



ISSN: 2409-2231 (Print)  
ISSN: 2410-1893 (Online)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH'N PRACTICAL  
MEDICINE JOURNAL

Том 6

**№2**

2019

Москва

# Easyump® II

Оптимальный выбор для улучшения качества жизни пациентов

**ИЗИПАМП II** — современный инфузионный эластомерный насос для проведения краткосрочных и долгосрочных инфузий.

**Изипамп II ST/LT** разработан для планового введения лекарственных препаратов с заданной скоростью и в определенный промежуток времени: **краткосрочного** (от 0,5 до 4 часов) и **долгосрочного** (от 12 до 270 часов) введения внутривенно, подкожно и эпидурально.



**ИЗИПАМП II ST/LT** не зависит от каких-либо внешних сил (гравитации, основного источника питания или батарей), что позволяет пациенту получать лечение в амбулаторных условиях и вести привычный образ жизни.

Инфузионные эластомерные насосы наиболее часто используются для

- химиотерапии,
- антибиотикотерапии,
- анестезии,
- лечения боли

как у взрослых пациентов, так и у детей.

ООО «Б. Браун Медикал» | [www.bbraun.ru](http://www.bbraun.ru)

196128, Санкт-Петербург, а/я 34, e-mail: [office.spb.ru@bbraun.com](mailto:office.spb.ru@bbraun.com)  
Тел.: (812) 320 4004, факс: (812) 320 5071

117246, Москва, Научный проезд, д. 17  
Тел.: (495) 777 1272, факс: (495) 745 7232



## ВТОРОЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ

МОСКВА / 23-27 сентября / 2019



- IV Международные чтения памяти академика А.Ф. Цыба «Комбинированное лечение в онкологии: современный взгляд»
- I Съезд ассоциации организаторов здравоохранения в онкологии
- Школа по обучению канцер-регистру
- Школа по радиотерапии
- Конгресс РАТРО
- Конгресс по эндоскопическим методам диагностики и лечения в онкологии, включая мастерклассы
- Конгресс по онкоурологии
- Конгресс по онкогинекологии и репродуктивной медицине
- Конгресс по эндоваскулярной хирургии
- Конгресс по онкоортопедии
- Конгресс по торако-абдоминальной онкохирургии
- Конгресс по колоректальному раку
- Конгресс «Опухоли головы и шеи»
- Конгресс «Вопросы патоморфологии»
- Конференция молодых ученых
- Конгресс «Нейроонкология»
- Конгресс «Сестринское дело в онкологической практике»
- Конгресс по онкогематологии
- Конгресс по злокачественным опухолям кожи
- Конференция по иммунотерапии
- Конференция «Карциноматоз»

### Организаторы



ФГБУ «НИИЦ радиологии»  
Минздрава России



МНИОИ им. П.А.Герцена  
филиал ФГБУ «НИИЦ  
радиологии» Минздрава России



Научно-исследовательский институт  
урологии им. Н.А. Лопаткина  
филиал ФГБУ «НИИЦ радиологии»  
Минздрава России



Медицинский радиологический  
научный центр им. А.Ф. Цыба  
филиал ФГБУ «НИИЦ радиологии»  
Минздрава России



Ассоциация организаторов  
здравоохранения  
в онкологии

**По вопросам участия обращайтесь:** Юлия Протасова, тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 146  
E-mail: [info@forum-forlife.ru](mailto:info@forum-forlife.ru)  
Сайт: <http://forum-forlife.ru>

ISSN: 2409-2231 (Print)  
ISSN: 2410-1893 (Online)  
Issled. prakt. med.

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

# RESEARCH'n PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

## EDITOR-IN-CHIEF

Andrey D. Kaprin,  
Academician RAS, Dr. Sci. (Medicine),  
Prof., Moscow, Russia

## DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Andrey A. Kostin  
Dr. Sci. (Medicine), Prof.,  
Moscow, Russia

## EDITOR

Aleksey S. Kalpinskiy,  
Ph.D., Moscow, Russia

Kirill M. Nyushko,  
Ph.D., Moscow, Russia

Leonid O. Petrov,  
Ph.D., Moscow, Russia

## EXECUTIVE SECRETARY

Yuri V. Samsonov,  
Ph.D., Assoc. Prof., Moscow, Russia

Index 58005

Agency «Rospechat» catalog «STI»

Publisher: «Quasar» LLC

31/2, 1 Vladimirskaaya,  
111401, Moscow, Russia

## EDITORIAL OFFICE

3, 2 Botkinsky proezd,  
125284, Moscow, Russia  
E-mail: info@rpmj.ru  
Pfone +7 495 741-9010  
www.rpmj.ru

Printed by «P-Center»  
13, Akademika Koroljova,  
129515, Moscow, Russia  
Submitted for publication 03.06.2019

## EDITORIAL BOARD

Aleksey Yu. Abramov, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia  
Guzal R. Abuzarova, Assoc. Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia  
Boris Ya. Alekseev, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia  
Larisa A. Balykova, Prof., Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Medicine), Saransk, Russia  
Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia  
Ivan P. Dudanov, Prof., Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Medicine), Petrozavodsk, Russia  
Vsevolod N. Galkin, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia  
Inna P. Ganshina, Ph. D., Moscow, Russia  
Petr V. Glybochko, Prof., Academician RAS, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia  
Nikolay G. Goncharov, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia  
Oleg V. Gridnev, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia  
Jie He, MD, Ph. D., Beijing, China  
Irina V. Kolyadina, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia  
Oleg E. Konovalov, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia  
Leonid Yu. Morgunov, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia  
Jochen Neuhaus, Ph. D., Assoc. Prof., Leipzig, Germany  
Rainer Rienmueller, Ph. D., Prof., Graz, Austria  
Sergey A. Rodin, Ph. D., Assoc. Prof, Stockholm, Sweden  
Yuri S. Romanko, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia  
Victoria V. Romikh, Moscow, Russia  
Nadezhda I. Rozhkova, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia  
Lyubov E. Salnikova, Dr. Sci. (Biology), Moscow, Russia  
Andrei P. Seltsovskiy, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia  
Veronica I. Skvortsova, Prof., Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia  
Inna A. Tulina, Ph. D., Moscow, Russia  
Mikhail Yu. Valkov, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Arkhangelsk, Russia  
Aleksandar M. Vuksanovic, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Belgrade, Serbia  
Sergey K. Yarovoi, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia  
Evgeniy A. Yumatov, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia

Designer: Sergei Khodosov

Translator: Pavel V. Konovalchuk

Registered by  
the Federal Service for Supervision  
of Communications, Information  
Technology  
and Communications.  
PI № FS 77-58913, 05.08.2014 print  
EL №FS 77-58914, 05.08. 2014 online

Circulation of 1000 copies, quarterly.  
Free price.

Founders:  
Andrey D. Kaprin  
Andrey A. Kostin  
Elena V. Kazmenko



www.rpmj.ru

Open Access Journal

# РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д.  
академик РАН, д.м.н., проф.,  
Москва, Россия

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Костин А.А.  
д.м.н., проф.,  
Москва, Россия

## НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Калпинский А.С.  
к.м.н., Москва, Россия

Нюшко К.М.  
к.м.н., Москва, Россия

Петров Л.О.,  
к.м.н., Москва, Россия

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Самсонов Ю.В.  
к.м.н., доцент, Москва, Россия

Подписной индекс 58005  
Агентство «Роспечать»,  
Каталог «НТИ»  
Издатель: ООО «Квазар»

111401, Россия, Москва,  
ул. 1-ая Владимирская, 31 стр. 2

## АДРЕС РЕДАКЦИИ

125284, Россия, Москва,  
2-ой Боткинский проезд, дом 3  
E-mail: info@rpmj.ru  
Телефон: +7 495 741-9010  
www.rpmj.ru

Отпечатано в типографии «П-Центр»  
129515 Москва,  
ул. Академика Королева, 13.  
Подписано в печать 03.06.2019

## РЕДКОЛЛЕГИЯ

Абрамов А. Ю., д. м.н., Москва, Россия  
Абузарова Г. Р., д. м.н., Москва, Россия  
Алексеев Б. Я., д. м.н., профессор, Москва, Россия  
Балькова Л. А., чл.-корр. РАН, д. м.н., профессор, Саранск, Россия  
Болотина Л. В., д. м.н., Москва, Россия  
Вальков М. Ю., д. м.н., профессор, Архангельск, Россия  
Виксанович А., д. м.н., профессор, Белград, Сербия  
Галкин В. Н., д. м.н., профессор, Москва, Россия  
Ганьшина И. П., к. м.н., Москва, Россия  
Глыбочко П. В., академик РАН, д. м.н., профессор, Москва, Россия  
Гончаров Н. Г., д. м.н., профессор, Москва, Россия  
Гриднев О. В., д. м.н., Москва, Россия  
Дуданов И. П., чл.-корр. РАН, д. м.н., профессор, Петрозаводск, Россия  
Колядина И. В., д. м.н., Москва, Россия  
Коновалов О. Е., д. м.н., профессор, Москва, Россия  
Моргунов Л. Ю., д. м.н., профессор, Москва, Россия  
Неухаус Йохен, д. м.н., профессор, Лейпциг, Германия  
Райенмюллер Р., д. м.н., профессор, Грац, Австрия  
Родин С. А., к. м.н., Стокгольм, Швеция  
Рожкова Н. И., д. м.н., профессор, Москва, Россия  
Романко Ю. С., д. м.н., профессор, Москва, Россия  
Ромих В. В., Москва, Россия  
Сальникова Л. Е. д.б.н., Москва, Россия  
Сельцовский А. П., д. м.н., профессор, Москва, Россия  
Скворцова В. И., чл.-корр. РАН д. м.н., профессор, Москва, Россия  
Тулина И. А., к. м.н., Москва, Россия  
Хе Чжи, д. м.н., профессор, Пекин, Китай  
Юматов Е. А., д. м.н., профессор, Москва, Россия  
Яровой С. К., д. м.н., Москва, Россия

**Дизайнер:** Ходосов С. И.

**Переводчик:** Коновальчук П. В.

Журнал зарегистрирован  
в Роскомнадзоре  
ПИ № ФС 77-58913  
от 05.08.2014 — печатное издание  
Эл № ФС 77-58914  
от 05.08.2014 — сетевое издание.

Тираж 1000 экз, ежеквартально.  
Цена свободная.

Учредители:  
Каприн А.Д.  
Костин А.А.  
Казьменко Е.В.

За достоверность сведений,  
указанных в рекламных  
объявлениях, ответственность  
несут рекламодатели.  
Точка зрения редакции может  
не совпадать с мнением авторов.



[www.rpmj.ru](http://www.rpmj.ru)

Журнал с открытым доступом

**Original Articles**

**Oncology**

The role of parasternal mediastinotomy in the diagnosis of mediastinal tumors  
*O. V. Pikin, A. B. Ryabov, O. A. Alexandrov, D. A. Vursol, A. M. Amiraliev*..... 10

The results of modular endoprosthesis of periacetabular region in tumor lesions of the acetabulum and hip joint  
*G. D. Iluridze, V. Yu. Karpenko, V. A. Derzhavin, A. V. Bukharov* ..... 20

Medical and statistical characteristics of breast cancer in St. Petersburg female residents  
*N. S. Romanenkov, V. V. Hizha, K. N. Movchan, U. M. Morozov, R. M. Gedgafov, A. S. Slobodkina* ..... 32

**Radiodiagnosis, Radiotherapy**

MRI-pathological parallels with the complete tumor response to neoadjuvant chemoradiation treatment of rectal cancer  
*T. P. Berezovskaya, S. A. Mozerov, Ya. A. Dayneko, A. A. Nevol'skikh, Z. N. Shavladze, S. A. Ivanov, A. D. Kaprin* ..... 40

**Urology**

Improving the quality of prostate transurethral resection in patients with benign prostatic hyperplasia through intraoperative transrectal ultrasound monitoring of the removed tissue volume  
*V. B. Filimonov, R. V. Vasin, I. S. Sobennikov* ..... 51

**Experimental Research**

**Pharmacology, Clinical Pharmacology**

A two-year study of cancerogenic potential of the new opioid receptor antagonist ondelopran in rats  
*K. L. Kryshen, A. A. Muzhikyan, D. S. Gaidaj, K. O. Zaikin, A. E. Katelnikova, M. U. Samsonov, E. I. Mukhametshina, G. E. Konopleva, E. V. Shipaeva, A. A. Dmitrieva, F. S. Shagiakhmetov, A. O. Popova, M. N. Makarova, V. G. Makarov* ..... 58

**Reviews**

Prognostic factors for resectable common bile duct cancer  
*A. Yu. Syskova, I. S. Stilidi, A. N. Polyakov* ..... 69

Fibrosclerosis and sclerosing adenosis with microcalcifications in the breast. Molecular pathogenesis, timely diagnosis and treatment  
*E. L. Muyzhnek, V. I. Kiselev, O. E. Jakobs, N. I. Rozhkova, A. D. Kaprin, I. I. Burdina, S. B. Zapirova, M. L. Mazo, S. P. Prokopenko, P. G. Labazanova* ..... 75

Antitumor effect of electromagnetic fields and their effect on pain in experimental and clinical oncology  
*E. M. Frantsiyants, E. A. Sheiko* ..... 86

Diabetes insipidus: little-known facts  
*L. Yu. Morgunov* ..... 100

## Оригинальные статьи

## Онкология

Роль парастеральной медиастинотомии в диагностике опухолей средостения  
*О. В. Пикин, А. Б. Рябов, О. А. Александров, Д. А. Вурсол, А. М. Амиралиев*..... 10

Результаты модульного эндопротезирования параацетабулярной области при опухолевом поражении вертлужной впадины и тазобедренного сустава  
*Г. Д. Илуридзе, В. Ю. Карпенко, В. А. Державин, А. В. Бухаров*..... 20

Медико-статистические характеристики рака молочной железы у жительниц Санкт-Петербурга  
*Н. С. Романенков, В. В. Хижа, К. Н. Мовчан, Ю. М. Морозов, Р. М. Гедгафов, А. В. Слободкина* ..... 32

## Лучевая диагностика, лучевая терапия

МРТ-патоморфологические параллели при полном ответе опухоли на неoadъювантное химиолучевое лечение рака прямой кишки  
*Т. П. Березовская, С. А. Мозеров, Я. А. Дайнеко, А. А. Невольских, З. Н. Шавладзе, С. А. Иванов, А. Д. Каприн* ..... 40

## Урология

Улучшение качества выполнения трансуретральной резекции простаты у больных доброкачественной гиперплазией простаты посредством интраоперационного трансректального ультразвукового контроля объема удаленной ткани  
*В. Б. Филимонов, Р. В. Васин, И. С. Собенников* ..... 51

## Экспериментальное исследование

## Фармакология, клиническая фармакология

Исследование канцерогенного потенциала нового опиоидного антагониста онделопрана при введении крысам в течение двух лет  
*К. Л. Крышень, А. А. Мужикян, Д. С. Гайдай, К. О. Заикин, А. Е. Кательникова, М. Ю. Самсонов, Э. И. Мухаметшина, Г. Е. Коноплева, Е. В. Шипаева, А. А. Дмитриева, Ф. Ш. Шагиахметов, А. О. Попова, М. Н. Макарова, В. Г. Макаров* ..... 58

## Обзоры

Факторы прогноза резектабельного рака общего желчного протока  
*А. Ю. Сыскова, И. С. Стилиди, А. Н. Поляков*..... 69

Фибросклероз и склерозирующий аденоз с микрокальцинатами в молочной железе. Молекулярный патогенез, своевременная диагностика и лечение  
*Е. Л. Муйжнек, В. И. Киселёв, О. Э. Якобс, Н. И. Рожкова, А. Д. Каприн, И. И. Бурдина, С. Б. Запирова, М. Л. Мазо, С. П. Прокопенко, П. Г. Лабазанова*..... 75

Противоопухолевое действие электромагнитных полей и их влияние на боль в экспериментальной и клинической онкологии  
*Е. М. Франциянц, Е. А. Шейко*..... 86

Несахарный диабет: малоизвестные факты  
*Л. Ю. Моргунов* ..... 100

|   |  |
|---|--|
| <b>Clinical and Laboratory Observations</b> | Immediate and remote results of surgical interventions on the breast<br><i>V. I. Yarema, O. E. Fatuev, N. G. Stepanyants, V. V. Safronova</i> ..... 110  |
| <b>Clinical Case Reports</b>                | Simultaneous surgical treatment of patients with primary multiple synchronous kidney and prostate cancer<br><i>N. V. Vorobev, A. A. Krashennikov, F. S. Ashyrova, P. V. Golubev, Yu. V. Samsonov, A. D. Kaprin</i> ..... 120 |
| <b>Health Organization</b>                  | Features of the technological component of the Ivanovo region health system policy in malignant tumors early diagnosis<br><i>V. A. Kozlov, B. A. Polyakov, D. L. Mushnikov, E. L. Funtikova, D. A. Nedavny</i> ..... 130     |

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| <b>Обмен опытом</b>                | Ближайшие и отдаленные результаты хирургических вмешательств на молочной железе<br><i>В. И. Ярема, О. Э. Фатуев, Н. Г. Степанянц, В. В. Сафронова</i> ..... 110   |
| <b>Клиническое наблюдение</b>      | Симультанное хирургическое лечение больных первично-множественным синхронным раком почки и предстательной железы<br><i>Н. В. Воробьев, А. А. Крашенинников, Ф. С. Ашырова, П. В. Голубев, Ю. В. Самсонов, А. Д. Каприн</i> ..... 120                    |
| <b>Организация здравоохранения</b> | Особенности технологического компонента политики системы здравоохранения Ивановской области в сфере ранней диагностики злокачественных новообразований<br><i>В. А. Козлов, Б. А. Поляков, Д. Л. Мушников, Е. Л. Фунтикова, Д. А. Недавний</i> ..... 130 |



## РОЛЬ ПАРАСТЕРНАЛЬНОЙ МЕДИАСТИНОТОМИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ СРЕДОСТЕНИЯ

О.В.Пикин, А.Б.Рябов, О.А.Александров, Д.А.Вурсол, А.М.Амиралиев

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

### Резюме

Парастеральная медиастиномия — хирургический метод морфологической верификации опухолей средостения, широко выполняющийся в клиниках онкологического профиля. В статье приведены сведения о методике выполнения и результатах парастеральной медиастиномии по поводу злокачественных новообразований средостения.

**Цель исследования.** Оценка результатов выполнения парастеральной медиастиномии для морфологической верификации опухолей средостения.

**Пациенты и методы.** В исследование вошли 77 пациентов, которым за период с 2008 по 2018 гг. было выполнено 80 парастеральных медиастиномий с биопсией опухоли средостения в условиях отделения торакальной хирургии МНИОИ им. П. А. Герцена. На этапе предоперационного обследования всем больным выполнены стандартные диагностические исследования: КТ органов грудной клетки, брюшной полости, комплексное УЗИ. В случае наличия эндобронхиального компонента опухоли выполнялась фибробронхоскопия. У пациентов с неврологической симптоматикой проводилась МРТ головного мозга. С целью оценки функционального статуса пациентов выполняли ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографию, исследование функции внешнего дыхания.

**Результаты.** Окончательный гистологический диагноз установлен у 76 из 77 (99%) больных. Клинический диагноз лимфома установлен у 66, тимома — у 6, рак легкого с поражением лимфоузлов средостения — у 4, опухоль средостения — у 4 больных. У 24 больных (31%) операции предшествовали другие попытки морфологической верификации. У 12 — биопсия опухоли средостения под контролем УЗИ, 3 — парастеральная медиастиномия, 2 — трансторакальная биопсия опухоли средостения, совмещенная с биопсией надключичного лимфоузла под контролем УЗИ, 2 — биопсия надключичного лимфоузла под контролем УЗИ, 1 — биопсия опухоли средостения под контролем КТ, 1 — биопсия грудной стенки, 1 — открытая биопсия торакотомным доступом, 1 — биопсия из миндалин, 1 — биопсия из трахеи. Во всех случаях показанием к выполнению парастеральной медиастиномии явилось недостаточное количество материала для проведения полноценного иммуногистохимического исследования.

**Заключение.** Парастеральная медиастиномия — безопасный и надежный метод морфологической верификации образований переднего средостения и парааортальной области. В случае неэффективности трансторакальной биопсии под контролем УЗИ либо КТ-навигации, выполнение парастеральной медиастиномии позволяет установить морфологический диагноз и начать специфическое лечение в кратчайшие сроки.

### Ключевые слова:

парастеральная медиастиномия, опухоль средостения, биопсия опухоли

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Пикин О.В., Рябов А.Б., Александров О.А., Вурсол Д.А., Амиралиев А.М. Роль парастеральной медиастиномии в диагностике опухолей средостения. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(2): 10-19. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-1

### Для корреспонденции

Александров Олег Александрович, младший научный сотрудник отделения торакальной хирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

E-mail: alexandrov.oleg.al@gmail.com

**Информация о финансировании.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 23.10.2018 г., принята к печати 03.06.2019 г.

## THE ROLE OF PARASTERNAL MEDIASTINOTOMY IN THE DIAGNOSIS OF MEDIASTINAL TUMORS

O.V.Pikin, A.B.Ryabov, O.A.Alexandrov, D.A.Vursol, A.M.Amiraliev

P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russian Federation

### Abstract

Parasternal mediastinotomy is a surgical method of morphological verification of mediastinal tumors, widely performed in oncological clinics. The article provides information about the method of implementation and the results of parasternal mediastinotomy for malignant tumors of the mediastinum.

**Purpose of the study.** Evaluation of the results of parasternal mediastinotomy for morphological verification of mediastinal tumors.

**Patients and methods.** The study included 77 patients who for the period from 2008 to 2018. 80 parasternal mediastinotomies were performed with a biopsy of a mediastinal tumor in the conditions of the Department of Thoracic Surgery of the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute. At the stage of preoperative examination, all patients underwent standard diagnostic studies: computed tomography of the chest, abdominal cavity, and a comprehensive ultrasound. In the case of the presence of the endobronchial component of the tumor, fibrobronchoscopy was performed. MRI of the brain was performed in patients with neurological symptoms. 12-lead ECG, echocardiography, and a study of the function of external respiration were performed to assess the functional status of patients.

**Results.** The final histological diagnosis was made in 76 of 77 (99%) patients. The clinical diagnosis of lymphoma was set in 66, thymoma — in 6 patients, lung cancer with affection of mediastinal lymph nodes — in 4 patients, mediastinal tumor — in 4 patients. In 24 patients (31%), operations were preceded by other attempts at morphological verification. In 12 patients — mediastinal tumor biopsy under ultrasound control, in 3 — parasternal mediastinotomy, in 2 — transthoracic mediastinal tumor biopsy combined with biopsy of supraclavicular lymph node under ultrasound control, 2 — biopsy of supraclavicular lymph node under ultrasound control, in 1 — mediastinum tumor biopsy under control. — chest wall biopsy, in 1 — open biopsy with thoracotomic access, in 1 — tonsil biopsy, in 1 — trachea biopsy. In all cases, the indication for performing a parasternal mediastinotomy was an insufficient amount of material for carrying out a complete immunohistochemical study.

**Conclusion.** Parasternal mediastinotomy is a safe and reliable method of morphological verification of the formations of the anterior mediastinum and para-aortic region. In case of the ineffectiveness of transthoracic biopsy under the control of ultrasound or CT navigation, the performing of parasternal mediastinotomy allows to establish a morphological diagnosis and to begin a specific treatment in the shortest possible time.

### Keywords:

parasternal mediastinotomy, mediastinal tumor, tumor biopsy

### For citation

Pikin O.V., Ryabov A.B., Alexandrov O.A., Vursol D.A., Amiraliev A.M. The role of parasternal mediastinotomy in the diagnosis of mediastinal tumors. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(2): 10-19. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-1

### For correspondence

Oleg A. Alexandrov, junior researcher, thoracic surgery department, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russian Federation  
E-mail: alexandrov.oleg.al@gmail.com

**Information about funding.** No funding of this work has been held.

**Conflict of interest.** Authors report no conflict of interest.

В структуре опухолевых заболеваний грудной клетки частота встречаемости опухолей средостения колеблется в пределах 3–5% [1, 2]. Среди гистологических вариантов наиболее часто встречаются опухоли вилочковой железы, лимфомы, опухоли мезенхимального происхождения. В зависимости от морфологической структуры опухоли применение комбинированных методов лечения позволяет добиться увеличения продолжительности жизни данной категории больных. Для определения наиболее оптимального плана лечения зачастую необходима морфологическая верификация диагноза на предоперационном этапе. На сегодняшний день в арсенале клиницистов имеется широкий спектр различных методов получения биопсийного материала. В ряде случаев возможно выполнение минимально инвазивных вмешательств, выполняющихся под местной анестезией, среди которых наибольшее распространение имеет пункция под КТ- или УЗ-контролем. Однако в случае неэффективности трансторакальной биопсии, при тяжелом соматическом состоянии пациента, когда требуется безотлагательное начало специфической терапии, необходимо использование диагностических хирургических вмешательств.

**Цель исследования** — оценка результатов выполнения парастеральной медиастинотомии для морфологической верификации опухолей средостения. Приведены сведения о технических аспектах выполнения хирургического вмешательства.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 77 пациентов, которым за период с 2008 по 2018 гг. было выполнено 80 парастеральных медиастинотомий в условиях отделения торакальной хирургии МНИОИ им. П. А. Герцена. На этапе предоперационного обследования всем больным выполнены стандартные диагностические исследования: КТ органов грудной клетки, брюшной полости, комплексное УЗИ. В случае наличия эндобронхиального компонента опухоли выполнялась фибробронхоскопия. У пациентов с неврологической симптоматикой проводилась МРТ головного мозга. С целью оценки функционального статуса пациентов выполняли ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографию, исследование функции внешнего дыхания. Все пациенты были осмотрены анестезиологом на амбулаторном этапе.

### Техника операции

Сторону операции выбирали согласно латерализации наибольшего компонента опухоли. Хирургическое вмешательство проводилось в усло-

виях общего анестезиологического пособия. Положение пациента на спине, с валиком под плечами. В проекции хрящевого отрезка II либо III ребра выполнялся поперечный разрез длиной 5 см. При помощи монополярной коагуляции пересекались грудные мышцы, обнажалась передняя поверхность надхрящницы. Прямым распатором, затем распатором Дуайена надхрящница отделялась от хрящевого отрезка ребра на протяжении участка запланированной резекции. При помощи реберных кусачек выполнялась поднадхрящничная резекция ребра, при этом сохранялась задняя пластинка с целью дальнейшего формирования хрящевого матрикса. Для широкого доступа к средостению задний листок надхрящницы пересекали в поперечном направлении, разводили в стороны. При возможности сохраняли внутренние грудные сосуды. Тупым путем плевральный мешок отсепаровывался от переднего средостения, ретростерального пространства. После визуализации опухоли, пальпаторного определения отношения к магистральным сосудам средостения выполняли многоступенчатую биопсию опухоли. В случае вскрытия плевральной полости всем пациентам выполнялось дренирование плевральной полости.

Во всех случаях выполнено плановое гистологическое исследование операционного материала.

### Статистическая обработка

Создана база данных в системе Access. Статистический анализ полученных данных проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Достоверность межгрупповых различий исследуемых показателей определяли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни (U-критерий). Уровень достоверности, необходимый для утвердительного ответа, составлял 95% и более ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение по половому признаку было относительно равным: 41 мужчина, 39 женщин. Средний возраст составил 38 лет (от 16 до 70 лет).

Окончательный гистологический диагноз установлен у 76 из 77 (99%) больных. Клинический диагноз лимфома установлен у 66, тимома — у 6, рак легкого с поражением лимфоузлов средостения — у 4, опухоль средостения — у 4 больных. Спектр гистологических подтипов представлен в таблице 1.

У 24 больных (31%) операции предшествовали другие попытки морфологической верификации (табл. 2). У 12 — биопсия опухоли средостения под контролем УЗИ, 3 — парастеральная медиастин-

нотомия, 2 — трансторакальная биопсия опухоли средостения, совмещенная с биопсией надключичного лимфоузла под контролем УЗИ, 2 — биопсия надключичного лимфоузла под контролем УЗИ, 1 — биопсия опухоли средостения под контролем КТ, 1 — биопсия грудной стенки, 1 — открытая биопсия торакотомным доступом, 1 — биопсия из миндалины, 1 — биопсия из трахеи. Во всех случаях

показанием к выполнению парастеральной медиастинотомии явилось недостаточное количество материала для проведения полноценного иммуногистохимического (ИГХ) исследования.

В 3 случаях после выполненной парастеральной медиастинотомии потребовалось проведение повторного оперативного вмешательства. Показанием явилось недостаточное количество материала

**Таблица 1. Гистологическая структура опухолей**  
**Table 1. Histological structure of tumors**

|   | <i>n</i> , абс./abs. | <i>n</i> , % |
|---|----------------------|--------------|
| <b>Лимфома Ходжкина</b>   |                      |              |
| Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, I тип/Hodgkin's lymphoma, nodular sclerosis, type I   | 19                   | 24           |
| Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, II тип/Hodgkin's lymphoma, nodular sclerosis, type II | 13                   | 16           |
| Лимфома Ходжкина, лимфоцитарное истощение/Hodgkin's lymphoma, lymphocytic depletion         | 1                    | 1            |
| Лимфома Ходжкина, смешанноклеточный вариант/Hodgkin's lymphoma, mixed cell variant          | 1                    | 1            |
| <b>Неходжкинская лимфома/Non-Hodgkin's lymphoma</b>   |                      |              |
| Медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома/Mediastinal B-cell large cell lymphoma  | 20                   | 25           |
| Диффузная В-крупноклеточная В-клеточная лимфома/Diffuse large B-cell lymphoma               | 4                    | 5            |
| Т-лимфобластная лимфома/T-lymphoblastic lymphoma  | 3                    | 4            |
| Неклассифицируемая/Unclassified   | 1                    | 1            |
| <b>Опухоли вилочковой железы/Thymus tumors</b>  |                      |              |
| Рак тимуса/Thymus cancer  | 3                    | 4            |
| Тимома/Timoma   | 1                    | 1            |
| Тимома B2/Timoma B2   | 1                    | 1            |
| Гиперплазия тимуса/Thymus hyperplasia   | 1                    | 1            |
| Десмоидная фиброма/Desmoid Fibroma  | 1                    | 1            |
| Крупноклеточный рак тимуса/Thymus cancer  | 1                    | 1            |
| <b>Метастатические опухоли/Metastatic tumors</b>  |                      |              |
| Низкодифференцированная аденокарцинома легкого/Poorly differentiated lung adenocarcinoma    | 2                    | 2.5          |
| Мелкоклеточный рак легкого/Small cell lung cancer   | 2                    | 2.5          |
| <b>Герминогенные опухоли/Germ cell tumors</b>   |                      |              |
| Незрелая тератома/Immature teratoma   | 1                    | 1            |
| Семинома/Seminoma   | 1                    | 1            |
| Материала недостаточно/Little material  | 3                    | 4            |
| Фиброз/Fibrosis   | 1                    | 1            |

для ИГХ-исследования. В 2 случаях диагностирована лимфома Ходжкина, у 1 пациента — неходжкинская лимфома (табл. 3).

У 1 пациентки с лимфомой Ходжкина, вариантом I типа нодулярного склероза, в связи с неинформативностью полученного при парастеральной

медиастинотомии биопсийного материала окончательный диагноз был установлен после повторной трансторакальной биопсии под контролем УЗИ.

В представленной серии наблюдений у 4 пациентов отмечался синдром верхней полой вены с компенсаторным расширением вен грудной стенки.

**Таблица 2. Результаты парастеральной медиастинотомии после предшествующих биопсий**  
**Table 2. The results of parasternal mediastinotomy after previous biopsies**

| Вид биопсии/Type of biopsy   | n  | Клинический диагноз/Clinical diagnosis  |
|--|----|---|
| Трансторакальная биопсия опухоли средостения под контролем УЗИ/Transthoracic mediastinal tumor biopsy under ultrasound control   | 12 | 4 пациента – первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома/4 patients – primary mediastinal large cell B-cell lymphoma<br>3 пациента – лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, II тип/3 patients – Hodgkin's lymphoma, nodular sclerosis, II type<br>1 пациент – лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, I тип/1 patient – Hodgkin's lymphoma, nodular sclerosis, I type<br>1 пациент – лимфома Ходжкина, лимфоцитарное истощение/1 patient – Hodgkin's lymphoma, lymphocytic exhaustion<br>1 пациент – подозрение на лимфому/1 patient – suspected lymphoma<br>1 пациент – незрелая тератома/1 patient – immature teratoma<br>1 пациент – рак тимуса/1 patient – thymus cancer |
| Парастеральная медиастинотомия/Parasternal mediastinotomy  | 3  | 1 пациент – лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, I тип/1 patient – Hodgkin's lymphoma, nodular sclerosis, type I<br>1 пациент – лимфома Ходжкина, смешанноклеточный вариант/1 patient – Hodgkin's lymphoma, mixed cell variant<br>1 пациент – неходжкинская лимфома/1 patient – non-Hodgkin's lymphoma   |
| Трансторакальная биопсия опухоли средостения под контролем УЗИ + биопсия надключичного лимфоузла под контролем УЗИ/Transthoracic biopsy of mediastinal tumor under ultrasound control + supraclavicular lymph node biopsy under ultrasound control | 2  | 1 пациент – первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома/1 patient – primary mediastinal large cell B-cell lymphoma<br>1 пациент – лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, I тип/1 patient – Hodgkin's lymphoma, nodular sclerosis, type I   |
| Биопсия надключичного лимфоузла под контролем УЗИ/Biopsy of the supraclavicular lymph node under ultrasound control  | 2  | 2 пациента – лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, II тип/2 patients – Hodgkin's lymphoma, nodular sclerosis, type II   |
| Биопсия опухоли грудной стенки под контролем УЗИ/Biopsy of the chest wall tumor under ultrasound control   | 1  | 1 пациент – десмоидная фиброма/1 patient – desmoid fibroma  |
| Трансторакальная биопсия опухоли средостения под контролем КТ/Transthoracic biopsy of mediastinal tumor under CT control   | 1  | 1 пациент – первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома/1 patient – primary mediastinal large cell B-cell lymphoma  |
| Биопсия опухоли трахеи/Tracheal tumor biopsy   | 1  | 1 пациент – лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, II тип/1 patient – Hodgkin's lymphoma, nodular sclerosis, type II   |
| Биопсия опухоли миндалина/Tonsil tumor biopsy  | 1  | 1 пациент – лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, I тип/1 patient – Hodgkin's lymphoma, nodular sclerosis, type I   |
| Открытая биопсия/Open biopsy   | 1  | 1 пациент – лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, II тип/1 patient – Hodgkin's lymphoma, nodular sclerosis, type II   |

Сторону операции определяли согласно расположению наибольшего компонента опухоли. В 41 случае (51%) операция выполнена слева, в 39 (49%) — справа. У 53 (66%) пациентов выполнена резекция хрящевого отрезка II ребра, у 47 (34%) — резецирован хрящевой отрезок III ребра. Средняя продолжительность операции составила 80 минут (от 50 до 140). В 54 случаях (67%) в связи со вскрытием плевральной полости выполнено ее дренирование. При статистическом анализе зависимости частоты вскрытия плевральной полости от стороны операции достоверных различий получено не было

( $p = 0,115$ ). У всех больных плевральный дренаж удален на 1–2-е послеоперационные сутки.

Ни у одного пациента не зафиксировано осложнений в послеоперационном периоде.

Из 66 пациентов с эхографической картиной поражения медиастинальных лимфоузлов при лимфоме в результате гистологического и ИГХ методов исследования наличие лимфомы подтверждено у 65 пациентов. В 1 случае диагностирована саркома средостения (табл. 4). Результаты информативности парастеральной медиастинотомии при лимфоме представлены в таблице 5.

**Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов, которым выполнена повторная парастеральная медиастинотомия**  
**Table 3. Clinical characteristics of patients undergoing repeated parasternal mediastinotomy**

|      | Гистологический диагноз/Histological diagnosis. | Окончательный диагноз/Final diagnosis.  | ИГХ/ IHC | Сторона/Side | Резекция ребра/Rib resection | Вскрытие плевральной полости/Opening of the pleural cavity |
|------|---|---|----------|--------------|------------------------------|--|
| 40/М | Фиброз/Fibrosis                                 | Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, I тип/Hodgkin's lymphoma, nodular sclerosis, type I | –        | Слева/Left   | II                           | +  |
| 44/М | Подозрение на лимфому/Suspected lymphoma        | Неходжкинская лимфома/Non-Hodgkin's lymphoma  | –        | Слева/Left   | III                          | +  |
| 35/М | Подозрение на лимфому/Suspected lymphoma        | Лимфома Ходжкина, смешанноклеточный вариант/Hodgkin's lymphoma, mixed cell variant        | +        | Справа/Right | II                           | –  |

**Таблица 4. Результаты ультразвуковой оценки пораженных медиастинальных лимфоузлов при лимфоме**  
**Table 4. The results of ultrasound evaluation of the affected mediastinal lymph nodes in lymphoma**

| Результат/Result                              | Количество/Quantity |       |
|---|---------------------|-------|
|   | абс./abs.           | %     |
| ТР (истинно положительный)/TP (true positive) | 66                  | 82,5  |
| ТН (истинно отрицательный)/TN (true negative) | 13                  | 16,25 |
| ФР (ложноположительный)/FP (false positive)   | 1                   | 1,25  |
| ФН (ложноотрицательный)/FN (false negative)   | 0                   | 0     |

**Таблица 5. Информативность парастеральной медиастинотомии при лимфоме**  
**Table 5. Informativeness of parasternal mediastinotomy in lymphoma**

| Показатель/Indicator            | Значение/Value, % |
|---------------------------------|-------------------|
| Чувствительность/Sensitivity    | 100               |
| Специфичность/Specificity       | 92                |
| Точность метода/Method accuracy | 98                |

## ОБСУЖДЕНИЕ

Парастеральная медиастинотомия впервые описана McNeil и Chamberlain в 1966 г. как способ избежать более травматичной торакотомии, выполнив при этом адекватную биопсию опухоли переднего средостения. Метод открывает доступ к парааортальным, субаортальным лимфатическим узлам, что особенно важно при стадировании рака легкого, локализованного в верхней доле левого легкого [1]. Во время ревизии хирург может безопасно оценить местную распространенность опухолевого процесса, выявить взаимосвязь опухоли со структурами средостения. При инвазии перикарда возможно выполнение перикардиотомии с последующей оценкой интраперикардального опухолевого компонента. Парастеральная медиастинотомия позволяет не только выполнить биопсию и стадирующие манипуляции, но и фенестрацию перикарда при перикардитах, имплантацию эпикардального водителя ритма, удаление небольших кист перикарда, опухолей вилочковой железы [2].

