8 (8,2 %) — 3 балла.

Среди пациентов с болевым синдромом 1 балл ХБП выявлена у 21 (42,9 %) больного; в группе больных с уровнем болевого синдрома 2 балла — у 17 (42,5 %) пациентов; у 3 больных (37,5 %) с выраженностью болевого синдрома 3 балла.

Среди обследованных пациентов, получавших противоболевую терапию, выявлены следующие факторы риска анальгетической нефропатии (хронического тубуло-интерстициального нефрита): у 46,4 % (45 человек) отмечено наличие гипертонической болезни; у 7,2 % (7 человек) — сахарного диабета; у 18,6 % (18 больных) — сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС. Стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз, нарушения ритма и проводимости, перенесенный инсульт); у 42,3 % (41 пациент) — хронической болезни почек.

Среди пациентов с ХБП достоверно чаще выявлялись следующие факторы риска прогрессирования почечной дисфункции: сахарный диабет ($\chi^2=7,91$, $p=0,004$), гипертоническая болезнь ($\chi^2=4,21$, $p=0,04$), сердечно-сосудистые заболевания (ИБС. Стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз, нарушения ритма и проводимости, перенесенный инсульт) ($\chi^2=3,89$, $p=0,04$).

Результаты проведенного исследования продемонстрировали наличие высокой коморбидности: у 11,3 % больных, получавших противоболевую терапию, выявлено сочетание трех факторов риска, усугубляющих нефротоксическое действие анальгетиков; у 23,7 % — ассоциация двух факторов риска развития анальгетической нефропатии.

Проблема лекарственного поражения почек является одной из актуальных проблем современной нефрологии. В 63,4 % случаях нефрит развился вследствие хронического лекарственного воздействия (НПВС, анальгетики). Осложнения, связанные с нарушением функции почек отмечаются у 1–4 % больных, регулярно принимающих НПВП. Развитие этого осложнения определяется влиянием на ЦОГ-1 и ЦОГ-2 индуцированный синтез ПГЕ₂ и простаглицлина, регулирующих тонус почечных артериол (следовательно, скорость клубочковой фильтрации), а также экскрецию соли и воды в почечных канальцах.

Результаты многолетнего наблюдения в исследовании АASK демонстрируют, что почти у 8,5 % больных с ХБП отмечаются эпизоды резкого снижения скорости клубочковой фильтрации, т. е. имеет место наслаивание острого почечного повреждения на хроническую почечную недостаточность.

Вместе с тем, наравне с воздействием причинного фактора, развитию интерстициального поражения почек способствует ряд факторов риска (инфекционные процессы, наличие артериальной гипертензии, хронической болезни почек, сахарного диабета и т. д.) [9]. Данные о распространенности модифицируемых и немодифицируемых факторов риска ХБП, полученные в нашем исследовании, сопоставимы с результатами других исследований и подтверждают определяющее значение гиперхолестеринемии, гипергликемии, АГ, как факторов риска снижения СКФ [10, 11].

Степень повреждения почек зависит от дозы препаратов, их возможного взаимодействия (при использовании комбинированных режимов), длительности терапии, а также от исходного функционального состояния почек. Нередко специфическое поражение почек наблюдается в дебюте опухолевого заболевания. Оценка исходного функционального состояния почек необходима для выбора менее нефротоксичных препаратов, а также для определения интенсивности лечения, в т. ч. химиотерапевтического, от которой зависит не только прогноз заболевания в целом, но и тяжесть возможных осложнений у данного пациента.

Выводы:

1. У больных, получающих противоболевую терапию, выявлено широкое распространение хронической болезни почек (42,3 %), высокая частота факторов риска анальгетической нефропатии.

2. Среди обследованных пациентов отмечена высокая коморбидность: у 11,3 % больных выяв-

лено сочетание трех факторов риска, у 23,7% — ассоциация двух факторов риска, усугубляющих нефротоксическое действие анальгетиков.

3. Перед началом лечения НПВП необходима оценка факторов риска почечного повреждения и почечной функции.

Список литературы

1. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике», М. — 2015. — 41 с.
2. Балкаров, И. М. Клиника, диагностика и лечение хронического тубулоинтерстициального нефрита. / И. М. Балкаров, М. В. Лебедева, А. В. Щербак, Н. А. Мухин // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — Т. 9, № 5. — С. 81–85.
3. Батюшин, М. М. Роль анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов в развитии интерстициальных поражений почек. / М. М. Батюшин, О. Д. Дмитриева, В. П. Терентьев // Нефрология и Диализ. — 2006. — № 3. — С. 239–244.
4. Akhund, L. Celecoxib-related papillary necrosis. / L. Akhund, R. J. Quinet, S. Ishaq // Arch. Intern. Med. — 2003. — Vol. 163. — p. 114–115.
5. Lanus, A. Safe Prescription Recommendations for Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: Consensus Document Elaborated by Nominated 17 Experts of Three Scientific Associations (SER-SEC-AEG). / A. Lanus, P. Benito, J. Alonso et al. // Reumatol. Clin. — 2014. — Vol. 10, № 2. — p. 68–84.
6. Мориков, Д. Д. Структура острого почечного повреждения у пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии в онкологическом стационаре / Д. Д. Мориков, В. В. Михайлова // Нефрология и диализ. — 2017. — Т. 19, № 4. — С. 493–498.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / Kidney International Supplements. — 2013. — Vol. 3. — p. 1–150.
8. Каприн А. Д., Абузарова Г. Р., Хороненко В. Э., Алексеева Г. С., Костин А. А., Старинский В. В., Алексеев Б. Я., Александрова Л. М. Фармакотерапия хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России. — 2015. — 48 с.
9. Смирнов, А. В. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек. / А. В. Смирнов, А. Г. Каюков, В. А. Добронравов // Нефрология. — 2008. — Т. 12, № 1. — С. 7–13.
10. Арутюнов, Г. П. Тубулоинтерстициальный аппарат почки и его поражение при артериальной гипертензии. / Г. П. Арутюнов, Л. Г. Оганезова // Клиническая нефрология. — 2011. — № 1. — С. 52–57.
11. Болотова, Е. В. Распространенность факторов риска хронической болезни почек среди трудоспособного населения Краснодара. / Е. В. Болотова, И. В. Самородская, А. В. Дудникова, С. А. Картавенков // Профилактическая медицина. — 2015. — № 5. — С. 60–64.

