

2. Инструкция по эксплуатации установки синтеза олигодинамических растворов АЭ – 1 // Общество с ограниченной ответственностью научно-инновационное предприятие "АКВАЭФФЕКТ": Утверждено Генеральным директором А.Н. Беляевым, 01.02.2015 г. – Киров – 2015 г.

3. Компания ООО "Проект-Вода" (Proect-Aqua): Москва, м. ВДНХ, Ярославская ул. д.8. к5. офис 315.2 (Телефон: + 7 495 504 31 96). [Электронный ресурс] URL: <http://www.project-aqua.ru/tekhpodderzhka/sravnenie-metodov> (Дата обращения: 28.10.20).

4 Оценка информативности индикаторных показателей санитарно-эпидемиологической безопасности плавательных бассейнов / Сеницына О.О., Задиран А.В., Артемова [и др.]. // Гигиена и санитария. – 2012 - № 5 – С. 84-87.

5. Паспорт установки синтеза олигодинамических растворов 361469-001-30917173-2015. ПС. // Общество с ограниченной ответственностью научно-инновационное предприятие "АКВАЭФФЕКТ": Утверждён Генеральным директором А.Н. Беляевым, 06.04.2015 г. – Киров – 2015 г.

6. Петров Б.А., Погорельский М.П. Отчёт о НИР "Санитарно-гигиеническое обоснование антибактериальной активности (Ag+) и (Cu2+), полученных на установке синтеза олигодинамических растворов АЭ-1 (ТУ: 361 - 469 - 001 – 3091722173 1- 2015) № Госрегистрации: АААА-А18-118121913 – 9 – Кировский государственный медицинский университет – г. Киров, 2018 – 18 с. [Электронный ресурс] URL: <http://elib.kirovma.ru/> (Дата обращения: 24.11.20).

7. Разработка установки синтеза олигодинамических составов. Отчёт о НИР: в трёх частях Рег. №№ 05-02/15, 05-01/16 / Общество с ограниченной ответственностью научно-

инновационное предприятие "АКВАЭФФЕКТ": Утверждён Генеральным директором А.Н. Беляевым, 06.04.2015 г. – Киров – 2015 г.

8. Руководство Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду: утверждено и введено в действие Первым заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко 5 марта 2004 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200037399> (Дата обращения 19.11.20)

9. Серебро в медицине / Блажитко Е. М. и [др] // Новосибирск, Наука-Центр, 2004, 254с. [Электронный ресурс] URL: <http://vector-vita.com/medetsine.html> (Дата обращения: 28.10.20).

10. Токарев В.И. Технология обеззараживания воды препаратами серебра: автореферат дис. ... кандидата технических наук (11.00.11) / Новочеркасская государственная мелиоративная академия. - Новочеркасс, 1997. - 27 с. [Электронный ресурс] URL: <https://dlib.rsl.ru/viewer/01000199218#?page=1> (Дата обращения: 25.11.20).

11. Установки синтеза олигодинамических растворов. Технические условия ТУ 361469-001-30917173-2015. // Общество с ограниченной ответственностью научно-инновационное предприятие "АКВАЭФФЕКТ": Утверждены заместителем Генерального директора И.В. Флегонтовым, 19.01.2015 г. – Киров – 2015 г.

Для цитирования: Красовский В.О. (<http://orcid.org/0000-0003-2185-9167>), Яхина М.Р. (<http://orcid.org/0000-0003-2692-372X>), Беляев А.Н. (<https://orcid.org/0000-0002-6355-4866>).

For citation: Krasovskij V.O., Yakhina M.R., Belyaev A.N.