При выполнении операции справа возможна оценка паратрахеальной области, трахеи, верхней полой вены. При переходе опухолевой ткани на структуры корня легкого необходимо вскрытие плевральной полости для определения границ инфильтрации и обеспечения безопасности выполнения биопсии. При выполнении операции слева вскрытие левого плеврального мешка позволяет более надежно идентифицировать левый диафрагмальный нерв, что особенно важно при его вовлечении в опухолевый процесс [3]. При вскрытии плевральной полости, адекватном последующем дренировании, эвакуации воздуха и раннем удалении дренажа данная манипуляция не сопровождается ростом числа осложнений.

На сегодняшний день основная роль данной хирургической методики состоит в морфологической верификации первичных опухолей средостения. Зачастую объем биоптата, полученного при толстоигольной биопсии, не позволяет провести точную дифференциальную диагностику между лимфомой, мелкоклеточным раком, карциномой, тимомой. Особенно высокие требования к качеству биопсийного материала предъявляются при иммунофенотипировании лимфом. При быстром росте опухолевого узла в центре формируется очаг некроза, обуславливающий низкую информативность полученного биоптата. В случае герминогенных опухолей затруднения при получении адекватного материала определяет гетерогенность солидного компонента. Для получения адекватного объема биоптата, отражающего

полный клеточный состав опухоли, часто необходима мультифокальная биопсия.

По данным различных авторов, общая эффективность трансторакальной биопсии варьирует в широких пределах, от 13% до 95% [4–6]. Такой широкий разброс обусловлен опытом учреждения, отбором больных, вошедших в исследования. Небольшой удельный вес лимфом и других злокачественных новообразований средостения, преобладание доброкачественной патологии искусственно повышают общую эффективность метода, экстраполируя полученные результаты на весь контингент больных.

В случае быстрого развития клинической симптоматики, медиастинального компартмент-синдрома, необходимо быстрое установление диагноза и начало специфической противоопухолевой терапии. Негативные результаты, полученные при трансторакальной биопсии, удлиняют время до постановки диагноза. Особенно актуально данное положение в группе больных с синдромом верхней полой вены (СВПВ). В течение многих лет пациенты с выраженным СВПВ считались не подходящими для инвазивных диагностических манипуляций на средостении в связи с высоким риском кровотечения из варикозно расширенных венозных коллатералей. В структуре заболеваний, приводящих к развитию СВПВ, на долю злокачественных опухолей приходится до 70–80% случаев [4]. Принимая во внимание быстро развивающуюся клиническую симптоматику, некоторые авторы рассматривают СВПВ как неотложное онкологическое состояние, рекомендуя проведение системного лекарственного лечения без морфологической верификации [5]. У части больных с централизацией опухолевого процесса удается получить верификацию диагноза при помощи фибробронхоскопии, при поражении лимфоузлов возможна их биопсия под УЗИ-навигацией, однако диагностическая ценность этих методов невелика. За последние 20 лет широкое распространение получила трансторакальная биопсия [6–8]. Jahangiri и Goldstraw из Brompton Hospital, расположенного в Лондоне, сообщают, что, согласно внутреннему порядку клиники, интервенционные радиологи считают противопоказанным выполнение биопсии опухолей средостения у пациентов с СВПВ [9]. В нашей группе у 4 больных был выраженный СВПВ. Во всех случаях удавалось добиться надежного гемостаза при помощи тампонирования или прошивания места биопсии. Объем интраоперационной кровопотери не превышал 50 мл.

В рандомизированном исследовании Elia проведено сравнение диагностической точности шейной медиастинотомии и парастеральной медиастинотомии в группе пациентов с поражением лимфоуз-

лов средостения при лимфоме. В группе медиастинотомии диагноз был установлен в 80,43% случаев, тогда как у пациентов, которым выполнялась парастеральная медиастинотомия, правильный диагноз был установлен в 95,9% случаев. Пациентам, которым выполнялась медиастинотомия, в 9 случаях потребовалось выполнение более агрессивных хирургических методик — в 7 случаях выполнена торакотомия, в 2 — стернотомия. Авторы пришли к выводу, что парастеральная медиастинотомия имеет большую чувствительность и связана с меньшим числом дополнительных исследований. Различия были статически достоверными [10].

В последнее время все большую популярность получают технологии биопсии под контролем эндобронхиальной УЗ-навигации (EBUS). По нашему мнению, парастеральная медиастинотомия, EBUS и медиастинотомия дополняют друг друга. При помощи медиастинотомии возможен доступ к 7-й (бифуркационной) группе лимфоузлов, но чувствительность на этом уровне ниже, чем в группах 4R, 4L (правые и левые паратрахеальные), что связано с техническими трудностями манипулирования в бифуркационной зоне [11]. Бифуркационные лимфоузлы часто находятся на пути лимфогенного метастазирования рака легкого, локализованного в нижних долях. Для рака верхней доли левого легкого первым барьером часто являются лимфоузлы аортолегочного окна, доступ к которым наиболее прост и безопасен при помощи парастеральной медиастинотомии [12].

Роль EBUS в морфологической верификации лимфом медиастинальной локализации противоречива. Первое исследование опубликовано Kennedy в 2008 г., автор сообщил о чувствительности методики 90,9%. Однако из 9 исследованных больных у 7 обследование проводилось по поводу рецидива ранее диагностированной лимфомы [13]. В исследовании Eger чувствительность метода составила 65%, ни в одном случае не удалось установить диагноз лимфомы Ходжкина при помощи EBUS. Данная методика позволила установить точный диагноз только лишь больным неходжкинской лимфомой [14].

В систематическом обзоре Kheir опубликован анализ 6 исследований, включающих 346 пациентов, которым выполнена EBUS при лимфоме. Общая чувствительность метода варьировала в широких пределах, от 38 до 91% [11]. Пять из шести исследований были ретроспективными. При рецидиве лимфомы чувствительность была немного выше и составляла 67–100% [11].

К потенциальным осложнениям после парастеральной медиастинотомии относятся кровотечение, инфекция раны, пневмоторакс, повреждение диафрагмального и блуждающих нервов [1]. В нашей группе пациентов осложнения зафиксированы не были.

Выполнение парастеральной медиастинотомии возможно комбинировать с видеоэндоскопическими технологиями. Karthik сообщил о 5 случаях дополнительного использования видеомедиастинотомии, установленного через парастеральный разрез. При симультанной видеомедиастинотомии возможны одномоментная оценка и морфологическая верификация лимфоузлов паратрахеальной, бифуркационной, парааортальной, субаортальной областей, переднего средостения, интраперикардальная видеоревизия [15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфологическая верификация опухолей переднего средостения может быть безопасно и надежно выполнена при помощи парастеральной медиастинотомии. Чувствительность парастеральной медиастинотомии при лимфомах — 100%, специфичность — 92%. На первом этапе морфологической верификации в случае неосложненного течения опухолевого процесса рекомендуем выполнение трансторакальной биопсии опухоли под контролем УЗИ либо КТ-навигации. В случае неэффективности, выраженного синдрома медиастинальной компрессии, в том числе СВПВ, показано выполнение парастеральной медиастинотомии, что позволяет получить адекватный объем материала для морфологического исследования и начать специфичное противоопухолевое лечение в кратчайшие сроки.

## Список литературы

- McNeill TM, Chamberlain JM. Diagnostic anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg.* 1966 Jul;2 (4):532–9.
- Jiao X, Magistrelli P, Goldstraw P. The value of cervical mediastinoscopy combined with anterior mediastinotomy in the peroperative evaluation of bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997 Mar;11 (3):450–4.
- Merrick AF, Odom NJ. Prevention of a phrenic nerve palsy fol-

- lowing left anterior mediastinotomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1994;8 (3):153–4.
- Venuta F, Rendina EA. Superior vena cava resection and reconstruction. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 May;41 (5):1177–8. DOI: 10.1093/ejcts/ezr266.
- Dosios T, Theakos N, Chatziantoniou C. Cervical mediastinoscopy and anterior mediastinotomy in superior vena cava obstruction.

Chest. 2005 Sep;128 (3):1551–6. DOI: 10.1378/chest.128.3.1551

6. Zafar N, Moinuddin S. Mediastinal needle biopsy. A 15-year experience with 139 cases. *Cancer*. 1995 Sep 15;76 (6):1065–8.

7. Morrissey B, Adams H, Gibbs AR, Crane MD. Percutaneous needle biopsy of the mediastinum: review of 94 procedures. *Thorax*. 1993 Jun;48 (6):632–7.

8. Казакевич В. И. Возможности чрескожного ультразвукового исследования в определении внутригрудной распространенности процесса при раке легкого и опухолях средостения. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2013; 1 (5): 10–18.

9. Jahangiri M, Goldstraw P. The role of mediastinoscopy in superior vena caval obstruction. *Ann Thorac Surg*. 1995 Feb;59 (2):453–5.

10. Elia S, Cecere C, Giampaglia F, Ferrante G. Mediastinoscopy vs. anterior mediastinotomy in the diagnosis of mediastinal lymphoma: a randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1992;6 (7):361–5.

11. Kheir F, Itani A, Assasa O, Alraiyes AH. The utility of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration in lymphoma. *Endosc Ultrasound*. 2016 Jan-Feb;5 (1):43–8. DOI: 10.4103/2303-9027.175884.

## References

1. McNeill TM, Chamberlain JM. Diagnostic anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg*. 1966 Jul;2 (4):532–9.

2. Jiao X, Magistrelli P, Goldstraw P. The value of cervical mediastinoscopy combined with anterior mediastinotomy in the preoperative evaluation of bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997 Mar;11 (3):450–4.

3. Merrick AF, Odom NJ. Prevention of a phrenic nerve palsy following left anterior mediastinotomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1994;8 (3):153–4.

4. Venuta F, Rendina EA. Superior vena cava resection and reconstruction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 May;41 (5):1177–8. DOI: 10.1093/ejcts/ezr266.

5. Dosios T, Theakos N, Chatziantoniou C. Cervical mediastinoscopy and anterior mediastinotomy in superior vena cava obstruction. *Chest*. 2005 Sep;128 (3):1551–6. DOI: 10.1378/chest.128.3.1551

6. Zafar N, Moinuddin S. Mediastinal needle biopsy. A 15-year experience with 139 cases. *Cancer*. 1995 Sep 15;76 (6):1065–8.

7. Morrissey B, Adams H, Gibbs AR, Crane MD. Percutaneous needle biopsy of the mediastinum: review of 94 procedures. *Thorax*. 1993 Jun;48 (6):632–7.

8. Kazakevich VI. Possibilities of percutaneous ultrasound study in determining the intrathoracic extent of the process in lung cancer and mediastinal tumors. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gerzena (P.A. Herzen Journal of Oncology)*. 2013; 1 (5): 10–18. (In Russian).

9. Jahangiri M, Goldstraw P. The role of mediastinoscopy in superior

12. Aabakken L, Silvestri GA, Hawes R, Reed CE, Marsi V, Hoffman B. Cost-efficacy of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration vs. mediastinotomy in patients with lung cancer and suspected mediastinal adenopathy. *Endoscopy*. 1999 Nov;31 (9):707–11. DOI: 10.1055/s-1999-74

13. Kennedy MP, Jimenez CA, Bruzzi JF, Mhatre AD, Lei X, Giles FJ, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lymphoma. *Thorax*. 2008 Apr;63 (4):360–5. DOI: 10.1136/thx.2007.084079

14. Erer OF, Erol S, Anar C, Aydoğdu Z, Özkan SA. Diagnostic yield of EBUS-TBNA for lymphoma and review of the literature. *Endosc Ultrasound*. 2017 Sep-Oct;6 (5):317–322. DOI: 10.4103/2303-9027.180762

15. Karthik S, Milton R, Papagiannopoulos K. Simultaneous double video mediastinoscopy and video mediastinotomy — A step forward. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 May;27 (5):920–2. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.01.052

or vena caval obstruction. *Ann Thorac Surg*. 1995 Feb;59 (2):453–5.

10. Elia S, Cecere C, Giampaglia F, Ferrante G. Mediastinoscopy vs. anterior mediastinotomy in the diagnosis of mediastinal lymphoma: a randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1992;6 (7):361–5.

11. Kheir F, Itani A, Assasa O, Alraiyes AH. The utility of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration in lymphoma. *Endosc Ultrasound*. 2016 Jan-Feb;5 (1):43–8. DOI: 10.4103/2303-9027.175884.

12. Aabakken L, Silvestri GA, Hawes R, Reed CE, Marsi V, Hoffman B. Cost-efficacy of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration vs. mediastinotomy in patients with lung cancer and suspected mediastinal adenopathy. *Endoscopy*. 1999 Nov;31 (9):707–11. DOI: 10.1055/s-1999-74

13. Kennedy MP, Jimenez CA, Bruzzi JF, Mhatre AD, Lei X, Giles FJ, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lymphoma. *Thorax*. 2008 Apr;63 (4):360–5. DOI: 10.1136/thx.2007.084079

14. Erer OF, Erol S, Anar C, Aydoğdu Z, Özkan SA. Diagnostic yield of EBUS-TBNA for lymphoma and review of the literature. *Endosc Ultrasound*. 2017 Sep-Oct;6 (5):317–322. DOI: 10.4103/2303-9027.180762

15. Karthik S, Milton R, Papagiannopoulos K. Simultaneous double video mediastinoscopy and video mediastinotomy — A step forward. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 May;27 (5):920–2. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.01.052

## Информация об авторах:

Пикин Олег Валентинович, д.м.н., заведующий отделением торакальной хирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Рябов Андрей Борисович, д.м.н., руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Александров Олег Александрович, младший научный сотрудник отделения торакальной хирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Вурсол Дмитрий Анатольевич, к. м.н., старший научный сотрудник отделения торакальной хирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Амиралиев Али Магомедович, к. м.н., старший научный сотрудник отделения торакальной хирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Information about authors:**

Oleg V. Pikin, MD, PhD, DSc, head of thoracic surgery department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Andrey B. Ryabov, MD, PhD, DSc, head of thoracoabdominal surgery department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Oleg A. Alexandrov, junior researcher, thoracic surgery department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Dmitriy A. Vursol, MD, PhD, senior researcher, thoracic surgery department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Ali M. Amiraliev, MD, PhD, senior researcher, thoracic surgery department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation



## РЕЗУЛЬТАТЫ МОДУЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ПАРААЦЕТАБУЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ ПРИ ОПУХОЛЕВОМ ПОРАЖЕНИИ ВЕРТЛУЖНОЙ ВПАДИНЫ И ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Г.Д.Илуридзе, В.Ю.Карпенко, В.А.Державин, А.В.Бухаров

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

### Резюме

Хирургическое лечение больных с опухолевым поражением костей таза, в частности параацетабулярной области, является одним из наиболее сложных разделов современной онкоортопедии. В настоящее время одним из наиболее современных методов реконструкции костей таза является использование модульных эндопротезов на основе конической ножки, преимуществом которых является возможность интраоперационно смоделировать эндопротез, наиболее полно удовлетворяющий конкретной клинической ситуации.

**Цель исследования.** Оценить преимущества модульного эндопротезирования вертлужной впадины у пациентов с опухолевым поражением параацетабулярной области.

**Пациенты и методы.** В период с 2011 по 2018 гг. в МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал НМИЦ радиологии Минздрава России хирургическое лечение в объеме параацетабулярной резекции с реконструкцией модульным эндопротезом было выполнено у 30 больных. Мужчин было 13 (43%), женщин 17 (57%). Средний возраст составил 45 лет (23–63 года). Первичные злокачественные опухоли костей были у 19 (63%) больных, гигантоклеточная опухоль – у 5 (17%), местнораспространенная саркома мягких тканей – у 1 (3%), у 2 (7%) – солитарные метастазы рака почки и у 3 (10%) пациентов – рецидивы сарком после ранее проведенного хирургического лечения.

**Результаты.** Средняя продолжительность операции составила 310 мин (145–520 мин), объем интраоперационной кровопотери – 5520 мл (600–20 000 мл). Положительный край резекции по результатам планового морфологического исследования выявлен у 3 (10%) больных. Средний срок наблюдения составил 36 мес (4–73 мес). Прогрессирование болезни в сроки от 6 до 40 мес выявлено у 10 (33%) больных. От прогрессирования болезни умерли 8 (27%) больных. Осложнения разного типа диагностированы у 11 (37%) больных, среди которых преобладали инфекционные 9 (30%). Среднее значение функционального результата по шкале MSTS составило 59% (15–82%).

**Заключение.** Применение модульных систем эндопротезирования вертлужной впадины и тазобедренного сустава при опухолевом поражении является перспективной хирургической методикой, позволяющей добиться адекватных функциональных результатов при сравнимом количестве послеоперационных осложнений.

### Ключевые слова:

саркомы, кости таза, реконструкция, хирургическое лечение

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Илуридзе Г.Д., Карпенко В.Ю., Державин В.А., Бухаров А.В. Результаты модульного эндопротезирования параацетабулярной области при опухолевом поражении вертлужной впадины и тазобедренного сустава. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(2): 20-31. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-2

### Для корреспонденции

Илуридзе Георгий Давидович, врач-онколог Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

E-mail: iluridze01@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7847-4861>

**Информация о финансировании.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 07.02.2019 г., принята к печати 03.06.2019 г.

## THE RESULTS OF MODULAR ENDOPROTHESIS OF PERIACETABULAR REGION IN TUMOR LESIONS OF THE ACETABULUM AND HIP JOINT

G.D.Iluridze, V.Yu.Karpenko, V.A.Derzhavin, A.V.Bukharov

P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation

### Abstract

Surgical treatment of patients with tumoral defeat of pelvic bones, of preacetabular region, in particular, is one of the most challenging topics of modern oncoorthopedics. Currently, one of the most modern methods of reconstruction of the pelvic bones is the use of modular endoprostheses based on the conical leg, the advantage of which is the ability to intraoperatively simulate an endoprosthesis that best meets the specific clinical situation.

**Purpose of research.** To assess the benefits of modular endoprosthesis of the acetabulum in patients with tumoral defeat periacetabular region.

**Patients and methods.** Within the period of 2011–2018 30 patients underwent surgical treatment in form of periacetabular resection with a modular endoprosthesis reconstruction in P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Research Radiological Centre of Ministry of Health of Russian Federation. There were 13 men (43%) and 17 women (57%). The median age was 45 years (23–63 years). Primary bone cancers were in 19 (63%) patients, giant cell tumors in 5 (17%), locally advanced soft tissue sarcoma in 1 (3%), solitary metastases of kidney cancer in 2 (7%), and recurrent sarcomas after previous surgical treatment in 3 (10%) patients.

**Results.** The average duration of the operation was 310 min (145–520 min), the volume of intraoperative blood loss was 5520 ml (600–20 000 ml). The positive edge of resection according to the results of the planned morphological study was revealed in 3 (10%) patients. The average follow-up period was 36 months (4-73 months). Disease progression in terms of 6 to 40 months was revealed in 10 (33%) patients. 8 (27%) patients from disease progression. Complications of different types were diagnosed in 11 (37%) patients, among whom infectious complications prevailed 9 (30%). The average value of the functional results on a scale MSTs accounted for 59% (15 to 82%).

**Conclusion.** The use of modular systems of endoprosthesis replacement of the acetabulum and hip joint in tumor lesions is a promising surgical technique that allows to achieve adequate functional results with a comparable number of postoperative complications.

### Keywords:

sarcomas, pelvic bones, reconstruction, surgical treatment

### For citation

Iluridze G.D., Karpenko V.Yu., Derzhavin V.A., Bukharov A.V. The results of modular endoprosthesis of periacetabular region in tumor lesions of the acetabulum and hip joint. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(2): 20-31. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-2

### For correspondence

Georgii D. Iluridze, oncologist in department of oncoorthopedical surgery, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russian Federation  
E-mail: iluridze01@gmail.com  
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7847-4861>

**Information about funding.** No funding of this work has been held.

**Conflict of interest.** Authors report no conflict of interest.

The article was received 07.02.2019, accepted for publication 03.06.2019

Первичные злокачественные опухоли костей таза являются редкой онкологической патологией и составляют не более 10% от всех костных сарком [1]. Отличительной особенностью этой нозологии является экспансивный рост опухоли в полость малого таза и окружающие мягкие ткани, что определяет их бессимптомное течение на ранних стадиях заболевания. Клинические проявления возникают при выраженной местной распространенности и значительных размерах опухолевого очага ввиду сдавления опухолью корешков тазового нервного сплетения, органов малого таза и разрушения тазобедренного сустава.

Хирургическое лечение больных с опухолевым поражением костей таза и области тазобедренного сустава является одним из наиболее сложных разделов современной онкохирургии. До недавнего времени большинству пациентов с местнораспространенными саркомами костей таза выполнялись расширенные хирургические вмешательства в объеме межподвздошно-брюшного вычленения и межподвздошно-брюшной резекции с возможной потерей нижней конечности на стороне поражения тазового кольца [2, 3]. Результатами таких операций являлись инвалидизация, неудовлетворительный функциональный и косметический результаты, а также трудная социальная адаптация больного [4, 5].

За последнее время были разработаны и используются различные техники органосохранного лече-

ния пациентов с опухолевым поражением параацетабулярной области. Реконструкцию вертлужной впадины осуществляют при помощи алло- и аутографтов, мегаэндопротезов, седловидных эндопротезов, 3D-принтинга и протезов индивидуального изготовления, а также при помощи транспозиции бедренной кости с формированием неоартроза [6-8]. Все эти методики характеризуются достаточно высоким риском развития послеоперационных осложнений, среди которых преобладают инфекционные, и относительно высокими функциональными результатами, что не позволяет определить из всех единую универсальную технику реконструкции [9-11].

В настоящее время одной из наиболее перспективных методик реконструкции вертлужной впадины являются модульные системы эндопротезирования на основе конической ножки [12, 13]. Главным преимуществом этих эндопротезов является модульность конструкции, которая облегчает сборку и установку металлоимпланта во время операции, а также позволяет наиболее адекватно подобрать размер эндопротеза и его положение в плоскости [14-16]. Основой конструкции импланта является коническая ножка, которая имплантируется в оставшуюся после удаления опухоли часть подвздошной кости или боковые массы крестца (рис. 1).

К ножке фиксируется чашка импланта, а затем в нее погружается головка эндопротеза тазобедренного сустава. Благодаря модульности конструкции, интраоперационно возможен подбор модулей

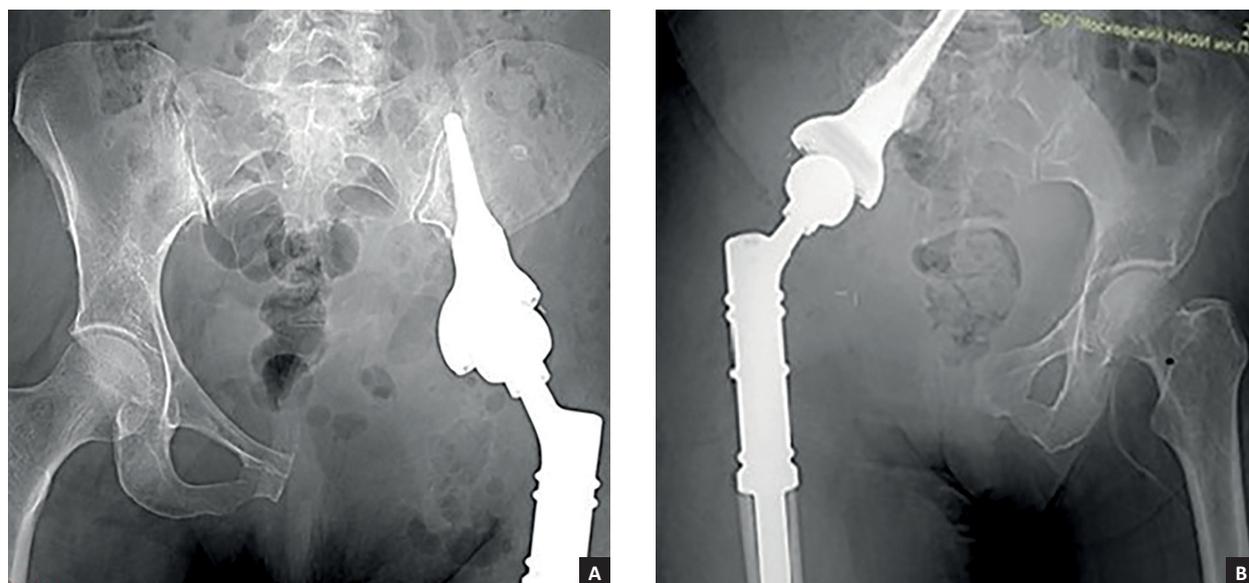


Рис. 1. Рентгенограмма костей таза. А – тазовый модуль эндопротеза имплантирован в подвздошную кость; Б – тазовый модуль эндопротеза имплантирован в крестец.

Fig. 1. Radiograph of the pelvis. A – pelvic module of endoprosthesis implanted in the iliac bone, B – the pelvic module of the prosthesis implanted in the sacrum.

эндопротеза, соответствующих по толщине опиала подвздошной кости и диаметру чашки, угол и положение которой возможно изменить в зависимости от необходимой физиологической проекции вертлужной впадины конкретного пациента.

**Цель исследования** — оценить преимущества модульного эндопротезирования вертлужной впадины у пациентов с опухолевым поражением параацетабулярной области.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с 2011 по 2018 гг. в МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал НМИЦ радиологии Минздрава России хирургическое лечение в объеме параацетабулярной резекции с реконструкцией вертлужной впадины модульным эндопротезом было выполнено у 30 больных. Мужчин было 13 (43%), женщин — 17 (57%). Средний возраст пациентов составил 45 лет (23–63 лет). Первичные злокачественные опухоли костей были у 19 (63%) больных. Среди них хондросаркома была диагностирована у 15 (50%), остеосаркома — у 3 (10%), злокачественная фиброзная гистиоцитома — у 1 (3%) соответственно. У 5 (17%) больных была гигантоклеточная опухоль. Два (7%) пациента были с солитарными метастазами рака почки и один (3%) — с синовиальной саркомой. Трое больных (10%) были с рецидивами хондросаркомы после ранее проведенного хирургического лечения. Общая характеристика пациентов в зависимости от типа опухоли и стадии заболевания представлена в таблице 1.

У больных с опухолями высокой степени злокачественности GII–III перед операцией проводили индукционное системное лекарственное лечение, на фоне которого были достигнуты положительная динамика и стабилизация опухолевого процесса по критериям RECIST 1.1 [17]. После операции проводилось консолидирующее лечение в зависимости от степени выраженности лечебного патоморфоза опухоли по результатам планового морфологического исследования. Пациентам с низкоккачественными опухолями G-I, гигантоклеточной опухолью и больным с солитарными метастазами рака почки выполнялось только хирургическое лечение. Далее они находились под строгим динамическим наблюдением.

### Техника операций

В зависимости от локализации опухолевого поражения относительно костей таза, в нашем исследовании применялись два вида доступов, стандартный «передний» и модифицированный «комбинированный».

При стандартном доступе разрез выполняли вдоль крыла подвздошной кости дистально, далее вдоль паховой связки с переходом на внутреннюю поверхность бедра (рис. 2).

При распространении опухоли вдоль лонной кости и в область проекции проксимального отдела бедренной кости выполняли дополнительные разрезы к лонному симфизу и латерально к передне-наружной поверхности верхней трети бедра. После рассечения дермы, подкожной клетчатки и фасции

**Таблица 1. Общая характеристика анализируемой группы**  
**Table 1. General characteristics of the analyzed group**

| Гистологический тип опухоли/<br>Histological type of tumor                | Зона поражения по<br>Enneking/Affected Area by<br>Enneking |    |        |          | Стадия<br>заболевания/<br>Stage of the disease | Общее количество<br>пациентов/<br>Total number of<br>patients, n (30) = 100% |
|---|--|----|--------|----------|--|--|
|   | I–II   | II | II–III | I–II–III |  |  |
| Хондросаркома/Chondrosarcoma  | 1  | 2  | 3      | 9        | Ib – 6<br>IIb – 9                              | 15 (50%)   |
| Остеосаркома/Osteosarcoma   |  |    | 1      | 2        | IIb – 3  | 3 (10%)  |
| Злокачественная фиброзная гистиоцитома/<br>Malignant fibrous histiocytoma |  |    |        | 1        | IVa – 1  | 1 (3%)   |
| Синовиальная саркома/Synovial sarcoma                                     |  |    |        | 1        | IVa – 1  | 1 (3%)   |
| Метастаз рака почки/Metastasis of kidney<br>cancer                        |  |    | 2      |          |  | 2 (7%)   |
| Гигантоклеточная опухоль/Giant cell cancer                                |  |    | 2      | 3        | –  | 5 (17%)  |
| Рецидив хондросаркомы/Recurrence of<br>chondrosarcoma                     | 1  |    | 1      | 1        | –  | 3 (10%)  |

мобилизовали на протяжении паховый канатик или круглую связку матки и отводили в сторону. Волокна наружной косой мышцы живота рассекали электроножом, осуществляли забрюшинный доступ в подвздошную область. Далее пересекали паховую связку, отсекали у места прикрепления к лонной кости прямую мышцу живота с апоневрозом. Такой забрюшинный хирургический доступ обеспечивает адекватную экспозицию подвздошной области и переднебоковой поверхности вертлужной впадины, магистральных подвздошно-бедренных сосудов и бедренного нерва. Содержимое брюшной полости отграниченное, латеральную стенку мочевого пузыря отводили в сторону. Наружные и внутренние подвздошные сосуды мобилизовали от места деления общей подвздошной артерии и вены до уровня их перехода в бедренные, после чего их вместе с бедренным нервом отводили в сторону. В зависимости от расположения опухоли в ряде случаев внутренние подвздошные сосуды перевязывали и пересекали. При необходимости визуализировали и выделяли мочеточник. Следующим этапом осуществлялось пересечение приводящей группы мышц, напрягателя широкой фасции, портняжной и прямой мышц бедра у места прикрепления к лонной и подвздошной костям. После определения уровня резекции костей таза выполняли остеотомию ветвей лонной, седалищной костей или симфиза, шейки бедренной и крыла подвздошной кости. После пересечения костных структур пересекали крестцово-остистую и крестцово-бугорные связки, после чего удаляли макропрепарат, пересекая оставшиеся мягкие ткани. Вторым этапом в толщу опиленной оставшейся части тела и крыла подвздошной кости или в крестец по направлению устанавливали коническую ножку металлоимпланта, к которой при помощи винта фиксировали чашку эндопротеза, выполняющую функцию вертлужной впадины. Тип, размер и метод фиксации ножки (цементная

или бесцементная) выбирали соответственно толщине опиленной подвздошной кости и клинической ситуации. Далее выполняли резекцию проксимального отдела бедренной кости с последующей установкой бедренного компонента металлоимпланта. В зависимости от уровня резекции бедренной кости возможна установка онкологического или ортопедического эндопротеза. Тазобедренный сустав формировали путем фиксации головки бедренного компонента в чашку. Для предотвращения вывиха головки эндопротеза бедренный компонент модульного эндопротеза и чашку вертлужной впадины многократно обвязывают лавсановой нитью между собой (получена патентная справка № 2018141788).

При локализации опухоли в области заднего сегмента вертлужной впадины, седалищного бугра и большой седалищной вырезки мы предложили использовать «комбинированный доступ», включающий в себя выполнение дополнительного разреза к вертлужной впадине и тазобедренному суставу, с которого начинают операцию (рис. 3).

По нашему мнению, подобный хирургический доступ облегчает мобилизацию опухолевого очага в случае его распространенности к седалищной вырезке и проекции выхода седалищного нерва, а так же снижает риск его травматизации. Разрез проводят в ягодичной области на стороне поражения, кожу рассекают вдоль ягодичной складки, от ее начала латерально, поднимаясь проксимально к наружной границе ягодичной области, далее рассекают подкожную клетчатку и подлежащую фасцию, мобилизуют большую ягодичную мышцу, у нижнего края большой ягодичной мышцы находят место прохождения седалищного нерва, далее рассекают большую ягодичную мышцу проксимально по ходу проекции седалищного нерва, после чего мобилизуют седалищный нерв на протяжении и отводят в сторону, выполняют мобилизацию опухоли от окружающих мягких тканей, рассекая среднюю и малую



Рис. 2. Вид стандартного «подвздошно-пахово-бедренного» хирургического доступа.

Fig. 2. Type of standard "Iliac-inguinal-femoral" surgical access.



Рис. 3. Вид дополнительного «комбинированного» доступа.

Fig. 3. Type of additional "Combined" access.

ягодичные мышцы, а при необходимости порции приводящих мышц бедра — полуперепончатую и полусухожильную мышцы, далее, после окончания мобилизации седалищного нерва и мягкотканного компонента опухоли, рану ушивают послойно без оставления дренажей, после чего переворачивают пациента на спину и продолжают операцию из подвздошно-пахового доступа (по данной методике зарегистрирован патент RU 2638770).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средняя продолжительность операций составила 310 мин (145–520 мин), объем интраоперационной кровопотери — 5520 мл (600–20000 мл). Передний доступ был реализован при проведении операций у 24 (80%) пациентов. У 6 (20%) был выполнен комбинированный. Большинство операций (95%) проводились с использованием системы интраоперационного кровосбережения типа Cellsaver. Пяте-

рым пациентам перед операцией была выполнена селективная эмболизация артерий, питающих опухоль. По результатам планового морфологического исследования после операции отрицательные края резекции с индексом R0 были у 27 (90%) прооперированных больных. У 3 (10%) пациентов с хондросаркомой G-I был положительный край резекции с индексом R1. Учитывая высокодифференцированный характер опухоли и объем выполненной операции, этим больным дополнительное лечение в адьювантном режиме не назначалось, и они были оставлены под динамическое наблюдение.

Средний срок наблюдения составил 36 мес (4–73 мес). Прогрессирование болезни в сроки от 6 до 40 мес выявлено у 10 больных (33%), 8 (27%) из которых умерли от прогрессирования болезни, остальные 22 (67%) на момент исследования были без признаков прогрессирования (табл. 2).

За время наблюдения у 3 пациентов с хондросаркомой был диагностирован рецидив опухоли

**Таблица 2. Характеристика пациентов с прогрессированием заболевания после хирургического лечения**  
**Table 2. Characteristics of patients with disease progression after surgical treatment**

| №  | D-S   | Край резекции/<br>The edge of resection | Срок прогрессирования (мес)/Time of progression (months) | Тип прогрессирования*/<br>Type of progression*         | Состояние на момент исследования**/State at the time of study** |
|----|---|---|--|--|---|
| 1  | Хондросаркома/<br>Chondrosarcoma  | R1                                      | 18   | P + M (легкие)/R + M (lungs)                           | Ж/alive   |
| 2  | Хондросаркома/<br>Chondrosarcoma  | R1                                      | 12   | P/R  | У/died of disease progression                                   |
| 3  | Хондросаркома/<br>Chondrosarcoma  | R0                                      | 16   | M (легкие)/M (lungs)                                   | У/died of disease progression                                   |
| 4  | Хондросаркома/<br>Chondrosarcoma  | R0                                      | 10   | P/R  | Ж/alive   |
| 5  | Остеосаркома/<br>Osteosarcoma   | R0                                      | 15   | M (легкие)/M (lungs)                                   | У/died of disease progression                                   |
| 6  | Остеосаркома/<br>Osteosarcoma   | R0                                      | 11   | M (легкие)/M (lungs)                                   | У/died of disease progression                                   |
| 7  | Синовиальная саркома/<br>Synovial sarcoma                                 | R0                                      | 6  | M (легкие)/M (lungs)                                   | У/died of disease progression                                   |
| 8  | Злокачественная фиброзная гистиоцитома/<br>Malignant fibrous histiocytoma | R0                                      | 14   | M (легкие + кости)/ M (lungs + bones)                  | У/died of disease progression                                   |
| 9  | Метастаз рака почки/<br>Metastasis of kidney cancer                       | R0                                      | 9  | M (печень + легкие + кости)/ M (liver + lungs + bones) | У/died of disease progression                                   |
| 10 | Метастаз рака почки/<br>Metastasis of kidney cancer                       | R0                                      | 8  | M (легкие + кости)/ M (lungs+bones)                    | У/died of disease progression                                   |

\*P – рецидив; M – отдаленные метастазы. \*\*Ж – жив; У – умер от прогрессирования заболевания. \*R – relapse, M – distant metastases.

