

УДК 615.28:616-006
Х46

Рецензент:

В. В. Семиглазов — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Х46 Химиоперфузионное лечение злокачественных опухолей : руководство для врачей / Г. С. Киреева, К. Ю. Сенчик, Г. И. Гафтон [и др.] ; под ред. А. М. Беляева, О. В. Леонтьева, М. В. Рогачева. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2018. — 286 с.

ISBN 978-5-299-00912-5

Данное издание — первое в России практическое руководство по применению высокотехнологичных методов регионарной химиотерапии в комплексном лечении больных с местнораспространенными и метастатическими злокачественными новообразованиями. Оно основано на многолетнем клиническом опыте специалистов научно-исследовательского института онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург) и содержит актуальную современную информацию о существующих видах и методах химиоперфузионного лечения злокачественных опухолей.

Руководство предназначено для онкологов, детских онкологов, анестезиологов-реаниматологов, трансфузиологов, хирургов, врачей смежных специальностей, а также для лиц, обучающихся в системе высшего образования (аспирантов, ординаторов, интернов, студентов) и дополнительного профессионального образования (слушателей циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки).

УДК 615.28:616-006

ISBN 978-5-299-00912-5

© ООО «Издательство „СпецЛит“», 2018

Коллектив авторов



Беляев Алексей Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, главный внештатный онколог Северо-Западного федерального округа, заведующий кафедрой ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, председатель Ассоциации онкологов Северо-Западного федерального округа



Леонтьев Олег Валентинович — доктор медицинских наук, профессор ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России



Рогачев Михаил Васильевич — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделом учебно-методической работы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России



Киреева Галина Сергеевна — кандидат биологических наук, научный сотрудник научной лаборатории канцерогенеза и старения ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, председатель Совета молодых ученых ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России



Гафтон Георгий Иванович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий научным отделением общей онкологии и урологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России



Левченко Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий научным отделением торакальной онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, заведующий хирургическим торакальным отделением ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России

Карачун Алексей Михайлович — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник, заведующий научным отделением опухолей желудочно-кишечного тракта ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, профессор ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России



Сенчик Константин Юрьевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отделения общей онкологии и урологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России



Беспалов Владимир Григорьевич — доктор медицинских наук, заведующий научной лабораторией химиопрофилактики рака и онкофармакологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, доцент ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России





Гусейнов Константин Дмитриевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, врач-онколог хирургического онкогинекологического отделения ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России



Беляева (Васильева) Олеся Александровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России



Мамонтов Олег Юрьевич — кандидат медицинских наук, врач-онколог хирургического торакального отделения ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

Глуценко Владимир Анатольевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий научным отделением анестезиологии, реаниматологии и алгологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России



Розенгард Сергей Аркадьевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России



Горохов Леонид Владимирович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научного отделения анестезиологии, реаниматологии и алгологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России





Рязанкина Алла Алексеевна — кандидат медицинских наук, доцент, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России



Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна — кандидат медицинских наук, заведующая хирургическим отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, доцент ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России



Раджабов Саид Джабраилович — кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург отделения сосудов головного мозга РНХИ им. проф. А. Л. Поленова



Ковалева Светлана Анатольевна — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

**К 90-летию
Научно-исследовательского
института онкологии
им. Н. Н. Петрова**

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения	14
Глава 1. Введение. Химиоперфузия. Определение, общая характеристика метода	17
1.1. Химиоперфузия, общая характеристика	17
1.2. Аппаратно-техническое обеспечение химиоперфузии	19
Глава 2. Гипертермия как компонент химиоперфузионного лечения злокачественных новообразований	22
2.1. Механизмы гибели опухолевых клеток под действием гипертермии	22
2.2. Локальная гипертермия как компонент химиоперфузионного лечения	25
Глава 3. Гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия	26
3.1. Показания и противопоказания для выполнения гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии	27
3.2. Методики гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии	28
3.3. Лекарственные препараты для гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии	32
3.4. Перфузат для гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии	35
3.5. Осложнения гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии и способы их устранения	36
3.6. Эффективность гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии	39
3.7. Доклинические исследования гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии	57
3.8. Заключение по гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии	68
Глава 4. Гипертермическая химиоперфузия плевральной полости	70
4.1. Показания и противопоказания для выполнения гипертермической химиоперфузии плевральной полости	70
4.2. Выполнение циторедуктивной операции перед гипертермической химиоперфузией плевральной полости	71
4.3. Методика гипертермической химиоперфузии плевральной полости	72
4.4. Осложнения гипертермической химиоперфузии плевральной полости	74