УДК: 616.006. 66-04--31

ЛЕЧЕНИЕ НАЧАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (T1-2A СТАДИЙ) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Куланбаев Е.М.¹, Макимбетов Э.К.²

¹Алматинский онкологический центр, г. Алматы
²Кыргызско-Российский Славянский университет,
г. Бишкек, Кыргызская Республика

TREATMENT OF INITIAL BREAST CANCER (STAGES T1-2A) USING INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY

Kulanbayev E.M.¹, Makimbetov E.K.²

Almaty cancer center, Almaty, Kyrgyz-Russian Slavic University,
Bishkek, Kyrgyz Republic

АННОТАЦИЯ

Рак молочной железы (РМЖ) остается актуальной проблемой во всем мире, что вызвано высокими уровнями заболеваемости и смертности. Эффективность лечения РМЖ зависит от стадии опухолевого процесса. При начальных формах РМЖ все чаще используются органосохраняющие методы лечения. В последние годы в развитых странах мира активно внедряется метод интраоперационной лучевой терапии (ИОРТ) при РМЖ, который используется в плане комбинированного лечения. Прямая визуализация ложа

опухоли во время операции гарантирует точную доставку дозы, что дополнительно приобрело значение во времена первичных методов реконструкции после лампэктомии, так как ИОПТ выполняется до того, как ткань молочной железы, включая части ложа опухоли, мобилизуется для пластических целей. В статье приведены результаты лечения 78 пациенток с ранними формами РМЖ с использованием интраоперационной лучевой терапии. Лечение проведено в Алматинском онкологическом центре с 2015 по 2018 годы. Интраоперационная лучевая терапия проведена на аппарате ELLIOT-LIAC. Показана безопасность, эффективность и точность метода облучения. Рецидив опухоли не возник ни в одном случае.

ANNOTATION

Breast cancer (BC) remains an urgent problem worldwide, due to high morbidity and mortality rates. The effectiveness of breast cancer treatment depends on the stage of the tumor process. In the initial forms of breast cancer, organ-preserving methods of treatment are increasingly used. In recent years, the method of intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer, which is used in the plan of combined treatment, has been actively introduced in the developed countries of the world. Direct imaging of the tumor bed during surgery ensures accurate dose delivery, which has become even more important during the primary reconstruction methods after lumpectomy, since IORT is performed before breast tissue, including parts of the tumor bed, is mobilized for plastic purposes. The article presents the results of treatment of 78 patients with early forms of breast cancer using intraoperative radiation therapy. The treatment was carried out in the Almaty Cancer Center from 2015 to 2018. Intraoperative radiotherapy was performed on the ELLIOT-LIAC device. The safety, efficiency and accuracy of the irradiation method are shown. recurrence of the tumor did not occur in any case.

Ключевые слова: рак молочной железы, интраоперационная лучевая терапия, результаты, осложнения, рецидив.

Keyword: breast cancer, intraoperative radiotherapy, results, complications, relapse.

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре женской онкологической заболеваемости. Ежегодно в мире регистрирует более 2,1 миллиона женщин с впервые установленным диагнозом РМЖ. Среди всех заболевших женщин раком, практически 1 из 4 это пациенты РМЖ. Самые высокие уровни заболеваемости РМЖ традиционно регистрируются в высокоразвитых странах Северной Америки, западной Европы и Австралии [1]. В Казахстане ежегодно регистрируется более 17 тысяч новых случаев РМЖ [2].

При РМЖ используется комплексная терапия, сочетающая хирургические, химиотерапевтические и лучевые методы лечения. Лечение и прогноз зависят от стадии заболевания и некоторых других факторов. В последние годы клиницисты все шире рекомендуют органосохранные методы лечения РМЖ. При этом некоторыми клиниками внедрен метод ИОЛТ. Обычно такая методика используется при начальных стадиях РМЖ (1-2a) во время выполнения хирургического этапа. В некоторых исследованиях ИОЛТ предшествует проведению облучению всей груди [3].