в сроки от 10 до 14 мес, по поводу чего всем пациентам было выполнено межподвздошно-брюшное вычленение. При дальнейшем наблюдении у одного из этих пациентов было выявлено дальнейшее прогрессирование в виде метастатического поражения легких. На момент написания статьи пациент жив и получает системное лекарственное лечение. Среди пациентов с первичными злокачественными опухолями костей и мягких тканей отдаленное метастазирование было диагностировано у 5 (17%) пациентов. У большинства (13%) из них было поражение легких, а у 1 (3%) пациента было сочетанное поражение легких и костей. Всем было назначено системное лекарственное лечение, однако все больные погибли от дальнейшего прогрессирования в сроки от 15 до 25 мес. Оба пациента с солитарными метастазами рака почки также умерли от прогрессирования заболевания в сроки от 10 до 20 мес.

Функциональный результат после операции оценивали по шкале MSTS [18].

Средний показатель составил 59% (15–82%).

Послеоперационные осложнения диагностированы у 11 (37%) пациентов. Их оценка производилась в зависимости от характера их возникновения.

Краевой некроз послеоперационной раны либо ее инфицирование выявлены у 9 (56%) пациентов. Некроз краев послеоперационной раны был у 5 (17%), глубокое инфицирование ложа эндопротеза — у 4 (13%) больных. Всем пациентам с глубоким инфицированием были выполнены повторные операции в объеме ревизии и санации послеоперационной раны и удаление металлоконструкции (рис. 4).

Одному из них потребовалось выполнение межподвздошно-брюшного вычленения, ввиду неэффективности консервативной антибактериальной терапии и резистентной флоры. Некроз краев послеоперационной раны во всех случаях потребовал выполнения хирургического иссечения пораженных тканей с последующим наложением вторичных швов.

Вывих головки металлоимпланта был диагностирован у 4 (13%) больных. У троих пациентов по месту жительства они были вправлены закрытым путем. А у одного, через 2 мес после операции, было выполнено открытое вправление в условиях нашего отделения (рис. 5).

Системные осложнения в виде тромбоэмболии ветвей легочной артерии с последующим развитием пневмонии были отмечены у 1 (3%) пациентки. Трое пациентов (10%) были с выраженным лимфостазом нижней конечности на стороне операции, связанным с пересечением и перевязкой бедренной вены во время операции. У 2 больных (7%) в раннем послеоперационном периоде отмечено отсутствие движения и чувствительности по ходу иннервации седалищного нерва. Таким образом, у 11 больных в послеоперационном периоде диагностировано 19 случаев различных осложнений.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Основной целью органосохранного хирургического лечения больных с опухолевым поражением костей таза являются обеспечение максимального радикализма во время операции и достижение аде-



Рис. 4. Вид послеоперационной раны. А – краевой некроз послеоперационной раны; Б – диастаз послеоперационной раны вследствие глубокого инфицирования.

Fig. 4. Type of postoperative wound. A – edge necrosis of the postoperative wound, B – diastasis of the postoperative wound, due to deep infection.

кватных функциональных и эстетических результатов с целью улучшения качества жизни больного. Однако анатомо-физиологические особенности этой анатомической зоны и ее важное значение в обеспечении функционального статуса больного определяют техническую сложность выполнения хирургического лечения этой категории больных [19, 20]. Небольшая распространенность злокачественных сарком костей и мягких тканей в структуре онкологической заболеваемости и их редкая локализация в костях таза и прилежащих анатомических областях определяют небольшое количество работ, посвященных исследованию результатов лечения этой категории больных. Количество пациентов в зарубежных исследованиях по данной методике не превышает 27–47 человек, что определяет необходимость дальнейшего изучения использования методики модульного эндопротезирования параацетабулярной области [15, 16, 21].

Одной из значимых проблем при выполнении операций больным с опухолевым поражением параацетабулярной области часто является массивная интраоперационная кровопотеря. В нашем исследовании средний объем интраоперационной кровопотери составил 5520 мл (600–20 000 мл), что сопоставимо с результатами зарубежных авторов. W. Guo приводит средний показатель интраоперационной кровопотери при проведении реконструктивных операций на костях таза, равный 4700 мл (от 1500 до 12 000 мл) [22]. R. L. Satcher сообщает о 15 пациентах с опухолевым поражением параацетабулярной области, которым было выполнено органосохранное хирургическое лечение, при этом максимальное значение кровопотери составило до 35 000 мл [23]. Необходимо отметить, что выраженная кровопотеря является предрасполагающим фактором развития послеоперационных инфекционных осложнений.

Также основной из проблем эндопротезирования вертлужной впадины и тазобедренного сустава являются развитие инфекционных осложнений, что может быть обусловлено объемом опухолевого очага, подлежащего удалению в пределах здоровых тканей, и, как следствие, их выраженный дефицит для формирования ложа эндопротеза, проводимая системная терапия, снижающая иммунитет, а также значимая продолжительность операции. Послеоперационные осложнения диагностированы у 11 (37%) пациентов (инфекционные — 9, механические — 4, системные — 1, общие — 5). Инфекционные осложнения после таких вмешательств выявляются наиболее часто, и их количество может составлять 11–47%. По данным N. E. Fisher, общее количество осложнений у 27 больных после операций в объе-

ме резекции костей таза с эндопротезированием вертлужной впадины и тазобедренного сустава составило 32% (инфекционные — 18% и неинфекционные — 14%). I. Nan сообщает о развитии послеоперационных осложнений у 50% больных после хирургического лечения новообразований костей таза, при этом количество инфекционных и неинфекционных осложнений было равным и составило по 25% [14, 24–28].

«Механические» осложнения являются проблемой при проведении реконструкции вертлужной впадины и связаны с нарушением функционирования металлоимпланта, к которым относят нестабильность и вывихи эндопротезов, а также перипротезные переломы [29]. По данным M. Bus, частота возникновения «механических» осложнений составила 30%. Вывих эндопротеза был у 10 (21%), нестабильность — у 3 (6%) и перипротезный перелом — у 4 (9%) из 47 прооперированных больных. Большая часть вывихов отмечена после установки монополярной чашки эндопротеза. С началом использования биполярной чашки количество вывихов сократилось и составило лишь 4% [16]. Общая частота развития



Рис. 5. Рентгенограмма вывиха головки эндопротеза.

Fig. 5. X-ray of endoprosthesis head dislocation.

«механических» осложнений, по мнению различных авторов, может составлять 3–24% [11, 13, 14, 22]. В нашем исследовании вывих эндопротеза выявлен у 4 (13%) пациентов. Других осложнений со стороны металлоимплантов не отмечено. Средний показатель функционального результата после операции по шкале MSTS в нашем исследовании составил 59%, что сопоставимо с другими авторами — 50–80% [8, 12, 14–16, 30]. В исследуемой нами группе пациентов доля нерадикально выполненных операций (по результатам планового морфологического исследования) с индексом R1 составила 10%. Край резекции как отрицательный (R0) определен у 27 (90%) больных. Полученные результаты являются сопоставимыми с результатами других авторов. По данным В. Ю. Карпенко, W. Guo, I. Han и L. R. Menendez, количество радикально выполненных хирургических пособий по поводу опухолевого поражения костей таза составляет от 45% до 83% [18, 22, 24, 31].

В нашем исследовании прогрессирование заболевания после выполнения операции отмечено в сроки от 6 до 18 мес. По мнению различных авторов, общее количество больных с прогрессированием после параацетабулярных резекций с одномоментной реконструкцией вертлужной впадины составляет от 24 до 44% [29]. Данный метод реконструкции считается более простым в применении, сокращая время операции, тем самым снижая частоту послеоперационных осложнений по сравнению с другими методами реконструкции костей таза [14, 15, 28, 31].

#### Список литературы

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России; 2016, с. 10–16.
- Grimer RJ, Chandrasekar CR, Carter SR, Abudu A, Tillman RM, Jeys L. Hindquarter amputation. *Bone Joint J.* 2013 Jan;95-B(1):127–31. DOI: 10.1302/0301-620X.95B1.29131
- Higinbotham NL, Marcove RC, Casson P. Hemipelvectomy: A clinical study of 100 cases with five year follow-up on 60 patients. *Surgery.* 1966 May;59(5):706–8.
- Karakousis CP, Vezeridis MP. Variants of hemipelvectomy. *Am J Surg.* 1983 Feb;145(2):273–7.
- Державин В. А., Карпенко В. Ю., Бухаров А. В., Волченко Н. Н., Ядрина А. В., Иванова М. В. Модульное эндопротезирование параацетабулярной области при опухолевом поражении вертлужной впадины и тазобедренного сустава. Предварительные результаты. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена.* 2018;7(2):26–32. DOI: 10.17116/onkolog20187226-32
- Menendez LR, Ahlmann ER, Falkinstein Y, Allison DC. Periacetabular reconstruction with a new endoprosthesis. *Clin Orthop Relat Res.* 2009 Nov;467(11):2831–7. DOI: 10.1007/s11999-009-1043-z

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной онкоортопедии существуют различные хирургические техники реконструкции параацетабулярной области, однако все они характеризуются технической сложностью выполнения, достаточным риском развития послеоперационных осложнений, из-за чего универсальной техники, удовлетворяющей всем поставленным задачам, на настоящий момент нет. Модульные системы эндопротезирования параацетабулярной области являются наиболее современной методикой, которая широко используется в специализированных клиниках по всему миру. Главным ее отличием и одновременно преимуществом перед другими является возможность интраоперационно собрать индивидуальный эндопротез, максимально удовлетворяющий всем особенностям операции и позволяющий планировать край резекции тазовой кости не в зависимости от размеров индивидуально изготовленного металлоимпланта, а определять их интраоперационно в зависимости от конкретной клинической ситуации. Вышеизложенное доказывает актуальность дальнейшего изучения представленной хирургической методики и проведения более масштабных исследований с набором большего количества пациентов и получением статистически объективных результатов.

- Jeys LM, Kulkarni A, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. Endoprosthetic reconstruction for the treatment of musculoskeletal tumors of the appendicular skeleton and pelvis. *J Bone Joint Surg Am.* 2008 Jun;90(6):1265–71. DOI: 10.2106/JBJS.F.01324
- Falkinstein Y, Ahlmann ER, Menendez LR. Reconstruction of type II pelvic resection with a new peri-acetabular reconstruction endoprosthesis. *J Bone Joint Surg Br.* 2008 Mar;90(3):371–6. DOI: 10.1302/0301-620X.90B3.20144.
- Kim D, Lim JY, Shim KW, Han JW, Yi S, Yoon DH, et al. Sacral Reconstruction with a 3D-printed implant after hemisacrectomy in a patient with sacral osteosarcoma: 1-year follow-up result. *Yonsei Med J.* 2017 Mar;58(2):453–457. DOI: 10.3349/ymj.2017.58.2.453
- Satcher RL Jr, O'Donnell RJ, Johnston JO. Reconstruction of the pelvis after resection of tumors about the acetabulum. *Clin Orthop Relat Res.* 2003 Apr; (409):209–17. DOI: 10.1097/01.blo.0000057791.10364.7c
- Aljassir F, Beadel GP, Turcotte RE, Griffin AM, Bell RS, Wunder JS, Isler MH. Outcome after pelvic sarcoma resection reconstructed with saddle Prosthesis. *Clin Orthop Relat Res.* 2005 Sep;438:36–41.

12. Barrientos-Ruiz I, Ortiz-Cruz EJ, Peleteiro-Pensado M. Erratum to: Reconstruction After Hemipelvectomy With the Ice-Cream Cone Prosthesis: What Are the Short-term Clinical Results? Clin Orthop Relat Res. 2017 Mar;475 (3):924. DOI: 10.1007/s11999-016-4881-5.
13. Witte D, Bernd L, Bruns J, Gosheger G, Harges J, Hartwig E, et al. Limb-salvage reconstruction with MUTARS® hemipelvic endoprosthesis: A prospective multicenter study. Eur J Surg Oncol. 2009 Dec;35 (12):1318–25. DOI: 10.1016/j.ejso.2009.04.011
14. Fisher NE, Patton JT, Grimer RJ, Porter D, Jeys L, Tillman RM, et al. Ice-cream cone reconstruction of the pelvis: a new type of pelvic replacement. J Bone Joint Surg Br. 2011 May;93 (5):684–8. DOI: 10.1302/0301-620X.93B5.25608
15. De Paolis M, Biazzo A, Romagnoli C, Ali N, Giannini S, Donati DM. The use of iliac stem prosthesis for acetabular defects following resections for periacetabular Tumors. ScientificWorldJournal. 2013 Oct 22;2013:717031. DOI: 10.1155/2013/717031
16. Bus M, Szafranski A, Sellevold S, Goryn T, Jutte PC, Bramer AM, et al. LUMiC Endoprosthetic Reconstruction After Periacetabular Tumor Resection: Short-term Results. Clin Orthop Relat Res. 2017 Mar;475 (3):686–695. DOI: 10.1007/s11999-016-4805-4
17. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan;45 (2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
18. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ. A System for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. Clin Orthop Relat Res. 1993 Jan; (286):241–6.
19. Карпенко В. Ю. Реконструктивный и реконструктивно-пластический этапы при радикальных операциях в онкологической ортопедии. Дисс. ... д. м. н. М., 2015.
20. O'Connor, M. Malignant pelvic tumors: Limb-sparing resection and reconstruction. Semin Surg Oncol. 1997 Jan-Feb;13 (1):49–54.
21. Guzik G. Treatment of metastatic lesions localized in the acetabulum. J Orthop Surg Res. 2016 Apr 28;11 (1):54. DOI: 10.1186/s13018-016-0384-z
22. Guo W, Li D, Tang X, Yang Y, Ji T. Reconstruction with modular hemipelvic prostheses for periacetabular tumor. Clin Orthop Relat Res. 2007 Aug;461:180–8. DOI: 10.1097/BLO.0b013e31806165d5
23. Satcher RL Jr, O'Donnell RJ, Johnston JO. Reconstruction of the pelvis after resection of tumors about the acetabulum. Clin Orthop Relat Res. 2003 Apr; (409):209–17.
24. Han I, Lee YM, Cho HS, Oh JH, Lee SH, Kim HS. Outcome after surgical treatment of pelvic sarcomas. Clin Orthop Surg. 2010 Sep;2 (3):160–6. DOI: 10.4055/cios.2010.2.3.160
25. Barrientos-Ruiz I, Ortiz-Cruz EJ, Peleteiro-Pensado M. reconstruction after hemipelvectomy with the ice-cream cone prosthesis: what are the short-term clinical results? Clin Orthop Relat Res. 2017 Mar;475 (3):735–741. DOI: 10.1007/s11999-016-4747-x.
26. Gebert C, Wessling M, Hoffmann C, Roedel R, Winkelmann W, Gosheger G, Harges J. Hip transposition as a limb salvage procedure following the resection of periacetabular tumors. J Surg Oncol. 2011 Mar 1;103 (3):269–75. DOI: 10.1002/jso.21820.
27. Hoffmann C, Gosheger G, Gebert C, Jürgens H, Winkelmann W. Functional results and quality of life after treatment of pelvic sarcomas involving the acetabulum. J Bone Joint Surg Am. 2006 Mar;88 (3):575–82. DOI: 10.2106/JBJS.D.02488
28. Карпенко В. Ю., Державин В. А., Щупак М. Ю., Жеравин А. А., Бухаров А. В., Бондарев А. В., Жамгарян Г. С. Ранние результаты реконструкции вертлужной впадины и тазобедренного сустава модульными эндопротезами у больных с опухолевым поражением параацетабулярной области. Мультицентровое исследование. Сибирский онкологический журнал. 2016;15 (1):11–8. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-1-11-18
29. Witte D, Bernd L, Bruns J, Gosheger G, Harges J, Hartwig E, et al. Limb-salvage reconstruction with MUTARS® hemipelvic endoprosthesis: A prospective multicenter study. Eur J Surg Oncol. 2009 Dec;35 (12):1318–25. DOI: 10.1016/j.ejso.2009.04.011.
30. Jaiswal PK, Aston WJ, Grimer RJ, Abudu A, Carter S, Blunn G, et al. Peri-acetabular resection and endoprosthetic reconstruction for tumours of the acetabulum. J Bone Joint Surg Br. 2008 Sep;90 (9):1222–7. DOI: 10.1302/0301-620X.90B9.20758
31. Moura DL, Fonseca R, Freitas J, Figueiredo A, Casanova J. Reconstruction with iliac pedestal cup and proximal femur tumor prosthesis after wide resection of chondrosarcoma — 10-year follow-up results. Rev Bras Ortop. 2016 Dec 30;52 (6):748–754. DOI: 10.1016/j.rboe.2016.11.007

## References

1. Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Incidence of malignant neoplasms 2014 in the population of Russia (incidence and mortality)]. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2016, pp. 10–16. (In Russian).
2. Grimer RJ, Chandrasekar CR, Carter SR, Abudu A, Tillman RM, Jeys L. Hindquarter amputation. Bone Joint J. 2013 Jan;95-B (1):127–31. DOI: 10.1302/0301-620X.95B1.29131
3. Higinbotham NL, Marcove RC, Casson P. Hemipelvectomy: A clinical study of 100 cases with five year follow-up on 60 patients. Surgery. 1966 May;59 (5):706–8.
4. Karakousis CP, Vezeridis MP. Variants of hemipelvectomy. Am J Surg. 1983 Feb;145 (2):273–7.
5. Derzhavin VA, Karpenko VYu, Bukharov AV, Volchenko NN, Yadrina AV, Ivanova MV. Modular endoprosthetic replacement of the periacetabular region in the tumor involvement of the acetabulum and hip joint. Preliminary results. Onkologiya. Zhurnal imeni P. A. Gerzena (P. A. Herzen Journal of Oncology). 2018;7 (2):26–32. DOI: 10.17116/onkolog20187226-32 (In Russian).
6. Menendez LR, Ahlmann ER, Falkenstein Y, Allison DC. Periacetabular reconstruction with a new endoprosthesis. Clin Orthop Relat Res. 2009 Nov;467 (11):2831–7. DOI: 10.1007/s11999-009-1043-z
7. Jeys LM, Kulkarni A, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. Endoprosthetic reconstruction for the treatment of

- musculoskeletal tumors of the appendicular skeleton and pelvis. *J Bone Joint Surg Am.* 2008 Jun;90 (6):1265–71. DOI: 10.2106/JBJS.F.01324
8. Falkinstein Y, Ahlmann ER, Menendez LR. Reconstruction of type II pelvic resection with a new peri-acetabular reconstruction endoprosthesis. *J Bone Joint Surg Br.* 2008 Mar;90 (3):371–6. DOI: 10.1302/0301–620X.90B3.20144.
9. Kim D, Lim JY, Shim KW, Han JW, Yi S, Yoon DH, et al. Sacral Reconstruction with a 3D-printed implant after hemisacrectomy in a patient with sacral osteosarcoma: 1-year follow-up result. *Yonsei Med J.* 2017 Mar;58 (2):453–457. DOI: 10.3349/ymj.2017.58.2.453
10. Satcher RL Jr, O'Donnell RJ, Johnston JO. Reconstruction of the pelvis after resection of tumors about the acetabulum. *Clin Orthop Relat Res.* 2003 Apr; (409):209–17. DOI: 10.1097/01.blo.0000057791.10364.7c
11. Aljassir F, Beadel GP, Turcotte RE, Griffin AM, Bell RS, Wunder JS, Isler MH. Outcome after pelvic sarcoma resection reconstructed with saddle Prosthesis. *Clin Orthop Relat Res.* 2005 Sep;438:36–41.
12. Barrientos-Ruiz I, Ortiz-Cruz EJ, Peleteiro-Pensado M. Erratum to: Reconstruction After Hemipelvectomy With the Ice-Cream Cone Prosthesis: What Are the Short-term Clinical Results? *Clin Orthop Relat Res.* 2017 Mar;475 (3):924. DOI: 10.1007/s11999–016–4881–5.
13. Witte D, Bernd L, Bruns J, Gosheger G, Harges J, Hartwig E, et al. Limb-salvage reconstruction with MUTARS® hemipelvic endoprosthesis: A prospective multicenter study. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Dec;35 (12):1318–25. DOI: 10.1016/j.ejso.2009.04.011
14. Fisher NE, Patton JT, Grimer RJ, Porter D, Jeys L, Tillman RM, et al. Ice-cream cone reconstruction of the pelvis: a new type of pelvic replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2011 May;93 (5):684–8. DOI: 10.1302/0301–620X.93B5.25608
15. De Paolis M, Biazio A, Romagnoli C, Ali N, Giannini S, Donati DM. The use of iliac stem prosthesis for acetabular defects following resections for periacetabular Tumors. *ScientificWorldJournal.* 2013 Oct 22;2013:717031. DOI: 10.1155/2013/717031
16. Bus M, Szafranski A, Sellevold S, Goryn T, Jutte PC, Bramer AM, et al. LUMiC Endoprosthetic Reconstruction After Periacetabular Tumor Resection: Short-term Results. *Clin Orthop Relat Res.* 2017 Mar;475 (3):686–695. DOI: 10.1007/s11999–016–4805–4
17. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009 Jan;45 (2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
18. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ. A System for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res.* 1993 Jan; (286):241–6.
19. Karpenko VU. Reconstructive and reconstructive-plastic stages in radical operations in oncological orthopedics. Diss. Moscow, 2015. (In Russian).
20. O'Connor, M. Malignant pelvic tumors: Limb-sparing resection and reconstruction. *Semin Surg Oncol.* 1997 Jan-Feb;13 (1):49–54.
21. Guzik G. Treatment of metastatic lesions localized in the acetabulum. *J Orthop Surg Res.* 2016 Apr 28;11 (1):54. DOI: 10.1186/s13018–016–0384-z
22. Guo W, Li D, Tang X, Yang Y, Ji T. Reconstruction with modular hemipelvic prostheses for periacetabular tumor. *Clin Orthop Relat Res.* 2007 Aug;461:180–8. DOI: 10.1097/BLO.0b013e31806165d5
23. Satcher RL Jr, O'Donnell RJ, Johnston JO. Reconstruction of the pelvis after resection of tumors about the acetabulum. *Clin Orthop Relat Res.* 2003 Apr; (409):209–17.
24. Han I, Lee YM, Cho HS, Oh JH, Lee SH, Kim HS. Outcome after surgical treatment of pelvic sarcomas. *Clin Orthop Surg.* 2010 Sep;2 (3):160–6. DOI: 10.4055/cios.2010.2.3.160
25. Barrientos-Ruiz I, Ortiz-Cruz EJ, Peleteiro-Pensado M. reconstruction after hemipelvectomy with the ice-cream cone prosthesis: what are the short-term clinical results? *Clin Orthop Relat Res.* 2017 Mar;475 (3):735–741. DOI: 10.1007/s11999–016–4747-x.
26. Gebert C, Wessling M, Hoffmann C, Roedel R, Winkelmann W, Gosheger G, Harges J. Hip transposition as a limb salvage procedure following the resection of periacetabular tumors. *J Surg Oncol.* 2011 Mar 1;103 (3):269–75. DOI: 10.1002/jso.21820.
27. Hoffmann C, Gosheger G, Gebert C, Jürgens H, Winkelmann W. Functional results and quality of life after treatment of pelvic sarcomas involving the acetabulum. *J Bone Joint Surg Am.* 2006 Mar;88 (3):575–82. DOI: 10.2106/JBJS.D.02488
28. Karpenko VU, Derzhavin VA, Shchupak MU, Zheravin AA, Buharov AV, Bondarev AV, Zhamgaryan GS. Reconstruction with modular endoprosthesis after periacetabular resections in patients with pelvic tumors. Early results. Multicenteral report. *Siberian Journal of Oncology.* 2016;15 (1):11–8. DOI: 10.21294/1814–4861–2016–15–1–11–18 (In Russian).
29. Witte D, Bernd L, Bruns J, Gosheger G, Harges J, Hartwig E, et al. Limb-salvage reconstruction with MUTARS® hemipelvic endoprosthesis: A prospective multicenter study. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Dec;35 (12):1318–25. DOI: 10.1016/j.ejso.2009.04.011.
30. Jaiswal PK, Aston WJ, Grimer RJ, Abudu A, Carter S, Blunn G, et al. Peri-acetabular resection and endoprosthetic reconstruction for tumours of the acetabulum. *J Bone Joint Surg Br.* 2008 Sep;90 (9):1222–7. DOI: 10.1302/0301–620X.90B9.20758
31. Moura DL, Fonseca R, Freitas J, Figueiredo A, Casanova J. Reconstruction with iliac pedestal cup and proximal femur tumor prosthesis after wide resection of chondrosarcoma — 10-year follow-up results. *Rev Bras Ortop.* 2016 Dec 30;52 (6):748–754. DOI: 10.1016/j.rboe.2016.11.007

#### Информация об авторах:

Илуридзе Георгий Давидович, врач-онколог Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7847-4861>

Карпенко Вадим Юрьевич, д. м.н., руководитель отделения онкоортопедии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-8280-8163>

Державин Виталий Андреевич, к. м.н., старший научный сотрудник отделения онкоортопедии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. RCID <http://orcid.org/0000-0002-4385-9048>

Бухаров Артем Викторович, к. м.н., старший научный сотрудник отделения онкоортопедии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-2976-8895>

#### Information about authors:

Georgii D. Iluridze, oncologist in department of oncoortopedical surgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7847-4861>

Vadim Yu. Karpenko, MD, PhD, DSc, chief of oncoortopediac surgery department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-8280-8163>

Vitaliy A. Derzhavin, MD, PhD, senior researcher in department of oncoortopedical surgery P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-4385-9048>

Artem V. Bucharov, MD, PhD, MD, PhD, senior researcher in department of oncoortopedical surgery P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-2976-8895>



## МЕДИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖИТЕЛЬНИЦ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Н.С.Романенков, В.В.Хижа, К.Н.Мовчан, Ю.М.Морозов, Р.М.Гедгафов, А.В.Слободкина

СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», 198095, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Шапкина, д. 30

### Резюме

**Цель исследования.** Проанализировать основные медико-статистические параметры, позволяющие оценить результаты лечения больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) молочных желез (МЖ).

**Пациенты и методы** Ретроспективно проанализированы сведения о 4689 больных раком молочных желез (РМЖ). Критерии включения: женский пол, проживание в Санкт-Петербурге, диагноз ЗНО МЖ, установленный в 2011, 2012 гг. Также в исследование включены сведения о вариантах применения технологий хирургического лечения РМЖ, годичной летальности при ЗНО МЖ и показатели индекса накопления контингентов в Санкт-Петербурге в 2011–2017 гг. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ Statistica 12,0 для Windows, «Популяционный раковый регистр», «МедИнфо-4». Различия в группах исследования считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Распространенность РМЖ у жительниц Санкт-Петербурга варьирует от 532,6 на 100 000 населения в 2011 г. до 545,0<sup>0/0000</sup> в 2012 г. В 2011 г. заболеваемость женщин Санкт-Петербурга РМЖ составила 46,21<sup>0/0000</sup> (стандартное отклонение 1,05), в 2012 г. – 49,5<sup>0/0000</sup> (стандартное отклонение 1,05). Средний возраст больных РМЖ – 64 года (стандартное отклонение 12,25). Локализация опухоли в одной из желез констатирована в 4617 (98,5%) клинических наблюдениях. В 2846 (60,7%) случаях размеры опухоли варьировали от 2 до 5 см. В 3689 (80%) случаях у пациенток гистологически верифицированы признаки инфильтрирующей протоковой карциномы. Доля одномоментного протезирования МЖ после мастэктомии в общей структуре хирургических вмешательств, осуществленных по поводу РМЖ, увеличилась в 2011–2017 гг. более чем в 6,5 раза. Параметр 5-летней выживаемости в группах исследования составил 64,4% и 63,3%.

**Заключение.** Анализ сведений об основных медико-статистических параметрах оказания медицинской помощи (МП) пациенткам с РМЖ в 2011–2017 гг. позволяет констатировать в целом позитивные тенденции по организации противораковой борьбы в Санкт-Петербурге. Рост показателей заболеваемости населения РМЖ отчасти обусловливается улучшением качества обследования и лечения больных за счет создания в городе системы обеспечения жительниц высокотехнологичными видами МП, а также особой осторожностью врачей в плане выявления неоплазий МЖ.

### Ключевые слова:

злокачественные новообразования, рак молочных желез, выживаемость онкологических больных, комбинированное лечение рака, опухоли молочных желез, эпидемиология

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Романенков Н.С., Хижа В.В., Мовчан К.Н., Морозов Ю.М., Гедгафов Р.М., Слободкина А.В. Медико-статистические характеристики рака молочной железы у жительниц Санкт-Петербурга. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(2): 32-39. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-3

### Для корреспонденции

Романенков Николай Сергеевич, к.м.н., врач-эксперт СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр»  
Адрес: 198095, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Шапкина, д. 30  
E-mail: nickrom@inbox.ru

**Информация о финансировании.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 27.12.2018 г., принята к печати 03.06.2019 г.

## MEDICAL AND STATISTICAL CHARACTERISTICS OF BREAST CANCER IN ST. PETERSBURG FEMALE RESIDENTS

N.S.Romanenkov, V.V.Hizha, K.N.Movchan, U.M.Morozov, R.M.Gedgafov, A.S.Slobodkina

Medical Information and Analytical Center, 30 Shkapina str., St. Petersburg 198095, Russian Federation

### Abstract

**Purpose.** To analyze the main medical and statistical parameters, allowing to evaluate the results of breast cancer treatment.

**Patients and methods.** Data on 4689 breast cancer (BC) patients were analyzed retrospectively. Inclusion criteria were: female, residence in St. Petersburg, diagnosis of BC established in 2011, 2012. The study also includes information on the options of BC surgical treatment, one-year mortality in breast cancer patients and index of the contingent accumulation in St. Petersburg in 2011–2017. For statistical data processing Statistica 12.0 for Windows, Population Cancer Register and MedInfo-4 were used. The differences in the groups of studies were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** The prevalence of breast cancer among women in St. Petersburg varies from 532.6 per 100 000 population in 2011 to 545.0<sup>0/0000</sup> in 2012. In 2011 the incidence of BC in women in St. Petersburg was 46.21<sup>0/0000</sup> (standard deviation 1.05) and in 2012 – 49.5<sup>0/0000</sup> (standard deviation 1.05). The mean age of breast cancer patients is 64 years (standard deviation 12.25). Localization of a tumor in one of the glands was found in 4617 (98.5%) clinical observations. In 2,846 (60.7%) cases, the tumor sizes varied from 2 to 5 cm. Signs of infiltrative ductal carcinoma were histologically verified in 3689 (80%) cases. The proportion of single-stage breast reconstruction after mastectomy in the overall structure of surgeries in breast cancer patients increased in 2011–2017 more than 6.5 times. The 5-year survival rate in study groups was 64.4% and 63.3%.

**Conclusions** The main statistical parameters of medical care (MC) analysis in breast cancer patients in St. Petersburg in 2011–2017 allow to state generally positive trends in the anticancer fight organization. The increase of the breast cancer incidence rates is partly due to the improved quality of examination and treatment of patients through the creation in the city of a system of high-tech MC, as well as to the particularly wary of doctors in detecting breast tumors.

### For citation

Romanenkov N.S., Hizha V.V., Movchan K.N., Morozov U.M., Gedgafov R.M., Slobodkina A.S. Medical and statistical characteristics of breast cancer in St. Petersburg residents. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(2): 32-39. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-3

### For correspondence

Nikolay S. Romanenkov, MD, PhD, medical expert of Medical Information and Analytical Center  
Address: 30 Shkapina str., St. Petersburg 198095, Russian Federation  
E-mail: nickrom@inbox.ru

**Information about funding.** No funding of this work has been held.

**Conflict of interest.** Authors report no conflict of interest.

The article was received on 27.12.2018, accepted for publication on 03.06.2019

Совершенствование средств противораковой борьбы — одно из приоритетных направлений не только медицинской деятельности, но и социальной политики государства, поскольку численность контингента жителей РФ, больных онкологической патологией, увеличивается [1, 2]. Ежегодно в России впервые регистрируется более полумиллиона пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) [1, 3–6]. В структуре общей заболеваемости онкологическими процессами каждый 5-й случай приходится на женщин с раком молочной железы (РМЖ) [3–6]. Очевидно, что злокачественные опухоли молочной железы (МЖ) — самые распространенные неоплазии, которым подвержены как жительницы Санкт-Петербурга, так и россиянки в целом [1–9]. Технологии оказания медицинской помощи (МП) больным РМЖ совершенствуются, однако параметры летальности среди жительниц Санкт-Петербурга по причине этого неопластического заболевания остаются высокими [1, 7–9]. По этим причинам целенаправленный анализ сведений о результатах обследования и лечения больных РМЖ в медицинских организациях — важный вектор в поиске путей совершенствования оказания МП этому контингенту пациенток в административном центре Северо-Западного региона РФ.

**Цель исследования** — проанализировать основные медико-статистические параметры, позволяющие оценить результаты лечения больных ЗНО МЖ.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Из базы данных СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», содержащей сведения о больных злокачественными новообра-

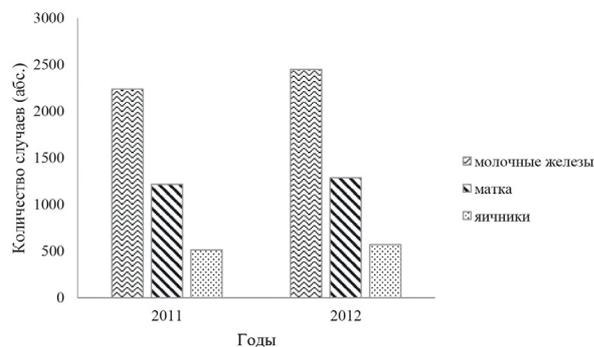


Рис. 1. Распределение случаев злокачественных новообразований женской половой сферы, верифицированных в 2011–2012 гг. у жительниц Санкт-Петербурга впервые в жизни.

Fig. 1. Distribution of cases of malignant neoplasms of female genital sphaera, verified in 2011–2012 for women in St. Petersburg for the first time in their lives.

зованиями, отобраны 2 группы пациенток. Критериями включения считали женский пол, проживание в Санкт-Петербурге, диагноз РМЖ, установленный впервые в 2011, 2012 гг. В исследовании не рассматривались данные об иногородних пациентках (что позволяло снизить вероятность выбывания). Ретроспективно проанализированы сведения о 4689 пациентках, содержащиеся в медицинской документации (регистрационных картах больных ЗНО — ф. № 030–6 ГРР; выписках из медицинских карт стационарного больного неоплазией — ф. № 027–1/У; картах маршрутизации пациентов с опухолевым процессом и др.). Также в исследование включены сведения о вариантах применения технологий хирургического лечения РМЖ, годичной летальности при ЗНО МЖ и показатели индекса накопления контингентов в Санкт-Петербурге в 2011–2017 гг. Основными критериями анализа данных о случаях РМЖ при выполнении работы считали: заболеваемость, распространенность, частоту активного выявления, возраст пациенток, топографические характеристики ЗНО МЖ, размеры опухоли, морфологические формы, стадии неопластического процесса, данные о хирургических вмешательствах, выполненных больным РМЖ, параметры годичной летальности, показатели 5-летней выживаемости. Для статистической обработки данных пользовались программой Statistica 12,0 для Windows. Отдельные показатели (распределение случаев по стадиям, уровни летальности в течение года, параметры пятилетней выживаемости, ранжирование по частоте и др.) рассчитаны с помощью компьютерных программ: «Популяционный раковый регистр» (ООО «Новел»), «МедИнфо-4». Для выявления статистически значимых различий между параметрами 5-летней выживаемости в группах больных, данные о которых включены в исследование, использован метод построения графиков, отражающих кумулятивную долю выживших пациентов, — кривых Каплана–Мейера. Нулевую гипотезу отвергали, а различия в группах исследования считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Увеличение количества случаев впервые выявленного РМЖ отмечается в Санкт-Петербурге ежегодно. В частности, при обследовании горожанок в 2012 г. наблюдения ЗНО МЖ во всех возрастных группах верифицировались на 9,5% чаще, чем в 2011 г. (2240 случаев — в 2011 г. и 2449 — в 2012 г.). Этот показатель более чем в 2 раза превышает суммарный показатель наблюдений впервые диагностируемых ЗНО тела и шейки матки и более чем в 4 раза — неоплазий яичников (рис. 1).

Распространенность РМЖ у жительниц Санкт-Петербурга варьирует от 532,6 на 100 000 населения в 2011 г. до 545,0<sup>0/0000</sup> в 2012 г. Заболеваемость женщин Санкт-Петербурга РМЖ увеличивается каждый год. В 2011 г. этот показатель составил 46,21<sup>0/0000</sup> (стандартное отклонение 1,05), а в 2012 г. — 49,5<sup>0/0000</sup> (стандартное отклонение 1,05), что в 2011 г. несколько ниже, чем в Москве (2011 г. — 48,38<sup>0/0000</sup>, стандартное отклонение 0,7; 2012 г. — 48,51<sup>0/0000</sup>, стандартное отклонение 0,7), но выше, чем в регионах РФ в целом (2011 г. — 45,24<sup>0/0000</sup>, стандартное отклонение 0,2; 2012 г. — 46,17<sup>0/0000</sup>, стандартное отклонение 0,2) [5, 7].

Увеличение показателя частоты случаев активно выявляемого РМЖ у жительниц Санкт-Петербурга в 2011–2012 гг. на фоне относительно стабильных показателей распространенности данной неоплазии и ежегодного повышения заболеваемости ЗНО МЖ позволяет полагать, что уже в эти годы мероприятия противораковой борьбы, проводимые в административном центре Северо-Западного федерального округа РФ, оказывались весьма эффективными.

В Санкт-Петербурге в 2012 г. численность контингента жителей, у которых неоплазии верифицированы в трудоспособном возрасте, практически не отличалась от аналогичного показателя в 2011 г. В частности, в 2012 г. количество случаев ЗНО МЖ, верифицированных при обследовании женщин в возрасте от 20 до 54 лет, составило 696 (28,4%) человек (в 2011–648 (28,9%) человек). Данные, пред-

ставленные в таблице 1, позволяют заключить, что в каждом 4-м наблюдении РМЖ диагностирован у женщин трудоспособного возраста. Это, вероятно, обусловлено эффективностью мероприятий диагностики, в том числе, и организацией скрининга опухолей МЖ среди работающих горожанок. Возраст больных РМЖ, данные о которых включены в исследование, варьировал от 29 до 100 лет, в среднем составив 64 года (стандартное отклонение 12,25).