4.5. Эффективность гипертермической химиоперфузии плевральной полости	75
4.6. Заключение по гипертермической химиоперфузии плевральной полости	85
Глава 5. Изолированная химиоперфузия легкого	86
5.1. Показания и противопоказания для выполнения изолированной химиоперфузии легкого	87
5.2. Методика метастазэктомии в сочетании с изолированной химиоперфузией легкого	88
5.3. Ведение послеоперационного периода у пациентов после изолированной химиоперфузии легкого	91
5.4. Осложнения изолированной химиоперфузии легкого	92
5.5. Эффективность изолированной химиоперфузии легкого у больных с легочными метастазами	94
5.6. Заключение по изолированной химиоперфузии легкого	100
Глава 6. Изолированная регионарная перфузия конечности	102
6.1. Показания для выполнения изолированной регионарной перфузии конечности	103
6.2. Методика выполнения изолированной регионарной перфузии конечности	106
6.3. Лекарственные препараты для изолированной регионарной перфузии конечности	108
6.4. Мониторинг, регулирование и определение сброса противоопухолевых препаратов в системный кровоток во время регионарной перфузии конечности	109
6.5. Роль локальной гипертермии при изолированной регионарной перфузии конечности	110
6.6. Осложнения изолированной регионарной перфузии конечности	110
6.7. Оценка лечебного эффекта изолированной регионарной перфузии в индукционном режиме	111
6.8. Эффективность изолированной регионарной перфузии конечности	113
6.9. Заключение по изолированной регионарной перфузии конечностей	122
Глава 7. Изолированная регионарная перфузия малого таза	123
7.1. Показания к изолированной перфузии таза	124
7.2. История развития метода изолированной перфузии таза	125
7.3. Техника и режимы изолированной перфузии таза	127
7.4. Экспериментальная модель изолированной перфузии таза	131
7.5. Лекарственные препараты, применяемые для изолированной перфузии таза	138
7.6. Осложнения изолированной перфузии таза	142

7.7. Отдаленные результаты использования изолированной перфузии таза	143
7.8. Заключение по изолированной перфузии таза	149
Глава 8. Локорегионарная химиотерапия метастазов в печени .	151
8.1. Печеночная артериальная инфузия	152
8.1.1. Показания к выполнению печеночной артериальной инфузии	152
8.1.2. Методика печеночной артериальной инфузии	152
8.1.3. Лекарственные препараты для печеночной артериальной инфузии	153
8.1.4. Осложнения печеночной артериальной инфузии	154
8.1.5. Эффективность печеночной артериальной инфузии	154
8.2. Изолированная перфузия печени	156
8.2.1. Показания для изолированной перфузии печени	156
8.2.2. Противопоказания для проведения изолированной перфузии печени	157
8.2.3. Особенности сосудистой изоляции печени	158
8.2.4. Открытая техника выполнения изолированной перфузии печени	158
8.2.5. Режим изолированной перфузии печени	159
8.2.6. Чрескожная перфузия печени (закрытая техника)	161
8.2.7. Роль гипертермии в изолированной перфузии печени	162
8.2.8. Лекарственные препараты в изолированной перфузии печени	163
8.2.9. Осложнения изолированной перфузии печени	166
8.2.10. Эффективность изолированной перфузии печени	166
8.3. Заключение по изолированной перфузии печени	168
Глава 9. Регионарная химиотерапия (химиоэмболизация) опухолей головы и шеи	169
9.1. Общая характеристика метода химиоэмболизации при опухолях головы и шеи	171
9.2. Виды химиоэмболизации опухолей головы и шеи	173
9.3. Методика химиоэмболизации опухолей головы и шеи	174
9.4. Противоопухолевые препараты для химиоэмболизации опухолей головы и шеи	176
9.5. Осложнения регионарной химиотерапии опухолей головы и шеи	177
9.6. Эффективность регионарной химиотерапии опухолей головы и шеи	177
9.7. Заключение по химиоэмболизации опухолей головы и шеи	185

