

Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America, 1998:249.
 57. Matsumoto K., Ogawa N., Nerome K. et al. Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor zanamivir in treating influenza virus infection in adults: results from Japan. *Antiviral Ther.* 1999;4:61–8.
 58. Nicholson K.G., Aoki F.Y., Osterhaus A.D.M.E. et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1845–50.
 59. Treanor J.J., Hayden F.G., Vrooman P.S. et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza. *JAMA* 2000; 283: 1016–24.
 60. Whitley R.J., Hayden F.G., Reisinger K.S. et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:127–33.
 61. Welliver R. Monto A.S., Carewicz O. et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(6):748–54.
 62. Hayden F.G. Atmar R.L., Schilling M.

et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza N Engl J Med 1999;341:1337–8.
 63. Cass L.M.R., Efthymiopoulos C., Marsh J., Bye A. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of intravenous zanamivir. *Clin Pharmacokinet* 1999;36(Suppl. 1):13–9.
 64. Bardsley-Elliot A., Noble S. Oseltamivir. *Drugs* 1999;58:851–60.
 65. Glaxo Wellcome Inc. Relenza® (zanamivir for inhalation) [package insert]. Research Triangle Park, NC: Glaxo Wellcome, Inc., 1999.
 66. Murphy K.R., Pauksens K., Stein W.J. et al. Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: A double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study. *Clin. Drug. Invest.* 2000;20(5):337–49.
 67. Daniel M.J., Barnett J.M., Pearson B.A. The low potential for drug interactions with zanamivir. *Clin Pharmacokinet* 1999;36(Suppl 1):41–50.
 68. CDC. Antiviral Agents for Influenza:

Background Information for Clinicians. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antiviralback.htm>
 69. Winquist A.G., Fukuda K., Bringes C.B. et al. Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections. *MMWR Recomm Rep* 1999;48(RR14):1–9.
 70. WHO. Antivirals drugs: their role during pandemic. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/antivirals2005_11_3/en/index.html
 71. Leneva I.A., Roberts N., Govorkova E.A. et al. The neuraminidase inhibitor GS4104(oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. *Antiviral. Research* 2000;48:101–15.
 72. Govorkova E.A., Leneva I.A., Goloubeva O.G. et al. Comparison of efficacies of RWJ-270201, zanamivir, and oseltamivir against H5N1, H9N2, and other avian influenza viruses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2723–32.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

**С.А Красовский,
Е.Л. Амелина**

Группа муковисцидоза, ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

Контакты: Амелина Елена Львовна eamelina@mail.ru

Ключевые слова: муковисцидоз, взрослые, дорназа альфа

Key words: mucoviscidosis (cystic fibrosis), adults, dornase alfa

MANAGEMENT IN ADULTS: PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

S.A. Krasovsky, Ye.L. Amelina

Research Institute of Pulmonology, Ministry of Health of Russia

Cystic fibrosis is a severe genetic disease that requires a successive and active approach to being treated. The use of recent cystic fibrosis management regimens provides an increase in life span in this disease and a transfer of most patients from pediatric to adult practice. The accumulation of thick secretion, followed by airway *Pseudomonas aeruginosa* infection, plays the leading role in the pathogenesis of pulmonary pathology of cystic fibrosis. In recent years, a great progress is associated with the use of the new mucolytic agent dornase alfa that reduces the frequency of exacerbations and improves lung functions and life quality.

Муковисцидоз (МВ) — самое частое моногенное заболевание, в основе патогенеза которого лежит системное поражение экзокринных желез. МВ характеризуется тяжелым течением и прогнозом [1–3]. Первые заболевание описано в 1936 г. педиатром G. Fanconi, в 1938 г. D. Anderson выделила заболевание в самостоятельную нозологическую форму под названием «кистозный фиброз поджелудочной железы» (cystic fibrosis) и описала патологоанатомическую картину болезни. В 1946 г. Farber предложил термин «муковисцидоз» (от лат. mucus — слизь, viscus —

вязкий), который сейчас применяется в некоторых европейских странах и в России.