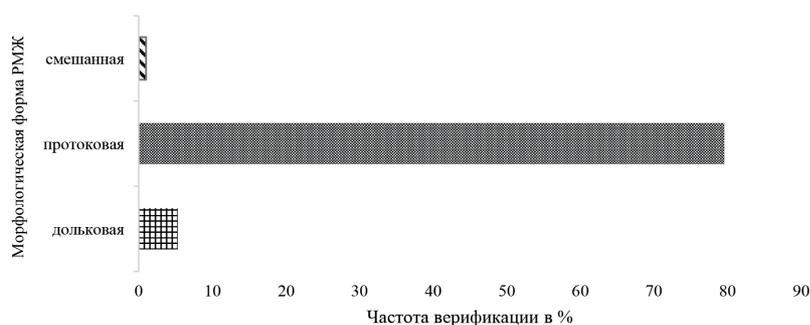
Локализация РМЖ в одной из желез констатирована в 4617 (98,5%) клинических наблюдениях, в 72 (1,5%) случаях признаки опухолевого роста выявлены билатерально. В большинстве (3449–73,6%) клинических наблюдений ЗНО диагностированы в верхнем наружном квадранте МЖ. В 2846 (60,7%) наблюдениях размеры опухоли варьировали от 2 до 5 см.

В 3689 (80%) случаях у пациенток, сведения о которых анализировались в ходе исследования, гистологически верифицированы признаки инфильтрирующей протоковой карциномы (рис. 2).

В 2011–2012 гг. в Санкт-Петербурге ЗНО МЖ в большинстве наблюдений верифицировались на одной из стадий инвазивного рака. Удельный вес случаев РМЖ I–II стадий, выявленных у жительниц города в 2011 г., составил 60,9% (в 2012–64,4%), что несколько ниже, чем в целом по РФ — 69,5%. В 2011 г. III и IV стадии патологического процесса диагностированы в 37,1% случаев, в 2012 — в 34,7% наблюдений (рис. 3).

**Таблица 1. Заболеваемость раком молочной железы в возрастных группах женского населения Санкт-Петербурга**  
**Table 1. Incidence of breast cancer in the age groups of the female population of St. Petersburg**

| Годы/<br>Years | Число наблюдений пациенток в возрасте (лет), n (%)<br>The number of observations of patients at the age (years), n (%) |           |            |            |            |            |            | Всего/<br>Total |
|----------------|--|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------------|
|                | 20–29  | 30–39     | 40–49      | 50–59      | 60–69      | 70–79      | старше 80  |                 |
| 2011           | 7 (0,3)  | 100 (4,5) | 333 (14,9) | 615 (27,5) | 559 (24,9) | 426 (19,0) | 200 (8,9)  | 2240 (100)      |
| 2012           | 12 (0,5)   | 109 (4,4) | 347 (14,2) | 635 (25,9) | 609 (24,9) | 492 (20,1) | 245 (10,0) | 2449 (100)      |



**Рис. 2. Распределение случаев рака молочной железы с учетом морфологического типа опухоли.**

**Fig. 2. The distribution of cases of breast cancer, taking into account the morphological type of the tumor.**

Комплексное лечение больных РМЖ II–IV стадии сопряжено со значительными затратами ресурсов здравоохранения. В то время как при оказании МП пациенткам в случаях диагностики РМЖ 0–I стадий радикальное лечение может быть осуществлено с минимальными экономическими издержками.

Хирургическое вмешательство остается базовым компонентом в составе комбинированного лечения больных РМЖ, что констатируется по отсутствию тенденции к снижению количества случаев выполнения операций при ЗНО МЖ в Санкт-Петербурге (рис. 4).

Руководствуясь современными тенденциями в онкологии, многие маммологи считают, что, при соблюдении ряда условий, операцией выбора при РМЖ оказывается один из резекционных либо онкопластических способов удаления опухоли МЖ [10–12]. Тем не менее в 2011–2012 гг. в Санкт-Петербурге после верификации ЗНО МЖ в качестве хирургической составляющей лечения в 3 раза чаще выполнялась радикальная мастэктомия в одной из модификаций этой операции. Органосберегающие хирургические вмешательства удавалось осуществить не более чем в 24% клинических наблюдений.

Что касается протезирования МЖ после мастэктомии, то частота таких хирургических вмешательств не превышает 15% даже в специализированных международных центрах по лечению РМЖ [13, 14]. Из общего количества случаев выполнения мастэктомии (3139) жительницам Санкт-Петербурга по поводу РМЖ в 2011–2012 гг., одномоментное (63–2%) и отсроченное (101–3,2%) протезирование МЖ проведено только в 164 (5,2%) клинических наблюдениях хирургического лечения больных РМЖ. Однако доля протезирования МЖ после мастэктомии, выполненного одномоментно в формате оказания высокотехнологичной медицинской помощи (ВтМП)

пациенткам, в общей структуре хирургических вмешательств, осуществленных по поводу РМЖ, увеличилась в динамике более чем в 6,5 раза (с 1,75% в 2011 г. до 11,76% в 2017 г.), приблизившись к аналогичным статистическим параметрам в ведущих зарубежных клиниках по лечению больных ЗНО МЖ (табл. 2).

В целом в 2011–2017 гг. количество случаев одномоментного протезирования МЖ после мастэктомии в формате оказания ВтМП больным РМЖ увеличилось в 9 раз (с 26 до 240 операций в год) (рис. 5)

Несмотря на то что хирургическое вмешательство является основополагающим компонентом комплексного лечения больных ЗНО МЖ, провести радикальное лечение больных РМЖ посредством сугубо выполнения операции оказывается возможным лишь в 1/3 клинических наблюдений. Более чем в 65% случаев пациенткам с ЗНО МЖ необходимо комбинированное лечение. Осуществить радикальное лечение больных РМЖ в 2011–2012 гг. оказалось возможным в 3576 (76,3%) клинических наблюдениях.

Одними из объективных критериев оценки качества оказания МП и ранней диагностики при ЗНО считаются показатели годичной летальности и соотношение численности контингентов пациенток, состоящих на учете в онкологических медицинских организациях (МО) более 5 лет, к численности контингента больных ЗНО. Параметр годичной летальности пациентов при РМЖ в Санкт-Петербурге за 5 лет снизился в 2 раза, в 2012 г. и 2017 гг. он составлял 11,1% и 6,6% соответственно.

Параметр 5-летней выживаемости в группе пациенток с впервые верифицированным РМЖ в 2011 г. составил 64,4%, а в 2012 г. — 63,3%. На основании

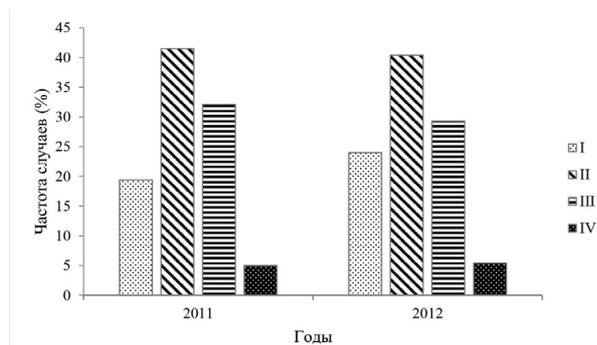


Рис. 3. Распределение случаев рака молочной железы у жительниц Санкт-Петербурга в 2011–2012 гг. с учетом стадии неопластического процесса.

Fig. 3. Distribution of cases of breast cancer among residents of St. Petersburg in 2011–2012 taking into account the stage of the neoplastic process.

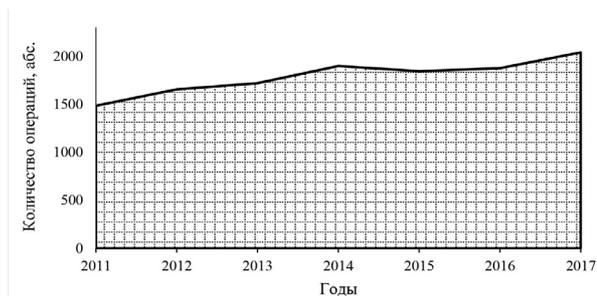


Рис. 4. Количество хирургических вмешательств, выполненных жительницам Санкт-Петербурга в 2011–2017 гг. при раке молочной железы.

Fig. 4. The number of surgical interventions performed to residents of St. Petersburg in 2011–2017 with breast cancer.

графиков распределения кумулятивной доли больных, выживших в течение 5 лет (рис. 6), очевидно, что статистически значимые различия в отдаленных результатах оказания МП больным, данные о которых включены в исследование, отсутствуют ( $p > 0,05$ ).

Об улучшении медико-статистического учета случаев ЗНО в Санкт-Петербурге можно судить по снижению показателя индекса накопления контингентов (ИНК). В частности, при учете жительниц Санкт-Петербурга, больных РМЖ, данный показатель снизился в 1,3 раза — с 12,7 в 2011 г. до 9,7 в 2017 г. В то же время изолированная оценка значений показателя ИНК не позволяет однозначно интерпретировать эпидемиологические параметры случаев ЗНО МЖ, поскольку при его анализе следует учитывать такой статистический индикатор, как «выживаемость», который во многом определяется не только совершенством методов лечения, но и своевременностью снятия с учета больных, умерших по причине ЗНО.

Анализируя данные по Санкт-Петербургу (с учетом сведений о снижении показателя годичной летальности при ЗНО МЖ и об одном из самых вы-

соких на территории РФ показателей 5-летней выживаемости при данном виде патологии), можно аргументированно полагать, что качество оказания МП жительницам города в случаях РМЖ — надлежащее и по медико-статистическим характеристикам не уступает таковому в других регионах РФ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ сведений об основных медико-статистических параметрах качества деятельности специалистов онкологической службы Санкт-Петербурга по оказанию МП пациенткам с РМЖ в 2011–2017 гг. позволяет констатировать в целом позитивные тенденции в работе по организации в городе системы противораковой борьбы при этом виде ЗНО. Большинство показателей деятельности онкологов Санкт-Петербурга по лечению больных данной патологией сопоставимо с аналогичными параметрами в других регионах России, а некоторые индикаторы оказываются лучшими. Несомненно, что в Санкт-Петербурге констатируется увеличение показателей заболеваемости населения РМЖ. Отчасти рост этих параметров

**Таблица 2. Частота выполнения одномоментного протезирования молочной железы после мастэктомии**  
**Table 2. Frequency of simultaneous breast prosthetics after mastectomy**

| Годы наблюдения/Years of observation   | 2011     | 2012     | 2013     | 2014     | 2015     | 2016       | 2017       |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|------------|------------|
| Общее количество операций (абс.)/<br>The total number of operations (abs.)               | 1484     | 1655     | 1720     | 1898     | 1844     | 1876       | 2040       |
| Одномоментное протезирование МЖ, n (%) /<br>One-time prosthetics of breast cancer, n (%) | 26 (1,7) | 37 (2,2) | 43 (2,5) | 53 (2,8) | 70 (3,8) | 210 (11,2) | 240 (11,8) |

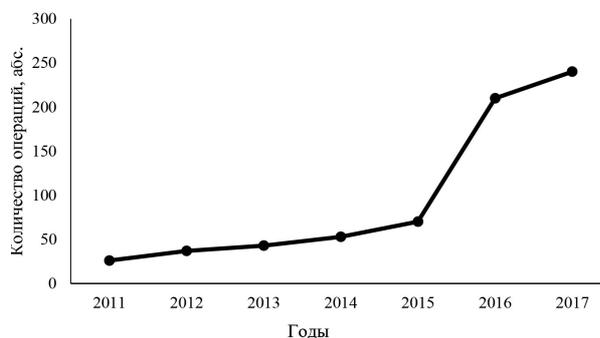


Рис. 5. Количество случаев одномоментного протезирования молочных желез у пациенток с раком молочной железы в Санкт-Петербурге в 2011–2017 гг.

Fig. 5. The number of cases of simultaneous breast prosthetics in patients with breast cancer in St. Petersburg in 2011–2017.

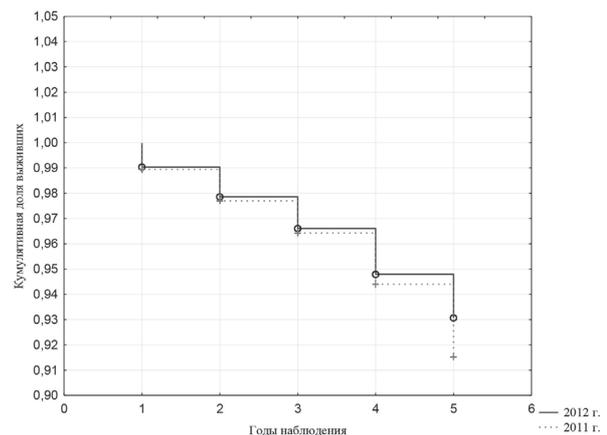


Рис. 6. Кумулятивная доля выживших (кривая Каплана-Мейера) больных раком молочной железы, данные о которых включены в исследование.

Fig. 6. The cumulative proportion of survivors (Kaplan-Meier curve) of breast cancer patients, the data on which are included in the study.

при опухолях МЖ обусловливается улучшением качества обследования и лечения больных за счет целенаправленного создания в городе системы обеспечения жительниц высокотехнологическими видами диагностики (в том числе и скрининга) и непосредственно МП. Нельзя не отметить, что в Санкт-Петербурге увеличение показателей заболеваемости населения РМЖ в значительной мере также определяется особой настороженностью врачей в плане выявления неоплазий МЖ на ранних этапах их развития и осведомленностью жителей города о мерах профилактики онкозаболеваний. Несомнен-

но, что целенаправленные и грамотные действия организаторов здравоохранения Санкт-Петербурга (с использованием возможностей масс-медиа структур города в плане пропаганды здорового образа жизни с доведением до жителей города информации об особой опасности онкологической патологии МЖ) сопровождаются позитивными результатами. Однако представленные материалы также не позволяют считать, что работа в этом направлении исчерпана и не должна продолжаться, так как она, безусловно, может способствовать дальнейшему улучшению результатов оказания МП пациенткам с РМЖ.

### Список литературы

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018, 236 с. Доступно по: [http://oncology-association.ru/files/medstat/sostoyanie\\_2017.pdf](http://oncology-association.ru/files/medstat/sostoyanie_2017.pdf)
- Орлов Г. М., Мовчан К. Н., Старцев В. Ю., Долгов В. П., Хижа В. В., Алексеев П. С., Ботян А. Ю., Сеньков Р. Э. Основные медико-статистические показатели оказания онкологической помощи жителям Санкт-Петербурга в 2009–2013 годах. СПб.: МИАЦ; 2014, 124 с.
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России; 2016, 250 с.
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России; 2014, 250 с.
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России; 2017, 250 с.
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России; 2014, 250 с.
- Петрова Г. В., Каприн А. Д., Грецова О. П., Старинский В. В. Злокачественные новообразования в России обзор статистической информации за 1993–2013 гг. Под общей редакцией чл.-корр. РАН, проф. А. Д. Каприна, проф. В. В. Старинского. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2015, 511 с.

### References

- Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. The state of cancer care in Russia in 2017. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation;

- Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2016, 236 с.
- Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России; 2015, 236 с.
- Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol.* 2001 Mar 15; 19 (6): 1688–97. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.6.1688
- Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Jul 19; 92 (14): 1143–50.
- McLaughlin SA. Surgical management of the breast: breast conservation therapy and mastectomy. *Surg Clin North Am.* 2013 Apr; 93 (2): 411–28. DOI: 10.1016/j.suc.2012.12.006.
- Brennan ME, Flitcroft K, Warriar S, Snook K, Spillane AJ. Immediate expander/implant breast reconstruction followed by post-mastectomy radiotherapy for breast cancer: Aesthetic, surgical, satisfaction and quality of life outcomes in women with high-risk breast cancer. *Breast.* 2016 Dec; 30: 59–65. DOI: 10.1016/j.breast.2016.08.008
- Brennan ME, Spillane AJ. Uptake and predictors of post-mastectomy reconstruction in women with breast malignancy — systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2013 Jun; 39 (6): 527–41. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.02.021

2018, 236 p. (In Russian). Available at: [http://oncology-association.ru/files/medstat/sostoyanie\\_2017.pdf](http://oncology-association.ru/files/medstat/sostoyanie_2017.pdf)

- Orlov GM, Movchan KN, Starcev VYu, Dolgov VP, Hizha VV, Alekseev PS, Botyan AYU, Sen'kov RE. Osnovnye mediko-statistich-

eskie pokazateli okazaniya onkologicheskoy pomoshchi zhitelyam Sankt-Peterburga v 2009–2013 godah [The main medical and statistical indicators of cancer care to residents of St. Petersburg in 2009–2013]. St. Petersburg, 2014, 124 p. (In Russian).

3. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2016, 250 p. (In Russian).

4. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2014, 250 p. (In Russian).

5. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2017, 250 p. (In Russian).

6. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. The state of cancer care in Russia in 2013. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2014, 250 p. (In Russian).

7. Petrova GV, Kaprin AD, Gretsova OP, Starinskii VV. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii obzor statisticheskoy informatsii za 1993–2013 gg [Malignant neoplasms in Russia review of statistical information for 1993–2013]. Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinskii. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2015, 511 p. (In Russian).

8. Chissov VI, Starinskii VV, Petrova GV. The state of cancer care in Russia in 2015. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2016, 236 p. (In Russian).

9. Chissov VI, Starinskii VV, Petrova GV. The state of cancer care in Russia in 2014. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 2015, 236 p. (In Russian).

10. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 15;19 (6):1688–97. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.6.1688

11. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Jul 19;92 (14):1143–50.

12. McLaughlin SA. Surgical management of the breast: breast conservation therapy and mastectomy. *Surg Clin North Am*. 2013 Apr; 93 (2): 411–28. DOI: 10.1016/j.suc.2012.12.006.

13. Brennan ME, Flitcroft K, Warriar S, Snook K, Spillane AJ. Immediate expander/implant breast reconstruction followed by post-mastectomy radiotherapy for breast cancer: Aesthetic, surgical, satisfaction and quality of life outcomes in women with high-risk breast cancer. *Breast*. 2016 Dec;30:59–65. DOI: 10.1016/j.breast.2016.08.008

14. Brennan ME, Spillane AJ. Uptake and predictors of post-mastectomy reconstruction in women with breast malignancy — systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2013 Jun; 39 (6): 527–41. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.02.021

#### Информация об авторах:

Романенков Николай Сергеевич, к. м.н., врач-эксперт СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр»

Хижа Валентин Васильевич, к. м.н., заведующий отделом медицинской статистики опухолевых заболеваний СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр»

Мовчан Константин Николаевич, д. м.н., профессор, заведующий сектором организации экспертизы качества медицинской помощи СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр»

Морозов Юрий Михайлович, д. м.н., врач-эксперт СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр»

Гедгафов Рустам Мухамедович, врач-методист СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр»

Слободкина Александра Сергеевна, врач-методист СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр»

#### Information about authors:

Nikolay S. Romanenkov, MD, PhD, medical expert of Medical Information and Analytical Center

Valentin V. Hizha, MD, PhD, head of the department of medical statistics of tumor diseases, Medical Information and Analytical Center

Konstantin N. Movchan, MD, PhD, DSc, professor, head of the sector for quality assurance, Medical Information and Analytical Center

Yurii M. Morozov, MD, PhD, DSc, medical expert, Medical Information and Analytical Center

Rustam M. Gedgafov, doctor and public health educator, Medical Information and Analytical Center

Aleksandra S. Slobodkina, doctor and public health educator, Medical Information and Analytical Center



## МРТ-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ ПОЛНОМ ОТВЕТЕ ОПУХОЛИ НА НЕОАДЪЮВАНТНОЕ ХИМИЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Т.П.Березовская, С.А.Мозеров, Я.А.Дайнеко, А.А.Невольских, З.Н.Шавладзе, С.А.Иванов, А.Д.Каприн

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249031, Российская Федерация, Калужская область, Обнинск, ул. Королёва, д. 4

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить закономерности формирования МРТ-картины полного патоморфологического ответа (pCR) рака прямой кишки после неоадъювантной химиолучевой терапии (НХЛТ) на основе сопоставлений с патоморфологической картиной.

**Пациенты и методы.** Среди 130 больных местнораспространенным раком прямой кишки, получивших комбинированное лечение с НХЛТ в клинике МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2012 по 2017 гг., для включения в исследование были отобраны 13 больных, у которых, по данным патоморфологического исследования операционных препаратов, достигнут pCR. Всем больным до НХЛТ и после окончания (через 6–10 нед) лечения было проведено МРТ-исследование. Мы анализировали данные заключений МРТ из историй болезни (проспективная оценка) о степени регрессии опухоли (mrTRG) по пятибалльной шкале. У десяти из этих пациентов МРТ-исследования были доступны для повторного пересмотра (ретроспективная оценка), что позволило провести качественную оценку интенсивности сигнала в режиме T2 по номинальной шкале, согласно которой выделяли: низкий, средний, умеренно повышенный и высокий МР-сигнал, определена локализация сигнала относительно просвета кишки с условным выделением внутреннего и наружного слоя стенки и дана характеристика наружного контура (ровный или неровный за счет гипоинтенсивных спикул). Полученные данные о локализации МР-сигнала различной интенсивности сопоставляли с данными патоморфологического описания операционных препаратов.

**Результаты.** Проспективная МРТ-оценка pCR в 77% случаев соответствовала TRG2 и в 92% — у N0. Макроскопический pCR у всех пациентов имел вид язвенного дефекта стенки кишки, которому на T2-ВИ в 80% случаев соответствовал умеренно повышенный МР-сигнал внутренней части стенки, обусловленный некротическими изменениями и грануляциями, и в 100% случаев — низкий МР-сигнал наружного слоя стенки кишки, обусловленный более зрелой соединительной тканью, наружный контур в 50% случаев был тяжистым за счет десмопластической реакции; отложениям извести соответствовали гипоинтенсивные включения, а «слизистым озерам» — включения с высокой интенсивностью сигнала и четкими контурами.

**Заключение.** Особенности формирования МРТ-картины pCR обусловлены совокупностью проявлений лучевого патоморфоза, включающей деструктивные, регенераторные и воспалительные процессы в строме опухоли.

### Ключевые слова:

МРТ, полный ответ опухоли, неоадъювантная химиолучевая терапия, рак прямой кишки

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Березовская Т.П., Мозеров С.А., Дайнеко Я.А., Невольских А.А., Шавладзе З.Н., Иванов С.А., Каприн А.Д. МРТ-патоморфологические параллели при полном ответе опухоли на неоадъювантное химиолучевое лечение рака прямой кишки. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(2): 40-50. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-4

### Для корреспонденции

Дайнеко Яна Александровна, научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 249031, Российская Федерация, Калужская область, Обнинск, ул. Королёва, д. 4  
E-mail: vorobeyana@gmail.com  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4524-0839>

**Информация о финансировании.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 21.02.2019 г., принята к печати 03.06.2019 г.

## MRI-PATHOLOGICAL PARALLELS WITH THE COMPLETE TUMOR RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMORADIATION TREATMENT OF RECTAL CANCER

T.P.Berezovskaya, S.A.Mozerov, Ya.A.Dayneko, A.A.Nevolskikh, Z.N.Shavladze, S.A.Ivanov, A.D.Kaprin

A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russian Federation

### Abstract

**Purpose of the study.** To study the patterns of forming an MRI picture of a complete pathological morphological response (pCR) of colorectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy (NHLT) based on comparisons with the pathomorphological picture.

**Patients and methods.** Among 130 patients with locally advanced colorectal cancer who received a combined treatment with NHL at A. Tsyb MRRC clinic — a Branch of HMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation within the period 2012–2017 thirteen patients were selected for the study, in whom pCR was achieved, according to the pathological analysis of surgical specimen. MRI was performed on all patients before the NHLT and after the end (after 6–10 weeks) of treatment. We analyzed the MRI findings from case histories (prospective assessment) on degree of tumor regression (mrTRG) using a five-point grading scale. Ten of these patients had MRI examinations available for re-review (retrospective assessment), which allowed for a qualitative assessment of the signal intensity in T2 mode on a nominal scale, according to which low, medium, moderately elevated and high MR signals were discerned; signal localization was determined relative to the intestinal lumen with conditional selection of the inner and outer layer of the wall, and the outer contour was characterized (smooth or uneven due to hypointense spicules). The obtained data on the localization of the MR signal of varying intensity were compared with the data of the pathological description of the operating drugs.

**Results.** A prospective MRI assessment of pCR in 77% of cases corresponded to TRG2 and in 92% —  $\gamma$  N0. Macroscopically, the pCR in all patients had an appearance of an ulcerative defect of the intestinal wall, to which on T2-WI in 80% of cases corresponded to a moderately elevated MR signal from the inside of the wall, due to necrotic changes and granulations, and in 100% of cases — a low MR signal from the outer layer of the intestinal wall, caused by a more mature connective tissue, the outer contour in 50% of cases was tight due to the desmoplastic reaction; hypo-intensive inclusions corresponded to lime deposits, and “mucous lakes” — inclusions with high signal intensity and clear contours.

**Conclusion** The features of forming MRI picture of the pCR are due to a range of radiation pathomorphosis manifestations, including destructive, regenerative and inflammatory processes in the tumor stroma.

### Keywords:

MRI, pathologic complete response, neoadjuvant chemoradiation therapy, rectal cancer

### For citation

For citation: Berezovskaya T.P., Mozerov S.A., Dayneko Ya.A., Nevolskikh A.A., Shavladze Z.N., Ivanov S.A., Kaprin A.D. MRI-pathological parallels with the complete tumor response to neoadjuvant chemoradiation treatment of rectal cancer. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(2): 40-50. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-4

### For correspondence

Yana A. Dayneko, research fellow, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 4 Koroleva str., Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russian Federation

E-mail: vorobeyana@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4524-0839>

**Information about funding.** No funding of this work has been held.

**Conflict of interest.** Authors report no conflict of interest.

The article was received 21.02.2019, accepted for publication 03.06.2019

Колоректальный рак является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований как во всем мире, так и в России [1]. Современным стандартом лечения больных раком прямой кишки с неблагоприятным прогнозом является неoadъювантная химиолучевая терапия (НХЛТ) с последующим хирургическим вмешательством в объеме тотальной мезоректум-эктомии (ТМЭ). Было установлено, что на этапе неoadъювантного лечения у 10–30% больных удается достичь полной регрессии опухоли, т.е. получить патоморфологический полный ответ (pCR) [2, 3]. Высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости при достижении pCR позволяют рекомендовать этой группе больных менее интенсивную и более краткосрочную программу наблюдения после завершения комбинированного лечения [4]. Более того, у этих пациентов появляется возможность избежать радикального хирургического вмешательства и связанного с ним риска осложнений и послеоперационной летальности. Опубликованы результаты исследований, подтверждающие эффективность безоперационного подхода для пациентов, у которых при клиническом обследовании признаков опухоли не было обнаружено, т.е. получен клинический полный ответ (cCR) [5]. Однако отказ от агрессивного хирургического лечения, особенно, полный отказ от хирургического вмешательства в пользу стратегии активного наблюдения, требует тщательного отбора пациентов и высокой точности диагностики cCR. Как правило, клиническая оценка ответа опухоли, наряду с пальцевым ректальным исследованием и ректоскопией, включает методы визуализации, среди которых предпочтение отдается МРТ. Существуют различные способы МРТ-оценки ответа опухоли, однако наиболее эффективным считается определение степени регресса опухоли (mrTRG) в соответствии с адаптированными патоморфологическими классификациями (по Mandard, Dworak или другими) [6–8]. Характеристика степени регрессии базируется на визуальной оценке опухоли до и после НХЛТ, однако существуют трудности интерпретации МРТ-картины после НХЛТ, связанные с дифференциацией остаточной опухолевой ткани от постлучевых изменений. В связи с этим большое значение приобретают МРТ-патоморфологические параллели, позволяющие понять закономерности формирования МР-картины при pCR.

**Цель исследования.** Изучить закономерности формирования МРТ-картины pCR рака прямой кишки после НХЛТ на основе сопоставлений с патоморфологической картиной.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В клинике МРНЦ им. А.Ф.Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2012 по 2017 гг. 130 больным с прогностически неблагоприятным раком прямой кишки было проведено комбинированное лечение, включавшее лучевую терапию в режиме традиционного фракционирования в суммарной очаговой дозе (СОД) 50 Гр в сочетании с химиотерапией препаратами капецитабин или капецитабин и оксалиплатин (по стандартным схемам) с последующим хирургическим лечением в объеме ТМЭ. Всем больным до начала НХЛТ и повторно, после ее окончания перед операцией, было выполнено МРТ-исследование с целью определения местной распространенности опухоли и оценки эффекта НХЛТ. Исследование выполняли на 1,5 Т МР-томографе с получением T2-ВИ (взвешенных изображений) высокого разрешения, ориентированных перпендикулярно и вдоль длинной оси кишки на уровне опухоли. МРТ-оценку ответа опухоли после НХЛТ проводили по шкале mrTRG, предложенной исследовательской группой MERCURY [9]. Согласно этой шкале, основанной на визуальной оценке соотношения между остаточной опухолевой тканью и фиброзом на T2-ВИ, выделяют 5 степеней регрессии: наименьшему значению шкалы (mrTRG1) соответствует максимальная выраженность ответа, наибольшему (mrTRG5) — его отсутствие. При mrTRG1 признаки патологических изменений в ложе опухоли полностью отсутствуют. При mrTRG2 сигнал средней интенсивности от опухоли полностью или практически полностью замещен низким сигналом, изоинтенсивным скелетным мышцам и соответствующим фиброзной ткани. При mrTRG3 наряду с участками фиброза сохраняется значительное количество опухолевой ткани, которая при mrTRG4 преобладает над фиброзом. При mrTRG5 признаки фиброза отсутствуют.

Патоморфологическое исследование операционных препаратов проводилось в соответствии со стандартным протоколом и завершалось макро- и микроскопическим описанием операционного препарата. При оценке химиолучевого патоморфоза в гистологических препаратах определяли соотношение клеток опухоли и фиброза, считая достижением pCR отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток с замещением опухолевой ткани некрозом с элементами соединительной ткани.

По данным патоморфологического исследования операционных препаратов, из 130 больных pCR был зарегистрирован у 13 (10%). Эти пациенты были включены в дальнейшее исследование для изуче-

ния МРТ-картины полного ответа. Медиана промежутка между НХЛТ и операцией у них составила 8 нед (в интервале 6–10 нед), медиана промежутка МРТ–операция — 5 дней (в интервале 3–17 дней).

Для анализа МРТ-картины рСР использовали результаты как проспективной оценки (т.е. значения TRG из протоколов МРТ-исследования в историях болезни), так и повторного (ретроспективного) пересмотра архивных МРТ-изображений, который был доступен для 10 из 13 случаев рСР. Для последующего сопоставления с патоморфологическими данными и установления МРТ-патоморфологических параллелей при повторном пересмотре этих случаев было проведено детальное описание МР-картины рСР с использованием качественной оценки интенсивности сигнала в режиме T2 по номинальной шкале, согласно которой выделяли: низкий, средний, умеренно повышенный и высокий МР-сигнал. Низким считали сигнал, изоинтенсивный сигналу от скелетных мышц, средним — сиг-

нал, характерный для первичной опухоли, не содержащей муцина; высокий сигнал соответствовал сигналу жидкости и определялся при наличии муцина; сигнал промежуточной интенсивности между средним и высоким классифицировали как умеренно повышенный. Отмечали также локализацию сигнала относительно просвета кишки, условно выделяя внутренний и наружный слои стенки. Наружный контур характеризовали как ровный или неровный за счет гипоинтенсивных спикул.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ответ опухоли на НХЛТ был оценен как mrTRG1 — в 1 случае (8%), mrTRG2 — в 10 случаях (77%), mrTRG3 — в 2 случаях (15%). Таким образом, проспективная оценка МРТ-картины рСР в большинстве случаев соответствовала mrTRG2.

Изображение узлового экстрамурального компонента опухоли при рСР не исчезало полностью,

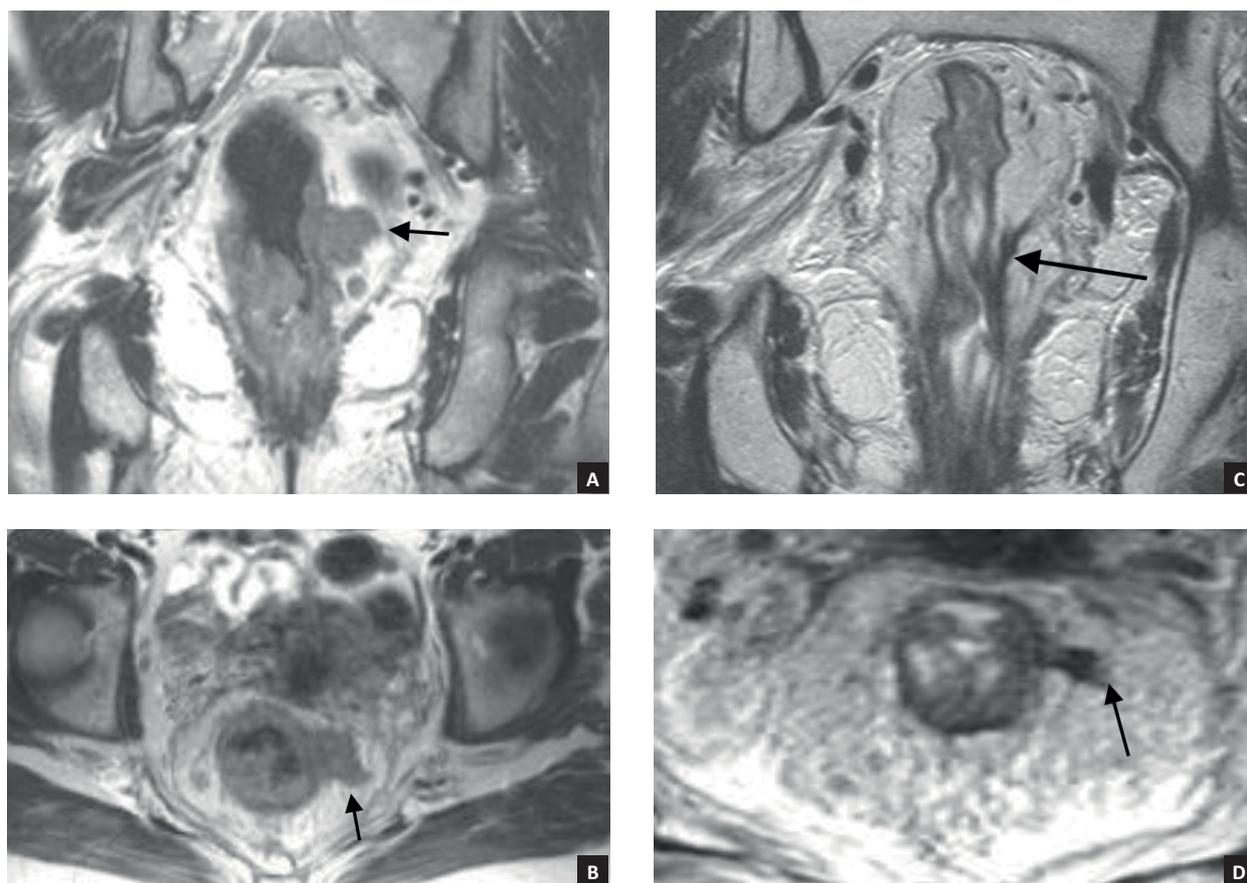


Рис. 1. Данные МРТ через 9 недель после неоадьювантной химиолучевой терапии у больного раком нижнеампулярного отдела прямой кишки с подтвержденным полным ответом, T2-VI в коронарной и аксиальной плоскостях: а) и б) до лечения; с) и д) после лечения. Стрелкой отмечен экстрамуральный компонент опухоли.

Fig. 1. The MRI data 9 weeks after the NHLT in a patient with cancer of the lower ampullae of the rectum with a confirmed complete response, T2-VI in the coronary and axial planes: a) and b) – before treatment; c) and d) – after treatment. The arrow marks the extramural component of the tumor.

но сокращалось в размерах и замещалось низким сигналом фиброза, распространение которого в мезоректуме в виде узкого фиброзного тяжа могло достигать мезоректальной фасции с ее втяжением (рис. 1).

MPT-картина pCR проспективно была оценена как mrTRG 3 дважды: в случае слизистой карциномы и в случае опухоли, осложненной, по данным первичного стадирования, параканкротическим абсцессом, остаточные воспалительные изменения в области которого после НХЛТ имели среднюю интенсивность сигнала, имитировавшую опухольную ткань.

Регионарные мезоректальные лимфоузлы на момент первичного MPT-стадирования визуализировались у 7 из 13 больных; после НХЛТ они полностью регрессировали у 6 больных, в связи с чем у 12/13 больных (92%) была установлена категория  $\gamma$ N0 (рис. 2). В одном случае сохранившиеся на уровне опухоли лимфатические узлы имели высокий МР-сигнал в центре, которому при ги-

стологическом исследовании соответствовала кистозная трансформация с некротическим детритом (рис. 3).

По данным патоморфологического исследования операционных препаратов, макроскопическая картина pCR в сроки от 6 до 10 нед после окончания НХЛТ у всех пациентов была представлена язвенным дефектом диаметром от 0,4 см до 3 см. При микроскопическом исследовании опухолевые клетки в операционных препаратах отсутствовали. В дне и стенках язвенного дефекта определялись некротические массы, в стенке кишки — грануляционная ткань различной степени зрелости и фиброз.