Глава 10. Анестезия при хирургических операциях в онкологии с химиоперфузионным лечением	187
10.1. Влияние метода анестезии и анальгезии на хирургический стресс-ответ	188
10.2. Препараты для анестезии и опухолевый процесс	193
10.2.1. Влияние препаратов для анестезии и обезболивания на опухолевые клетки и механизмы этого воздействия	193
10.2.2. Влияние обезболивающих препаратов и средств для наркоза на противоопухолевый иммунитет и опосредованно на рецидив опухолей после операции	195
10.2.3. Влияние регионарных методов анестезии и обезболивания в сравнении с общей анестезией и применением опиоидных анальгетиков на частоту послеоперационных рецидивов рака	197
10.3. Общие вопросы анестезии при химиоперфузионном лечении злокачественных опухолей	198
10.3.1. Патофизиологические эффекты при гипертермическом химиоперфузионном лечении	198
10.3.2. Выбор и обоснование анестезии при хирургических операциях с гипертермическим химиоперфузионным лечением	201
10.3.3. Влияние регионарной анестезии и анальгезии на хирургический стресс-ответ	202
10.4. Анестезиологическое пособие при проведении гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ)	204
10.4.1. Предоперационное обследование	204
10.4.2. Анестезиологическое обеспечение ГИПХ	206
10.4.3. Послеоперационный период	216
10.5. Анестезиологическое пособие при проведении гипертермической химиоперфузии плевральной полости и изолированной химиоперфузии легкого	219
10.6. Особенности анестезии при изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечности	224
10.7. Заключение по анестезии при хирургических операциях в онкологии с химиоперфузионным лечением	226
Контрольные вопросы	227
Тестовые задания	232
Литература	262

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АД	—	артериальное давление
АДГ	—	антидиуретический гормон
АКТГ	—	адренокортикотропный гормон
АЧТВ	—	активированное частичное тромбопластиновое время
ВчИВЛ	—	высокочастотная искусственная вентиляция легких
ГИПХ	—	гипертермическая интраперитонеальная химио- перфузия
ГХПП	—	гипертермическая химиоперфузия плевральной по- лости
ДИ	—	доверительный интервал
ДН	—	дыхательная недостаточность
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖЕЛ	—	жизненная емкость легких
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт
ЗАО «ЛОИП»	—	закрытое акционерное общество «Лабораторное обо- рудование и приборы», Санкт-Петербург
ЗМП	—	злокачественная мезотелиома плевры
ИВЛ	—	искусственная вентиляция легких
ИЛ	—	интерлейкин
индекс <i>esCCO</i>	—	(<i>estimated continuous cardiac output</i>) расчетный пока- затель сердечного выброса
ИПП	—	изолированная перфузия печени
ИПТ	—	изолированная перфузия таза
ИРП	—	изолированная регионарная перфузия
ИХПЛ	—	изолированная химиоперфузия легкого
КРФ	—	кортикотропин-релизинг-фактор
КТ	—	компьютерная томография
ЛТ	—	лучевая терапия
МА	—	местные анестетики
ММС	—	митомицин С
МПЖ	—	медиана продолжительности жизни
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
МЭЦ	—	микрокапсулы из этилцеллюлозы
НМГ	—	низкомолекулярные гепарины
НПВС	—	нестероидные противовоспалительные препараты
ОКС	—	оксикортикостероиды
ОЦК	—	объем циркулирующей крови
ПГ	—	простагландин
ПТИ	—	протромбиновый индекс
ПХТ	—	полихимиотерапия
РНК	—	рибонуклеиновая кислота