Как следствие прямого воздействия на ткани без растяжения гематомой /серомой, ИОЛТ позволяет проводить небольшие объемы лечения и полностью щадить кожу, что положительно сказывается на поздней переносимости тканей и, следовательно, на косметическом внешнем виде. Boost (ускорение) ИОЛТ незначительно продлевает хирургическую процедуру, в то же время значительно сокращая послеоперационную лучевую терапию.

У некоторых пациентов само ложе опухоли представляет собой область с более высокой вероятностью рецидива, поэтому дополнительная повышающая доза 10-16 Гр (5-8 × 2 Гр) значительно снижает частоту местных рецидивов и поэтому рекомендуется для более молодых

пациентов или для пациентов с другими факторами риска, связанными с более высоким риском местных рецидивов [4]. Для применения boost доступны различные методы, включая внешнюю лучевую терапию или интраоперационную лучевую терапию (kV-IORT или electron-IORT) [5].

Выделяют люминальный, HER2+ и трижды негативный (ТН) молекулярные подтипы РМЖ. К люминальным относятся опухоли, экспрессирующие рецепторы к эстрогену (РЭ) и прогестерону (РП), и в зависимости от экспрессии Her2/neu их классифицируют на А (не экспрессируют Her2/neu) и Б (экспрессируют Her2/neu). HER2+ называются опухоли с гиперэкспрессией Her2/neu и отсутствием РЭ и РП. Опухоли, негативные по 3 выше названным признакам, относятся к тройному негативному (ТН) или базальноподобному РМЖ. Установлено, что люминальные типы связаны с менее агрессивным течением и хорошим прогнозом, по сравнению с HER2+ и ТН РМЖ. Тройной негативный подтип связан с высокой частотой мутации *BRCA1*, агрессивным течением, отсутствием реакции на гормонотерапию и трастузумаб, низкой общей и безрецидивной выживаемостью [6]. Корреляция между иммуногистохимическими маркерами и чувствительностью опухоли к медикаментозному лечению хорошо изучена и лежит в основе клинических рекомендаций по адьювантному лечению РМЖ.

Цель исследования – совершенствование лечения начальных стадий (1-2a) рака молочной железы с использованием внутриоперационной лучевой терапии.

Материал и методы исследования. Исследование проведено в г. Алматы, в Алматинском онкологическом центре с 01.02.2015 по 01.01.2018 годы. Интраоперационная лучевая терапия проведена на аппарате ELLIOT-LIAC.

Аппарат *ЛИАС (Легкий Интраоперационный Ускоритель)* – это аппарат, созданный после тщательного анализа тех ограничений, которые были установлены для всего, что должно происходить в операционной; его прерогативы – это возможность быть интегрированным в любую операционную без необходимости изменения существующей структуры операционной, без специальной радиационной защиты, без специфичных требований к конструкции операционной (стоит учитывать только габариты самого аппарата). Вес аппарата составляет всего 400 кг. Номинальная энергия электронного пучка составляет 12 МэВ и может удовлетворить почти любой вид и уровень сложности радиационной терапии, при этом энергия может варьироваться в диапазоне: 6, 8, 10, 12 МэВ. Количество получаемого излучения означает, что минимальное время необходимое для проведения лечения находится в интервале от 40 до 120 секунд. Мощность дозы составляет от 0 до 30 Гр/мин.

Критериями включения в исследование явились: 1) возраст > 38 лет; 2) размер опухоли (Т) <2,5 см, отсутствие мультицентричного роста; 3) статус лимфатических узлов (N) – отрицательный N0 и N1; 4) положительный рецепторный статус опухоли. Группа наблюдения составила 78 пациенток с I-IIa стадией РМЖ. Возраст больных колебался от 38 до 72 лет, средний возраст женщин составил 58,8±11,8 лет. Контрольная группа составили больные аналогичного возраста и стадии, всего 80 женщин, которым не проводилась ИОЛТ.

