

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© ЛЕЛЯВИН К.Б., ДВОРНИЧЕНКО В.В. — 2010

ВНУТРИПУЗЫРНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ВАКЦИНОЙ BCG В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

К.Б. Лелявин, В.В. Дворниченко
(Иркутский областной онкологический диспансер, гл. врач — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

Резюме. В статье представлены современные литературные данные о использовании BCG-терапии в комплексном лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

Ключевые слова: немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, адъювантная внутрипузырная иммунотерапия, BCG-терапия, риск рецидивирования.

INTRAVESICAL IMMUNOTHERAPY WITH VACCINE BCG IN COMPLEX TREATMENT OF NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

K.B. Lelyavin, V.V. Dvornichenko
(Regional Cancer Center, Irkutsk)

Summary. The article presents the modern literature on the use of BCG therapy in combined treatment of non-muscle-invasive bladder cancer.

Key words: non-muscle-invasive bladder cancer, adjuvant intravesical immunotherapy, BCG-therapy, risk of relapse.

Основным методом лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (РМП) является трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря (МП), практически вытеснившая другие методы оперативного органосохраняющего лечения. К сожалению, результаты только хирургического лечения больных немышечно-инвазивным РМП не удовлетворяют урологов: частота возникновения рецидивов после ТУР крайне высока и составляет в среднем 80% [5, 9, 11, 25]. У 20 % больных немышечно-инвазивным РМП, с течением времени, отмечается прогрессия основного заболевания, т.е. появление инвазивного роста и/или увеличение степени злокачественности опухоли [8, 23]. Согласно современным представлениям, лечение немышечно-инвазивного РМП состоит из этапа удаления опухоли, профилактики рецидивов и предупреждения прогрессии опухоли [3, 25, 42]. Многочисленные исследования в России и на Западе показали эффективность внутрипузырной иммунотерапии, проводимой после ТУР, с позиций снижения частоты рецидивирования и длительности безрецидивного периода [5, 10, 15, 16, 20, 46, 49].

В настоящее время наиболее распространенным и эффективным внутрипузырным адъювантным методом лечения немышечно-инвазивного РМП является иммунотерапия вакциной BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*), который был предложен в 1976 году А. Morales и соавт. [40]. Использование BCG-терапии после ТУР мочевого пузыря приводит к снижению частоты рецидивов на 45% и позволяет добиться 5-летней выживаемости в 70-80% случаев [6, 7, 14, 15, 17, 19, 37, 45]. По данным авторов [15, 201], рецидивы после ТУР опухолей МП встречаются у 73,8 %, а после ТУР с последующим внутрипузырным введением вакцины BCG — у 16,5% больных, при этом авторы применяли отечественный препарат «Имурон».

Предпосылками для применения вакцины BCG у онкологических больных послужили работы W. Coley (1893), который наблюдал регрессию после введения бактериальных вакцин в опухоль [29, 31]. В 1935 г. J. Holmgren первым сообщил о прививке вакцины BCG в качестве профилактики злокачественной опухоли у человека, однако, из-за выраженной токсичности и отсутствия знаний о механизме противоопухолевого воздействия препарата в 30-х годах эта идея не нашла широкого распространения. Только в конце 60-х годов G. Mathe и S. Hadziew представили положительные результаты применения вакцины у онкологических боль-

ных. А в 1976 г., А. Morales доложил о первом успешном лечении 7 из 9 больных рецидивирующим немышечно-инвазивным РМП при шестикратном еженедельном внутрипузырном и одновременно подкожном введении вакцины. Дальнейшие исследования показали, что сочетание внутрипузырного и подкожного введения BCG с внутривенным обладает выраженной токсичностью и не приводит к улучшению результатов лечения. Исследователями было показано отсутствие эффективности BCG-терапии при непереходноклеточных эпителиальных опухолях МП. Однако во многих проспективных рандомизированных клинических исследованиях [4, 24, 41, 45, 49] была продемонстрирована высокая противоопухолевая активность вакцины BCG в отношении немышечно-инвазивного переходноклеточного папиллярного РМП, рака *in situ* и лучшие результаты при адъювантном применении BCG-терапии после ТУР по сравнению с оперативным лечением.