- СКФ — скорость клубочковой фильтрации
 ПАИ — печеночная артериальная инфузия
 ПОЛ — перекисное окисление липидов
 ПТИ — протромбиновый индекс
 РДСВ — респираторный дистресс-синдром взрослых
 РЭА — раковый эмбриональный антиген
 РПИХ — ранняя послеоперационная интраперитонеальная химиотерапия
 РПС — реперфузионный синдром
 СЗП — свежезамороженная плазма
 см вод. ст. — сантиметры водного столба
 СТГ — соматотропный гормон
 ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий
 УЗИ — ультразвуковое исследование
 ФНО- α — фактор некроза опухоли- α
 ФОЕ — функциональная остаточная емкость (легких)
 ХТ — химиотерапия
 ЦВД — центральное венозное давление
 ЦНС — центральная нервная система
 ЦОГ — циклооксигеназа
 ЦРО — циторедуктивная операция
 ЧД — частота дыхания
 ЧПП — чрескожная перфузия печени
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ЭА — эпидуральная анестезия
 ЭКГ — электрокардиография
 ЭПП — экстраплевральная пневмонэктомия
 ASA — Американская ассоциация анестезиологов
 AUC — площадь под кривой концентрация-время (*Area under the curve*)
 C_{max} — максимальная концентрация
 CO₂ — углекислый газ
 Fr — френч (французская шкала диаметра катетеров)
 GIST — гастроинтестинальная стромальная опухоль
 HIF-1 — индуцируемый при гипоксии фактор 1 (*Hypoxia-Inducible Factor 1*)
 HO — *heme oxygenase*, гем оксигеназы (фермент, катализирующий деградацию гема)
 HSPs — белки теплового шока (*Heat Shock Proteins*)
 iNOS — *inducible Nitric oxide synthase*, оксид азота синтазы (сигнальная молекула, выступающая в роли трансмиттера)
 MAGIC — *Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy* (Совет по медицинским исследованиям адъювантной инфузионной химиотерапии при раке желудка)

- МНС — (от англ. *major histocompatibility complex*) главный комплекс гистосовместимости
- mRNA — мРНК (иРНК, информационная (матричная) РНК; *messenger RNA*)
- NK-клетки — натуральные, или естественные, киллеры (*Natural Killer Cells*)
- PEEP — положительное давление в конце выдоха (*positive end expiratory pressure*)
- PGE2 — простагландин E2
- pH — показатель кислотности
- RECIST — *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*
- S_vO_2 — показатель смешанной венозной сатурации
- $S_{cv}O_2$ — показатель центральной венозной сатурации
- VEGF — фактор роста эндотелия сосудов (*Vascular Endothelial Growth Factor*)

Глава 1

ВВЕДЕНИЕ. ХИМИОПЕРФУЗИЯ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДА

В структуре смертности населения России злокачественные новообразования занимают второе место (15,4 %) после болезней системы кровообращения (53,5 %), опередив травмы и отравления (14,7 %). В 2014 г. в России было выявлено 535 887 новых случаев злокачественных новообразований, что на 15 % больше по сравнению с 2003 г. (Каприн А. Д. [и др.], 2016).

В большинстве случаев гибель онкологических больных наступает от диссеминации опухоли в организме в результате метастазирования в легкие, печень, брюшину и другие органы или местного распространения опухолевого процесса.

Эффективных методов лечения большинства метастатических опухолей не существует. Однако разработка и внедрение в клиническую практику новых комплексных подходов к лечению онкологических больных с местнораспространенными и метастатическими злокачественными новообразованиями с использованием перфузионных технологий значительно изменили методологию оказания специализированной помощи таким больным.

1.1. Химиоперфузия, общая характеристика

Химиоперфузия — метод продолжительного (постоянного или периодического) подведения и пропускания раствора противоопухолевого препарата с лечебной целью в кровеносные сосуды органа, ткани, части тела или всего организма и через полости (брюшную, плевральную).

Химиоперфузия — высокотехнологичный вариант регионарной химиотерапии. Особенностью химиоперфузии является то, что она сочетает в себе преимущества, характерные для регионарной химиотерапии в целом, и свои собственные достоинства (Киреева Г. С. [и др.], 2016).

К преимуществам химиоперфузии можно отнести следующее:

- локальное воздействие противоопухолевых препаратов на пораженные органы и ткани;
- применение более высоких доз химиопрепаратов по сравнению с системной химиотерапией;

— одновременное воздействие на зону регионарного метастазирования;

— возможность регионарного применения гипертермии, которая оказывает самостоятельное противоопухолевое действие и потенцирует противоопухолевое действие химиопрепаратов;

— возможность удаления мобилизованных опухолевых клеток вместе с перфузатом во время циркуляции раствора противоопухолевого препарата;

— уменьшение риска побочных эффектов и снижение общей токсичности благодаря фиксированному уровню резорбции химиопрепаратов в системный кровоток;

— интраоперационное проведение процедуры: отсутствие боли и дискомфорта для пациента благодаря общей анестезии, мониторингирование всех параметров жизнедеятельности.