Результаты ретроспективной оценки T2-ВИ при pCR приведены в таблице.

При ретроспективной MPT-оценке pCR в большинстве случаев (8/10) была отмечена неоднородная интенсивность сигнала на уровне язвенного дефекта с умеренно повышенным сигналом от внутреннего слоя стенки кишки и низким сигналом

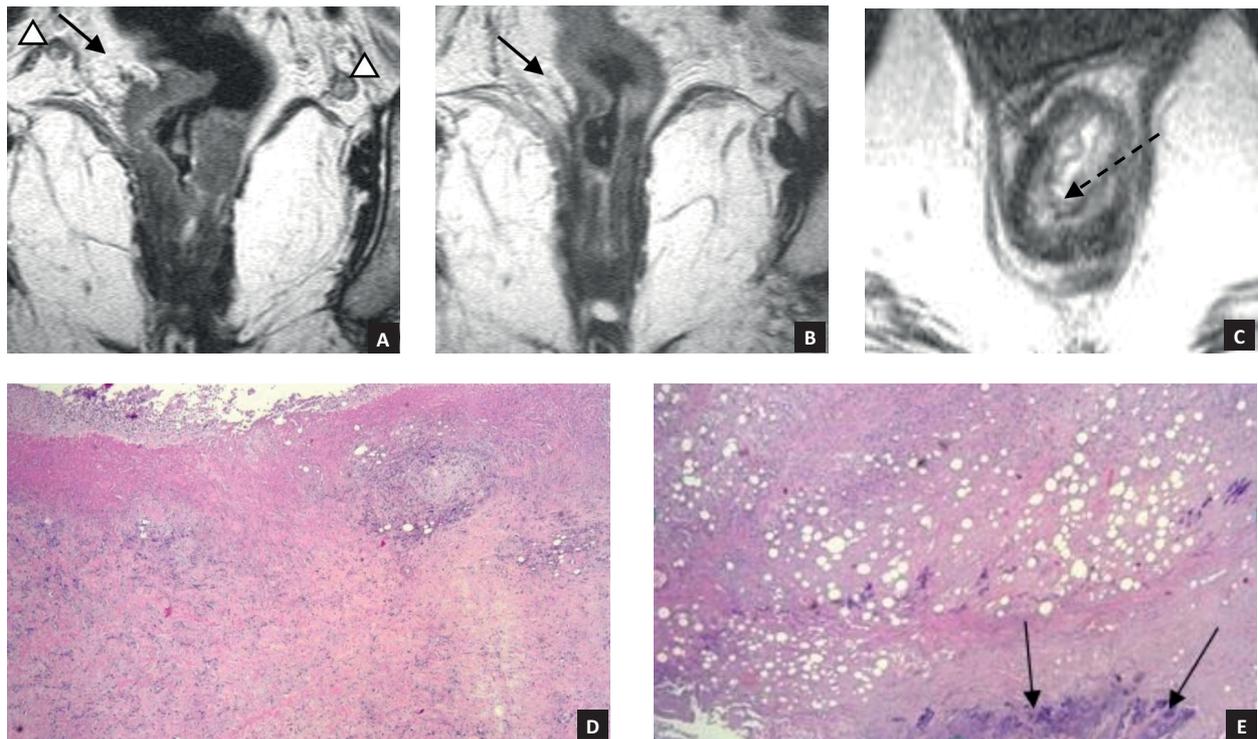
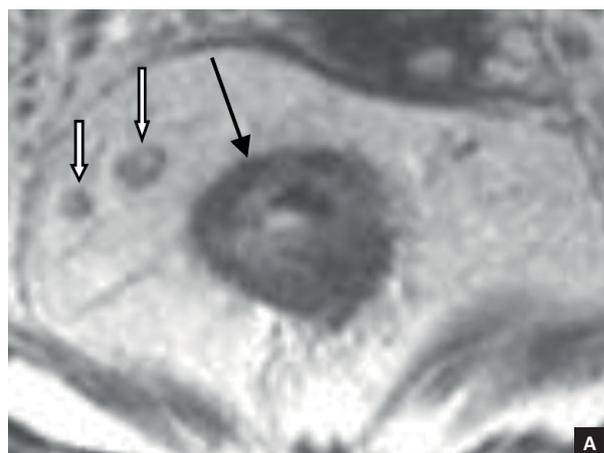


Рис. 2. Данные MPT через 10 недель после неoadъювантной химиолучевой терапии у больного раком нижнеампулярного отдела прямой кишки с подтвержденным полным ответом. T2-взвешенные изображения: а) опухоль до лечения с экстрамуральным распространением (стрелка) и метастазами в латеральные тазовые лимфоузлы (головки стрелок); б) после лечения, опухоль и экстрамуральный компонент замещены фиброзом (стрелка), регрессия лимфоузлов; в) гипоинтенсивные включения в местах отложения солей кальция (пунктирная стрелка). Гистологическая картина стенки прямой кишки (окраска гематоксилин-эозином, увеличение  $\times 40$ ): д) некроз в области краев и дна хронической язвы, фиброзная ткань с очагами лимфоидной инфильтрации; е) петрификации (стрелки).

Fig. 2. MRI data 10 weeks after NHLT in a patient with cancer of the lower ampullae of the rectum with a confirmed complete response. T2-VI: a) a tumor before treatment with extramural spread (arrow) and metastases to the lateral pelvic lymph nodes (head of arrows); b) – after treatment, the tumor and the extremum component are replaced by fibrosis (arrow), lymph node regression; c) hypo-intense inclusions in places where calcium salts are deposited (dotted arrow). Histological picture of the rectal wall (hematoxylin-eosin staining, magnification  $\times 40$ ): d) necrosis in the region of the edges and bottom of the chronic ulcer, fibrous tissue with foci of lymphoid infiltration; e) petrification (arrows).



по периферии, и в половине случаев — наличие по наружному контуру коротких спикул с низкой интенсивностью сигнала. Интенсивность сигнала исходной опухоли была ниже, чем у внутреннего слоя стенки, и выше, чем у наружного слоя. При гистологическом исследовании в этих случаях дно и стенки язвенного дефекта были покрыты фибриноидным некрозом и грануляционной тканью, постепенно переходящей в фиброзную ткань по мере углубления в толщу стенки. По наружному контуру стенки наблюдалась десмопластическая реакция в виде тяжей фиброзной ткани, идущих от мышечной оболочки в мезоректальную клетчатку (рис. 4).

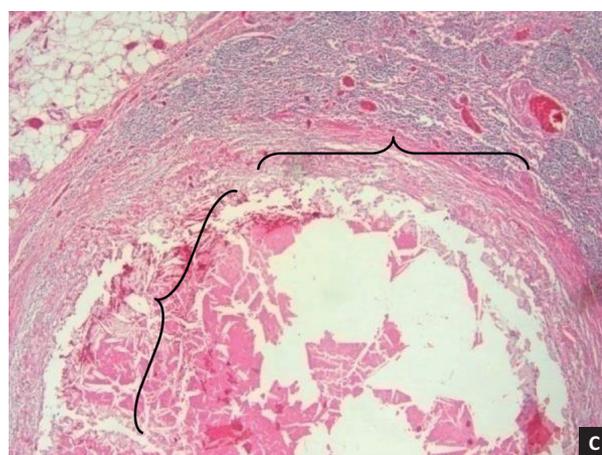
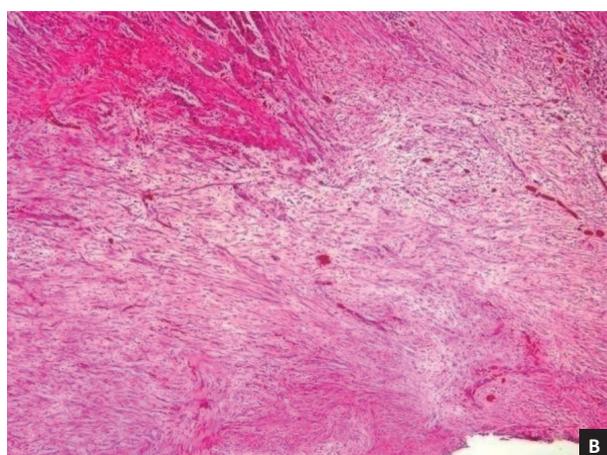


Рис. 3. Данные МРТ через 7 недель после неоадьювантной химиолучевой терапии у больного раком среднеампулярного отдела прямой кишки с подтвержденным полным ответом: а) T2-ВИ, хроническая язва (черная стрелка), некротизированные мезоректальные лимфоузлы (белые стрелки); гистологическая картина стенки прямой кишки и мезоректального лимфоузла (окраска гематоксилин-эозином, увеличение  $\times 40$ ); б) фиброз в ложе опухоли с распространением в мышечную оболочку стенки прямой кишки; в) кистозная трансформация лимфатического узла с некротическим детритом (фигурные стрелки).

Fig. 3. MRI data 7 weeks after the NHLT in a patient with cancer of the mid-rectal section of the rectum with a confirmed complete response: a) T2-Cl, chronic ulcer (black arrow), necrotic mesorectal lymph nodes (white arrows); histological picture of the rectal wall and mesorectal lymph node (hematoxylin-eosin stain, magnification  $\times 40$ ); b) fibrosis in the tumor bed with the rectal wall spreading into the muscle membrane; c) cystic transformation of the lymph node with necrotic detritus (curly arrows).

**Таблица. Характеристика МРТ-изображения подтвержденного полного ответа опухоли прямой кишки на неоадьювантной химиолучевой терапии ( $n = 10$ )**

**Table. Characterization of MRI images of a confirmed complete response of a rectal tumor to NHLT ( $n = 10$ )**

| Локализация/Localization  | Интенсивность сигнала на T2-ВИ, n%/Signal intensity at T2-WI (n /%) |                     |                                 |                  |
|---|---|---------------------|---------------------------------|------------------|
|   | низкая/<br>low  | средняя/<br>average | выше среднего/<br>above average | высокая/<br>high |
| Внутренний слой стенки кишки/The inner layer of the intestinal wall | 2/20  | –                   | 8/80                            | –                |
| Наружный слой стенки кишки/Outer layer of the intestinal wall       | 10/100  | –                   | –                               | –                |
| Отдельные фокусы в стенке/Individual foci in the wall               | 1/10  | –                   | –                               | 1/10             |
| Тяжи по наружному контуру/Fiber bands on an external contour        | 5/50  | –                   | –                               | –                |

При гистологическом исследовании переход от некротических масс и грануляционной ткани к фиброзу характеризовался снижением числа капилляров, увеличением количества коллагеновых волокон, что проявлялось на МР-томограммах изменением умеренно повышенного МР-сигнала на низкий (рис. 3 а).

Импрегнация солями кальция в очагах некроза отображалась на МР-томограммах гипоинтенсивными включениями (рис. 2с).

Коллоидный ответ мы наблюдали в случае опухоли с муцинозными включениями, патоморфологически он характеризовался скоплениями муцина, на МР-томограммах опухоль была замещена чередующимися участками фиброза и высокого сигнала, изоинтенсивного жидкости (рис. 5). Учитывая сложность дифференциации жизнеспособной муцинпродуцирующей опухоли и скоплений муцина

в некротизированной опухолевой ткани, степень регрессии опухоли в этом случае проспективно была оценена как TRG3.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Достижение полного исчезновения опухоли после НХЛТ местнораспространенного рака прямой кишки, то есть достижение pCR, дает возможность индивидуализировать дальнейшую лечебную тактику вплоть до полного отказа от хирургического лечения. Так, для пациентов, не имеющих клинических признаков опухоли, то есть с cCR, была предложена стратегия активного динамического наблюдения (Watch & Wait), дающая результаты, по крайней мере, не уступающие радикальному хирургическому лечению [10]. Однако эта стратегия требует тщательного клинического отбора па-

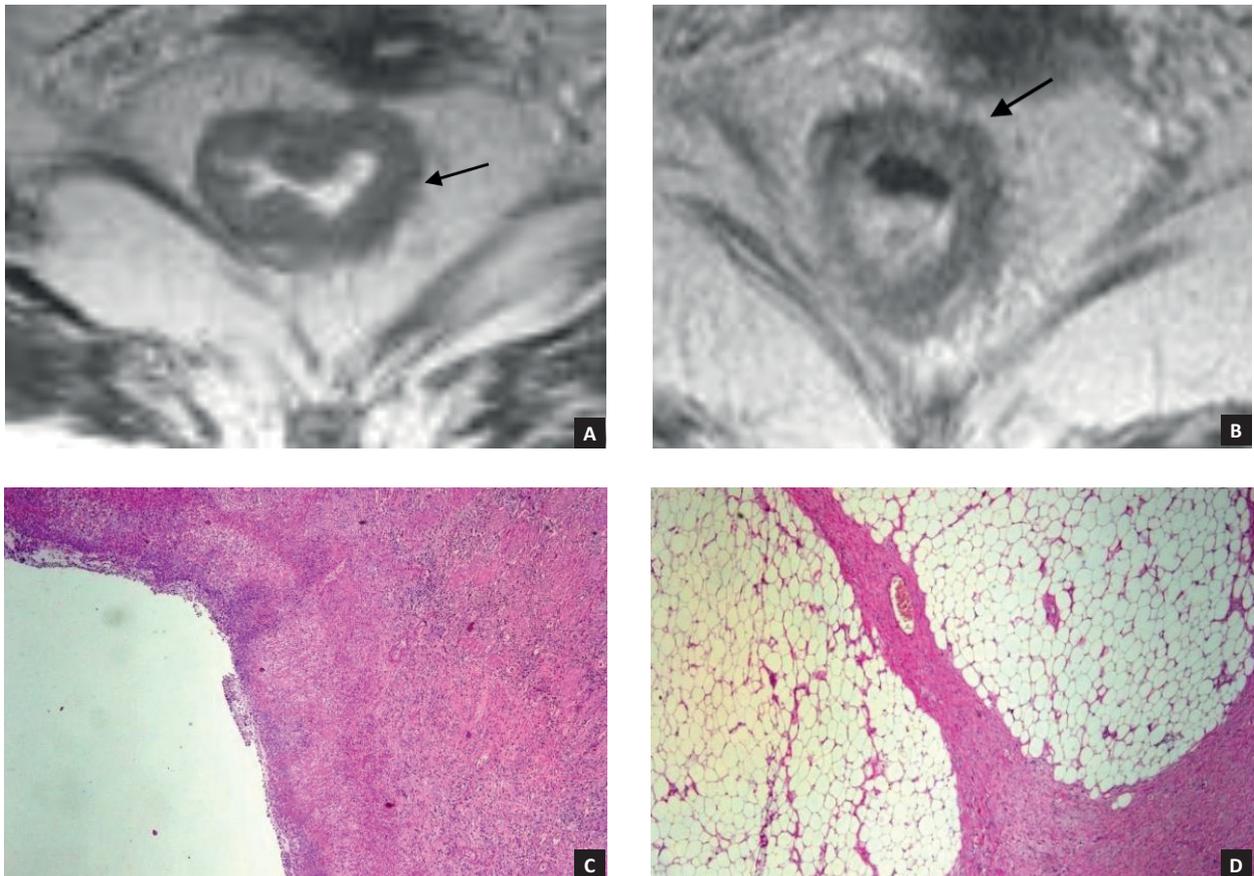


Рис. 4. Данные МРТ через 9 недель после неoadъювантной химиолучевой терапии у больного раком нижнеампулярного отдела прямой кишки с подтвержденным полным ответом. Т2-взвешенных изображениях: а) опухоль (стрелка) до лечения; б) хроническая язва после лечения (стрелка); гистологическая картина стенки прямой кишки (окраска гематоксилин-эозином, увеличение  $\times 40$ ); с) фибринозно-лейкоцитарные массы и грануляции по поверхности язвенного дефекта; d) фиброзная ткань с десмопластической реакцией по наружному контуру мышечной стенки.

Fig. 4. MRI data 9 weeks after the NHLT in a patient with cancer of the lower ampullae of the rectum with a confirmed complete response. T2-VI: a) a tumor (arrow) before treatment; b) chronic ulcer after treatment (arrow); histological picture of the rectal wall (hematoxylin-eosin stain, magnification  $\times 40$ ); c) fibrin-leukocyte mass and granulation on the surface of the ulcer; d) fibrous tissue with a demoplastic reaction along the outer contour of the muscular wall.

циентов, единое мнение об оптимальных сроках и объеме которого до настоящего времени не выработано. основоположница стратегии Wach & Wait Анжелита Хабр-Гамма считала критериями cCR отсутствие остаточной язвы при ректоскопии или отрицательный результат биопсии [11]. Современные подходы к оценке cCR варьируются, так, по данным литературы только в Великобритании существует более 70 вариантов определения полного клинического ответа, включающих различные методы визуализации [12]. Существенно различаются и сроки оценки эффекта НХЛТ: от 4–6 нед до 24 нед после ее окончания. В объем клинического обследования, как правило, включают пальцевое ректальное исследование, ректоскопию, ТРУЗИ/МРТ и, в некоторых случаях, — эндоскопию с биопсией [13]. В этом контексте особую роль приобретают возможности методов визуализации, в частности

МРТ, в оценке результата НХЛТ. Поскольку в МРНЦ им. А.Ф.Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации на протяжении многих лет успешно сочетаются экспериментальные исследования и их клиническое применение [14], нами был проведен детальный анализ формирования МРТ-картины pCR на основании МРТ-патоморфологических сопоставлений, который должен способствовать выработке адекватных МРТ-критериев диагностики cCR.

По нашим данным, проспективная МРТ-оценка на сроке 6–10 нед после окончания НХЛТ в 77% случаев pCR соответствовала mrTRG2. При гистологическом исследовании макроскопическая картина pCR на этом сроке во всех случаях имела вид более или менее крупного язвенного дефекта. Микроскопические изменения состояли в полном исчезновении паренхиматозных элементов опухоли и развитии в ее стро-

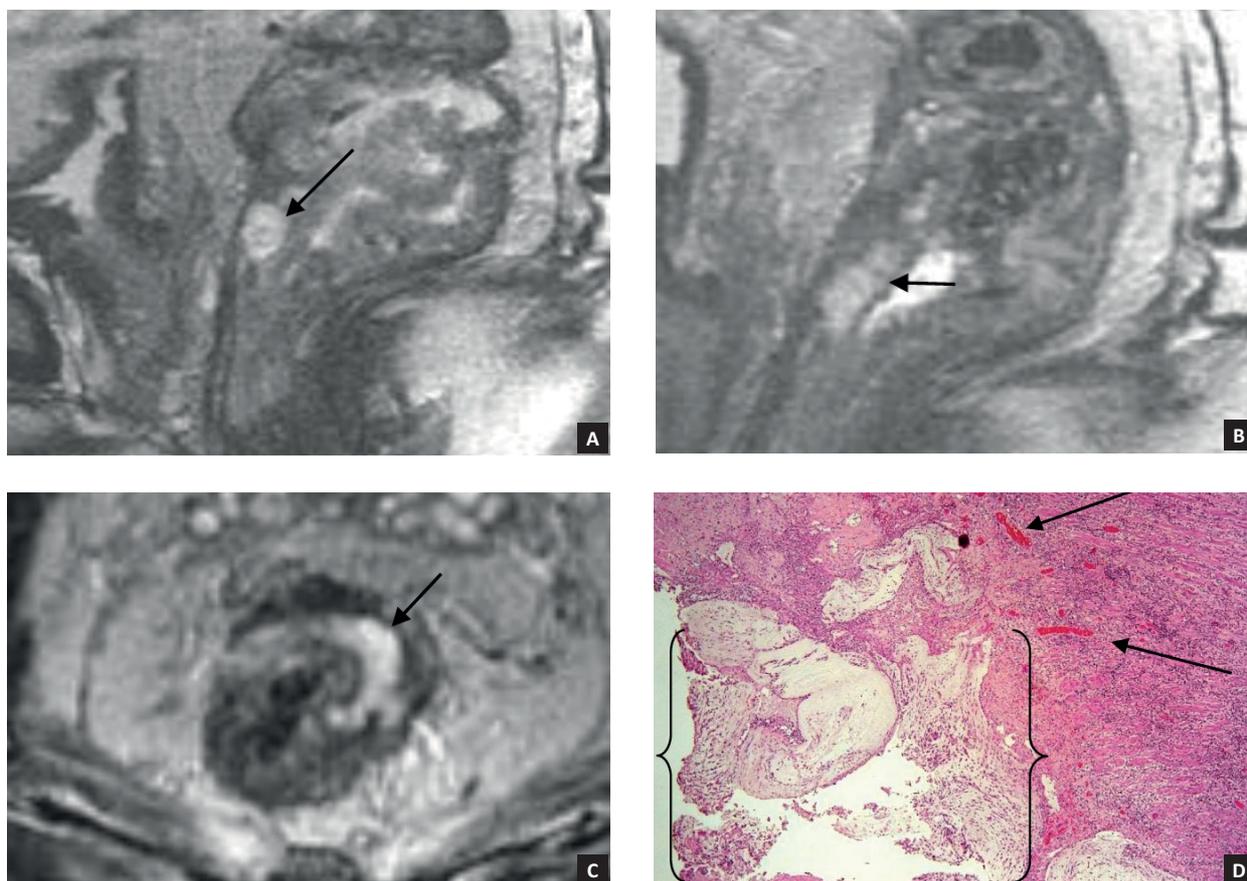


Рис. 5. Данные МРТ при подтвержденном полном ответе слизеобразующей опухоли через 8 недель после неоадьювантной химиолучевой терапии у больного раком среднеампулярного отдела прямой кишки: T2-взвешенные изображения на уровне опухоли, стрелкой отмечено скопление муцина: а) до лечения; б) и в) после лечения; д) гистологическая картина в области язвенного дефекта (окраска гематоксилин-эозином, увеличение  $\times 40$ ) — обширные «озера» слизи (фигурные скобки) и грануляционная ткань (стрелки) в пределах слизистой оболочки и подслизистой основы.

Fig. 5. MRI data with a confirmed complete response to a mucous-forming tumor 8 weeks after NHLT in a patient with cancer of the mid-rectal section of the rectum: T2-Cl at the tumor level, the arrow indicates the accumulation of mucin: a) before treatment; b) and c) — after treatment; d) a histological picture of the ulcerative defect (hematoxylin-eosin staining, magnification  $\times 40$ ) — extensive “lakes” of mucus (braces) and granulation tissue (arrows) within the mucous membrane and submucosa.

мальном компоненте процессов дистрофии, некроза, воспаления, нарушения крово- и лимфообращения, иногда с формированием внеклеточных скоплений муцина и петрификатов. Итогом эффективного лечения являлось разрастание на месте опухоли соединительной ткани. Данные литературы свидетельствуют, что совокупность проявлений лучевого патоморфоза изменяется в зависимости от длительности интервала между завершением НХЛТ и его патоморфологической оценкой, т. е. операцией [15, 16]. По мере увеличения интервала между НХЛТ и операцией отмечается нарастание фиброзных изменений в виде очагового и диффузного разрастания соединительной ткани и формирования фиброзной капсулы вокруг опухоли. Все эти процессы находят отображение на T2-ВИ в виде изменения интенсивности сигнала первичной опухоли. Проведенное нами МРТ-патоморфологическое сопоставление в сроки 6–10 нед после НХЛТ позволило установить, что МР-картину полного ответа опухоли на T2-ВИ в большинстве случаев формировал низкий сигнал фиброза в периферических отделах стенки, распространяющийся и на экстрамуральный компонент в мезоректальной клетчатке, и умеренно повышенный сигнал некротических масс по внутренней поверхности стенки, в области язвенного дефекта. Наличие кальцинатов в этом слое приводило к фокальному снижению МР-сигнала. Достаточно часто при pCR на МР-томограммах наблюдалась гипоинтенсивная тяжесть по наружному контуру мышечной стенки, которой при гистологическом исследовании соответствовали тяжи из пролиферирующих миеоэпителиальных клеток, фибробластов и гладкомышечных клеток.

Гистологическая многокомпонентность pCR находила отражение на МР-томограммах в локальных неоднородностях МР сигнала, что может затруднить диагностику полного ответа на основе T2-ВИ высокого разрешения, снижая, в первую очередь, ее чувствительность, поскольку не всегда можно надежно дифференцировать интенсивность сигнала воспалительно-некротических и коллоидных изменений от остаточной опухоли.

#### Список литературы

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
2. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, Hohenberger W, Beissbarth T, Hess C, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol.* 2014 May 20;32 (15):1554–62. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.3769

Таким образом, в ходе исследования были уточнены наиболее типичная МР-картина pCR и патоморфологические основы ее формирования, однако для оценки возможностей использования этой МРТ-картины, при отборе пациентов с cCR, мы планируем продолжение исследования с целью определения ее специфичности. Кроме того, ограничением исследования является невозможность включения в него МР-диффузии, так ее начали использовать в нашем Центре с декабря 2016 г., в результате чего данные МР-диффузии отсутствуют у большинства пациентов, включенных в исследование. В дальнейшем исследование будет продолжено с включением результатов МР-диффузии.

#### ВЫВОДЫ

1. Проспективная МРТ-оценка pCR рака прямой кишки на НХЛТ на основе T2-ВИ высокого разрешения в 77% случаев соответствовала TRG2 и в 92% — yN0.
2. МРТ-картина pCR рака прямой кишки формировалась за счет стромальных изменений на месте опухоли и была обусловлена совокупностью признаков лучевого патоморфоза, включающих проявления деструктивных, регенераторных и воспалительных процессов, что определяло ее многообразие.
3. При pCR в сроки 6–10 нед после окончания полихимиотерапии у всех пациентов определялся язвенный дефект, которому на T2-ВИ в 80% случаев соответствовал умеренно повышенный МР-сигнал внутренней части стенки прямой кишки, обусловленный некротическими изменениями и грануляциями, и во всех случаях — низкий МР-сигнал наружного слоя стенки кишки от более зрелой соединительной ткани, наружный контур в 50% случаев был тяжистым за счет десмопластической реакции; отложениям извести соответствовали гипоинтенсивные включения, а «слизистым озерам» — включения с высокой интенсивностью сигнала и четкими контурами.

3. Gérard JP, Chamorey E, Gourgou-Bourgade S, Benezery K, de Laroche G, Mahé MA, et al. Clinical complete response (cCR) after neoadjuvant chemoradiotherapy and conservative treatment in rectal cancer. Findings from the ACCORD12/PRODIGE 2 randomized trial. *Radiother Oncol.* 2015 May;115 (2):246–52. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.04.003
4. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Silva e Sousa AH, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy:

long-term results. *Ann Surg.* 2004 Oct;240 (4):711–7; discussion 717–8. DOI: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32

5. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Dec 10;29 (35):4633–40. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.7176

6. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 1;29 (28):3753–60. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.9068

7. Siddiqui MR, Bhoday J, Battersby NJ, Chand M, West NP, Abulafi AM, et al. Defining response to radiotherapy in rectal cancer using magnetic resonance imaging and histopathological scales. *World J Gastroenterol.* 2016 Oct 7;22 (37):8414–8434. DOI: 10.3748/wjg.v22.i37.8414

8. Мозеров С.А., Комин Ю.А., Новиков Н.Ю., Южаков В.В., Пашкин С.Б., Мозерова Е.С. Опухолевый ответ на неoadъювантную терапию при колоректальном раке. *Здоровье и образование в XXI веке.* 2018;20 (4):99–108

9. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 1;29 (28):3753–60. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.9068.

10. Li J, Li L, Yang L, Yuan J, Lv B, Yao Y, Xing S. Wait-and-see treatment strategies for rectal cancer patients with clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016 Jul 12;7 (28):44857–44870. DOI: 10.18632/oncotarget.8622

11. Habr-Gama A, Perez RO, Sabbaga J, Nadalin W, São Julião GP, Gama-Rodrigues J. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum.* 2009 Dec;52 (12):1927–34. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181ba14ed

12. Wynn GR, Bhasin N, Macklin CP, George ML. Complete clinical response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: opinions of British and Irish specialists. *Colorectal Dis.* 2010 Apr;12 (4):327–33. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01962.x

13. Smith RK, Fry RD, Mahmoud NN, Paulson EC. Surveillance after neoadjuvant therapy in advanced rectal cancer with complete clinical response can have comparable outcomes to total mesorectal excision. *Int J Colorectal Dis.* 2015 Jun;30 (6):769–74. DOI: 10.1007/s00384-015-2165-2

14. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований — основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. *Радиация и риск.* 2017;26 (2):26–40. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40

15. Sloothak DA, Geijsen DE, van Leersum NJ, Punt CJ, Buskens CJ, Bemelman WA, et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg.* 2013 Jun;100 (7):933–9. DOI: 10.1002/bjs.9112

16. Du D, Su Z, Wang D, Liu W, Wei Z. Optimal interval to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2018 Mar;17 (1):13–24. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.10.012

## References

1. Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV. (editor) The state of cancer care for the population of Russia in 2017. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2018. (In Russian).

2. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, Hohenberger W, Beissbarth T, Hess C, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol.* 2014 May 20;32 (15):1554–62. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.3769

3. Gérard JP, Chamorey E, Gourgou-Bourgade S, Benezery K, de Laroche G, Mahé MA, et al. Clinical complete response (cCR) after neoadjuvant chemoradiotherapy and conservative treatment in rectal cancer. Findings from the ACCORD12/PRODIGE 2 randomized trial. *Radiother Oncol.* 2015 May;115 (2):246–52. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.04.003

4. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Silva e Sousa AH, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg.* 2004 Oct;240 (4):711–7; discussion 717–8. DOI: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32

5. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Dec 10;29 (35):4633–40. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.7176.

6. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 1;29 (28):3753–60. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.9068

7. Siddiqui MR, Bhoday J, Battersby NJ, Chand M, West NP, Abulafi AM, et al. Defining response to radiotherapy in rectal cancer using magnetic resonance imaging and histopathological scales. *World J Gastroenterol.* 2016 Oct 7;22 (37):8414–8434. DOI: 10.3748/wjg.v22.i37.8414

8. Mozerov SA, Komin YuA, Novikov NYu, Yuzhakov VV, Pashkin SB, Mozerova ES. Tumor response to neoadjuvant therapy in colorectal cancer. *Health & Education Millemmium.* 2018;20 (4):99–108. (In Russian).

9. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MER-

CURY experience. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 1;29 (28):3753–60. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.9068.

10. Li J, Li L, Yang L, Yuan J, Lv B, Yao Y, Xing S. Wait-and-see treatment strategies for rectal cancer patients with clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016 Jul 12;7 (28):44857–44870. DOI: 10.18632/oncotarget.8622

11. Habr-Gama A, Perez RO, Sabbaga J, Nadalin W, São Julião GP, Gama-Rodrigues J. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum*. 2009 Dec;52 (12):1927–34. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181ba14ed

12. Wynn GR, Bhasin N, Macklin CP, George ML. Complete clinical response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: opinions of British and Irish specialists. *Colorectal Dis*. 2010 Apr;12 (4):327–33. DOI: 10.1111/j.1463–1318.2009.01962.x

13. Smith RK, Fry RD, Mahmoud NN, Paulson EC. Surveillance

after neoadjuvant therapy in advanced rectal cancer with complete clinical response can have comparable outcomes to total mesorectal excision. *Int J Colorectal Dis*. 2015 Jun;30 (6):769–74. DOI: 10.1007/s00384–015–2165–2

14. Kaprin AD, Galkin VN, Zhavoronkov LP, Ivanov VK, Ivanov SA, Romanko YuS. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. *Radiation and Risk*. 2017;26 (2):26–40. DOI: 10.21870/0131–3878–2017–26–2–26–40 (In Russian).

15. Sloothak DA, Geijsen DE, van Leersum NJ, Punt CJ, Buskens CJ, Bemelman WA, et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg*. 2013 Jun;100 (7):933–9. DOI: 10.1002/bjs.9112

16. Du D, Su Z, Wang D, Liu W, Wei Z. Optimal interval to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Mar;17 (1):13–24. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.10.012

#### Информация об авторах:

Березовская Татьяна Павловна, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник клинко-морфологического отдела Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. RCID <http://orcid.org/0000-0002-3549-4499>

Мозеров Сергей Алексеевич, д. м. н., профессор, заведующий клинко-морфологическим отделом Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2168-2616>

Дайнеко Яна Александровна, научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4524-0839>

Невольских Алексей Алексеевич, д. м. н., заместитель директора по лечебной работе Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5961-2958>

Шавладзе Зураб Николаевич, к. м. н., заведующий отделом лучевой диагностики Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8232-3422>

Иванов Сергей Анатольевич, д. м. н., директор Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

#### Information about authors:

Tatiana P. Berezovskaya, MD, PhD, DSc, professor, chief researcher, clinical and morphological department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-3549-4499>

Sergey A. Mozzerov, MD, PhD, DSc, professor, head of clinical and morphological department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2168-2616>

Yana A. Dayneko, research fellow A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4524-0839>

Aleksey A. Nevolskikh, MD, PhD, DSc, deputy director for clinical care, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5961-2958>

Zurab N. Shavladze, MD, PhD, head of radiation diagnostics, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8232-3422>

Sergey A. Ivanov, MD, PhD, DSc, Director of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Andrey D. Kaprin, academician of RAS, PhD, MD, Prof.; Corr. member of the Russian Academy of Education; Honored Physician of the Russian Federation; General Director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of Department of Urology with Course of Urological Oncology, Faculty for Postgraduate Training, Peoples' Friendship University of Russia. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>



## УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ВЫПОЛНЕНИЯ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПРОСТАТЫ У БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРОСТАТЫ ПОСРЕДСТВОМ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО ТРАНСРЕКТАЛЬНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО КОНТРОЛЯ ОБЪЕМА УДАЛЕННОЙ ТКАНИ

В.Б.Филимонов, Р.В.Васин, И.С.Собенников

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390026, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

### Резюме

**Цель исследования.** Улучшить качество выполнения трансуретральной резекции простаты посредством интраоперационного ультразвукового контроля объема удаленной ткани.

**Пациенты и методы.** В исследование включены 92 пациента, которым по показаниям выполнена трансуретральная резекция простаты. Пациенты разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены пациенты ( $n = 50$ ), оперированные с применением предлагаемой в исследовании методики контроля объема удаленной ткани. Средний возраст пациентов данной группы составил  $67,4 \pm 3,88$  года, средний объем простаты перед выполнением операции —  $59,5 \pm 4,5$  см<sup>3</sup> с диапазоном значений от 42 см<sup>3</sup> до 94 см<sup>3</sup>. Во 2-ю группу ( $n = 42$ ) включены больные, оперированные по классической методике трансуретральной резекции простаты. Средний возраст пациентов данной группы составил  $68,1 \pm 2,9$  лет, средний объем простаты перед выполнением операции —  $53,5 \pm 4,5$  см<sup>3</sup>.

**Результаты.** Средний объем простаты после операции у больных 1-й группы составил  $23,2 \pm 1,8$  см<sup>3</sup>. Таким образом, средний объем удаленной ткани составил 63,2% от изначального объема предстательной железы. Средний объем простаты после операции у больных 2-й группы составил  $25,6 \pm 1,9$  см<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ). Средний объем удаленной ткани составил 52,1% от изначального объема предстательной железы. Количество осложнений сопоставимо в группах пациентов. При использовании контроля объема удаленной ткани при выполнении операции удалось повысить радикальность выполнения резекции, что отражается в меньшем среднем резидуальном объеме предстательной железы (на 9,4%) после оперативного вмешательства.

**Заключение.** Использование ультразвукового контроля объема удаленной ткани аденомы простаты при трансуретральной резекции простаты не увеличивает риски возможных послеоперационных осложнений, при этом повышает радикальность выполненной операции.

### Ключевые слова:

доброкачественная гиперплазия простаты, трансуретральная резекция простаты, трансректальное ультразвуковое исследование

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Филимонов В.Б., Васин Р.В., Собенников И.С. Улучшение качества выполнения трансуретральной резекции простаты у больных доброкачественной гиперплазией простаты посредством интраоперационного трансректального ультразвукового контроля объема удаленной ткани. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(2): 51-57. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-5

### Для корреспонденции

Васин Роман Викторович, к.м.н., доцент кафедры урологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 390026, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9  
E-mail: [www.rw@mail.ru](mailto:www.rw@mail.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0216-2375>

**Информация о финансировании.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 13.02.2019 г., принята к печати 03.06.2019 г.

# IMPROVING THE QUALITY OF PROSTATE TRANSURETHRAL RESECTION IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA THROUGH INTRAOPERATIVE TRANSRECTAL ULTRASOUND MONITORING OF THE REMOVED TISSUE VOLUME

V.B.Filimonov, R.V.Vasin, I.S.Sobennikov

I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 9 Vysokovol'tnaya str., Ryazan' 390026, Russian Federation

## Abstract

**Purpose of the study.** To improve the quality of prostate transurethral resection by means of intraoperative ultrasound monitoring of the removed tissue volume.

**Patients and methods.** The study included 92 patients who, according to indications, underwent prostate transurethral resection. Patients were divided into 2 groups. The 1st group included patients ( $n = 50$ ) operated on using the method of monitoring the removed tissue volume, proposed in the study. The average age of patients in this group was  $67.4 \pm 3.88$  years, the average prostate volume before surgery was  $59.5 \pm 4.5$  cm<sup>3</sup> with a range of values from 42 cm<sup>3</sup> to 94 cm<sup>3</sup>. The 2nd group ( $n = 42$ ) included patients operated on according to the classical method of prostate transurethral resection. The average age of patients in this group was  $68.1 \pm 2.9$  years, the average prostate volume before surgery was  $53.5 \pm 4.5$  cm<sup>3</sup>.