Сведения об авторах

Харламова У. В. — профессор кафедры Безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, д. м. н., доцент. Тел.: 8912–472–38–20; рабочий телефон: 8(351)232–00–75; e-mail top120@yandex.ru

Важенин А. В. — заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, д. м. н., профессор, академик РАН, Заслуженный врач РФ, главный онколог министерства Здравоохранения Челябинской области, главный радиолог Уральского федерального округа, главный врач ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ»

Курченкова О. В. — заведующая онкологическим отделением паллиативной медицинской помощи ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», врач высшей категории.

Bulletin of Chelyabinsk State University.

Education and Healthcare. 2018. № 1 (4). P. 28–31.

ANALGETIC NEPHROPATHY IN ONCOLOGY

V. V. Kharlamov, A. V. Vazhenin, O. V. Kurchenkova

Chelyabinsk regional clinical centre of Oncology and nuclear medicine

South Ural state medical University

The drugs used for pharmacotherapy in oncological patients (paracetamol, indomethacin, ibuprofen, diclofenac, ketoprofen) are potentially nephrotoxic. In patients receiving anti-pain therapy, the prevalence of chronic kidney disease was widespread, and the risk factors for analgesic nephropathy were high. Among the examined patients, a high comorbidity was noted: in 11.3% of patients a combination of three risk factors was found, in 23.7% — an association of two risk factors aggravating the nephrotoxic effect of analgesics. Before starting treatment with NSAIDs, an assessment of risk factors for renal damage and renal function is necessary.

Keywords: *analgesic nephropathy, risk factors.*

References

1. Clinical recommendations “Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice,” M. — 2015. — 41 p.
2. Balkarov, I. M. Clinic, diagnosis and treatment of chronic tubulointerstitial nephritis. / THEM. Balkarov, M. V. Lebedeva, A. V. Scherbak, N. A. Mukhin // *Clinical pharmacology and therapy.* — 2000. — Vol. 9, No. 5. — P. 81–85.
3. Batyushin, M. M. The role of analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the development of interstitial kidney damage. / MM Batyushin, OD Dmitrieva, V. P. Terentyev // *Nephrology and Dialysis.* — 2006. — № 3. — p. 239–244.
4. Akhund, L. Celecoxib-related papillary necrosis. / L. Akhund, R. J. Quinet, S. Ishaq // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 163. — p. 114–115.
5. Lanás, A. Safe Prescription Recommendations for Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: Consensus Document Elaborated by Nominated 17 Experts of Three Scientific Associations (SER-SEC-AEG). / A. Lanás, P. Benito, J. Alonso et al. // *Reumatol. Clin.* — 2014. — Vol. 10, No. 2. — p. 68–84.
6. Morikov, DD The structure of acute renal damage in patients requiring renal replacement therapy in an oncologic hospital / DD. Morikov, V. V. Mikhailov // *Nephrology and dialysis.* — 2017. — Vol. 19, No. 4. — P. 493–498.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / *Kidney international Supplements.* — 2013. — Vol. 3. — p. 1–150.
8. Kaprin A. D., Abuzarova G. R., Khoronenko V. E., Alekseeva G. S., Kostin A. A., Starinsky V. V., Alekseev B. Ya., Aleksandrova L. M. Pharmacotherapy of chronic pain in adult patients with palliative care. M.: Moscow them. P. A. Herzen — a branch of the FSBI “FMIK them. P. A. Herzen “Ministry of Health of Russia. — 2015. — 48 p.
9. Smirnov, A. V. The concept of risk factors in nephrology: issues of prevention and treatment of chronic kidney disease. / A. B. Smirnov, A. G. Kayukov, V. A. Dobronravov // *Nephrology.* — 2008. — T. 12, № 1. — p. 7–13.
10. Arutyunov, G. P. Tubulointerstitial apparatus of the kidney and its defeat in arterial hypertension. / G. P. Arutyunov, L. G. Oganezova // *Clinical Nephrology.* — 2011. — № 1. — p. 52–57.
11. Bolotova, E. V. The prevalence of risk factors for chronic kidney disease among the able-bodied population of Krasnodar. / E. V. Bolotova, I. V. Samorodskaya, A. V. Dudnikova, S. A. Kartavenkov // *Preventive medicine.* — 2015. — № 5. — p. 60–64.



MONTIBVSELSIN
LOIACBARATCOR
CRVDELISNEXINI
CARMINLNOSTRI
REFORMAFDN.VN
MONTIBVSELSIN
LOIACBARATCOR
CRVDELISNEXINI
CARMINLNOSTRI