На сегодняшний день механизм противоопухолевого действия вакцины BCG до конца не изучен. Вакцину BCG принято считать плеотропическим стимулятором клеточных механизмов иммунитета, под воздействием которой происходит стимуляция активности макрофагов, NK-клеток, В-клеток и различных Т-клеток (CD4+, CD8+ и γ8-Т-клеток) в подслизистом слое МП [6, 22, 44]. В ближайшие 4-6 часов после внутрипузырного введения вакцины BCG в индукционном цикле отмечается массивная пиурия, содержащая нейтрофилы и мононуклеарные клетки. Исследователями [1, 12, 27] было показано, что BCG может стимулировать экспрессию различных цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ)-1, -2, -4, -6, -8, -10 и -12, фактор некроза опухоли (ФНО)-α, интерферон (ИФН)-γ и др. Авторами [11, 30] была доказана связь между экспрессией цитокинов с мочой и эффективностью проводимого лечения, т.к. у больных с высокой концентрацией ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-8 в моче, при применении вакцины BCG, наблюдается более выраженный противоопухолевый ответ вакцины. Иммунотерапия вакциной вызывает активацию иммунокомпетентных клеток стенки МП с последующей генерацией популяции BCG-активированных клеток киллеров (ВАК-клетки), которые разрушают клетки РМП [18]. Первичными эффектами вакцины BCG на опухоль являются: цитотоксический и цитостатический; выработка цитокинов и хемокинов (TNF-α, GM-CSF, IL-6, IL-8); индукция молекул адгезии (например, ICAM-1); индукция антигенов МНС класса I и II; ин-

дукция CD40, FAS и других костимуляторных молекул. Эффекты на иммунную систему макроорганизма: выработка провоспалительных цитокинов (в большинстве спектра TNF1, например, ИНФ- γ , TNF- α и β , IL-2); индукция клеток ВАК; стимуляция туморицидной активности макрофагов; экспансия и стимуляция туморицидной активности γ - δ -лимфоцитов; активация лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов*; индукция цитотоксических Т-лимфоцитов, перекрестно реактивных к опухоли и BCG. Звездочкой отмечены вторичные эффекты относительно выработки цитокинов опухолевыми клетками или иммунной системой макроорганизма.

Несмотря на то, что большинство больных немышечно-инвазивным РМП реагируют на адьювантную внутривезикулярную терапию вакциной BCG, ряд пациентов (20-45%) не отвечают на введение вакцины и находятся на грани риска рецидива опухоли или ее дальнейшего прогрессирования [14, 33, 35, 36].

Клетки BCG обладают специфическим высокородственными рецепторами к фибронектину [5]. Раннее введение вакцины BCG может привести к взаимодействию вакцины с растворимым фибронектином в моче и не адекватному взаимодействию с матричным фибронектином. Адгезия BCG к матрице фибронектина важна для развития иммунной реакции, а подавление адгезии вакцины приводит к подавлению противоопухолевой активности [5]. S. Krega et al. (1996) опубликовали результаты мультицентрового рандомизированного исследования, охватывающего 337 больных с немышечно-инвазивным РМП. Одной группе больных проводилась только ТУР, другой профилактически назначался митомицин С; в третьей группе проводилась профилактическая BCG-терапия [36]. Среднее время наблюдения составило 20,2 мес. В обеих группах больных, получавших адьювантную внутривезикулярную терапию, наблюдалось уменьшение частоты рецидивов. Общая частота прогрессии составила 4,22% в год, и она была одинаковой во всех трех группах [36].

Наиболее изученными штаммами вакцины BCG являются: Pasteur (Франция), A. Frappier (Канада), Connaught (Канада), Tice (США), Evans (Великобритания), RIVM (Нидерланды), Danish 1331 (Дания), Moreau (Бразилия), Токуо 172 (Япония) и имунон (Россия), при этом доказательств преимуществ того или иного штамма на рецидивирование и прогрессирование опухоли получено не было. R.J.Sylvester, A.van der Meijden и D.L. Lamm (2002) при изучении влияния вакцины BCG на опухолевую прогрессию, применяли разные штаммы (Tice — 38,9%, Pasteur — 22,7%, Connaught — 19,4%, RIVM — 12,0%, A. Frappier — 2,7%) и не получили значимых различий [47, 49].