Эпидемиология

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, клинические проявления развиваются только у гомозигот. В среднем каждый 25-й представитель европейской расы является носителем гена МВ. По данным ВОЗ, в России частота МВ составляет 1 на 4,9 тыс. новорожденных [3]. В последние десятилетия благодаря улучшению диагностики и лечения МВ отмечается значительный рост продолжи-

тельности жизни больных. К 2001 г. в России она составляла 23,6 года, тогда как в 1993 г. — 14 лет, в 1997 г. — 16 лет [1, 4]. Прогресс в лечении МВ в США и странах Западной Европы еще более очевиден: средняя продолжительность жизни в 1969 г. равнялась 14 годам, в 1990 г. — 28, в 1996 г. — 31, в 2001 г. — 32.

В РФ на учете состоит около 2000 больных, доля пациентов старше 15 лет составляет 28%, тогда как в начале 1990-х годов она была не более 10%. Все вышеперечисленное говорит о том, что МВ перестает быть сугубо педиатрической нозологией, так как больные МВ достигают подросткового и взрослого возраста и переходят во взрослую клинику.

Взрослые больные МВ — это группа самостоятельных, социально активных людей, почти все они учатся, многие работают и состоят в браке. У большинства из них МВ диагностирован в детстве, но у 15% диагноз МВ установлен во взрослом возрасте. Несмотря на то что МВ является мультисистемным заболеванием, с возрастом легочная патология начинает доминировать в картине болезни и является причиной смерти в 90% случаев [5].

Патогенез

Заболевание связано с мутацией гена, расположенного на хромосоме 7 в области q31–q32. Ген МВ был идентифицирован в 1989 г. [6, 7]. Мутация гена приводит к нарушению функции белкового продукта гена — трансмембранного регулятора муковисцидоза (МВТР), 50% которого локализуется в апикальной мембране эпителиальных клеток экзокринных желез [1]. Исследования последних лет показали, что МВТР является мембранным каналом для транспорта ионов хлора. В настоящее время известно более 1200 мутаций гена, ответственных за развитие симптомов МВ, среди них наиболее часто встречается делеция аминокислоты фенилаланина в 508-й позиции (del F508) — распространенность в среднем по России 52% [6–8]. В результате функциональной неполноценности мембранных каналов для транспорта ионов хлора возникает нарушение их экскреции в эпителиальных клетках, происходит задержка ионов натрия и воды, что влечет за собой формирование обезвоженного, густого, вязкого и плохо отделяемого секрета [9]. В легких нарушается мукоцилиарный клиренс, происходит колонизация и хроническое инфицирование дыхательных путей патогенными микроорганизмами. Бронхолегочный инфекционный процесс при МВ развивается очень рано, имеет характерную бактериальную флору: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, мультирезистентные штаммы *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*. Присоединение инфекции *P. aeruginosa* может иметь различные последствия для больного — от бессимптомного носительства до резкого и значительного ухудшения состояния [1, 9, 10]. Результатом хронического воспаления является повреждение легочных

структур: возникновение бронхоэктазов на фоне панбронхита, ателектазов, фиброзных и кистозных изменений, развитие гиперинфляции легких, буллезной эмфиземы [11]. Схожие патогенетические механизмы приводят к формированию вязкого секрета в поджелудочной железе, что вызывает ее кистозно-фиброзное перерождение и стойкое снижение экзокринной функции [12]. Поражение других органов и систем также связано с изменением характера секрета (сгущение желчи с развитием синдрома холестаза, нарушение пристеночного пищеварения, пансинусит, обструкция семявыносящих протоков у мужчин).

Клиническая картина

Картина МВ проявляется чаще всего с рождения или в течение первого года жизни. Непосредственно в неонатальном периоде может развиваться картина меконияльного илеуса и реже перитонита, связанного с перфорацией кишечной стенки. В раннем детском возрасте наблюдаются признаки панкреатической недостаточности, такие как частый, обильный, жирный стул, задержка физического развития при нормальном или даже повышенном аппетите, возможно выпадение прямой кишки, рецидивируют повторные обструктивные гнойные бронхиты, частые пневмонии, ателектатические поражения легочной ткани с характерным навязчивым коклюшеподобным малопродуктивным кашлем с трудноотделяемой мокротой гнойного характера.