Всем больным проводили общепринятые методики обследования. Так, в обязательном порядке проводилось рентгенологическое исследование молочной железы и органов грудной клетки, эндоскопическое исследование прямой

кишки, включая биопсию, УЗИ молочной железы, подмышечных, надключичных областей и брюшной полости, печени, почек, органов малого таза. Также всем больным проводилось исследование функции внешнего дыхания, электрокардиография и общеклинические анализы крови. Морфологическое подтверждение опухоли было обязательным и выполнено во всех исследуемых группах. Далее проводился консилиум врачей в составе радиолога, онколога хирурга и химиотерапевта. Протокол лечения основной группы пациентов, получивших комплексную терапию был обсужден на Ученом совете Аламинского центра онкологии с участием ведущих специалистов.

Методика лечения заключалась в разовом подведении дозы суммарно 12 или 21 Гр. в течение 2-х минут. Доза зависела от фенотипа опухоли. В зависимости от биологических типов опухоли пациентки были разделены на следующие группы: люминальный А тип (n=40), люминальный тип В (n=20), тройной негативный рак молочной железы (n=12) и Her 2 neu положительный тип (n=6). Пациентки с люминальным А типом получали 21 Гр., а остальные 10 Гр, с последующим облучением всей груди (30-35 Гр).

Результаты лечения анализировались после операции и через 6-8 недель после ИОЛТ или полного облучения. Общая выживаемость, отдаленная выживаемость без прогрессирования, локальная выживаемость без прогрессирования в груди и контралатеральной груди рассчитывались с использованием метода Каплана-Мейера.

Результаты исследования. В табл. 1 представлена клиническая характеристика пациентов с начальным раком молочной железы и свойства опухоли.

Табл. 1.

Характеристика пациентов и опухоли

Параметры	Основная группа	Контрольная группа
Всего (n=158)	n=78 (%)	n=80 (%)
Средний возраст, лет (ранг)	58 (38 – 72)	57 (39 – 70)
Сторона		
Правая	42 (53,8)	44 (55,0)
Левая	36 (46,2)	36 (45,0)
Т стадия		
T in situ	–	1 (1,25)
T1	55 (70,5)	53 (66,25)
T2	23 (29,5)	26 (32,5)
N стадия		
N0	72 (92,3)	69 (86,25)
N1	6 (7,7)	11 (13,75)
N2	-	-
Градация		
G1	24 (30,8)	25 (31,25)
G2	40 (51,3)	40 (50,0)
G3	14 (17,9)	15 (18,75)

Иммунофенотип		
Люминальный А	40 (51,3)	38 (47,5)
Люминальный В	20 (25,6)	23 (28,75)
Тройной негативный	12 (15,4)	14 (17,5)
Her2	6 (7,7)	5 (6,25)

Из данной табл.1 видно, что параметры по демографическим показателям (возраст) были идентичными в обеих группах и статистически достоверно не различались. По клиническим параметрам (сторона поражения, размеры опухоли, стадии по TNM) они также не отличались, за исключением незначительных различий по T in situ или T2, частота которых несколько преобладала в контрольной группе. Но различия не достоверны. Практически также не выявлено различий по степени гистологической дифференцировки опухоли и иммунофенотипу.

Пациентки с ранними формами РМЖ получили различные дозы интраоперационной лучевой терапии. При люминальном типе В, тройном негативном раке и Her 2 не положительном РМЖ пациентки получили дозу облучения в 12 Гр (n=38). При люминальном А типе РМЖ пациентки получили дозу в 21 Гр. (n=40). Для проведения лучевой терапии непосредственно в операционной подвели специальные аппликаторы на место удаленного участка молочной железы. Обычно резекция органа представлялась в виде квадрантэктомии или люмпэктомии.