На эффективность BCG-терапии РМП оказывает влияние глубина инвазии. По данным О.Б. Лорана (2005), профилактическая BCG-терапия снижала частоту рецидивов РМП при стадии T1 с 78 % до 29 %, а при стадии Ta — с 45 % до 16 % по сравнению с больными, получавшими только хирургическое лечение [11]. Данные исследования Европейской Ассоциации Урологов [51] показали снижение частоты прогрессирования РМП на 27 % в стадиях Ta, T1 и Tis у больных получавших BCG-профилактику после ТУР. Авторами [41, 47] было показано снижение эффективности лечения вакциной BCG у больных, которые ранее получали внутривезикулярную химиотерапию. По данным Н.В. Herr (1989), использование флоуцитометрии позволяет прогнозировать положительный ответ от применения вакцины BCG [32]. Отсутствие клеток с анеуплоидным набором хромосом в уротелии через 6 месяцев после окончания BCG-терапии (при наличии полного эффекта) — хороший прогностический признак в плане безрецидивного течения заболевания.

В настоящее время внутривезикулярная BCG-терапия стала методом выбора при раке *in situ* [2, 14]. Применение внутривезикулярной BCG — терапии позволило получить полную регрессию опухоли более чем у 70 % больных с

карциномой *in situ*, причем безрецидивный период может длиться более 5 лет [34, 48].

Основным лимитирующим фактором, ограничивающим клиническое применение вакцины BCG, является токсичность [20]. Одним из возможных путей преодоления токсичности BCG является уменьшение разовой дозы препарата. Применение низких доз (75 мг, 27 мг) оказывает такой же терапевтический эффект, как и стандартные дозировки, а частота осложнений значительно уменьшается [26, 28, 43]. Имеются работы, в которых авторы [39] не нашли различий в токсичности низких и стандартных дозировок BCG. P. Bassi и соавт. (2000) увидели способ снижения токсичности BCG в увеличении интервала между инстилляциями, интервал между введениями BCG был увеличен с 1 до 2 недель [26]. Оказалось, что при таком режиме эффективность иммунотерапии не снизилась, а рецидивы наблюдались только у 12,5% больных. Одновременно уменьшилась частота нежелательных побочных эффектов по сравнению со стандартным режимом. Для уменьшения BCG-токсичности были попытки совместного использования вакцины и противотуберкулезных препаратов (EORTC 30911).

Наиболее распространенными побочными эффектами внутривезикулярного введения вакцины BCG являются дизурические явления и цистит, появление которых отмечает до 80% больных, а также макрогематурия, которая наблюдается у 40% пациентов [21]. Обычно подобные симптомы появляются после 2-3 введений BCG, начинаются через 2-3 часа после инстилляций и продолжаются в течение 1-2 суток. С увеличением количества инстилляций выраженность побочных проявлений может нарастать. Чаще указанные проявления проходят самостоятельно, или может быть проведено симптоматическое лечение. Основным противопоказанием для первого введения вакцины BCG в МП после операции, кроме ранее перенесенной туберкулезной инфекции или гиперчувствительности к препарату, является продолжающаяся макрогематурия после ТУР стенки МП.

Стандартной дозы, как и общепринятой схемы внутривезикулярного введения вакцины, нет. Считается, что 2 недели после операции — это минимальный срок, по истечении которого можно начинать лечение [18]. За этот промежуток времени у большинства больных в послеоперационной ране появляется грануляционный вал, препятствующий массивному попаданию препарата в кровь. У некоторых больных этот срок может увеличиться на неопределенное время в силу тех или иных причин, но начинать инстилляцию при наличии макрогематурии или ранее чем на 15-е сутки после операции не рекомендуется. В то же время Н.В. Будник (2006) оптимальным временем для начала внутривезикулярной иммунотерапии считает 30 дней после ТУР МП, что соответствует наименьшему уровню свободного фибронектина в моче [5].