При физикальном обследовании можно обнаружить дефицит массы тела, одутловатость лица, учащенное дыхание, увеличение переднезаднего размера грудной клетки. Со временем формируются признаки хронической гипоксии, такие как деформация ногтевых фаланг по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол». У пациентов с выраженной дыхательной недостаточностью отмечаются цианоз, вынужденное положение тела, раздувание крыльев носа, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, нарастание одышки при незначительной физической нагрузке. Аускультативная картина может быть различной: у ряда больных отмечается нормальное везикулярное дыхание, у других присутствуют сухие и влажные крепитирующие хрипы на фоне жесткого дыхания.

Несмотря на активное и даже агрессивное лечение, с увеличением возраста больных отмечается нарастание числа осложнений заболевания, требующих интенсивной терапии, таких как пневмоторакс, легочное кровотечение, ателектазы, острая дыхательная недостаточность [13].

Диагностика

Диагноз МВ базируется на 4 основных критериях, предложенных Di Sant'Agnese: семейного анамнеза (наличие братьев и сестер, больных МВ); хронического бронхолегочного процесса; характерного кишечного синдрома; повышенного содержания

хлоридов и натрия в поте. Чрезвычайно важна ранняя диагностика МВ, так как раннее начало лечения наиболее эффективно предупреждает развитие необратимых изменений в легких, отставание в физическом развитии и тем самым улучшает прогноз заболеваний [14].

Диагностика МВ базируется на своевременной оценке клинических данных и проведении потового теста, который является «золотым стандартом» прижизненной диагностики МВ. Положительным результатом потового теста является содержание хлоридов пота на уровне 40–60 ммоль/л и выше. В качестве дополнительного диагностического теста может применяться определение разности назальных потенциалов, особенно в тех случаях, когда содержание хлоридов пота соответствует норме или пограничным значениям. В норме пределы разности потенциалов от -5 мВ до -40 мВ, у больных МВ пределы от -40 мВ до -90 мВ. Диагностика МВ может быть дополнена идентификацией мутаций гена МВ при анализе ДНК.

Лечение

Лечение МВ представляет собой трудную задачу. Цель лечения - вмешаться в порочный круг инфекционного воспаления бронхиального дерева (инфекция - вязкая мокрота - обструкция), а также поддерживать хороший нутритивный статус [1, 12].

Поддержание нутритивного статуса является важной составляющей терапии МВ, так как снижение массы тела пациента ухудшает прогноз болезни. Основой лечения внешнесекреторной панкреатической недостаточности являются применение панкреатических ферментов с рН-чувствительной оболочкой и диетотерапия [12].

Борьба с инфекцией основана на активной антибактериальной терапии [10]. Задачей является снижение степени колонизации патогенных микроорганизмов. При лечении больных МВ необходимы большие дозы и длительные курсы (2–3 нед) антибиотиков в связи с выраженным воспалением и изменением фармакокинетики многих лекарств из-за ускорения метаболизма в печени и увеличения почечного клиренса. Хроническая персистенция *P. aeruginosa* требует не только лечения во время обострения, но и проведения профилактических курсов. Терапия проводится внутривенными курсами с назначением не менее двух противосинежных препаратов. Большое значение приобретает проведение курсов внутривенной антибактериальной терапии на дому, особенно во взрослой практике, что не только препятствует перекрестному инфицированию, но и улучшает качество жизни [16] и положительно сказывается на социальной активности взрослых больных МВ.

Одним из новых направлений является применение макролидов с целью достижения противовоспалительного эффекта [17]. Показано, что длительное применение субтерапевтических доз макроли-

дов (кларитромицин 250 мг 1 раз в два дня, азитромицин 250–500 мг 1 раз в 3 дня) улучшает респираторную функцию, уменьшает частоту бронхолегочных обострений, улучшает нутритивный статус. Целесообразна также постоянная ежедневная ингаляция антибиотиков (карбенициллин, гентамицин, колимицин) для подавления постоянно протекающего инфекционного процесса.