**Results.** The average prostate volume after surgery in patients of the 1st group was  $23.2 \pm 1.8$  cm<sup>3</sup>. Thus, the average volume of the removed tissue was 63.2% of the prostate gland initial volume. The average prostate volume after surgery in patients of the 2nd group was  $25.6 \pm 1.9$  cm<sup>3</sup> ( $p < 0.05$ ). The average volume of the removed tissue was 52.1% of the prostate gland initial volume. The number of complications is comparable in groups of patients. When using the removed tissue control during surgery, it was possible to increase the resection radicality, which is reflected by a smaller average residual volume of the prostate gland (by 9.4%) after surgery.

**Conclusion.** The use of ultrasonic control of the prostate adenoma removed tissue volume during prostate transurethral resection does not increase the risks of possible postoperative complications, wherein increases radicality of the performed operation.

## Keywords:

benign prostatic hyperplasia, prostate transurethral resection, transrectal ultrasound

## For citation

Filimonov V.B., Vasin R.V., Sobennikov I.S. Improving the quality of prostate transurethral resection in patients with benign prostatic hyperplasia through intraoperative transrectal ultrasound monitoring of the removed tissue volume. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(2): 51-57. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-5

## For correspondence

Roman V. Vasin, MD, PhD, associate professor at the department of urology and nephrology, I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 9 Vysokovol'tnaya str., Ryazan' 390026, Russian Federation

E-mail: [www.rw@mail.ru](mailto:www.rw@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0216-2375>

**Information about funding.** No funding of this work has been held.

**Conflict of interest.** Authors report no conflict of interest.

The article was received 13.02.2019, accepted for publication 03.06.2019

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) — одно из самых распространенных заболеваний в практике врача-уролога [1].

Подавляющее число мужчин в возрасте после 65 лет имеют начальные признаки ДГПЖ, а около 30% их них беспокоят клинические проявления данного заболевания [2]. Значительные успехи фармакологии в консервативной терапии ДГПЖ позволили резко снизить количество хирургических пособий, которые применяются для лечения ДГПЖ [3]. Однако, несмотря на данный факт, удельный вес операций по поводу ДГПЖ занимает до 15% практики урологического стационара [4].

Доступ и способ оперативного лечения ДГПЖ в зависимости от объема простаты активно обсуждаются в литературе [5]. Тем не менее «золотым

стандартом» хирургического лечения ДГПЖ является трансуретральная резекция простаты (ТУРп) [6]. К преимуществам данного метода относятся малая инвазивность в сочетании с высокой эффективностью и короткими сроками пребывания больного в стационаре. Основным недостатком ТУРп является более высокий удельный вес рецидива заболевания в сравнении с открытыми методиками аденомэктомии [7]. Удельный вес рецидива ДГПЖ после хирургического лечения растет пропорционально увеличению объема простаты, а также зависит от опыта оперирующего хирурга [8].

**Цель исследования** — улучшить качество выполнения ТУРп посредством интраоперационного ультразвукового контроля объема удаленной ткани.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 92 пациента, у которых имелись показания к хирургическому лечению ДГПЖ. Пациентов с объемом простаты более 100 см<sup>3</sup> в исследование не включали.

Показанием к ТУРп были избыточное (более 50 мл) количество остаточной мочи в сочетании с IPSS более 20 баллов на фоне приема консервативного лечения ДГПЖ в течение последних 6 месяцев, цистостомия в анамнезе.

Пациенты разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены пациенты (n = 50), оперированные с применением интраоперационной методики ТРУЗИ-контроля объема удаленной при ТУРп ткани аденомы простаты. Средний возраст пациентов данной группы составил  $67,4 \pm 3,88$  года, с диапазоном от 56 до 81 года.



Рис. 1. ТРУЗИ-картина простаты перед выполнением трансуретральной резекции простаты.

Fig. 1. TRUSY picture of the prostate before performing TURP.



Рис. 2. ТРУЗИ картина-резектоскопа (отмечен желтым) в мочеиспускательном канале.

Fig. 2. TRUS image of the resectoscope (marked in yellow) in the urethra.

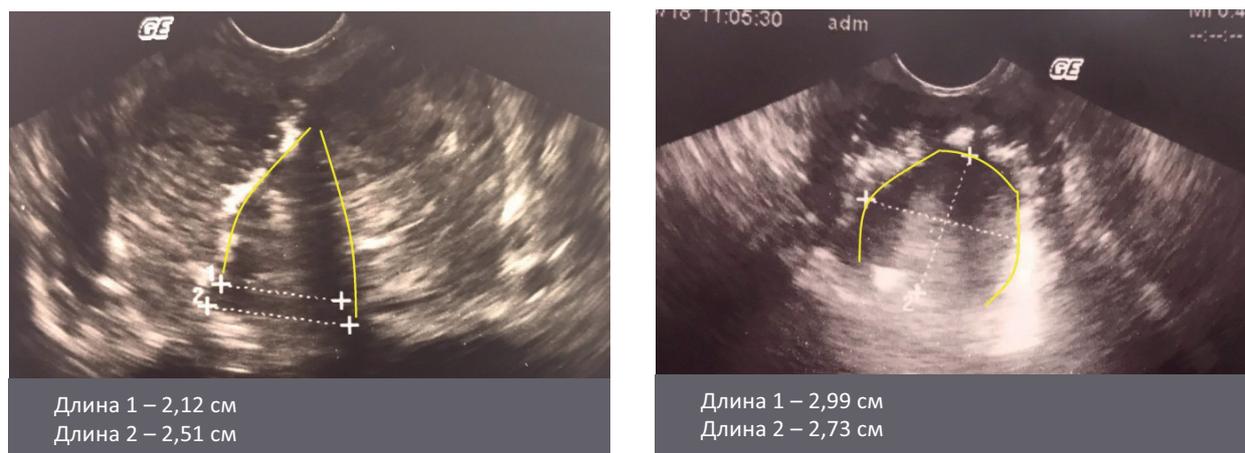


Рис. 3. ТРУЗИ-картина формирующегося в ходе трансуретральной резекции простаты ТУР-дефекта (границы дефекта отмечены желтым).

Fig. 3. TRUS picture of the TUR defect formed during TURP (defect boundaries are marked in yellow).

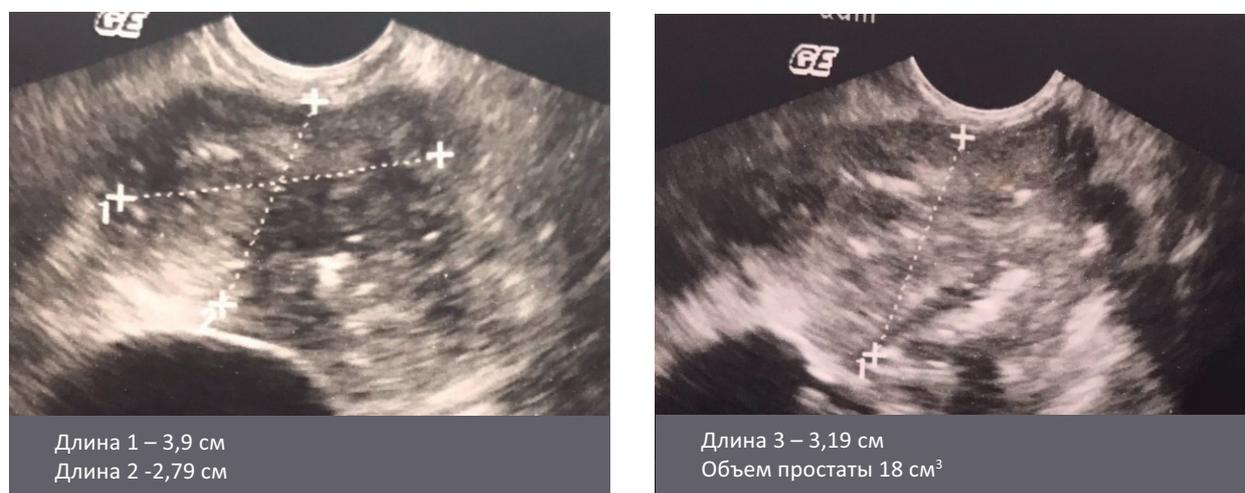


Рис. 4. ТРУЗИ-картина предстательной железы после выполнения трансуретральной резекции простаты (резецировано 68% изначального объема ткани аденомы простаты).

Fig. 4. TRUS image of the prostate gland after performing TURP (68% of the initial volume of prostate adenoma tissue was resected).

Таблица 1. Результаты оперативного лечения больных ДГПЖ 1-й и 2-й групп

Table 1. The results of surgical treatment of patients with BPH of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups

| Исследуемый показатель/<br>Studied indicator   | 1-я группа (ТУР + ТРУЗИ, n = 50)/<br>1 <sup>st</sup> group (TUR + TRUS, n = 50) | 2-я группа (ТУР, n = 42)/<br>2 <sup>nd</sup> group (TUR, n = 42) | p    |
|--|---|--|------|
| Q <sub>max</sub> среднее/Q <sub>max</sub> average  | 14,1 ± 1,7 мл/с   | 12,1 ± 1,3 мл/с  | 0,05 |
| Резидуальный объем простаты/<br>Residual prostate volume   | 23,2 ± 1,8 см <sup>3</sup>  | 25,6 ± 1,9   | 0,05 |
| Средний объем резецированной<br>ткани простаты/The average volume<br>of resected prostate tissue | 63,2 ± 1,9%   | 52,1 ± 1,3%  | 0,05 |

Всем пациентам 1-й группы после стандартного обследования выполнялась ТУРп с использованием резектоскопа Karl Storz с пассивным рабочим элементом, оптика 12 или 30 градусов. Интраоперационно, с соблюдением правил асептики, в ходе ТУРп проводился ТРУЗИ-контроль объема удаленной ткани простаты на портативном аппарате УЗИ Logiq book XR.

Во 2-ю группу ( $n = 42$ ) включены больные ДГПЖ с показаниями к хирургическому лечению, оперированные по классической методике ТУРп без ТРУЗИ интраоперационно.

Средний возраст пациентов данной группы составил  $68,1 \pm 2,9$  года, с диапазоном от 59 до 80 года.

Перед выполнением ТУРп всем пациентам 1-й группы интраоперационно проводилось контрольное изучение объема простаты непосредственно перед выполнением ТУРп (рис. 1).

После ультразвуковой оценки объема простаты в мочевого пузырь вводился резектоскоп, продвижение инструмента по ходу уретры хорошо видно в ходе ТРУЗИ-контроля (рис. 2).

Далее проводилась ТУРп, в течение которой контролировали объем удаленной ткани аденомы простаты и расположение резектоскопа относительно хирургической капсулы простаты и стенки мочевого пузыря с целью профилактики ее перфорации (рис. 3).

После аспирации ткани резецированной аденомы простаты, гемостаза и удаления резектоскопа проводилось контрольное исследование объема простаты сразу после выполнения ТУРп (рис. 4).

Пациенты 2-й группы наблюдения оперированы по классической методике ТУРп без интраоперационного ТРУЗИ-контроля, контроль объема простаты у данных пациентов проводился через 3 сут после выполнения ТУРп посредством ТРУЗИ простаты.

Ведение послеоперационного периода в обеих группах больных было стандартным: антибактериальная терапия с учетом посева мочи, антикоагулянты, обезболивающие препараты. Уретральный катетер удаляли на 2-е сутки при отсутствии макрогематурии.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи пакета программного обеспечения Statistica 10.0 с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни с оценкой межквартильных интервалов. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний объем простаты перед выполнением ТУРп у больных 1-й группы составил  $59,5 \pm 4,5$  см<sup>3</sup> с диапазоном значений от 42 см<sup>3</sup> до 94 см<sup>3</sup>.

Средний объем простаты перед выполнением ТУРп у больных 2-й группы составил  $53,5 \pm 4,5$  см<sup>3</sup> с диапазоном значений от 34 см<sup>3</sup> до 82 см<sup>3</sup>.

Функциональные результаты и результаты ТРУЗИ контроля после хирургического лечения больных ДГПЖ 1-й и 2-й групп представлены в таблице 1.

У всех пациентов 1-й группы наблюдения в послеоперационном периоде восстановлено самостоятельное мочеиспускание, объем остаточной мочи составил менее 30 мл, средний урофлоуметрический индекс максимальной пиковой скорости потока мочи составил  $14,1 \pm 1,7$  мл/с.

Послеоперационный койко-день в 1-й группе пациентов составил  $4,4 \pm 0,7$  дней, летальных исходов не зарегистрировано.

У всех пациентов 2-й группы наблюдения в послеоперационном периоде восстановлено самостоятельное адекватное мочеиспускание, средний урофлоуметрический индекс максимальной

**Таблица 2. Осложнения послеоперационного периода у больных 1-й и 2-й групп ( $n = 92$ ) в раннем послеоперационном периоде**

**Table 2. Postoperative complications in patients of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups ( $n = 92$ ) in the early postoperative period**

| 1-я группа (ТУР + ТРУЗИ, $n = 50$ )/<br>1 <sup>st</sup> group (TUR + TRUS, $n = 50$ ) |  | 2-я группа (ТУР, $n = 42$ )/<br>2 <sup>nd</sup> group (TUR, $n = 42$ ) |  |
|---|--|--|--|
| Осложнение/<br>Complications  | Количество случаев/<br>Number of cases | Осложнение/<br>Complications   | Количество случаев/<br>Number of cases |
| Кровотечение/Bleeding   | 3                                      | Кровотечение/Bleeding  | 2                                      |
| Стрессовое недержание мочи/Stress urinary incontinence                                | 2                                      | Стрессовое недержание мочи/Stress urinary incontinence                 | 2                                      |
| Острый уретрит/Acute urethritis   | 1                                      | Острый орхоэпидидимит/<br>Acute orthoepididymitis                      | 1                                      |
| ТУР синдром/TUR syndrome  | 1                                      |  |  |

пиковой скорости потока мочи составил  $12,1 \pm 1,3$  мл/с.

Послеоперационный койко-день во 2-й группе пациентов составил  $4,1 \pm 0,6$  дней, летальных исходов не зарегистрировано.

Осложнения послеоперационного периода представлены в таблице 2.

Таким образом, использование интраоперационного ТРУЗИ-контроля объема удаленной ткани аденомы простаты позволяет повысить радикальность выполнения ТУРп. Данный факт проявляется в том, что при методике ТУРп с использованием интраоперационного ТРУЗИ-контроля удаляется в среднем на 11,2% больше ткани ДГПЖ при сопоставимых послеоперационных осложнениях.

### Список литературы

1. Севрюков Ф. А., Камаев И. А., Гриб М. Н., Перевезенцев Е. А., Малинина О. Ю., Елина Ю. А. Факторы риска и качество жизни больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова. 2011;19 (3):48–52.
2. Джарапов Ж. Т., Усупбаев А. Ч., Кылычбеков М. Б., Курманбеков Н. К. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы в сочетании с хроническим калькулезным простатитом (обзор литературы). Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. 2017;10 (17):26–8.
3. Каприн А. Д., Костин А. А., Кульченко Н. Г. Оптимизация медикаментозной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Вопросы урологии и андрологии. 2013;2 (1):5–9.
4. Филимонов В. Б., Васин Р. В., Собенников И. С. Рост антибиотикорезистентности микроорганизмов у больных доброкачественной гиперплазией простаты как медико-социальная проблема. Наука молодых (Eruditio juvenum). 2019;7 (1):106–13. DOI: 10.23888/HMJ201971106–112
5. Геворкян Р. Р., Семенов О. В., Иванов В. Ю., Малхасян В. А., Семенякин И. В., Смбалян В. В., Пушкарь Д. Ю. Анализ оказа-

### References

1. Sevryukov FA, Kamaev IA, Grib MN, Perevezentsev EA, Malinina OY, Yelina JA. Risk factors and quality of life in patients with benign prostatic hyperplasia. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald (Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I. P. Pavlova). 2011;19 (3):48–52. (In Russian).
2. Djaparov J. T., Usupbaev A. Ch., Kilychbekov M. B., Kurmanbekov N. K. Benign prostatic hyperplasia combined with chronic calculous prostatitis (Review). Vestnik Kyrgyzsko-Rossiiskogo slavyanskogo universiteta. 2017;10 (17):26–8. (In Russian).
3. Kaprin AD, Kostin AA, Kulchenko NG. Optimization of drug therapy for benign prostatic hyperplasia. Vopr. urol. androl. (Urology and Andrology). 2013;2 (1):5–9. (In Russian).

### ВЫВОДЫ

1. ТУРп под контролем ТРУЗИ простаты является эффективным способом хирургического лечения ДГПЖ, который позволяет достичь высокой радикальности лечения, минимизировать риск интраоперационных осложнений ТУРп, таких как перфорация стенки мочевого пузыря.

2. Использование ТРУЗИ-контроля объема удаленной ткани при ТУРп не увеличивает риски возможных послеоперационных осложнений.

3. Использование метода ТРУЗИ-контроля объема удаленной ткани при ТУРп позволяет врачу-урологу быстрее накапливать опыт трансуретральной эндоскопической хирургии.

ния хирургической помощи пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в республике Крым. Вопросы урологии и андрологии. 2018;6 (4):5–10. DOI: 10.20953/2307–6631–2018–4–5–10

6. Алферов С. М., Добужский В. А., Гришин М. А. Биполярная трансуретральная резекция и плазменная абляция простаты у больных пожилого и старческого возраста. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2015;3:45–50.

7. Биктимиров Р. Г., Мартов А. Г., Биктимиров Т. Р., Маратов Д. И., Капутовский А. А. Сравнительное исследование экстраперитонеоскопической аденомэктомии и монополярной трансуретральной резекции в хирургическом лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы объемом 100–180 см<sup>3</sup>. Урология. 2018;3:88–91. DOI: 10.18565/urology.2018.2.88–91

8. Попов С. В., Орлов И. Н., Сушина И. В., Вязовцев П. В., Гринь Е. А., Малевич С. М., Сытник Д. А. Трансуретральная энуклеация аденомы предстательной железы и внебрюшинная эндовидеохирургическая аденомэктомия: послеоперационные результаты и трехмесячное наблюдение. Астраханский медицинский журнал. 2018;13 (3):51–9.

4. Filimonov VB, Vasin RV, Sobennikov IS. Growth of antibiotic resistance of microorganisms in patients with hyperplasia of prostate as a medical and social problem. Nauka molodykh (Eruditio Juvenum). 2019;7 (1):106–13. DOI: 10.23888/HMJ201971106–112 (In Russian).

5. Gevorkyan RR, Semenov OV, Ivanov VYu, Malkhasyan VA, Semenyakin IV, Smbatyan VV, Pushkar DYU. Analysis of surgical care for patients with benign prostatic hyperplasia in the Republic of Crimea. Vopr. urol. androl. (Urology and Andrology). 2018;6 (4):5–10. DOI: 10.20953/2307–6631–2018–4–5–10 (In Russian).

6. Alferov SM, Dobuzhinsky VA, Grishin MA. Bipolar transurethral resection and plasma ablation of the prosthetic gland in old and elderly

patients. Kremlin Medicine Journal. 2015;3:45–50. (In Russian).

7. Biktimirov RG, Martov AG, Biktimirov TR, Marapov DI, Kaputovskij AA. Comparative study of extraperitoneoscopic adenectomy and monopolar transurethral resection in surgical management of benign prostatic hyperplasia with prostate volume of 100–180 cm<sup>3</sup>. Urology. 2018;3:88–91. DOI: 10.18565/urology.2018.2.88–91 (In Russian).

8. Popov SV, Orlov IN, Sushina IV, Vyazovtsev PV, Grin YeA, Malevich SM, Sytnik DA. Transurethral enucleation of prostate adenoma and extraperitoneal endovideosurgical adenectomy: postoperative results and three-month observation. Astrakhan Medical Journal. 2018;13 (3):51–9. (In Russian).

---

#### Информация об авторах:

Филимонов Виктор Борисович, д. м.н., заведующий кафедрой урологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2199-0715>

Васин Роман Викторович, к. м.н., доцент кафедры урологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0216-2375>

Собенников Иван Сергеевич, к. м.н., ассистент кафедры урологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5967-6289>

#### Information about authors:

Viktor B. Filimonov, MD, PhD, DSc, head of the department of urology and nephrology, I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2199-0715>

Roman V. Vasin, MD, PhD, associate professor at the department of urology and nephrology, I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0216-2375>

Ivan S. Sobennikov, MD, PhD, assistant of the department of urology and nephrology, Ryazan I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5967-6289>



## ИССЛЕДОВАНИЕ КАНЦЕРОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА НОВОГО ОПИОИДНОГО АНТАГОНИСТА ОНДЕЛОПРАНА ПРИ ВВЕДЕНИИ КРЫСАМ В ТЕЧЕНИЕ ДВУХ ЛЕТ

К.Л.Крышень<sup>1</sup>, А.А.Мужикян<sup>1</sup>, Д.С.Гайдай<sup>1</sup>, К.О.Заикин<sup>1</sup>, А.Е.Кательникова<sup>1</sup>, М.Ю.Самсонов<sup>2</sup>, Э.И.Мухаметшина<sup>2</sup>, Г.Е.Коноплева<sup>2</sup>, Е.В.Шипаева<sup>2</sup>, А.А.Дмитриева<sup>2</sup>, Ф.Ш.Шагиахметов<sup>2</sup>, А.О.Попова<sup>2</sup>, М.Н.Макарова<sup>1</sup>, В.Г.Макаров<sup>1</sup>

1. АО «НПО «Дом фармации», 188663, Российская Федерация, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, корп. 245
2. АО «Р-Фарм», 119421, Российская Федерация, г. Москва, Ленинский проспект, д. 111Б

### Резюме

Для лечения алкогольной зависимости широко применяются препараты антагонистов опиоидных рецепторов. В настоящее время компанией АО «Р-Фарм» разрабатывается оригинальный опиоидный антагонист «Оделе-пран» (МНН: онделопран) с уникальным фармакодинамическим профилем — высоким сродством ко всем трем классическим типам опиоидных рецепторов человека ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ ).

**Цель исследования.** Оценка канцерогенного потенциала нового опиоидного антагониста онделопрана при введении крысам в течение двух лет.

**Материалы и методы.** Исследование канцерогенного потенциала проводили на половозрелых самцах и самках крыс породы Wistar, в возрасте 8–10 нед к началу эксперимента. Было сформировано 8 групп, в каждой группе по 50 животных каждого пола. Исследуемый препарат (онделопрана таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг) вводили животным внутривентрикулярно в виде суспензии таблеточной массы в 1% растворе крахмала ежедневно, 5 дней в неделю на протяжении 24 мес в двух дозах — 10 мг/кг (эквивалентная терапевтическая доза для человека) и 100 мг/кг. Животным контрольных групп вводили плацебо (вспомогательные компоненты таблетки) и 1% раствор крахмала в качестве носителя. Еженедельно проводили клинический осмотр, регистрировали гибель животных, оценивали динамику массы тела, картину интоксикации. С целью регистрации частоты развития патологических изменений проводили макро- и микроскопическое исследование внутренних органов и новообразований.

**Результаты.** Частота летальных исходов на протяжении эксперимента не различалась между группами. Клинических признаков интоксикации на фоне введения препарата онделопрана и плацебо не отмечали. В органах всех исследуемых групп были обнаружены новообразования. При патоморфологическом исследовании было выявлено более 30 вариантов различных новообразований. Обнаруженные опухоли являются характерными для крыс и описаны исследователями как спонтанная возрастная патология. При сравнении частоты возникновения опухолей статистически значимых межгрупповых различий не выявлено.

**Заключение.** Таким образом, можно заключить, что исследуемые таблетки онделопрана, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг не обладают канцерогенными свойствами.

### Ключевые слова:

алкогольная зависимость, антагонисты опиоидных рецепторов, онделопран, канцерогенность, частота возникновения опухолей, крысы

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Крышень К.Л., Мужикян А.А., Гайдай Д.С., Заикин К.О., Кательникова А.Е., Самсонов М.Ю., Мухаметшина Э.И., Коноплева Г.Е., Шипаева Е.В., Дмитриева А.А., Шагиахметов Ф.Ш., Попова А.О., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Исследование канцерогенного потенциала нового опиоидного антагониста онделопрана при введении крысам в течение двух лет. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(2): 58–68. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-6

### Для корреспонденции

Крышень Кирилл Леонидович, к.б.н., руководитель отдела токсикологии и микробиологии АО «НПО «Дом фармации»  
Адрес: 188663, Российская Федерация, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, корп. 245  
E-mail: kryshen.kl@doclinika.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1451-7716>

**Информация о финансировании.** Исследования были проведены при финансовой поддержке АО «Р-Фарм».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 06.03.2019 г., принята к печати 03.06.2019 г.

## A TWO-YEAR STUDY OF CANCEROGENIC POTENTIAL OF THE NEW OPIOID RECEPTOR ANTAGONIST ONDELOPRAN IN RATS

K.L.Kryshen<sup>1</sup>, A.A.Muzhikyan<sup>1</sup>, D.S.Gaidai<sup>1</sup>, K.O.Zaikin<sup>1</sup>, A.E.Katelnikova<sup>1</sup>, M.U.Samsonov<sup>2</sup>, E.I.Mukhametshina<sup>2</sup>, G.E.Konopleva<sup>2</sup>, E.V.Shipaeva<sup>2</sup>, A.A.Dmitrieva<sup>2</sup>, F.S.Shagiakhmetov<sup>2</sup>, A.O.Popova<sup>2</sup>, M.N.Makarova<sup>1</sup>, V.G.Makarov<sup>1</sup>

1. RMC «Home of pharmacy» JSC, 245 g.p. Kuzmolovskiy, Leningradskaya obl., Vsevologkiy region, 188663, Russian Federation

2. R-Pharm JSC, 111B Leninsky ave., Moscow 119421, Russian Federation

### Abstract

Opioid receptor antagonists are widely used for the treatment of alcohol dependence. Currently, original drug Ondelpran (INN: ondelopran) with a unique binding profile to all three types of human opioid receptors ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ ) is being developed by R-Pharm.

**Aim of the study.** To investigate a cancerogenic potential of the new opioid receptor antagonist ondelopran in a two-year study in rats

**Materials and methods.** The study cancerogenic potential was performed in male and female Wistar rats at the age of 8–10 weeks at the start of experiment. All animals were allocated to 8 groups. Each group consisted of 50 animals of each sex. Test item (ondelopran film-coated tablets, 125 mg), was administered to the animals intragastrically as a tablets suspension in 1% starch solution daily, 5 days a week for 24 months in two doses: 10 mg/kg (equivalent therapeutic dose for humans) and 100 mg/kg. Animals of control groups were administered with placebo and vehicle (1% starch solution). Clinical observation and examination of animals were conducted weekly to detect any signs of intoxication; dynamics of the body weight and registration of animal deaths were also assessed. To assess the rate of the pathological changes, the macro- and microscopic examination of inner organs and neoplasms was conducted.

**Results.** During the study the mortality rates did not differ between the groups. Clinical signs and symptoms of intoxication upon administration of the tested item and placebo were not observed. Neoplasms were found in the organs of all groups of animals. More than 30 variants of neoplasms were identified upon pathomorphological examination. The identified tumors are typical for rats and considered as spontaneous age-related pathology. There was no statistically significant differences between groups in the total incidence of tumors.

**Conclusion.** To conclude the above said, the test item of the ondelopran film-coated tablets, 125 mg have no carcinogenic properties.

### Keywords:

alcohol dependence, opioid receptor antagonist, ondelopran, carcinogenicity, incidence of tumors, rats

### For citation

Kryshen K.L., Muzhikyan A.A., Gaidai D.S., Zaikin K.O., Katelnikova A.E., Samsonov M.U., Mukhametshina E.I., Konopleva G.E., Shipaeva E.V., Dmitrieva A.A., Shagiakhmetov F.S., Popova A.O., Makarova M.N., Makarov V.G. A two-year study of cancerogenic potential of the new opioid receptor antagonist ondelopran in rats. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(2): 58-68. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-6

### For correspondence

Kirill L. Kryshen, PhD (Biology), head of toxicology and microbiology RMC «Home of pharmacy» JSC  
Address: JSC, 245 g.p. Kuzmolovskiy, Leningradskaya obl., Vsevologkiy region, 188663, Russian Federation  
E-mail: kryshen.kl@doclinika.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1451-7716>

**Information about funding.** The studies were conducted with the financial support of R-Pharm JSC.

**Conflict of interest.** Authors report no conflict of interest.

The article was received 06.03.2019, accepted for publication 03.06.2019

На сегодняшний день в России для лечения алкогольной зависимости одобрены препараты налтрексона, селективного конкурентного антагониста  $\mu$ -опиоидных рецепторов, выпускаемого в пероральной форме (капсулы), в инъекционной форме пролонгированного действия (Вивитрол) и имплантируемой форме (Продетоксон) [1, 2]. Помимо налтрексона, для лечения алкогольной зависимости также одобрен другой опиоидный антагонист — налмефен, который обладает дополнительным функциональным антагонизмом в отношении каппа ( $\kappa$ ) опиоидных рецепторов, что, очевидно, имеет значение в реализации его способности снижать компульсивное потребление алкоголя [3].

В 2012 г. между Eli Lilly (одной из крупнейших глобальных фармацевтических компаний) и российской фармацевтической компанией «Р-Фарм» было заключено лицензионное соглашение о разработке и коммерциализации препарата Оделепран (МНН: онделопран) — представителя антагонистов опиоидных рецепторов нового химического класса и обладающего уникальным фармакодинамическим профилем [4]. Онделопран *in vitro* является в равной степени эффективным антагонистом всех трех типов классических опиоидных рецепторов человека ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ ). Онделопран разрабатывается для лечения алкогольной зависимости. В настоящее время успешно закончены доклинические и клинические исследования I, II и III фаз, в которых установлена хорошая переносимость и эффективность онделопрана в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 125 мг при лечении алкогольной зависимости [5, 6].

Согласно национальным (ГОСТ Р 57146–2016) и международным требованиям (ICH S1A) для всех лекарственных средств (в первую очередь низкомолекулярных субстанций), терапия которыми будет превышать 6 мес, необходимо проводить длительные исследования канцерогенных свойств на лабораторных грызунах. Такие исследования проводят на мышах и/или крысах при ежедневном введении исследуемого препарата на протяжении средней продолжительности жизни животного с регистрацией и последующим сравнением частоты развития новообразований в контрольной и экспериментальной группах. Дополнительно оценивают общетоксикологические параметры, такие как гибель животных, динамика массы тела, картина интоксикации, гематологический анализ крови, проводят макро- и микроскопическое исследование внутренних органов и новообразований.

Поскольку таблетки онделопрана разрабатываются для длительного применения у пациентов

с алкогольной зависимостью, до окончания III фазы клинических исследований было проведено исследование канцерогенных свойств на лабораторных грызунах.

**Целью данной работы** являлось исследование канцерогенного потенциала таблеток онделопрана, покрытых пленочной оболочкой, 125 мг, в длительном двухгодичном эксперименте на крысах.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования был подготовлен на основании рекомендаций Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств под ред. Миронова А. Н. (2012) [7].

### *Животные*

Исследование проводили на половозрелых самцах и самках крыс Wistar (питомник АО «НПО «Дом фармации») в возрасте 8–10 нед к началу эксперимента. Было сформировано 8 групп, в каждой группе по 50 животных, в группах №№ 1–4 — самцы, в группах №№ 5–8 — самки. Общее количество животных в эксперименте — 400. Исследование было одобрено на биоэтической комиссией АО «НПО «Дом фармации».

Всех животных содержали в стандартных условиях в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Световой режим составлял 12 ч света и 12 ч темноты. Животные получали гранулированный корм и питьевую воду *ad libitum*.

### *Исследуемый препарат*

Исследуемый препарат — онделопрана таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг — вводили животным внутрижелудочно в виде суспензии таблеточной массы в 1% коллоидном растворе крахмала ежедневно, 5 дней в неделю на протяжении 24 мес в двух дозах — 10 мг/кг (эквивалентная терапевтическая доза для человека, группам животных №№ 3, 7) и 100 мг/кг (группам животных №№ 4, 8), обе дозы в объеме 4 мл/кг. Плацебо (вспомогательные компоненты таблетки) в дозе, эквивалентной 100 мг/кг (группы №№ 2,6), и 1% раствор крахмала в качестве носителя (группы №№ 1,5 — далее контрольные группы) вводили животным внутрижелудочно в аналогичном объеме.

### *Оцениваемые параметры*

На протяжении эксперимента осуществляли еженедельный клинический осмотр животных в клетке содержания, в руках и на открытой площадке, оценивали их общее состояние и наличие пальпируемых образований. Взвешивание животных про-

водили в начале исследования еженедельно в течение первых 2 мес, 2 раза в месяц — последующих двух и далее — 1 раз в месяц.

Канцерогенное действие тестируемого объекта оценивали по частоте возникновения опухолей при внешнем осмотре животных, патологоанатомическом и гистологическом исследованиях внутренних органов животных при плановой эвтаназии.

Патологоанатомическое исследование включало макроскопическую оценку трупов животных, подвергнутых плановой эвтаназии, и трупов животных, павших во время эксперимента [8]. Гистологическому исследованию были подвергнуты все макроскопически выявленные новообразования, а также аорта, сердце, трахея, легкие с бронхами, тимус, гортань, язык, слюнные железы (подчелюстные, околоушные), пищевод, желудок, тонкая кишка, толстая кишка, поджелудочная железа, печень, селезенка, почки, надпочечники, мочевой пузырь, семенники с придатками, матка с яичниками, лимфатические узлы (подмышечные и паховые), щитовидная железа, головной мозг.

Для гистологического исследования материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24 ч [9], после чего по общепринятой методике заливали в парафин [8]. Затем изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Анализ гистологических препаратов проводился при помощи светооптического микроскопа Carl Zeiss Axio Scope A1 (Германия) при увеличении 50, 100, 200 и 400. Микрофотографирование проводили при помощи цифровой фотокамеры AxioCam ICs 1 и программного обеспечения AxioVision Rel. 4.8 (Германия).

### Анализ данных

Для оценки данных с признаками нормального распределения был использован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), с последующим межгрупповым сравнением (post hoc) с использованием теста Тьюки (post hoc Tukey's). Данные по частоте встречаемости опухолей оценивали с помощью точного критерия Фишера. Анализ выживаемости проводили методом Каплана–Мейера с построением кривой выживаемости. Оценка частоты выживаемости анализировали критерием Мантела–Кокса. Различия были определены при 0,05 уровне значимости. Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, USA).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота летальных исходов на протяжении эксперимента не отличалась между группами животных, получавших таблетки онделопрана в исследуемых дозах, их плацебо и носитель. Процент смертности по группам у самцов крыс составил 16–20%, у самок — 20–28% (рис. 1, 2). За 2–3 дня до гибели у животных наблюдали угнетение общего состояния. Полученные данные соотносятся с рядом литературных источников, на основании которых можно заключить, что причиной смертности в течение эксперимента являлось естественное старение экспериментальных животных [10, 11].

Изменения в динамике массы тела крыс находились в пределах физиологических колебаний и соответствовали физиологической норме [12] (рис. 3, 4). Межгрупповое сравнение (ANOVA, post-hoc тест Тьюки) показало отсутствие стати-

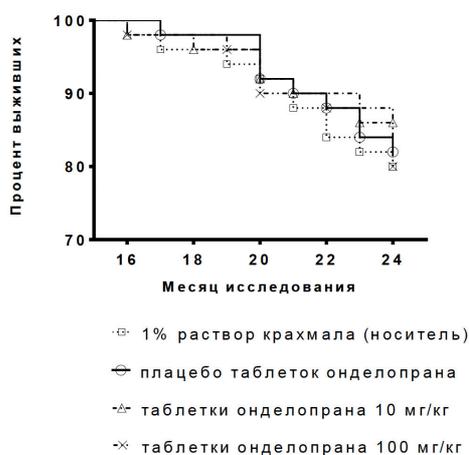


Рис. 1. Кривая выживания Каплана–Мейера самцов.

Fig. 1. Kaplan-Meier survival curve for males.

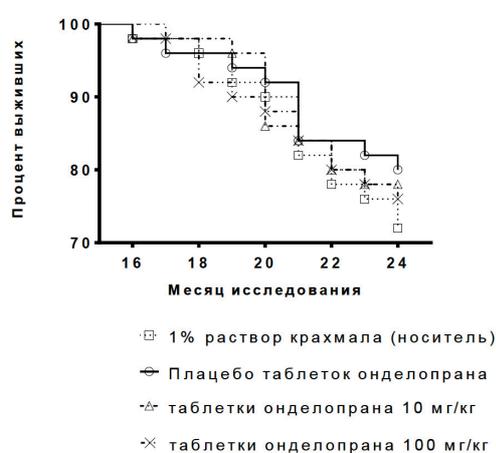


Рис. 2. Кривая выживания Каплана–Мейера самок.

Fig. 2. Kaplan-Meier survival curve for females.

стически значимых отличий от контрольной группы во все дни наблюдения.

Клинических признаков интоксикации на фоне введения таблеток онделопрана в диапазоне исследуемых доз и их плацебо не отмечали на протяжении всего исследования.

В органах всех исследуемых групп были обнаружены новообразования (таблица).

При сравнении частоты возникновения опухолей и частоты встречаемости определенного вида опухоли в группах тестируемого препарата и плацебо с результатами в контрольной группе животных, получавших 1% раствор крахмала, с использованием точного критерия Фишера статистически значимых различий не выявлено.

Такие новообразования, как фолликулярный рак щитовидной железы (11 случаев у самцов и 10 у самок), злокачественная неходжкинская лимфома легких (13 случаев у самцов и 14 случаев у самок),

а также базофильная и хромофобная аденомы гипофиза (7 случаев у самцов и 10 случаев у самок) были наиболее многочисленными и встречались как у самцов, так и самок крыс.