Доза BCG для однократной инстилляций варьирует от 60 до 150 мг. Наиболее часто используется 6-недельный курс индукции, с еженедельными инстилляциями вакцины BCG в мочевого пузыря [49], но большинство ученых придерживаются мнения о необходимости выполнения поддерживающего курса, который обычно начинается через 2-3 месяца и продолжается в виде еженедельных инстилляций BCG в течение 6-42 мес. Так, D.Lamm и соавт. (2000), рекомендуют длительный курс, если опухоль относится к группе высокого риска [38]. Б.П. Матвеев и соавт. (1995) использовали три схемы. По первой схеме 100 мг вакцины BCG растворяли в 50 мл физиологического раствора и вводили в мочевого пузыря на 2 часа [13]. Инстилляцию проводили еженедельно в течение 8 недель, затем дважды в месяц в течение 2 месяцев, затем ежемесячно 4 месяцев, а затем 1 раз в 3 месяца до 2 лет. По второй схеме 150 мг вакцины BCG растворяли в 50 мл физиологического раствора и вводили в мочевого пузыря на 2 часа еженедельно в течение 6 месяцев, поддерживающую терапию не проводили. По третьей схеме 120 мг вакцины BCG растворяли в

50 мл физиологического раствора и вводили в МП на 2 часа. Инстилляцию проводили еженедельно в течение 6 или 8 недель.

Обобщая вышесказанное, можно утверждать, что BCG-терапия является эффективным методом ком-