Борьба с бронхиальной обструкцией включает в себя бронхолитическую и муколитическую терапию, а также кинезитерапию. Бронхолитические препараты назначают для купирования бронхоспазма, используются бронходилататоры короткого и длительного действия.

Муколитические препараты применяют для разжижения вязкого бронхиального секрета. Используются препараты ацетилцистеина и амброксола.

Кинезитерапия — комплекс мероприятий, направленных на мобилизацию и эвакуацию мокроты из бронхиального дерева. Используются разнообразные приемы кинезитерапии: цикл активного дыхания, постуральный дренаж, перкуссионный массаж, маски, создающие положительное давление на протяжении выдоха [18]. Ежедневная терапия больного МВ следующая: ингаляция бронхолитического препарата, затем прием муколитического средства (амброксол, ацетилцистеин или физиологический раствор), дренаж мокроты с использованием элементов кинезитерапии, ингаляция антибиотика.

Новый импульс в развитии патогенетического подхода к лечению МВ возник при появлении препарата дорназа альфа (Пульмозим®, Roche, Швейцария), обогатившего арсенал муколитических препаратов в 1992 г. Дорназа альфа создана генно-инженерным методом специально для лечения больных МВ. Вязкоэластические свойства мокроты у больных МВ связаны с наличием двух макромолекул — мукоидных гликопротеидов и ДНК. Источником ДНК являются ядра распадающихся нейтрофилов, которые скапливаются в дыхательных путях в ответ на хроническую бактериальную инфекцию. Высокая концентрация ДНК (у больных МВ от 3 до 15 мг/мл мокроты) считается одним из основных факторов накопления патологически густого секрета бронхов, так как растворы ДНК в этих концентрациях обладают высокой вязкостью [20]. Расщепление ДНК на более мелкие фрагменты должно способствовать более эффективному очищению дыхательных путей. Дезоксирибонуклеаза человека (ДНКаз) — природный внеклеточный фермент — гидролаза, вырабатываемый поджелудочной железой и слюнными железами. Попытки использования ДНКазы были начаты в 1950-х гг. в виде бычьей ДНКазы. В 1988 г. была клонирована и воспроизведена копия природного человеческого фермента — рекомбинантная человеческая ДНКаз.

Препарат дорназа альфа представляет собой очищенный раствор рекомбинантной человеческой ДНКазы 1, вырабатываемый поджелудочной железой и другими тканями. В исследованиях *in vitro* дорназа альфа вызывала гидролиз внеклеточной ДНК в гнойной мокроте и снижала ее вязкоэластические свойства [21].

С 1992 г. в мире проведен ряд клинических исследований для оценки эффективности и безопасности этого рекомбинантного фермента у больных МВ [22–26]. Показано, что длительное время лечения дорназой альфа (от 1 года до 4 лет) снижает частоту обострений бронхолегочного процесса, значительно уменьшает регресс объема форсированного выдоха за 1 мин (ОФВ1) у больных МВ, улучшает нутритивный статус, оказывает выраженное противовоспалительное действие: снижает концентрацию интерлейкина-8, нейтрофильной эластазы [27–29]. Одно из самых известных исследований по применению дорназы альфа, Pulmozyme Early Intervention Trial, показало снижение частоты инфекционного обострения при применении препарата на 34%, а также значимо лучшие показатели ОВФ1 в группе применения дорназы альфа за 2-летний период. Аналогичные результаты были получены М.Е. Hodson и соавт. [25], в том числе и в группе взрослых больных: снижение частоты обострения на 28% при однократной и на 37% при двукратной ингаляции в день. При применении дорназы альфа в течение 2 мес лучшие результаты получены в группе больных со среднетяжелым поражением легких, функция внешнего дыхания (ФВД) у больных с легкой и тяжелой бронхиальной обструкцией практи-

чески не менялась. Хорошие результаты получены также при ежедневном применении ДНКазы в течение 1 мес, 2 нед, а также при применении через день и 1 раз в неделю [30, 31]. Стабилизация состояния, уменьшение частоты респираторных эпизодов, замедление деградации легочной функции достигаются в группе тяжелых больных с ОВФ1 менее 40% и у детей младше 5 лет. Дорназу альфа рекомендуют ингалировать в стандартной дозе 2,5 мг 1 раз в день до/после утреннего сеанса кинезитерапии, ингаляции два раза в день могут быть использованы в старших возрастных группах и у взрослых [27, 29].