У самцов выявлено 2 случая лейдигомы. Наиболее распространенными опухолями у самок оказались папиллярный рак щитовидной железы (2 случая), лимфогранулематоз легких (3 случая) и лимфатических узлов (2 случая), эозинофильные аденомы коркового вещества надпочечников (4 случая). Также у самок крыс были обнаружены новообразования в тканях молочной железы, такие как фиброма (2 случая), альвеолярная и протоковая гиперплазия (2 случая) и периканаликулярная фибroadенома (2 случая). Остальные новообразования имели единичный характер.

Поскольку характер распределения новообразований в разных группах был однородным, можно сделать вывод о спонтанном происхождении новообразований вследствие естественного старения.

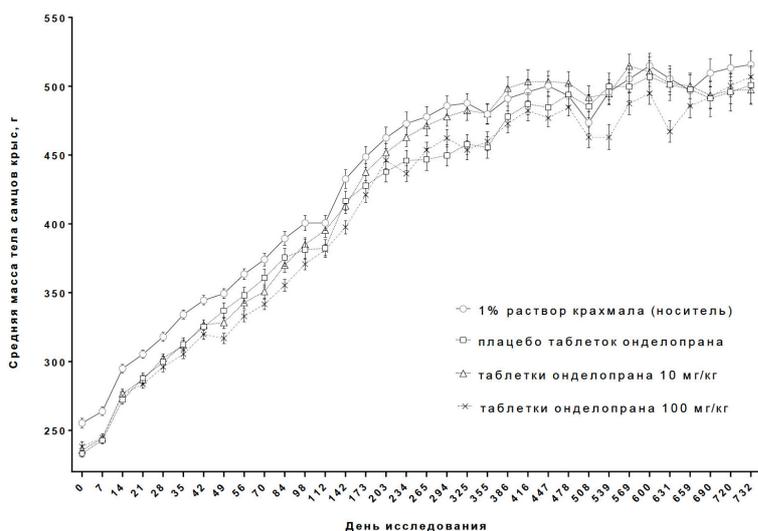


Рис. 3. Изменение массы тела самцов крыс на протяжении всего исследования.

Fig. 3. The change in body weight of male rats throughout the study.

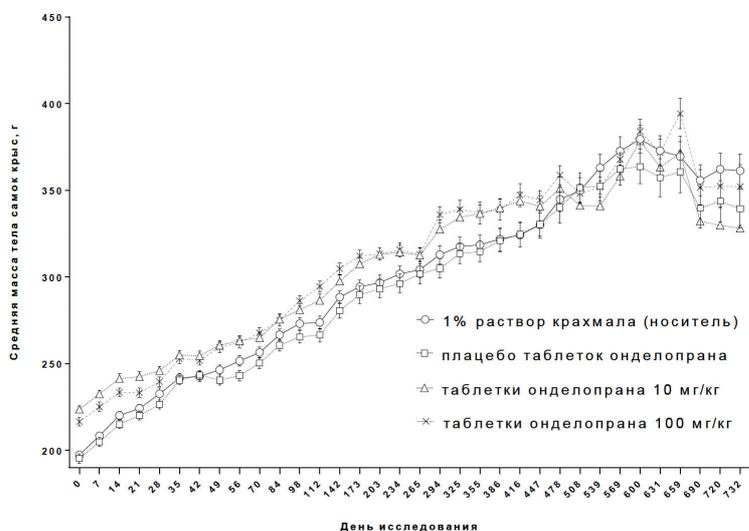


Рис. 4. Изменение массы тела самок крыс на протяжении всего исследования.

Fig. 4. Change in body weight of female rats throughout the study.

| <b>Таблица. Опухолевые изменения, обнаруженные при плановой эвтаназии самцов и самок крыс</b><br><b>Table. Tumor changes detected during planned euthanasia of males and females of rats</b> |   |   |  |  |
|--|---|---|--|--|
| Описание группы/Description of the group   | 1% раствор крахмала (носитель) самцы/самки/1% Starch solution (carrier) males / females | Плацебо таблеток онделопрана самцы/самки Placebo of Ondelopran tablets males/ females | Таблетки онделопрана 10 мг/кг самцы/самки Ondelopran tablets 10 mg/kg males/ females | Таблетки онделопрана 100 мг/кг самцы/самки Ondelopran tablets 100 mg/kg males/ females |
|  | 41/43   | 40/41   | 43/44  | 40/41  |
| <b>Кожа/Skin</b>   |   |   |  |  |
| Фиброма/Fibroma  | 1/0   | 0/0   | 1/0  | 0/0  |
| Меланома/Melanoma  | 0/0   | 0/0   | 1/0  | 1/0  |
| Гемангиома/Hemangioma  | 0/0   | 0/0   | 1/0  | 0/0  |
| <b>Подчелюстное пространство/Submandibular space</b>   |   |   |  |  |
| Ангиоматоз/Angiomatosis  | 0/0   | 0/1   | 0/0  | 0/0  |
| <b>Мягкие ткани/Soft tissue</b>  |   |   |  |  |
| Фиброма/Fibroma  | 0/0   | 0/1   | 0/0  | 1/0  |
| Липома/Lipoma  | 0/0   | 0/0   | 0/0  | 1/0  |
| <b>Забрюшинная жировая клетчатка/Retroperitoneal fatty tissue</b>  |   |   |  |  |
| Меланома/Melanoma  | 0/0   | 0/0   | 0/0  | 1/0  |
| Лимфома/Lymphoma   | 0/1   | 0/0   | 0/0  | 0/0  |
| <b>Брюшная полость/Abdomen</b>   |   |   |  |  |
| Злокачественная феохромоцитома/Malignant pheochromocytoma  | 0/0   | 0/0   | 0/1  | 0/0  |
| <b>Средостение/Mediastinum</b>   |   |   |  |  |
| Недифференцированная саркома/Undifferentiated sarcoma  | 0/0   | 0/0   | 0/0  | 1/0  |
| <b>Грудная полость/Chest cavity</b>  |   |   |  |  |
| Ангиосаркома/Angiosarcoma  | 1/0   | 0/0   | 0/0  | 0/0  |
| <b>Щитовидная железа/Thyroid</b>   |   |   |  |  |
| Фолликулярная аденома/Follicular adenoma   | 0/0   | 0/1   | 0/0  | 0/0  |
| Фолликулярно-папиллярный рак/Follicular papillary cancer   | 0/0   | 0/0   | 0/0  | 2/1  |
| Фолликулярный рак/Follicular cancer  | 1/3   | 3/3   | 2/2  | 5/2  |
| Папиллярный рак/Papillary cancer   | 1/0   | 0/0   | 0/0  | 0/3  |
| Медуллярный рак/Medullary cancer   | 0/1   | 0/0   | 0/0  | 0/0  |
| <b>Поджелудочная железа/Pancreas</b>   |   |   |  |  |
| Цистаденома/Cystadenoma  | 0/0   | 0/0   | 1/0  | 0/0  |
| Эндокриноклеточная аденома/Endocrine cell adenoma  | 0/0   | 0/0   | 0/0  | 0/1  |

|  |     |     |     |     |
|--|-----|-----|-----|-----|
| Легкие с бронхами/Lungs with bronchi   |     |     |     |     |
| Аденокарцинома/Adenocarcinoma  | 0/0 | 0/0 | 1/0 | 0/1 |
| Лимфома/Lymphoma   | 2/8 | 8/5 | 4/3 | 3/4 |
| Лимфогранулематоз/Lymphogranulomatosis   | 0/1 | 0/1 | 0/1 | 0/0 |
| Мелкоклеточный рак/Small cell cancer   | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/1 |
| Недифференцированный анапластический рак/<br>Undifferentiated anaplastic cancer                | 0/0 | 0/1 | 0/0 | 0/0 |
| Печень/Liver   |     |     |     |     |
| Лимфома/Lymphoma   | 1/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Сальник/Stuffing box   |     |     |     |     |
| Лимфома/Lymphoma   | 1/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Почки/Kidney   |     |     |     |     |
| Лимфома/Lymphoma   | 0/0 | 0/1 | 0/0 | 0/0 |
| Гамартома/Hamartoma  | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/1 |
| Добавочный надпочечник в стенке кисты<br>гамартоты/Additional adrenal gland wall hamartomas    | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/1 |
| Надпочечники/Adrenal glands  |     |     |     |     |
| Аденома/Adenoma  | 0/2 | 0/2 | 1/2 | 1/0 |
| Эозинофильноклеточная аденома коркового<br>вещества/Eosinophilic adenoma of cortical substance | 0/2 | 1/1 | 0/0 | 0/1 |
| Тимус/Thymus   |     |     |     |     |
| Лимфома/Lymphoma   | 1/1 | 1/0 | 0/0 | 0/1 |
| Тимома А типа/Timoma A type  | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/1 |
| Тимома В1 типа/Timoma B1 type  | 0/1 | 0/1 | 1/1 | 0/1 |
| Тимома АВ типа/Tumoma AB type  | 0/0 | 0/0 | 1/1 | 0/0 |
| Злокачественная фиброзная гистиоцитома/Malignant<br>fibrous histiocytoma                       | 1/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Селезенка/Spleen   |     |     |     |     |
| Лимфома/Lymphoma   | 1   | 0   | 0   | 0   |
| Меланома/Melanoma  | 0   | 0   | 0   | 1   |
| Лимфатические узлы/The lymph nodes   |     |     |     |     |
| Лимфома/Lymphoma   | 1/0 | 0/1 | 0/0 | 0/1 |
| Меланома/Melanoma  | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/0 |
| Лимфогранулематоз/Lymphogranulomatosis   | 0/0 | 0/2 | 0/0 | 0/0 |
| Головной мозг/Brain  |     |     |     |     |
| Эпителиоидноклеточная ангиосаркома/ Epithelioid<br>cell angiosarcoma                           | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/1 |
| Гипофиз/Pituitary  |     |     |     |     |
| Базофильная аденома/Basophilic adenoma   | 4/3 | 0/2 | 0/1 | 1/0 |

|   |     |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|-----|
| Хромобная аденома/Chromophobic adenoma  | 2/3 | 0/0 | 0/1 | 0/2 |
| Тонкая кишка/Small intestine  |     |     |     |     |
| Лимфома/Lymphoma  | 1/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Толстая кишка/Colon   |     |     |     |     |
| Лимфогранулематоз/Lymphogranulomatosis  | 0/0 | 0/0 | 0/1 | 0/0 |
| Лимфома/Lymphoma  | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/1 |
| Брыжейка кишечника/Mesentery of the intestine   |     |     |     |     |
| Недифференцированная анапластическая полиморфноклеточная саркома/Undifferentiated anaplastic polymorphocellular sarcoma | 0/0 | 0/0 | 0/1 | 0/0 |
| Липома/Lipoma   | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/1 |
| Семенники/Seed plants   |     |     |     |     |
| Лейдигома/Leydigoma   | 1/- | 0/- | 0/- | 1/- |
| Молочные железы/Mammary gland   |     |     |     |     |
| Фиброма/Fibroma   | -/0 | -/2 | -/0 | -/0 |
| Альвеолярная гиперплазия с пролиферацией, дисплазией/Alveolar hyperplasia with proliferation, dysplasia                 | -/0 | -/0 | -/1 | -/0 |
| Альвеолярная и протоковая гиперплазия, дисплазия/Alveolar and ductal hyperplasia, dysplasia                             | -/0 | -/2 | -/0 | -/0 |
| Периканаликулярная фиброаденома/Perikalikulyarnaya fibroadenoma   | -/0 | -/0 | -/0 | -/2 |
| Яичники/Ovaries   |     |     |     |     |
| Гранулезоклеточная опухоль/Granule cell tumor   | -/0 | -/0 | -/0 | -/1 |
| Матка/Uterus  |     |     |     |     |
| Кавернозная гемангиома/Cavernous hemangioma   | -/0 | -/0 | -/1 | -/0 |
| Лейомиосаркома/Leiomyosarcoma   | -/0 | -/0 | -/0 | -/1 |
| Аденокарцинома эндометрия/Endometrial adenocarcinoma  | -/1 | -/0 | -/0 | -/0 |
| Атипичная железистая гиперплазия эндометрия/Atypical glandular hyperplasia of the endometrium                           | -/0 | -/0 | -/1 | -/0 |
| Стромальная гиперплазия эндометрия/Endometrial stromal hyperplasia  | -/0 | -/0 | -/0 | -/1 |
| Стромальная саркома эндометрия/Endometrial stromal sarcoma  | -/1 | -/0 | -/0 | -/0 |

## ОБСУЖДЕНИЕ

В органах всех исследуемых групп были обнаружены новообразования. При патоморфологическом исследовании было выявлено более 30 вариантов различных новообразований. Обнаруженные опухоли являются характерными для крыс и описаны исследователями как спонтанная возрастная патология [13, 14].

Используемый термин «спонтанные» новообразования подразумевает опухоли неустановленной этиологии, возникающие вне явной зависимости от вирусных, химических, физических или других внешних канцерогенных факторов.

В целом у крыс эпителиальные опухоли развиваются чаще, чем мезенхимальные опухоли [14, 15]. Обзор многочисленных исследований показывает, что большинство спонтанных опухолей у крыс всех линий наблюдается в органах эндокринной систе-

мы (гипофиз, надпочечники, щитовидная железа), а также в молочных железах у самок, и что частота встречаемости спонтанных опухолей увеличивается с возрастом животных, особенно у крыс старше 2 лет [14, 16, 17].

Следует также отметить, что не существует заметной разницы между различными линиями крыс как в общей встречаемости спонтанных опухолей, так и в конкретном типе опухолей, и в их локализации в различных органах.

Тем не менее у некоторых линий крыс (например, Sprague–Dawley, F344) часто встречается рак молочной железы у самок [13, 15]. У самцов линии крыс Lobund–Wistar часто встречается аденокарцинома предстательной железы с метастазами [13]. Раки щитовидной железы чаще встречаются у крыс линии Han: SPRD [18]. У самок линии крыс BDII/Han часто встречаются эндометриальные аденокарциномы. Более чем у 90% самок этой линии крыс развивается эндометриальная аденокарцинома на протяжении 2 лет жизни [19, 20]. Есть очень небольшое количество линий крыс с высокой встречаемостью опухолей желудка, толстой кишки, мочевого пузыря, бронхов и легкого [21].

Особое распределение опухолей отмечается также у крыс линии Wistar. Так, в исследованиях К. М. Walsh и J. Poteracki (1994) были проанализированы спонтанные опухоли у 1370 крыс линии Wistar из контрольных групп 10 экспериментов, проведенных между 1980 и 1990 гг. 1857 опухолей были диагностированы у 466 (68%) самцов и 582 (85%) самок. 1390 опухолей были доброкачественными, 467 — злокачественными (12% с метастазами). 74% всех опухолей были опухолями эндокринной и репродуктивной системы. Чаще всего встречались аденома гипофиза — 27,7% самцов, 55% самок; фиброаденома молочной железы — 1% самцов, 25,3% самок; аденокарцинома молочной железы — 1% самцов, 13,1% самок; аденома коркового вещества надпочечника — 8,3% самцов, 9,3% самок; стромальный полип эндометрия — 9,6% самок. Лимфомы, феохромоцитомы надпочечников, тимомы, астроцитомы, С-клеточные и фолликулярные аденомы

щитовидной железы выявлялись с частотой 2–6% у самцов и самок. Все остальные опухоли встречались у менее 2% животных [14].

В исследовании E. Bomhard (1994), проведенном на 1270 самцов и 1270 самок крыс линии Wistar (BOR: WISW (SPF Cpb), breeder: Winkelmann, Borchen), взятых из 22 различных 24-месячных исследований, было диагностировано 1485 опухолей (722 у самцов, 763 у самок), которые наблюдались у 1165 крыс (570 самцов, 595 самок). 333 опухоли из общего количества были определены как злокачественные (119 у самцов, 214 у самок). Около 70% первичных опухолей были выявлены в гипофизе, щитовидной железе, надпочечниках и матке [22].

Средняя частота первичных опухолей составила: 19,8% (18% у самцов, 21,5% у самок) — опухоли гипофиза, 11,8% — матки (исключая полипы), 9% (9,3% у самцов, 8,7% у самок) — щитовидной железы, 8,1% (12,7% у самцов, 3,5% у самок) — надпочечников, 7,2% — семенников, 3,5% — яичников, 3,1% (0,1% у самцов, 6,1% у самок) — молочной железы. Во всех остальных органах опухоли встречались с частотой менее чем 3%. У самцов крыс существенно преобладали опухоли надпочечников, мозга, кожи, парашитовидных желез, эндокринной и экзокринной части поджелудочной железы, сердца, селезенки и легкого, а у самок — опухоли гипофиза, опухоли сосудов, тимуса [22].

Полученные данные по частоте развития различных новообразований в проведенном исследовании в целом согласуются с данными литературы. При сравнении частоты возникновения опухолей и встречаемости определенного вида опухолей статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты длительного введения препарата онделопран, таблетки 125 мг, самцам и самкам крыс линии Wistar на протяжении 24 мес позволяют прийти к заключению об отсутствии у таблеток онделопрана канцерогенных свойств.

## Список литературы

1. Иванец Н. Н., Анохина И. П., Винникова М. А. Мультицентровое клиническое исследование пролонгированной формы блокатора налтрексона — «продетоксон» для лечения больных с опиатной зависимостью. Новые лекарственные препараты. 2006;2:11–24.
2. Иванец Н. Н., Винникова М. Опыт применения вивитрола (налтрексон длительного действия в инъекциях) в зарубежной практике. Казанский медицинский журнал. 2009;90 (5):744–752.

3. Шагиахметов Ф. Ш., Гришин С. А., Анохин П. К., Шамакина И. Ю. Фундаментальные основы терапевтического действия опиоидных антагонистов при лечении зависимости от алкоголя: роль каппа-опиоидных рецепторов. Вопросы наркологии. 2015;4:73–96.
4. Emmerson PJ, McKinzie JH, Surface PL, Suter TM, Mitch CH, Statnick MA. Na<sup>+</sup> modulation, inverse agonism, and anorectic potency of 4-phenylpiperidine opioid antagonists. European Journal

of Pharmacology. Elsevier BV; 2004 Jun;494 (2-3):121-30. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.04.050

5. Wong CJ, Witcher J, Mallinckrodt C, Dean RA, Anton RF, Chen Y, et al. A Phase 2, Placebo-Controlled Study of the Opioid Receptor Antagonist LY2196044 for the Treatment of Alcohol Dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Wiley; 2013 Sep 6;38 (2):511-20. DOI: 10.1111/acer.12257

6. Krupitsky E, Mukhametshina E, Samsonov M. A phase 3, multicenter randomized double blind placebo controlled study of the opioid receptor antagonist — Odelepran for the treatment of alcohol addiction. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016 Jun;19 (Suppl 1):10.

7. Бунятян Н.Д., Васильев А.Н., Верстакова О.Л., Журавлева М.В., Лепакхин В.К., Коробов Н.В., и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. Миронова А.Н. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012, 944 с.

8. Мужикян А.А., Макарова М.Н., Гущин Я.А. Особенности гистологической обработки органов и тканей лабораторных животных. *Международный вестник ветеринарии*. 2014;2:103-109.

9. Гущин Я.А., Мужикян А.А. Влияние фиксирующих жидкостей на микроскопическую структуру органов мелких лабораторных животных. *Международный вестник ветеринарии*. 2014;3:88-95.

10. Deerberg F. Age-associated versus husbandry-related pathology of aging rats. *Neurobiol Aging*. 1991 Nov-Dec;12 (6):659-62.

11. Phillips PM, Jarema KA, Kurtz DM, MacPhail RC. An observational assessment method for aging laboratory rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2010 Nov;49 (6):792-9.

12. Справочник. Физиологические, биохимические и биоме-

трические показатели нормы экспериментальных животных. СПб.: ЛЕМА; 2013.

13. Anisimov VN. *Carcinogenesis and aging*, vol. 1/2. Boca Raton, FL: CRC Press; 1987.

14. Walsh K, Poteracki J. *Spontaneous Neoplasms in Control Wistar Rats*. Toxicological Sciences. Oxford University Press (OUP); 1994;22 (1):65-72. DOI: 10.1093/toxsci/22.1.65.

15. Ward JM. *Background Data and Variations in Tumor Rates of Control Rats and Mice*. Skin Painting Techniques and in vivo Carcinogenesis Bioassays. S. Karger AG; 1981: 241-58. DOI: 10.1159/000407263.

16. Suzuki H, Mohr U, Kimmerle G. Spontaneous endocrine tumors in Sprague-Dawley rats. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1979 Oct; 95 (2):187-96. DOI: 10.1007/bf00401012.

17. Thompson SW, Huseby RA, Fox MR, Davis CL, Hunt RD. Spontaneous tumors in the Sprague-Dawley rat. *J Natl Cancer Inst*. 1961 Nov;27:1037-57.

18. Kaspereit-Rittinghausen J, Wiese K, Deerberg F, Nitsche B. Incidence and morphology of spontaneous thyroid tumours in different strains of rats. *J Comp Pathol*. 1990 May;102 (4):421-32.

19. Samuelson E. *Analyses of Rat Tumor Models for DMBA-induced Fibrosarcoma and Spontaneous Endometrial Carcinoma*. University of Gothenburg, Sweden. 2008.

20. Vollmer G. Endometrial cancer: experimental models useful for studies on molecular aspects of endometrial cancer and carcinogenesis. *Endocr Relat Cancer*. 2003 Mar;10 (1):23-42.

21. Anisimov V.N. *Molecular and Physiological Mechanisms of Aging*. Nauka. St. Petersburg; 2003.

22. Bomhard E, Rinke M. Frequency of spontaneous tumours in Wistar rats in 2-year studies. *Exp Toxicol Pathol*. 1994 Mar;46 (1):17-29. DOI: 10.1016/S0940-2993 (11)80007-2

## References

1. Ivanets NN, Anokhina IP, Vinnikova MA. Mul'titsentrovое klinicheskoe issledovanie prolongirovannoi formy blokatora nal'treksona — «prodetokson» dlya lecheniya bol'nykh s opiatnoi zavisimost'yu. *Novye lekarstvennye preparaty*. 2006;2:11-24. (In Russian).

2. Ivanets NN, Vinnikova MA. The experience of usage of vivitrol (injections of long-acting naltrexone) in foreign practice. *Kazan Medical Journal*. 2009;90 (5):744-752. (In Russian).

3. Shagiakhmedov FSh, Grishin SA, Anokhin PK, Shamakina IYu. Fundamentals of the therapeutic effect of opioid antagonists in alcohol addiction treatment: the role of k-opioid receptors. *Voprosy narkologii*. 2015;4:73-96. (In Russian).

4. Emmerson PJ, McKinzie JH, Surface PL, Suter TM, Mitch CH, Statnick MA. Na<sup>+</sup> modulation, inverse agonism, and anorectic potency of 4-phenylpiperidine opioid antagonists. *European Journal of Pharmacology*. Elsevier BV; 2004 Jun;494 (2-3):121-30. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.04.050

5. Wong CJ, Witcher J, Mallinckrodt C, Dean RA, Anton RF, Chen Y, et al. A Phase 2, Placebo-Controlled Study of the Opioid Receptor Antagonist LY2196044 for the Treatment of Alcohol Dependence.

*Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Wiley; 2013 Sep 6;38 (2):511-20. DOI: 10.1111/acer.12257

6. Krupitsky E, Mukhametshina E, Samsonov M. A phase 3, multicenter randomized double blind placebo controlled study of the opioid receptor antagonist — Odelepran for the treatment of alcohol addiction. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016 Jun;19 (Suppl 1):10.

7. Bunyatyan ND, Vasil'ev AN, Verstakova OL, Zhuravleva MV, Lepakhin VK, Korobov NV, et al. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv [Guidelines for pre-clinical research of drugs]*. Edited by Mironov AN. Part 1. Moscow: "Grif i K" Publ.; 2012, 944 p. (In Russian).

8. Muzhikyan A, Makarova M, Gushin Y. Features histological processing of organs and tissues of laboratory animals. *Mezhdunarodnyi Vestnik Veterinarii*. 2014;2:103-109. (In Russian).

9. Gushchin Ya, Muzhikyan A. Effect of fixing liquids on microscopic structure of small laboratory animals. *Mezhdunarodnyi Vestnik Veterinarii*. 2014;3:88-95. (In Russian).

10. Deerberg F. Age-associated versus husbandry-related pathology of aging rats. *Neurobiol Aging*. 1991 Nov-Dec;12 (6):659-62.

11. Phillips PM, Jarema KA, Kurtz DM, MacPhail RC. An observational assessment method for aging laboratory rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2010 Nov;49 (6):792–9.
12. Spravochnik. Fiziologicheskie, biokhimicheskie i biometricheskie pokazateli normy eksperimental'nykh zhivotnykh [Physiological, biochemical and biometric parameters of the norm of experimental animals]. St. Petersburg: "LEMA" Publ.; 2013. (In Russian).
13. Anisimov VN. Carcinogenesis and aging, vol. 1/2. Boca Raton, FL: CRC Press; 1987.
14. Walsh K, Poteracki J. Spontaneous Neoplasms in Control Wistar Rats. *Toxicological Sciences.* Oxford University Press (OUP); 1994;22 (1):65–72. DOI: 10.1093/toxsci/22.1.65.
15. Ward JM. Background Data and Variations in Tumor Rates of Control Rats and Mice. *Skin Painting Techniques and in vivo Carcinogenesis Bioassays.* S. Karger AG; 1981: 241–58. DOI: 10.1159/000407263.
16. Suzuki H, Mohr U, Kimmerle G. Spontaneous endocrine tumors in Sprague-Dawley rats. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1979 Oct; 95 (2):187–96. DOI: 10.1007/bf00401012.
17. Thompson SW, Huseby RA, Fox MR, Davis CL, Hunt RD. Spontaneous tumors in the Sprague-Dawley rat. *J Natl Cancer Inst.* 1961 Nov;27:1037–57.
18. Kaspereit-Rittinghausen J, Wiese K, Deerberg F, Nitsche B. Incidence and morphology of spontaneous thyroid tumours in different strains of rats. *J Comp Pathol.* 1990 May;102 (4):421–32.
19. Samuelson E. Analyses of Rat Tumor Models for DMBA-induced Fibrosarcoma and Spontaneous Endometrial Carcinoma. University of Gothenburg, Sweden. 2008.
20. Vollmer G. Endometrial cancer: experimental models useful for studies on molecular aspects of endometrial cancer and carcinogenesis. *Endocr Relat Cancer.* 2003 Mar;10 (1):23–42.
21. Anisimov V.N. Molecular and Physiological Mechanisms of Aging. Nauka. St. Petersburg; 2003.
22. Bomhard E, Rinke M. Frequency of spontaneous tumours in Wistar rats in 2-year studies. *Exp Toxicol Pathol.*

#### Информация об авторах:

Крышень Кирилл Леонидович, к. б.н., руководитель отдела токсикологии и микробиологии АО «НПО «Дом фармации». ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1451-7716>

Мужикян Арман Артушович, к. вет. н., руководитель отдела патоморфологии и гистологии АО «НПО «Дом фармации»

Гайдай Дмитрий Сергеевич, руководитель исследований «НПО «Дом фармации»

Заикин Константин Олегович, патоморфолог АО «НПО «Дом фармации»

Кательникова Анастасия Евгеньевна, к. м.н., руководитель группы специфической токсикологии АО «НПО «Дом фармации»

Самсонов Михаил Юрьевич, к. м.н., директор медицинского департамента АО «Р-Фарм»

Мухаметшина Эльвира Искандаровна, к. м.н., руководитель группы медицинской поддержки бизнеса в странах СНГ/РФ АО «Р-Фарм»

Коноплева Галина Евгеньевна, к.хим. н., руководитель отдела доклинических и клинических исследований АО «Р-Фарм»

Шипаева Елена Владимировна, к. м.н., руководитель проектов отдела доклинических и клинических исследований АО «Р-Фарм»

Дмитриева Анастасия Андреевна, специалист отдела доклинических и клинических исследований АО «Р-Фарм»

Шагиахметов Фарид Шамильевич, научный советник АО «Р-Фарм»

Попова Анна Олеговна, специалист по интеллектуальной собственности АО «Р-Фарм»

Макарова Марина Николаевна, д. м.н., директор АО «НПО «Дом фармации»

Макаров Валерий Геннадьевич, д. м.н., профессор, заместитель директора АО «НПО «Дом фармации»

#### Information about authors:

Kirill L. Kryshen, PhD (Biology), head of toxicology and microbiology, RMC «Home of pharmacy» JSC. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1451-7716>

Arman A. Muzhikyan, PhD (Veterinary), head of the department of pathology and histology RMC «Home of pharmacy» JSC

Dmitrii S. Gaidai, research manager RMC «Home of pharmacy» JSC

Konstantin O. Zaikin, pathologist RMC «Home of pharmacy» JSC

Anastasiya E. Katelnikova, MD, PhD, specific toxicology team leader, RMC «Home of pharmacy» JSC

Mikhail Yu. Samsonov, MD, PhD, director of medical department, R-Pharm JSC

Elvira I. Mukhametshina, MD, PhD, head of medical support group for business in the CIS/Russian Federation, R-Pharm JSC

Galina E. Konopleva, PhD (Chem), head of pre-clinical and clinical research department, R-Pharm JSC

Elena V. Shipaeva, MD, PhD, pre-clinical and clinical research project manager, R-Pharm JSC

Anastasiya A. Dmitrieva, specialist of the preclinical and clinical studies department, R-Pharm JSC

Farid S. Shagiakhmetov, scientific advisor, R-Pharm JSC

Anna O. Popova, intellectual property specialist, R-Pharm JSC

Marina N. Makarova, MD, PhD, DSc, director of RMC «Home of pharmacy» JSC

Valerii G. Makarov, MD, PhD, DSc, professor, deputy director, RMC «Home of pharmacy» JSC



## ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА ОБЩЕГО ЖЕЛЧНОГО ПРОТОКА

А.Ю.Сыскова<sup>1,2</sup>, И.С.Стилиди<sup>1,2</sup>, А.Н.Поляков<sup>2</sup>

1. ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 23

### Резюме

Рак общего желчного протока – редкое злокачественное заболевание с неблагоприятным прогнозом. Пятилетняя общая выживаемость составляет 18–48%, и более половины пациентов подвержены рецидиву в течение пяти лет.

Метастазы в регионарных лимфоузлах и наличие опухолевых клеток в крае резекции – независимые факторы негативного прогноза, ассоциирующиеся с высоким риском возникновения рецидива.

Клиническая значимость других факторов прогноза, таких как периневральная инвазия, низкая степень дифференцировки, размер опухоли, инвазия в поджелудочную железу и необходимость выполнения резекции смежных органов, требует дальнейшего изучения.

### Ключевые слова:

рак общего желчного протока, холангиокарцинома, факторы прогноза, хирургическое лечение

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Сыскова А.Ю., Стилиди И.С., Поляков А.Н. Факторы прогноза резектабельного рака общего желчного протока. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(2): 69-74. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-7

### Для корреспонденции

Сыскова Анна Юрьевна, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, аспирант отделения опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

E-mail: kasterpriz@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7163-2089>

**Информация о финансировании.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 15.03.2019 г., принята к печати 03.06.2019 г.

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-7

## PROGNOSTIC FACTORS FOR RESECTABLE COMMON BILE DUCT CANCER

A.Yu.Syskova<sup>1,2</sup>, I.S.Stilidi<sup>1,2</sup>, A.N.Polyakov<sup>2</sup>

1. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) of the Health Ministry of Russia, 1 Ostrovityanova str., Moscow 117997, Russian Federation
2. N.N.Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Health Ministry of Russia, 23 Kashirskoe sh., 115478, Russian Federation

### Abstract

Common bile duct cancer is a rare malignant disease with a poor prognosis. Five-year overall survival is 18–48%, and more than half of the patients relapse within five years.

Metastases in the regional lymph nodes and the presence of tumor cells in the margin of the resection are independent factors of a negative prognosis and are associated with a high risk of recurrence.

The clinical significance of other prognostic factors, such as renal invasion, low degree of differentiation, tumor size, pancreatic invasion and the need for resection of adjacent organs, require further study.

### Keywords:

common bile duct cancer, cholangiocarcinoma, prognostic factors, surgical treatment

### For citation

Syskova A.Yu., Stilidi I.S., Polyakov A.N. Prognostic factors for resectable common bile duct cancer. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(2): 69-74. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-7

### For correspondence

Anna Yu. Syskova, PhD student, Department of oncology and radiation therapy, faculty of therapy, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) of the Health Ministry of Russia, graduate student in the department of liver and pancreas tumors, N.N.Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health Ministry of the Russian Federation  
Address: 1 Ostrovityanova str., Moscow 117997, Russian Federation  
E-mail: kasterpriz@gmail.com  
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7163-2089>

**Information about funding.** No funding of this work has been held.

**Conflict of interest.** Authors report no conflict of interest.

The article was received 15.03.2019, accepted for publication 03.06.2019

Рак холедоха — редкое злокачественное заболевание, возникающее из эпителия общего желчного протока, составляет 20–40% случаев холангиокарцином и 10–14% всех случаев периампулярного рака [1, 2]. Показатель заболеваемости в западных странах составляет 1–2 на 100 тыс. населения, повышается с возрастом, выше среди мужчин [3]. В странах Азии этот показатель значительно выше, что связано с высокой распространенностью паразитарных инфекций. Описторхоз и клонорхоз признаны канцерогенными заболеваниями по данным Международного агентства по изучению рака. Эндемические очаги описторхоза: Таиланд, Лаос и Камбоджа, клонорхоза: Китай, Тайвань, Корея и Вьетнам. Самый высокий показатель заболеваемости холангиокарциномой зарегистрирован в одной из северных провинций Таиланда (113 на 100 тыс. населения в год среди мужчин и 50 на 100 тыс. населения в год среди женщин) [4]. В России в 2016 г. заболеваемость раком внепеченочных желчных протоков и желчного пузыря составила 2,49 на 100 тыс. населения, смертность от этих заболеваний составила 6,69 на 100 тыс. населения [5].

Рак холедоха является крайне агрессивной опухолью, склонной к быстрому поражению регионарных лимфатических узлов, вовлечению сосудов, отдаленному метастазированию. Несмотря на развитие хирургии, выживаемость пациентов даже при выполнении радикальной операции остается крайне низкой. По данным К. Комаю и соавт., более 50% больных подвержены рецидиву заболевания в течение пяти лет после радикальной операции [6].

Отмечается широкий разброс показателей пятилетней выживаемости после операции, которая, по данным разных авторов, колеблется от 18 до 48,1% [7, 8]. В связи с чем необходимо выделение ведущих факторов, влияющих на эффективность лечения.

#### Методы лечения

Единственным потенциально радикальным методом лечения больных раком общего желчного протока остается хирургический. Операция выбора — гастропанкреатодуоденальная резекция [7]. Резекция фрагмента желчного протока в пределах здоровых тканей с последующим формированием билиодигестивного соустья применяется в исключительно редких случаях. Выполнение такого объема операции возможно при локализации опухоли в средней порции гепатикохоледоха при отсутствии инвазии в поджелудочную железу [9].

Применение дополнительной лекарственной и/или лучевой терапии является предметом дискуссии. Так, Brett L. Ecker и соавт. провели метаанализ

и обнаружили отсутствие влияния адъювантной терапии на выживаемость (медиана 33 мес при комбинированном лечении против 30,3 мес в группе хирургического лечения;  $p = 0,123$ ) [10]. В то же время многие авторы заявили о достоверном улучшении результатов лечения при применении комбинированного подхода. В метаанализе С. Hester и соавт. медиана продолжительности жизни в группе адъювантной терапии составила 31 мес против 25 мес в группе наблюдения,  $p = 0,006$  [11]. Таким образом, эффективность и целесообразность адъювантной терапии требуют дальнейшего изучения.

#### Факторы прогноза

##### Метастазы в регионарных лимфоузлах

Основным фактором негативного прогноза резектабельного рака холедоха является метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. В своем исследовании Н. J. Kim и соавт. отмечают его как единственный достоверно значимый фактор, ухудшающий результаты хирургического лечения рака холедоха. Пятилетняя выживаемость при наличии метастазов в лимфатических узлах составила 6,1% против 58,2% при их отсутствии,  $p < 0,001$  [12]. Отрицательное влияние наличия пораженных лимфоузлов на продолжительность жизни пациентов, перенесших радикальную операцию, отражено в работах Y. J. Chung ( $p = 0,002$ ), К. Комаю ( $p < 0,001$ ), U. F. Welner ( $p < 0,0001$ ), В. Н. Kim ( $p = 0,003$ ) и других авторов [1, 3, 6–8, 13–16].

Представлены данные об ухудшении отдаленных результатов с увеличением количества пораженных лимфоузлов. Так, по результатам исследования Y. Murakami, среди пациентов с поражением трех и более групп лимфоузлов не было двухгодичной выживаемости [17]. N. Lad в литературном обзоре, посвященном раку холедоха, отмечает, что поражение 3 и более групп лимфоузлов ассоциировано с худшей выживаемостью пациентов ( $p = 0,003$ ) и более частым возникновением отдаленных метастазов ( $p < 0,001$ ) [18].

S. Andrianello и соавт. исследовали влияние на отдаленные результаты поражения различных групп лимфоузлов. По результатам публикации, лишь метастазы в лимфоузлах гепатодуоденальной связки, которые выявлены у 21% больных, ассоциировались с худшим прогнозом. Медиана продолжительности жизни составила 27 мес при наличии метастазов в указанной группе лимфоузлов против 40 мес при их отсутствии,  $p = 0,03$  [7].

##### Статус края резекции

S. Andrianello и соавт. сообщили об отсутствии достоверного ухудшения отдаленных результатов

лечения в группе микроскопически нерадикально выполненных операций по сравнению с R0 резекцией,  $p = 0,9$  [7].