плексного лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и профилактики его рецидивов, однако необходимы многоцентровые рандомизированные исследования для выбора оптимального режима лечения и объективной оценки метода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Б. Я. Внутрипузырная иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.
2. Аль-Шукри С.Х., Корнеев И.А., Кассем А.М., Козлов В.В. Применение адьювантной внутрипузырной иммунотерапии вакциной БЦЖ «Имурон» и прогноз у больных поверхностными переходноклеточными карциномами мочевого пузыря. // Тез. докл. IV меж. урологического симпозиума. — Нижний Новгород, 2005. — С.10-11.
3. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Опухоли мочеполовых органов. — СПб.: Питер, 2000. — С. 320.
4. Болотина Л. В. Современные возможности лечения рака мочевого пузыря. // Вопросы онкологии. — 2002. — №2. — С. 21-24.
5. Будник Н.В. Критерии эффективности адьювантной иммунотерапии у больных поверхностным раком мочевого пузыря: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006.
6. Гнилорыбов В.Г., Шаплыгин Л.В., Дадашев Э.О., Гнилорыбов Д.В. результаты применения вакцины БЦЖ в лечении поверхностного рака мочевого пузыря в ГВК им. Н.Н. Бурденко. // Рак мочевого пузыря: Материалы Всероссийской науч. конф. — Ростов-на-Дону, 1998. — С. 19.
7. Камалов А.А., Токарев Ф.В., Никушина А.А. Результаты лечения больных поверхностным раком мочевого пузыря, получавших BCG-иммунотерапию. 5-летнее наблюдение. // Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: Материалы 4-й Всероссийской науч. конф. — М., 2001. — С. 60-61.
8. Куманов Х., Орманов И., Енггаров А. Применение вакцины БЦЖ в лечении поверхностных опухолей мочевого пузыря. // Урология и нефрология. — 1989. — № 5. — С.41-45.
9. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Крендель Б.М., Гуцин Б.Л., и др. Современные подходы в лечении поверхностного рака мочевого пузыря. // Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: Материалы 4-й Всероссийской науч. конф. — М., 2001. — С. 66-67.
10. Лоран О. Б., Пушкарь Д. Ю., Кан Я. Д. и др. Опыт внутрипузырного применения вакцины БЦЖ у больных поверхностными формами рака мочевого пузыря. // Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: Материалы 2-й Всероссийской науч. конф. — Обнинск, 1997. — С. 43-45.
11. Лоран О.Б., Медведев В.Л., Будник Н.В. Определение критериев эффективности адьювантной иммунотерапии поверхностного рака мочевого пузыря. // Урология. — 2005. — № 1. — С.3-4.
12. Матвеев Б. П., Карякин О. Б., Фигурин К. М. и др. Внутрипузырная иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря вакциной БЦЖ. // Вестник ОНЦ АМН России. — 1994. — №4. — С.47-51.
13. Матвеев Б. П., Фигурин К. М., Романов В. А., Чебан Н. Л. Наш опыт лечения больных поверхностным раком мочевого пузыря вакциной БЦЖ. // Урология и нефрология. — 1995. — №5. — С.35-37.
14. Матвеев Б.П. Рак мочевого пузыря. // Клиническая онкоурология / Под ред. Б.П. Матвеева. — М.: Вердана, 2003. — 406 с.
15. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. — М.: Вердана, 2001. — 243 с.
16. Переверзев А.С., Петров С.Б. Опухоли мочевого пузыря. — Харьков: Факт, 2002. — 303 с.
17. Романов В.А., Фигурин К.М., Нифатов С.Д., Аскенов А.А. Поверхностный рак мочевого пузыря. // Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: Материалы 4-й Всероссийской науч. конф. — М., 2001. — С.76-77.
18. Русаков И.Г., Быстров А.А. Хирургическое лечение, химио и иммунотерапия больных поверхностным раком мочевого пузыря. // Практическая онкология. — 2003. — Т. 4. № 4. — С.214-224.
19. Сафиуллин К.Н. Профилактика рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря после трансуретральной резекции опухоли. // Рак мочевого пузыря: Материалы Всероссийской науч. конф. — Ростов-на-Дону, 1998. — С. 81-82.
20. Серегин И.В. Иммунопрофилактика рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря различными дозами вакцины БЦЖ и ронколейкина: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003.
21. Ткачук В.Н., Аль-Хани Ф.М. Иммунотерапия рецидивов рака мочевого пузыря после трансуретральной резекции. // Пленум Всероссийского общества урологов: Тезисы докладов. — Кемерово, 1995. — С. 290-291.
22. Ткачук В. Н., Аль-Шукри С. Х., Аль-Хани Ф. М. Применение вакцины БЦЖ для профилактики рецидивов поверхностного рака. // Урология и нефрология. — 1996. — №2. — С. 23-25.
23. Фигурин К.М. Химиотерапия и иммунотерапия рака мочевого пузыря: Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. — М., 1993. — 40 с.
24. Adolps H.D., Steffens L. Correlation between tumor stage, tumor grade and immunocompetence in patients with carcinoma of the bladder. // Europ. Urol. — 1977. — Vol. 3. — №1. — P. 23-25.
25. Amling C.L. Diagnosis and management of superficial bladder cancer. // Curr. Probl. Cancer. — 2001. — Vol. 25(4). — P. 219-78.
26. Bassi P., Spinadin R., Carando R. et al. Modified induction course: a solution to side effects? // Europ. Urol. — 2000. — Vol. 37, suppl. 1. — P. 31-32.
27. Bohle A., Jocham D., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. // J. Urol. — 2003. — Vol. 169. — P. 90-95.
28. Cemalettin M., Erdinc U., Gokhan T., et al. Low dose BCG prophylaxis in superficial bladder tumor. // Europ. Urol. — 1998. — Vol. 33, suppl. 1. — P.101.
29. Coley W.B. The treatment of malignant inoperable tumors with the mixed toxins of erysipelas and bacillus prodigiosus with a brief report of 80 cases successfully treated with the toxins from 1893-1914. // Ann. Surg. — 1915. — Vol. 62. — P. 353-8.
30. De Boer E.C., de Jong W.H., Steerenberg P.A. et al. Induction of urinary Interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, and tumor necrosis factor during intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin in superficial bladder cancer. // Cancer Immunol. Immunother. — 1992. — Vol. 34. — P.306-312.
31. Decker W.K., Safdar S. "Bioimmunoadjuvants for the treatment of neoplastic and infectious diseases: Coley's legacy revisited". // Cytokine Growth Factor. — 2009. — Rev. 20(4). — P. 271-281.
32. Herr G. W., Badalament R.A., Amato D.A., et al. Superficial bladder cancer treated with Bacillus Calmette-Guerin: A multivariate analysis of factors affecting tumor progression. // J.Urol. — 1989. — Vol. 141. — №1. — P. 22-29.
33. Iantorno R., Nicolai M., Mastoprimiano G., et al. Randomized prospective study comparing long term intravesical installation of BCG after transurethral resection and transurethral resection alone in patients with superficial bladder cancer. // J. Urol. — 1999. — Vol.161. — №4. — P. 284.
34. Jaksea G., Hallb R., Bonoc A., et al. Comparative study of intravesical instillation of epirubicin, BCG, or BCG + INH in intermediate and high risk pTa — pT1 papillary carcinoma of the urinary bladder. // Eur. J. Cancer. — 1997. — Vol. 33 (8), suppl. 138. — P.
35. Kamat M.R., Kulkarni J.N., Tongaonkar H.B., Dalai A.V. Intravesical bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder cancer: experience with Danish 1331 strain. // J. Urol. — 1994. — Vol.152. — №5. Part 1 of 2. — P. 1424-1428.
36. Krege S., Giani G., Meyer R., et al. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only vs. transurethral resection plus mitomycin C vs. transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. Participating Clinics. // J. Urol. — 1996. — Vol. 156. — P.962-966.
37. Lamm D.L. Preventing progression and improving survival with BCG maintenance. // Europ. Urol. — 2000. — Vol.37, suppl. 1. — P. 9-15.
38. Lamm D.L., Crawford E.D., Blumenstein B., et al. Maintenance BCG immunotherapy for recurrent Ta, T1 and Tis transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized prospective Southwest Oncology Group study. // J. Urol. — 2000. — Vol. 163. — P. 1124-1129.
39. Mack D., Holti W., Basi P., et al., and the members of the EORTC-GU Group. A phase II study of the ablative of quarter