Сравнение муколитического эффекта традиционных муколитиков (N-ацетилцистеина и амброксола гидрохлорида) и дорназы альфа проводилось многократно в разных странах в опытах *in vitro* и на этапах клинических исследований. На фоне лечения дорназой альфа были выявлены более значимое улучшение показателей ФВД, нормализация реологических свойств мокроты по времени релаксации в секунду.

Заключение

Таким образом, МВ является мультисистемным заболеванием, требующим постоянного и активного лечения, направленного на борьбу с хронической инфекцией дыхательных путей, улучшение нутритивного статуса пациента, уменьшение бронхиальной обструкции. Включение дорназы альфа в программу лечения МВ оправдано с точки зрения патогенеза, эффективно уменьшает деградацию легочной функции, уменьшает частоту респираторных эпизодов, требующих внутривенной антибактериальной терапии, и улучшает нутритивный статус.

ЛИТЕРАТУРА

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В. Муковисцидоз. Достижения и проблемы на современном этапе. Мед генетика 2004; 9:398–412.
- Самильчук Е.И., Чучалин А.Г. Гетерозиготность по мутации DF508 гена муковисцидоза среди больных с хронической обструктивной патологией органов дыхания. Пульмонология 1994; 3:47–51.
- Ивашенко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. С-Пб.: Интермедика; 2002.
- Амелина Е.Л., Черняк А.В., Черняев А.Л. Муковисцидоз: определение продолжительности жизни. Пульмонология 2001; 3:61–5.
- Davis P.B., Drumm M., Konstan M.W. Cystic fibrosis. Am J Resp Crit Care Med 1996; 154:1220–56.
- Tsui L.C., Buchwald M. Biochemical and molecular genetics of cystic fibrosis. Adv Hum Genet 1991; 20:153–266, 311–2.
- Tsui L.-C. The spectrum of cystic fibrosis mutation. Trends Genet 1992; 8:392–8.
- Kerem B., Kerem E. The molecular basis for disease variability in cystic fibrosis. Eur J Hum Genet 1996; 4:65–73.
- Rowe S., Miller S., Sorscher E.J. Cystic fibrosis. N Engl J Med 2005; 352:1992–2001.
- Зубков М.Н., Самойленко В.А., Гугуцидзе Е.Н., Чучалин А.Г. Микробиологические аспекты этиологии и антимикробной терапии бронхолегочной инфекции при муковисцидозе у взрослых. Пульмонология 2001; 3:38–41.
- Амелина Е.Л., Самсонова М.В., Черняев А.Л. Поражение легких при муковисцидозе. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Бином; 2000. с. 404–5.
- Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Состояние системы пищеварения при муковисцидозе. 6-й Национальный конгресс по муковисцидозу. Сб. статей и тезисов. С.-Пб., 2003, с. 15–9.
- Авдеев С.Н., Самойленко В.А., Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. Интенсивная терапия при муковисцидозе у взрослых. Пульмонология 2001; 3: 87–99.
- Зорина Е.А., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Осипова И.А. Современные методы диагностики и диагностические критерии муковисцидоза. Пульмонология 2001; 3:124–7.
- Stern R.C. The diagnosis of cystic fibrosis. N Engl J Med 1997; 336:487–91.
- Сенкевич Н.Ю., Амелина Е.Л. Качество жизни взрослых больных муковисцидозом: факты и гипотезы. Пульмонология 1999; 3: 51–7.
- Лубская Т.В., Капранов Н.Ю., Каширская Н.Ю. и др. Клинический эффект длительного применения малых доз макролидов в комплексном лечении муковисцидоза у детей. Пульмонология 2001; 3:41–6.