Недостатками химиоперфузии как метода лечения злокачественных новообразований являются:

— сложная техника выполнения процедуры,

— невозможность полной изоляции перфузируемого региона из-за наличия множества коллатералей,

— местная токсичность,

— ограниченная глубина проникновения лекарственных препаратов в опухоль,

— отсутствие одновременного цитостатического воздействия на отдаленные метастазы.

Существует несколько разновидностей химиоперфузии в зависимости от способа подачи перфузата и перфузируемого региона.

— Полостная химиоперфузия:

а) химиоперфузия брюшной полости,

б) химиоперфузия плевральной полости.

— Изолированная (сосудистая) химиоперфузия:

а) изолированная регионарная перфузия конечности,

б) изолированная химиоперфузия легкого,

в) изолированная перфузия малого таза,

г) изолированная перфузия печени,

д) химиоэмболизация опухолей головы и шеи.

— Химиоперфузия — это не самостоятельный метод лечения онкологических больных, а важный элемент комбинированного подхода: «циторедуктивная операция + химиоперфузия + системная химиотерапия».

Полнота циторедукции — это основной прогностический фактор, определяющий эффективность данного комбинированного

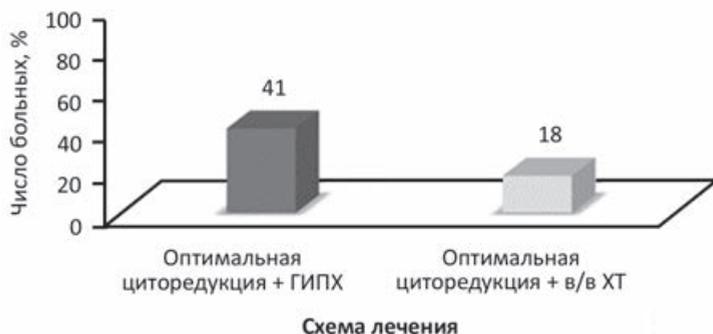


Рис. 8. Трехлетняя выживаемость пациенток с рецидивами рака яичников (Гусейнов К. Д. [и др.], 2014)

У больных в контрольной группе с оптимальной циторедукцией трехлетняя выживаемость составила 18 %, тогда как в основной группе трехлетняя выживаемость составила 41 %.

При неоптимальной циторедукции результаты оставались одинаково неудовлетворительными.

В течение 2015 г. в отделении онкогинекологии НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург) ГИПХ была выполнена у 16 пациенток с рецидивами рака яичников в комбинации с хирургическими вмешательствами, носившими расширенный и агрессивный характер и включавшими следующие манипуляции: парааортальную лимфаденэктомию, экстирпацию культи шейки матки, краевую резекцию мочевого пузыря, удаление рецидивных узлов, резекцию различных отделов толстой кишки с формированием толсто-толстокишечных анастомозов, а у 1 пациентки (7,1 %) — с формированием колостомы (Беляев А. М. [и др.], 2016).

В качестве лекарственного препарата использован цисплатин в дозе 100 мг/м². Единственным интраоперационным осложнением ГИПХ было повышение внутрибрюшного давления вследствие нарушения оттока перфузионного раствора по отводящему зонду. Это легко купировалось сменой положения пациента, изменением объемной скорости перфузии или сменой направления потока в отводящих и приводящих дренажах.

Увеличения частоты несостоятельности анастомозов или других гнойно-септических осложнений по сравнению с пациентами, получавшими только хирургическое лечение, отмечено не было.

У 11 из 16 больных с рецидивами рака яичников была достигнута оптимальная циторедукция (диаметр оставшихся опухолевых

Учебное издание

**ХИМИОПЕРФУЗИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ**

Руководство для врачей

Под редакцией

А. М. Беляева, О. В. Леонтьева, М. В. Рогачева

Редактор *Венёва Н. С.*

Корректор *Иванова А. Б.*

Дизайн и компьютерная верстка *Илюхиной И. Ю.*

Подписано в печать 26.06.2018. Формат 60 × 88 ¹/₁₆.
Печ. л. 18 + 1,75 цв. вкл. Тираж 1000 экз. Заказ №

ООО «Издательство „СпецЛит“».

190103, Санкт-Петербург, 10-я Красноармейская ул., д. 15.

Тел./факс: (812) 495-36-09, 495-36-12,

<http://www.speclit.spb.ru>

Отпечатано в Первой Академической типографии «Наука».
199034, Санкт-Петербург, 9-я линия, 12/28