dose BCG on a papillary marker lesion of the bladder. // J. Urol. — 1999. — Vol.161, №4. — P.173.

40. Morales A., Eidinger D., Bruce A. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. // J. Urol. — 1976. — Vol. 116. — P. 180.

41. Okamura K., OnoYoshinari, Kinukawa T., et al. Randomized study of single early instillation of (2⁷R)-4-0-tetra-hydropyranyl-adriamycin for a single superficial bladder cancer: in interim report. // J. Urology. — 1999. — Vol. 161 (suppl. 4). — P.

42. Oosterlinck W., Lobel B., Jakse G., et al. Guidelines on bladder cancer. // Eur. Urol. — 2002. — Vol. 41(2). — P.105-112.

43. Pagano F., Bassi P., Milani C., et al. A low dose bacillus Calmette-Guerin regimen in superficial bladder cancer therapy: is it effective? // J. Urol. — 1991. — Vol. 146. — P. 32.

44. Ratliff T.L., Gillen D., Catalona W. Requirement of a thymus dependent immune response for BCG mediated anti tumor activity. // J. Urol. — 1987. — Vol.137, №1. — P. 155-158.

45. Shelley M.D., Kynaston H., Court J., et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus

transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. // Br. J. U. Int. — 2001. — Vol. 88, № 3. — P. 209-216.

46. Stricker P., Pryor K., Noeholson T. Bacillus Calmette-Guerin plus intravesical interferon alpha-2b in patients with superficial bladder cancer. // Urology. — 1996. — 48 (6). — P. 957-961.

47. Sylvester R., van der Meijden A.P.M., Oosterlinck W., et al. The side effects of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of Ta T1 bladder cancer do not predict its efficacy. Results from an EORTC Genito-Urinary Group phase III trial. // Eur. Urol. Suppl. — 2003. — Vol. 2(1). — P. 191.

48. van der Meijden A.P.M., Vejt P.D.J., Sylvester R., et al. Does isoniazid reduce side effects of intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy in superficial bladder cancer? Interim results of European Organization for Research and treatment of cancer protocol 30911. // J. Urol. — 1997. — Vol. 157, №4. — P. 1247-1249.

49. Zlotta A.R., van Vooren J.P., Huygen K., et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? // Eur. Urol. — 2000. — Vol. 37. — P. 470-477.