18. Танненбаум Э.Л. Физиотерапия (лечебная физкультура и кинезитерапия) у больных муковисцидозом. Пульмонология 2001; 3:110–5.
19. Шмарина Г.В., Пухальский А.Л., Кокаровцева С.Н. и др. Противовоспалительный эффект нимесулида и кларитромицина у больных муковисцидозом с хронической синегнойной инфекцией. 6-й Национальный конгресс по муковисцидозу. Сб. статей и тезисов. С.-Пб., 2003, с. 61–2.
20. Picot R., Das I., Reid L. Pus, deoxyribonucleic acid, and sputum viscosity. Thorax 1978; 33:235–42.
21. Shak S., Capon D. J., Hellniss R. et al. Recombinant human Dnase 1 reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 9188–92.
22. Ranasinha C., Assoufi B., Shak S. et al. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolised recombinant

human DNase I in adults with stable stage cystic fibrosis. Lancet 1993; 342:199–202.
23. Shah P.L., Bush A., Canny G.J. et al. Recombinant human DNase 1 (rhDNase) in cystic fibrosis patients with severe pulmonary disease: a short-term, double-blind study followed by a six month open-label treatment. Eur Respir J 1995; 8:954–8.
24. Fuchs H.J., Borowitz D.S., Christiansen D.H. et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. N Engl J Med 1994; 331:637–42.
25. Hodson M.E., Shah P.L. DNase trials in cystic fibrosis. Eur Resp J 1995; 8: 1786–91.
26. Rosenstein B.J., Johnson C.A.C. et al. Long-term follow-up of Phase III rhDNase trial. Pediatr Pulmonol Suppl 1994; 10:113–4.
27. Shah P.L., Convey S.P., Scott S.F. et al. A case-controlled study with dornase

alfa to evaluate impact on disease progression over a 4-year period. Respiration 2001; 68:160–4.
28. Paul K. et al. Effect of treatment with dornase alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169:712–25.
29. Капранов Н.И., Гембицкая Т.Е., Симонова О.И., Амелина Е.Л. Опыт длительного применения нового муколитического препарата пульмозим у больных муковисцидозом. Тер арх 2001; 73(1):55–8.
30. Орлов А.В. Эффективность применения препарата пульмозим у больных муковисцидозом при кратности ингаляций 1 раз в неделю. 6-й Национальный конгресс по муковисцидозу. Сб. статей и тезисов. С.-Пб., 2003, с. 49–50.
31. Suri R., Grieve R., Normand C. et al. Effects of hypertonic saline, alternate day and daily rhDNase on healthcare use, costs and outcomes in children with cystic fibrosis. Thorax 2002; 57(10): 841–6.

Н О В Ы Е К Н И Г И

В Издательском доме «АБВ-пресс» готовится к печати книга **«СЕМИНАР ПО КЛИНИЧЕСКОЙ МАММОЛОГИИ»** под редакцией академика РАН и РАМН профессора М.И.Давыдова и профессора В.П.Летягина

В книге представлены современные сведения об эпидемиологии, факторах риска, биологических особенностях рака молочной железы (РМЖ), наиболее эффективные методы его диагностики. Определены показания к хирургическому, комбинированному и комплексному лечению с учетом прогностических факторов и степени распространенности опухолевого процесса. Обсуждаются вопросы современной химио- и гормонотера-

пии в неoadъювантном и адъювантном режимах лечения. Значительное внимание уделено методам лечения диссеминированного РМЖ. Показана эффективность комбинированного и комплексного лечения при таких редких формах, как РМЖ у мужчин и РМЖ, ассоциированный с беременностью. Представлены отдаленные результаты лечения более 5000 больных РМЖ, наблюдавшихся в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН за последние 20 лет.



Книга рассчитана на широкий круг специалистов — онкологов, хирургов, терапевтов, гинекологов, эндокринологов, а также студентов старших курсов медицинских вузов.

Срок выхода книги — апрель 2006 г.