Всем пациенткам основной группы проведена ИОЛТ и сохранная операция в виде резекции груди с различными видами пластики. Пациенткам с TN РМЖ в предоперационном периоде проведена химиотерапия, в основном с антрациклинами (n=14). Некоторым пациенткам при выявлении подозрительных лимфоузлов в региональных зонах (подмышечная) выполнена подмышечная лимфодиссекция (n=12). Примерно половина больных (46,8%) получили дистанционную лучевую терапию на пораженную грудь. Это были пациентки с ранним РМЖ, фенотипически представленных люминальным В типом, тройным негативным РМЖ и Her-2 положительным статусом. Дистанционная лучевая терапия была проведена на всю пораженную грудь после ИОЛТ и хирургического этапа в суммарной дозе 30-35 Гр. Метод фракционирования был обычный.

В контрольной группе всем пациенткам диагностика начиналась с открытой биопсии и определения иммунофенотипа опухоли. Далее всем пациенткам проведены сохранные операции, в виде широких резекций, с адьювантной химио- и лучевой терапией.

При проведении ИОЛТ наблюдались следующие осложнения, частота которых была низкой. Фиброз легкой степени выраженности был отмечен в 2 случаях или 2,6%. Некроз жировой ткани (липонекроз) не встречался. В одном случае наблюдалась послеоперационная гематома (1,3%).

Также в одном случае было отмечено рубцевание кожи (1,0%). Из воспалительных процессов у 2 развились раневые инфекции, без необходимости хирургического вмешательства (2,6%) и им проводилась антибиотикотерапия. Итого было выявлено 6 случаев осложнений разного характера, что составило 7,6%.

Среднее время наблюдения в основной группе составило $33,6 \pm 5,3$ мес., в контрольной – $41,8 \pm 3,7$ мес. Рецидива опухоли или продолженного роста опухоли в основной группе не было, тогда как в контроле – 10 случаев (12,5%). Хорошие косметические результаты были отмечены в 55 (70,5%) случаях – в основной и в 57 (71,5%) в контрольной группах. Удовлетворительные результаты были в 23 (29,5%) в основной и 22 (27,5%) – в контроле. Неудовлетворительные результаты в обеих группах не отмечены. В основной группе на момент окончания наблюдения за больными пациентами с летальным исходом не было. Общая выживаемость составила 100,0%. В контрольной группе умерли 2 пациентки, а общая пятилетняя выживаемость составила 97,5%.

Выводы. 1. ИОЛТ является хорошим дополнением в комбинированном лечении при начальных стадиях РМЖ. 2. ИОЛТ является безопасным методом лечения с отсутствием или очень умеренными побочными эффектами. Токсичность тяжелой степени не обнаружена. 3. Рецидивов заболевания при проведении ИОЛТ не выявлено. 4. Выживаемость пациенток в основной группе больных, получавших интраоперационное облучение составила 100%.

Список литературы

1. Пак Д. Д., Усов Ф. Н., Фетисова Е. Ю., и др. Современные подходы к лечению больных с карциномой in situ молочной железы //Онкология. — 2013. — № 4. — С. 34—39.
2. Нургазиев К.Ш., Талаева Ш.Ж., Чичуа Н.А., и др. Новые подходы к терапии больных местно-распространенными и диссеминированными формами рака молочной железы. //Сборник материалов V съезда онкологов Казахстана «Общие вопросы диагностики и лечения опухолей в онкологии», №116, апрель 2014, Алматы.
3. Kaiser J., Reitsamer R., Kopp P., Gaisberger C., Kopp M., Fischer T., Zehentmayr F., Sedlmayer F., Fastner G. Intraoperative Electron Radiotherapy (IOERT) in the Treatment of Primary Breast Cancer. Breast Care (Basel). 2018. vol. 13. no. 3. P.162-167. doi: 10.1159/000489637.

4. König L., Lang K., Heil J., Golatta M., Major G., Krug D., Hörner-Rieber J., Häfner M.F., Koerber S.A., Harrabi S., Bostel T., Debus J., Uhl M. Acute Toxicity and Early Oncological Outcomes After Intraoperative Electron Radiotherapy (IOERT) as Boost Followed by Whole Breast Irradiation in 157 Early Stage Breast Cancer Patients-First Clinical Results From a Single Center. *Front Oncol.* 2019. vol. 21. no. 9. P.384. doi: 10.3389/fonc.2019.00384.