Информация об авторах: 664000, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32; тел. 8(3952)777323. e-mail: LelyavinK@rambler.ru
Лелявин Кирилл Борисович — заведующий урологическим отделением, к.м.н.,
Дворниченко Виктория Владимировна — главный врач, д.м.н., профессор.

КОШИКОВА И.Н., ХАМНУЕВА Л.Ю. — 2010

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

И.Н. Кошикова, Л.Ю. Хамнуева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И. В. Малов, кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, зав.каф. — д.м.н., проф. Л. Ю. Хамнуева)

Резюме. Обзор посвящен проблеме заболеваний печени у больных сахарным диабетом 2 типа. Представлены современные данные о спектре и частоте поражения печени при сахарном диабете.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, заболевания печени, неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, вирусные гепатиты (HCV, HBV).

HEPATIC DISEASES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

I.N. Koshikova, L.Y. Khamnueva

(Irkutsk State Medical University)

Summary. The review is devoted to a problem of hepatic diseases in patients with diabetes. Modern data of a spectrum and frequency of hepatic lesions in diabetes has been presented.

Keywords: type 2 diabetes, hepatic disease, nonalcoholic fatty liver disease, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, hepatitis C, B virus (HCV, HBV).

Сахарный диабет (СД) определен Всемирной организацией здравоохранения как эпидемия неинфекционного заболевания, которая стремительно распространяется. Мировое сообщество приняло ряд нормативных актов (Сент-Винсентская декларация ВОЗ 1989 г., Веймарская инициатива 1997 г.), направленных на борьбу с этим заболеванием [1]. 20 декабря 2006 г. на 61-й Генеральной ассамблее ООН была принята резолюция ООН о необходимости всех стран мира объединиться в борьбе с этим заболеванием. За всю историю ООН это четвертая по счету резолюция, которая обращает пристальное внимание руководителей государств и правительств на проблемы здравоохранения (ранее были приняты резолюции по борьбе с малярией, туберкулезом и ВИЧ-инфекцией). Однако это первая резолюция ООН, которая заявила о всемирной угрозе неинфекционного хронического заболевания — СД и связанных с этой болезнью осложнений, влекущих за собой не только высокую опасность для здоровья всех наций, но и колоссальные экономические потери [2]. По данным Международной федерации диабета этим заболеванием страдают около 250 млн. человек, а к 2030 году на фоне урбанизации и увеличения средней продолжительности жизни число больных СД достигнет 380 млн., из которых более 90% будет приходиться на СД 2 типа (СД 2) [1, 2].

У больных СД отмечен весь спектр болезней печени: неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), цир-

роз печени (ЦП), гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), острая печеночная недостаточность и др. Кроме того, отмечают тесную ассоциацию диабета с гепатитом С.

Чаще всего среди поражений печени встречается повышение уровня печеночных ферментов, особенно аланинаминотрансферазы (АЛТ) [54]. В четырех клинических испытаниях, включающих 3 701 пациента с СД 2, было выявлено, что от 2 до 24% пациентов имели печеночные ферменты выше верхнего предела нормальных значений [11]. Отмечалось, что только у 5% пациентов были сопутствующие заболевания печени до периода наблюдения. Мета-анализ, обобщающий 13 клинических исследований по наблюдению 5 003 пациентов с СД 2 показал, что 5,6% больных имели значения уровня АЛТ сыворотки в 2-2,5 раза выше нормальных значений [28]. В другой работе было проведено углубленное обследование лиц с бессимптомным умеренным повышением уровня АЛТ и АСТ и было выявлено наличие заболеваний печени у 98% больных. Чаще всего такая клиническая ситуация была обусловлена жировой болезнью печени или хроническим гепатитом [20].

В настоящее время НЖБП является одним из самых распространенных заболеваний в гепатологии, приводящим к ухудшению качества жизни, инвалидизации и смерти [4, 12]. Это заболевание включает в себя проявления от стеатоза (жировая инфильтрация печени) до неалкогольного стеатогепатита, который состоит из стеатоза, воспаления, некроза и фиброза. Ранее не-