5. Reitsamer R., Sedlmayer F., Kopp M., Kametriser G., Menzel C., Deutschmann H. The

Salzburg concept of intraoperative radiotherapy for breast cancer: results and considerations. *Int J Cancer.* 2006. vol. 118. P.2882–7. 10.

6. Щепотин И.Б., Зотов О.С., Любота Р.В., Аникусько М.Ф., Любота И.И. Молекулярные типы рака грудной железы, определенные на основе иммуногистохимических маркеров: клинико-биологические особенности и прогноз течения. *Клиническая онкология.* 2012. по №8 (4). С.12-24.

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ В 2010-2017 ГГ

Первышин Николай Александрович

Врач-эндокринолог ГБУЗ Самарской области

«Самарская городская поликлиника № 4 Кировского района»

ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF THE PREVALENCE OF DIABETES COMPLICATIONS IN THE SAMARA REGION IN 2010-2017

Nikolai A. Pervyshin

endocrinologist of GBUZ Samara region

"The Samara city polyclinic No. 4 of Kirovsky district"

АННОТАЦИЯ

Обоснование: сосудистые осложнения сахарного диабета (СД) являются одним из ведущих факторов инвалидизации и ранней смертности пациентов с СД трудоспособного возраста. Углубленное изучение динамики распространённости осложнений СД в Самарской области за период с 2010 по 2017 гг. позволяет определить актуальные направления совершенствования и развития диабетологической помощи населению в регионе.

Цель: провести анализ распространённости осложнений СД в Самарской области за период с 2010 по 2017 гг., определить основные медицинские и организационные факторы, оказывающие влияние на их динамику в регионе.

Материалы и методы: объектом исследования являлась деперсонифицированная база данных государственного регистра сахарного диабета (ГРСД) в РФ и Самарской области, формы учета осложнений СД годового отчёта по эндокринным заболеваниям, расстройствам питания и нарушениям обмена веществ, а также официальные публикации НМИЦ Эндокринологии.

Результаты: за период исследования выявлено снижение частоты острых осложнений, ассоциированных с высоким риском смертности (диабетических ком), а также тяжелых хронических осложнений, ведущих к инвалидизации, таких как синдром диабетической стопы. Проведен анализ различий показателей распространённости осложнений в РФ и Самарской области.

Выводы: за период исследования в Самарской области достигнуто значимое снижение острых и хронических микро- и макрососудистых осложнений СД, улучшилось качество диагностики и регистрации осложнений на более ранних стадиях. Анализ данных ГРСД по Самарской области позволяет определить приоритетные направления развития диабетологической службы региона. Для актуализации первичных медицинских данных пациентов, внесенных в ГРСД, предложено использование цифровых приложений, автоматизированных рабочих мест эндокринолога (АРМЭ).

ABSTRACT

Background: vascular complications of diabetes mellitus (DM) are one of the leading factors of disability and early mortality in patients with DM of working age. An in-depth study of the dynamics of the prevalence of diabetes complications in the Samara region for the period from 2010 to 2017 allows us to determine the current directions for improving and developing diabetic care for the population in the region.

The aim: to analyze the prevalence of DM complications in the Samara region for the period from 2010 to 2017, to determine the main medical and organizational factors that affect their dynamics in the region.

Materials and methods: the object of the study was a depersonalized database of the state register of diabetes mellitus in the Russian Federation and the Samara region, forms for recording complications of diabetes in the annual report on endocrine diseases, eating disorders and metabolic disorders, as well as official publications of the National medical center of Endocrinology.

Results: during the study period, there was a decrease in the frequency of acute complications associated with a high risk of mortality (diabetic com), as well as severe chronic complications leading to disability, such as