Однако в большинстве изученных исследований доказано достоверное ухудшение результатов лечения при наличии опухолевых клеток в крае резекции. По данным M. L. DeOliveira и соавт., 5-летняя выживаемость при выполнении радикальной операции составила 27% против 23% при выполнении R1 резекции,  $p = 0,001$  [15]. По результатам исследования T. C. Chua и соавт., медиана продолжительности жизни в группе R0 резекции составила 48 мес против 9 мес в группе R1 резекции,  $p = 0,042$  [19]. Y. Zhou и соавт. в проведенном метаанализе также выделяют статус края резекции как достоверно значимый прогностический фактор: 5-летняя выживаемость в случае радикальной резекции составила 44% против 16% при наличии опухолевых клеток в крае резекции,  $p < 0,001$  [1].

В случае выявления опухолевых клеток в крае резекции показано выполнение ререзекции для достижения микроскопически радикальной операции. Отмечено, что необходимость ререзекции не является прогностически неблагоприятным фактором для общей ( $p = 0,969$ ) и безрецидивной выживаемости ( $p = 0,903$ ) [20].

#### Другие патоморфологические факторы

Низкая степень дифференцировки опухоли указана как негативный фактор прогноза в работах M. L. DeOliveira ( $p = 0,001$ ), U. F. Wellner ( $p < 0,00001$ ), C. Chua ( $p < 0,009$ ), E. Petrova ( $p < 0,010$ ) [3, 14, 15, 19]. Отрицательное влияние периневральной инвазии отмечено в исследованиях X. Tan ( $p < 0,01$ ), U. F. Wellner ( $p < 0,00001$ ), K. Komaya ( $p = 0,009$ ), Y. Zhou ( $p < 0,001$ ) [1, 6, 14, 16]. Последний автор также выделяет микрососудистую инвазию ( $p < 0,001$ ) и инвазию в лимфатические сосуды ( $p < 0,001$ ) как предиктор низкой выживаемости ( $p < 0,001$ ) [1].

В некоторых публикациях значение статуса первичной опухоли T указано среди факторов прогноза. Так, при значении статуса первичной опухоли T  $\geq 2$  отмечено ухудшение отдаленных результатов в ряде работ (Y. J. Chung,  $p < 0,043$ , Yanming Zhou,  $p < 0,001$ , L. Courtin-Tanguy,  $p < 0,001$ ) [1, 13, 21]. В двух исследованиях статистически значимое влияние на прогноз оказала инвазия в поджелудочную железу (Yanming Zhou,  $p < 0,001$ , K. Komaya,  $p < 0,001$ ) [1, 6].

M. L. De Oliveira изучил влияние размера опухоли на отдаленные результаты лечения больных раком холедоха. Размер опухоли более 2 см отмечен как отрицательный прогностический фактор,  $p = 0,001$  [15].

#### Лабораторные и клинические факторы прогноза

E. Petrova, помимо ряда вышеназванных факторов прогноза, указывает на негативное влияние формирования в послеоперационном периоде панкреатической фистулы типа C,  $p = 0,033$  [3].

В работе L. Courtin-Tanguy отмечено ухудшение выживаемости при выполнении резекции смежных органов (ободочной кишки и/или печени),  $p = 0,01$  [22].

K. Komaya и соавт. указывают на сокращение времени до прогрессирования при сочетании нескольких факторов риска. Так, пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов при отсутствии периневральной инвазии, вовлечения поджелудочной железы в опухолевый процесс, поражения лимфоузлов составила 70,6%, при наличии одного фактора — 50,3%, двух — 31,8%, трех — 13,4% [6].

В исследовании L. Ma установлена зависимость между уровнем ЛДГ и отдаленными результатами хирургического лечения больных раком холедоха. В изучаемую группу включены радикально оперированные больные с диагнозом «рак желчных протоков» (341 человек). Диагноз «рак холедоха» установлен у 91 больного (28%). При многофакторном анализе установлено, что уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) на дооперационном этапе ниже 271 Ед/л — благоприятный фактор прогноза в группе больных раком дистального отдела внепеченочных желчных протоков,  $p = 0,018$ . Авторы статьи предлагают использовать уровень сывороточной ЛДГ в качестве маркера. Дооперационные уровни онкомаркеров раковоэмбрионального антигена ( $p = 0,871$ ) и СА 19–9 ( $p = 0,870$ ) не оказали статистически значимого влияния на результаты лечения обсуждаемой группы больных [23].

Y. Kato и соавт. исследовали влияние до- и послеоперационного повышения уровня онкомаркера СА 19–9 среди больных раком внепеченочных желчных протоков. При многофакторном анализе только послеоперационный уровень СА 19–9 выше 37 Ед/мл оказал статистически значимое влияние на продолжительность жизни больных. Пятилетняя выживаемость больных с повышенным уровнем СА 19–9 составила 17,9%, с медианой 24 мес, против 39,2% и 42,9 мес у пациентов с нормальными послеоперационными значениями уровня маркера,  $p < 0,001$  [24]. В исследовании L. Volt и соавт. установлена зависимость между отношением предоперационного уровня СА 19–9 к предоперационному уровню сывороточного билирубина и возникновению метастазов в лимфоузлах. При коэффициенте, равном или превышающем 25 Ед/мл/мг/дл, метастазы в лимфоузлах возникали достоверно чаще,  $p = 0,025$  [25].

А. Lopez-Aguilar выявили негативное влияние интра- и послеоперационной трансфузии двух и более доз эритроцитсодержащих компонентов крови на общую и безрецидивную выживаемость пациентов, перенесших операцию по поводу рака холедоха. Медиана безрецидивной выживаемости составила 17 мес у пациентов, подвергшихся трансфузии 2 и более доз эритроцитсодержащих компонентов крови, против 32 мес у больных, получивших 1 дозу или не подвергавшихся гемотрансфузии,  $p < 0,001$ . Медиана общей выживаемости составила 14 против 29 мес соответственно,  $p < 0,001$  [26].

Таким образом, можно выделить основные факторы негативного прогноза в лечении больных резектабельным раком холедоха: метастатическое поражение лимфатических узлов и наличие опухолевых клеток в крае резекции. Прочие приведенные выше факторы прогноза требуют дальнейшего изучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак холедоха — редкое, прогностически неблагоприятное, злокачественное заболевание [1, 2].

## Список литературы/References

1. Zhou Y, Liu S, Wu L, Wan T. Survival after surgical resection of distal cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of prognostic factors. *Asian J Surg.* 2017 Apr;40 (2):129–138. DOI: 10.1016/j.asjsur.2015.07.002
2. Ethun CG, Lopez-Aguilar AG, Pawlik TM, Poultides G, Idrees K, Fields RC, et al. Distal Cholangiocarcinoma and Pancreas Adenocarcinoma: Are They Really the Same Disease? A 13-Institution Study from the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium and the Central Pancreas Consortium. *J Am Coll Surg.* 2017 Apr;224 (4):406–413. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.006
3. Petrova E, Rückert F, Zach S, Shen Y, Weitz J, Grützmann R, et al. Survival outcome and prognostic factors after pancreatoduodenectomy for distal bile duct carcinoma: a retrospective multicenter study. *Langenbecks Arch Surg.* 2017 Aug;402 (5):831–840. DOI: 10.1007/s00423-017-1590-9.
4. Bergquist A, von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015 Apr;29 (2):221–32. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.02.003
5. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018./Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2016. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2018. (In Russian).
6. Komaya K, Ebata T, Shirai K, Ohira S, Morofuji N, Akutagawa A, et al. Recurrence after resection with curative intent for distal

Пятилетняя общая выживаемость при выполнении радикальной операции не превышает 50% [7, 8]. Большая часть больных подвержены рецидиву заболевания в течение пяти лет после радикальной операции [6].

Исследования, посвященные изучению прогностических факторов операбельного рака холедоха, выделяют два основных фактора негативного прогноза: метастатическое поражение регионарных лимфоузлов и наличие опухолевых клеток в крае резекции. Пациенты при наличии одного из этих факторов оказываются в группе повышенного риска прогрессирования болезни [1, 14].

Такие факторы прогноза, как низкая степень дифференцировки опухоли, наличие периневральной инвазии, размер опухоли, инвазия в поджелудочную железу, выполнение резекции смежных органов, интра- и/или послеоперационная гемотрансфузия, а также ряд лабораторных тестов (онкомаркер СА19–9, уровень сывороточной ЛДГ), несмотря на полученные предварительные данные, требуют дальнейшего изучения в большей когорте больных [1, 3, 6, 14–16, 23, 24].

7. Andrianello S, Paiella S, Allegrini V, Ramera M, Pulvirenti A, Malleo G, et al. Pancreaticoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma: surgical results, prognostic factors, and long-term follow-up. *Langenbecks Arch Surg.* 2015 Jul;400 (5):623–8. DOI: 10.1007/s00423-015-1320-0.
8. Kim B, Kim K, Chie E, Kwon J, Jang JY, Kim SW, et al. Long-Term Outcome of Distal Cholangiocarcinoma after Pancreaticoduodenectomy Followed by Adjuvant Chemoradiotherapy: A 15-Year Experience in a Single Institution. *Cancer Res Treat.* 2017 Apr;49 (2):473–483. DOI: 10.4143/crt.2016.166
9. Kim N, Lee H, Min S, Lee H. Bile duct segmental resection versus pancreatoduodenectomy for middle and distal common bile duct cancer. *Ann Surg Treat Res.* 2018 May;94 (5):240–246. DOI: 10.4174/astr.2018.94.5.240
10. Ecker B, Vining C, Roses R, Maggino L, Lee MK, Drebin JA, et al. Identification of Patients for Adjuvant Therapy After Resection of Carcinoma of the Extrahepatic Bile Ducts: A Propensity Score-Matched Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2017 Dec;24 (13):3926–3933. DOI: 10.1245/s10434-017-6095-9
11. Hester C, Nassour I, Adams-Huet B et al. Improved Survival in Surgically Resected Distal Cholangiocarcinoma Treated with Adjuvant Therapy: a Propensity Score Matched Analysis. *J Gastrointest Surg.* 2018 Dec;22 (12):2080–2087. DOI: 10.1007/s11605-018-3875-x
12. Kim H, Kim C, Hur Y, Koh YS, Kim JC, Kim HJ, Cho CK. The prognostic factors for survival after curative resection of

distal cholangiocarcinoma: perineural invasion and lymphovascular invasion. *Surg Today*. 2014 Oct;44 (10):1879–86. DOI: 10.1007/s00595–014–0846-z

13. Chung Y, Choi D, Choi S, Heo J, Kim D. Prognostic factors following surgical resection of distal bile duct cancer. *J Korean Surg Soc*. 2013 Nov;85 (5):212–8. DOI: 10.4174/jkss.2013.85.5.212.

14. Wellner U, Shen Y, Keck T, Jin W, Xu Z. The survival outcome and prognostic factors for distal cholangiocarcinoma following surgical resection: a meta-analysis for the 5-year survival. *Surg Today*. 2017 Mar;47 (3):271–279. DOI: 10.1007/s00595–016–1362–0

15. DeOliveira M, Cunningham S, Cameron J, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, et al. Cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2007 May;245 (5):755–62. DOI: 10.1097/01.sla.0000251366.62632.d3

16. Tan X, Xiao K, Liu W, Chang S, Zhang T, Tang H. Prognostic factors of distal cholangiocarcinoma after curative surgery: a series of 84 cases. *Hepatogastroenterology*. 2013 Nov-Dec;60 (128):1892–5.

17. Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Ohge H, Sueda T. Pancreatoduodenectomy for Distal Cholangiocarcinoma: Prognostic Impact of Lymph Node Metastasis. *World J Surg*. 2007 Feb;31 (2):337–42; discussion 343–4. DOI: 10.1007/s00268–006–0224–0

18. Lad N, Kooby D. Distal Cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014 Apr;23 (2):265–87. DOI: 10.1016/j.soc.2013.11.001.

19. Chua T, Mittal A, Arena J, Sheen A, Gill A, Samra J. Resection margin influences survival after pancreatoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma. *Am J Surg*. 2017 Jun;213 (6):1072–1076. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2016.09.049

20. Park Y, Hwang D, Kim J, Lee J, Song K, Shin S, et al. The Prognostic comparison of the longitudinal margin status in distal bile duct cancer: R0 on first bile duct resection vs. R0 after additional

resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019 May;26 (5):169–178. doi: 10.1002/jhbp.619

21. Courtin-Tanguy L, Turrini O, Bergeat D, Truant S, Darnis B, Delperro JR, et al. Multicentre study of the impact of factors that may affect long-term survival following pancreaticoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2018 May;20 (5):405–410. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.10.016

22. Courtin-Tanguy L, Rayar M, Bergeat D, Merdrignac A, Harnoy Y, Boudjema K, et al. The true prognosis of resected distal cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2016 Apr;113 (5):575–80. DOI: 10.1002/jso.24165

23. Ma L, Qiu J, Zhang Y, Qiu T, Wang B, Chen W, et al. Prognostic factors for operable biliary tract cancer: serum levels of lactate dehydrogenase, a strong association with survival. *Onco Targets Ther*. 2018 May 4;11:2533–2543. DOI: 10.2147/OTT.S150502

24. Kato Y, Takahashi S, Gotohda N, Konishi M. Prognostic Impact of the Initial Postoperative CA19–9 Level in Patients with Extrahepatic Bile Duct Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2016 Aug;20 (8):1435–43. DOI: 10.1007/s11605–016–3180–5

25. Bolm L, Petrova E, Weitz J, Rückert F, Wittel UA, Makowiec F, et al. Prognostic relevance of preoperative bilirubin-adjusted serum carbohydrate antigen 19–9 in a multicenter subset analysis of 179 patients with distal cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2019 Apr 5. pii: S1365–182X (19)30486–1. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.03.363.

26. Lopez-Aguilar A, Ethun C, Pawlik T, Tran T, Poultides G, Isom C, et al. Association of Perioperative Transfusion with Recurrence and Survival After Resection of Distal Cholangiocarcinoma: A 10-Institution Study from the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. *Ann Surg Oncol*. 2019 Jun;26 (6):1814–1823. DOI: 10.1245/s10434–019–07306-x.

#### Информация об авторах:

Сыскова Анна Юрьевна, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, аспирант отделения опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7163-2089>

Стилиди Иван Сократович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Поляков Александр Николаевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>

#### Information about authors:

Anna Yu. Syskova, PhD student, department of oncology and radiation therapy, faculty of therapy, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) of the Health Ministry of Russia, graduate student in the department of liver and pancreas tumors, N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health Ministry of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7163-2089>

Ivan S. Stilidi, corr. member of RAS, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of oncology and radiotherapy of the medical faculty Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) of the Health Ministry of Russia, Director of N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health Ministry of the Russian Federation.

Alexander N. Polyakov, MD, PhD, senior researcher, department of liver and pancreas tumors, N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health Ministry of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>



## ФИБРОСКЛЕРОЗ И СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ АДЕНОЗ С МИКРОКАЛЬЦИНАТАМИ В МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ. МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ, СВОЕВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Е.Л.Муйжнек<sup>1</sup>, В.И.Киселёв<sup>2</sup>, О.Э.Якобс<sup>3,4</sup>, Н.И.Рожкова<sup>3,4</sup>, А.Д.Каприн<sup>4,5</sup>, И.И.Бурдина<sup>3</sup>, С.Б.Запирова<sup>3</sup>, М.Л.Мазо<sup>3,4</sup>, С.П.Прокопенко<sup>3,4</sup>, П.Г.Лабазанова<sup>3</sup>

1. ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86
2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
3. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
4. ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
5. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4

### Резюме

Представлен краткий обзор современных данных об общности эпидемиологии и молекулярного патогенеза рака молочной железы и доброкачественных заболеваний молочной железы. В настоящее время разновидность мастопатии — фибросклероз/склерозирующий аденоз, сопровождающийся образованием микрокальцинатов, рассматривается как доброкачественное патологическое состояние с высоким риском малигнизации, а также как предстартовое состояние возможного перехода мастопатии в рак. В обзоре в качестве молекулярно-патогенетической основы данного явления обсуждается фундаментальный биологический процесс эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). Выявление вышеуказанных патологических изменений с помощью маммографии и уточненная диагностика с помощью вакуумной аспирационной биопсии позволяют обеспечить своевременное лечение фибросклероза и склерозирующего аденоза препаратом патогенетического действия на основе индол-3-карбинола — Индинол® Форто за счет реализации его множественной противоопухолевой и онкопрофилактической активности, в том числе способности обращать на эпигенетическом уровне процесс ЭМП, аномально протекающий при данных доброкачественных заболеваниях молочной железы.

### Ключевые слова:

молочная железа, эпителиально-мезенхимальный переход, микрокальцинаты, диагностика, патогенетическое лечение

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Муйжнек Е.Л., Киселёв В.И., Якобс О.Э., Рожкова Н.И., Каприн А.Д., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.Л., Прокопенко С.П., Лабазанова П.Г. Фибросклероз и склерозирующий аденоз с микрокальцинатами в молочной железе. Молекулярный патогенез, своевременная диагностика и лечение. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(2): 75-85. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-8

### Для корреспонденции

Рожкова Надежда Ивановна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Совета министров СССР, руководитель Национального центра онкологии репродуктивных органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», член Международного Комитета Европейской ассоциации радиологов, президент Российской ассоциации маммологов

Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

E-mail: 2013rozhkova@gmail.com

ORCID <http://orcid.org/0000-0003-0920-1549>

**Информация о финансировании.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 03.09.2018 г., принята к печати 03.06.2019 г.

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-8

## FIBROSCLEROSIS AND SCLEROSING ADENOSIS WITH MICROCALCIFICATIONS IN THE BREAST. MOLECULAR PATHOGENESIS, TIMELY DIAGNOSIS AND TREATMENT

E.L.Muyzhnek<sup>1</sup>, V.I.Kiselev<sup>2</sup>, O.E.Jakobs<sup>3,4</sup>, N.I.Rozhkova<sup>3,4</sup>, A.D.Kaprin<sup>4,5</sup>, I.I.Burdina<sup>3</sup>, S.B.Zapirova<sup>3</sup>, M.L.Mazo<sup>3,4</sup>, S.P.Prokopenko<sup>3,4</sup>, P.G.Labazanova<sup>3</sup>

1. Russian Scientific Center of Roentgen Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 86 Profsoyuznaya str., Moscow 117997, Russian Federation
2. Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Akademika Oparina str., Moscow 117997, Russian Federation
3. P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation
4. Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation
5. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga region, 249036, Russian Federation

### Abstract

A brief review of current data on the generality of the epidemiology and molecular pathogenesis of breast cancer and benign breast diseases is presented. Currently, a type of mastopathy, fibrosclerosis/sclerosing adenosis, accompanied by the formation of microcalcifications, is considered as a benign pathological condition with a high risk of malignancy, and also as a pre-start condition of a possible transition of mastopathy to cancer. In the review is discussed the fundamental biological process of the epithelial-mesenchymal transition (EMT) as a molecular pathogenetic basis of this phenomenon. Identification of the above mentioned pathological changes using mammography and refined diagnostics using a vacuum aspiration biopsy allow timely treatment of fibrosclerosis and sclerosing adenosis with Indinol® Forto, a drug of pathogenetic action based on indole-3-carbinol, due to its multiple anticancer and oncoprophylactic activity, including ability to reverse at the epigenetic level the EMT process abnormally proceeding in these benign breast diseases.

### Keywords:

breast, epithelial-mesenchymal transition, microcalcifications, diagnostics, pathogenetic treatment

### For citation

Muyzhnek E.L., Kiselev V.I., Jakobs O.E., Rozhkova N.I., Kaprin A.D., Burdina I.I., Zapirova S.B., Mazo M.L., Prokopenko S.P., Labazanova P.G. Fibrosclerosis and sclerosing adenosis with microcalcifications in the breast. Molecular pathogenesis, timely diagnosis and treatment. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(2): 75-85. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-8

### For correspondence

Nadezhda I. Rozhkova, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Prize laureate of the USSR Council of Ministers, Head of the National Center for Oncology of the Reproductive Organs, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of the Department of Clinical Mammology, Radiology and Radiotherapy, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Member of the International Committee of the European Association of Radiologists, President of the Russian Mammologists Association  
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation  
E-mail: 2013rozhkova@gmail.com  
ORCID <http://orcid.org/0000-0003-0920-1549>

**Information about funding.** No funding of this work has been held.

**Conflict of interest.** Authors report no conflict of interest.

The article was received 03.09.2018, accepted for publication 03.06.2019

В настоящее время, в условиях стремительного роста онкологической заболеваемости и смертности во всем мире, важнейшая роль отводится разработке новых эффективных методов доклинической диагностики и широкомасштабной профилактики рака молочной железы (РМЖ), особенно среди женщин, входящих в группы риска [1–4].

В России за последние 10 лет заболеваемость РМЖ выросла на 32% при 5-летней выживаемости при I стадии РМЖ — 94%, при IV стадии — 35%. Особую обеспокоенность вызывает угрожающая тенденция «омоложения» РМЖ. Заболеваемость РМЖ в возрастной группе женщин от 14 до 44 лет за последние 10 лет в России выросла на 53,9% [5].

Известно не менее 80 факторов, повышающих риск развития РМЖ. Их объединяют в следующие группы:

1) *половые, возрастные и конституциональные факторы*: женский пол, европеоидная раса, возраст старше 40 лет;

2) *генетические факторы*: наличие РМЖ в анамнезе у кровных родственников (наследственные и «семейные» случаи РМЖ), носительство мутантных генов *BRCA1* и *BRCA2*, мутации других генов (*p53*, *ATM*, *NBS1*, *LKB1*), генетические синдромы, при которых в состав первично-множественных опухолей входит РМЖ, раково-ассоциированные генодерматозы (болезнь Коудена, синдром Блума);

3) *репродуктивные факторы*: раннее менархе (до 12 лет), поздняя менопауза (после 54 лет), отсутствие родов и грудного вскармливания, поздние первые роды (после 30 лет), нарушения менструального цикла, бесплодие;

4) *гормональные и обменные факторы*: гиперэстрогения, гиперпролактинемия, гипотиреоз, доброкачественные заболевания молочной железы (дисгормональная гиперплазия), ожирение (в постменопаузальном возрасте), сопутствующие гинекологические и хронические заболевания (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, атеросклероз, болезни печени), менопаузальная гормональная терапия, использование оральных контрацептивов более 10 лет;

5) *повышенная маммографическая плотность*;

6) *факторы внешней среды и образа жизни*: высокий социально-экономический статус, урбанизация, воздействие ионизирующей радиации, химических канцерогенов и ксеноэстрогенов, длительные стрессовые ситуации, высококалорийная диета, избыток алкоголя, курение [6].

Признавая значимость всех вышеперечисленных факторов риска РМЖ, с точки зрения патогенетической онкопрофилактики важнейшим из них следует признать наличие у женщины доброкачественных

заболеваний молочной железы (ДЗМЖ). Самым распространенным из них является мастопатия (фиброзно-кистозная болезнь, дисплазия молочной железы), которая диагностируется у каждой четвертой женщины в возрасте до 30 лет, у 50–60% женщин в возрасте 30–50 лет и значительно реже — в менопаузе [7].

Мастопатия представляет собой большую группу различных по морфологической картине гиперпластических состояний, в основе которых лежат дисгормональные процессы. Для большинства из них характерны замещение железистой ткани на фиброзную и образование кист.

Проведенные за рубежом многочисленные эпидемиологические исследования убедительно доказали практически полное совпадение факторов риска РМЖ и ДЗМЖ, а также достоверное увеличение риска заболеваемости РМЖ на фоне ДЗМЖ: от минимального при непролиферативных ДЗМЖ — до умеренно повышенных при пролиферативных ДЗМЖ без атипии и значительно повышенных (в 4–5 раз и более, особенно у женщин с семейной отягощенностью) при пролиферативных ДЗМЖ с атипией [8–13].

Показано, что у женщин с непролиферативными ДЗМЖ, не имевших семейной истории заболеваемости РМЖ [14], в том числе у пациенток с фиброзно-кистозной болезнью [15], риск развития РМЖ может более чем в 2 раза превышать таковой в популяции здоровых женщин. При мастопатии, сопровождающейся пролиферацией эпителия молочной железы, риск РМЖ может быть повышен в 2–4 раза, при пролиферативной мастопатии с атипией эпителия протоков и долек молочной железы — в 4–6 раз, а с атипией эпителия и наличием семейной истории РМЖ — в 11 раз [15]. По мнению ряда авторов, на фоне различных вариантов мастопатии риск РМЖ возрастает в 4–37 раз при диффузной форме мастопатии и в 30–40 раз — при узловой [16]. При этом выявляется четкая корреляция между повышенным риском РМЖ и выраженностью гиперплазии и атипических клеточных изменений в тканях молочной железы [17].

На основании данных последних молекулярно-генетических исследований можно утверждать, что ДЗМЖ и ранние стадии РМЖ имеют не только общие факторы риска, но и во многом схожие молекулярные механизмы патогенеза [18]. Это оказывается справедливым даже в случае таких ДЗМЖ, которые традиционно рассматривались как не имеющие выраженного пролиферативного статуса, клеточной атипии и патогенетической связи с опухолевой трансформацией и малигнизацией.

В последние годы существенно изменились представления об этиологии и прогнозе аденоза

молочной железы (форма мастопатии, при которой наблюдаются гиперпластические процессы с преобладанием пролиферации железистого эпителия ацинусов и млечных ходов) [19–22]. Долгое время аденоз, обнаруженный у пациентки с РМЖ, считался безобидной доброкачественной гиперплазией и «невинным свидетелем» онкологического диагноза [23]. Однако впоследствии клинико-патологическими методами была доказана возможность прямой трансформации обычного микрогланулярного аденоза в атипичский и затем в инвазивную карциному, а методами иммуногистохимического анализа было доказано высокое сходство гистоморфологических и иммунофенотипических признаков микрогланулярного аденоза и инвазивной карциномы молочной железы, возникшей на его фоне [19–22, 24–27]. В частности, было показано, что в обоих случаях наблюдается отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и белка Her-2 при активной экспрессии белка S100 [19, 22, 28]. В ходе современных молекулярно-генетических исследований было доказано высокое сходство генетических профилей обычного микрогланулярного аденоза, атипичского микрогланулярного аденоза и инвазивной протоковой карциномы молочной железы неспецифического типа [22, 28, 29].

Таким образом, в современной литературе микрогланулярный аденоз рассматривается не как гиперпластическое, а как неопластическое клональное поражение и вероятный необлигатный морфологический предшественник высокозлокачественных опухолей, входящих в подгруппу тройного негативного и базальноподобного РМЖ [22, 28]. В связи с этим некоторые авторы рекомендуют во всех случаях не только атипичского, но и обычного микрогланулярного аденоза, диагностированного при кор-биопсии, производить полную резекцию очагов поражения, имеющих четкие контуры, а затем вести тщательное наблюдение за такими пациентами с целью предотвращения развития у них в будущем инвазивной карциномы [24, 28].

Две другие близкие друг другу формы мастопатии, также ассоциированные с повышенным риском развития РМЖ, — склерозирующий аденоз и фибросклероз.

Склерозирующий аденоз (СА) — это распространенное доброкачественное заболевание молочной железы, которое обнаруживается в 28% случаев всех гистологически верифицированных ДЗМЖ и почти у 2/3 (62%) женщин с пролиферативными заболеваниями молочной железы без атипии [13]. СА существует в двух формах: узловой и диффузной, которая наблюдается в 20–30 раз чаще, чем узловатая. Морфологически СА проявляется как доб-

рокачественное пролиферативное заболевание, для которого характерно увеличенное количество деформированных эпителиальных, миоэпителиальных и стромальных компонентов с дольково-центричным характером роста, с частично облитерированными просветами протоков. Строма при СА менее клеточная, имеются признаки стромального фиброза.

Эпителий при склерозирующем аденозе может подвергаться апокриновой метаплазии. Это заболевание характеризуется компактной пролиферацией ацинусов с сохранением внутреннего эпителиального и наружного миоэпителиального слоев, окруженных базальной мембраной. Есть данные, что при СА имеет место пролиферация эпителиальных, миоэпителиальных и мезенхимальных клеток, которая отличается от более однородной пролиферации люминальных эпителиальных клеток, характерной для обычных протоковых гиперплазий [13, 30]. Хотя сдавление ацинусов окружающей фиброзной тканью может быть выраженным, при склерозирующем аденозе всегда сохраняется конфигурация долек. При этом в протоках, в просвете ацинусов, в межтканевой ткани нередко формируются известковые включения.

Клинические проявления СА зависят от его формы. Пальпаторно диффузная форма СА не отличается от диффузной фиброзно-кистозной мастопатии, а при узловой форме пальпируются единичные плотные подвижные узлы, если их размер превышает 10 мм.

Рентгенологически СА имеет большое сходство с обычной диффузной фиброзно-кистозной мастопатией. Особенность рентгенологической картины СА — скопление множества мельчайших известковых включений (микрокальцинатов) размерами от 50 до 600 мкм, имеющих довольно правильную или в ряде случаев неправильную форму, нередко сгруппированных на ограниченном участке, что создает трудности дифференцировки с начальными проявлениями РМЖ.

Фибросклероз молочной железы проявляется в виде плотного и неподвижного образования, имеющего форму узла (узловой тип) или диффузных изменений узлов (диффузно-узловой тип). Причиной фибросклероза является значительный дисбаланс между железистой и соединительной тканями молочной железы в сторону увеличения соединительной ткани, в результате чего образуются более уплотненные участки, имеющие неровные границы.

На рентгенограммах СА и фибросклероз проявляются в виде узла с нечеткими или лучистыми контурами, нередко содержащим микрокальцинаты [31]. Микрокальцинаты в гистологических препаратах

при доброкачественных процессах часто обнаруживаются в центре пролиферирующих клеточных скоплений, в просвете ацинусов и в протоках [31].

Кальцинаты сопровождают СА и фибросклероз более чем в 70% случаев и проявляются в виде «вкраплений» на ограниченном участке тканей, а не в узле. Размер и форма кальциатов при данных изменениях отличаются от обызвествлений в фиброаденомах. Известковые частицы менее склонны к образованию конгломератов, что придает особое сходство с картиной при РМЖ. Для РМЖ более характерны мелкие кальцинаты размером от 50 микрон и их сочетание с пылевидными известковыми включениями, червеобразные кальцинаты или глыбки, имеющие неправильную форму, напоминающую мокрый сахар, более скученные на единицу площади, не склонные к образованию конгломератов. Для фибросклероза и СА характерно сочетание пылевидных кальциатов с более крупными, с меньшей плотностью на единицу площади [31].

Анализ данных современных гистологических исследований позволяет утверждать, что СА сопровождается нарушениями тканевой архитектоники, которые затрагивают одновременно как эпителиальные/миоэпителиальные, так и мезенхимальные стромальные клетки (мультипотентные клетки-предшественники) молочной железы [13]. При этом указанные аномальные изменения создают условия для высоковероятной малигнизации и опухолевой прогрессии. Поступающие из ближнего клеточного микроокружения внешние сигналы вызывают в этих клетках определенные фенотипические изменения, которые затем стимулируют развитие атипических и пролиферативных форм ДЗМЖ или РМЖ [32]. Было показано, что при протоковой карциноме *in situ* молочной железы в миоэпителиальных клетках отмечается пониженная экспрессия генов, характерных для нормального клеточного функционирования, и, напротив, повышенная экспрессия генов, стимулирующих клеточную пролиферацию, миграцию, инвазию и ангиогенез [33–35]. В других исследованиях было установлено, что мезенхимальные клетки могут инициировать прогрессию протоковой карциномы *in situ* молочной железы в инвазивный рак посредством отложения и модификации молекул внеклеточного матрикса, а также вовлечения в данный процесс других стромальных компонентов [36, 37]. В доброкачественной ткани молочной железы были обнаружены молекулярные маркеры (СОХ2, Ki67), которые ассоциируются с плохим прогнозом при протоковой карциноме *in situ*, а также с повышенным риском развития РМЖ при атипических ДЗМЖ [38, 39]. Доказано,

что гистологический диагноз СА достоверно ассоциируется с вдвое повышенным риском развития РМЖ [13]. Все эти данные свидетельствуют о том, что ключевые патологические изменения в тканях молочной железы, предшествующие канцерогенным, уже присутствуют по крайней мере у части пациентов с СА.

Установлено, что аномальные изменения тканевого микроокружения, приводящие к инициации и прогрессии РМЖ, отчетливо проявляются при пролиферативных ДЗМЖ, сопровождающихся образованием микрокальциатов [32, 39].

К настоящему времени накоплен большой объем информации, свидетельствующей о том, что за вышеописанными молекулярно-клеточными патологическими изменениями стоит один из фундаментальных биологических феноменов — процесс эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). Известно, что в ходе ЭМП происходит эпигенетическое перепрограммирование и изменение фенотипа эпителиальных клеток на мезенхимальный, в результате чего вместо генов и белков, характерных для эпителиального клеточного фенотипа (Е-кадгерин, цитокератин, ламинин и др.), начинают активно экспрессироваться гены и белки, свойственные более лабильным мезенхимальным клеткам (виментин, N-кадгерин, фибронектин,  $\beta$ -катенин, синдекан-1 и др.). Трансформируясь в мезенхимальный фенотип, клетки становятся низкодифференцированными, утрачивают клеточную полярность (приобретают эллиптическую форму), а также способность прочно контактировать между собой (клеточную адгезию) и с базальной мембраной, вследствие чего приобретают подвижность и миграционную активность (способность проникать в окружающие ткани), а также преодолевать барьер эндотелия, поступая в кровеносные или лимфатические сосуды [40].

Процесс ЭМП играет важнейшую роль в эмбриональном развитии и заживлении ран, а также при патологических процессах — при фиброзе и опухолевой прогрессии [40]. В канцерогенезе запуск данной программы, способствующей эффективной инвазии и метастазированию в удаленные органы и ткани, дает опухолевым клеткам явные преимущества для выживания и распространения в организме. Поскольку ЭМП всегда активируется при фиброзе, есть все основания полагать, что при ДЗМЖ, имеющих фиброзный компонент, в частности при мастопатии, когда происходят выраженная замена железистой ткани на фиброзную и образование кист, этот процесс также присутствует и способствует повышению риска онкотрансформации и малигнизации патологически измененных тканей молочной железы.

Недавно было показано, что процесс ЭМП также лежит в основе образования микрокальцинов в ткани молочной железы. В этом случае ЭМП активируется под влиянием аномального тканевого микроокружения и имитирует физиологическую минерализацию — образование костной ткани (остеогенез) [41].

Известно, что микрокальцинаты играют важную роль в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы и в ранней диагностике РМЖ [42-44]. Около 50% случаев непальпируемого РМЖ и 90% протоковой карциномы *in situ* обнаруживается в ходе маммографии при выявлении микрокальцинатов [45, 46]. До этого долгое время считалось, что образование микрокальцинатов в молочной железе — это пассивный процесс — простая дегенерация эпителиальной ткани. Обнаруженный факт ключевой роли процесса ЭМП при микрокальцинировании позволяет еще раз убедиться в наличии туморогенной составляющей в патогенезе ряда ДЗМЖ. В первую очередь это касается таких патологических состояний, как фибросклероз и склерозирующий аденоз молочной железы, которые сопровождаются образованием кальцинатов в подавляющем большинстве случаев. Поскольку процессы микрокальцинирования и ЭМП, как было установлено, тесно связаны между собой, можно заключить, что микрокальцинаты, обнаруживаемые в подавляющем большинстве случаев фибросклероза и СА, являются отражением аномально измененного молекулярно-генетического портрета и фенотипа эпителиальных клеток молочной железы в направлении повышения их туморогенности [41].

В настоящее время в целях уточняющей диагностики фибросклероза и СА для выявления локального скопления микрокальцинатов применяется рентгенологическая маммография, реже — ультразвуковое исследование, доплерография и соноэластография. Однако радиологических методов анализа здесь явно недостаточно. В свете последних научных данных становится понятно, что врач-диагност должен не только достоверно распознавать кальцинаты, но и иметь информацию о сопровождающих их молекулярно-клеточных процессах, для чего ему необходимо иметь информативный клеточный и тканевой биоматериал. Для получения наибольшего объема тканей с целью повышения информативности данных и исключения пропуска

РМЖ *in situ* целесообразна вакуумная аспирационная биопсия под рентгенологическим, реже ультразвуковым контролем (при условии визуализации).

При благоприятной морфологической картине необходимо проведение консервативной терапии препаратами патогенетической направленности, подавляющими действие негативных факторов, провоцирующих опухолевую трансформацию и процесс ЭМП. Таким препаратом является мультитаргетный лекарственный препарат Индинол® Форто, который обладает широким спектром противоопухолевых активностей. Он проявляет мягкий антиэстрогенный эффект, нормализует гормональный баланс, вызывает избирательную гибель трансформированных клеток молочной железы с аномально высокой пролиферативной активностью, подавляет фиброз, воспаление, а также обладает противоопухолевой эпигенетической активностью. Очень важно, что данный препарат обращает аномальный процесс ЭМП, сопровождающий фиброзные изменения и способствующий образованию низкодифференцированных и склонных к малигнизации клеток. Результатом мультитаргетного действия Индинола® Форто являются восстановление нормальной генетической программы клетки, активация генов-супрессоров опухолевого роста и торможение процессов опухолевой трансформации и малигнизации тканей молочной железы [47].

Таким образом, результаты научных исследований последних 20 лет убедительно доказывают, что между РМЖ и ДЗМЖ, особенно сопровождающимися образованием микрокальцинатов, существует принципиальное сходство глубинных молекулярных механизмов патогенеза, реализуемых на клеточном уровне. Современные возможности технологий лучевой диагностики, при ведущей роли маммографии и инвазивных радиологических технологий уточненной диагностики, в том числе вакуумной аспирационной биопсии, позволяют не только осуществлять диагностику на ранних стадиях патологического процесса, но и своевременно лечить ДЗМЖ для предупреждения развития РМЖ. Такой комплексный подход к решению проблемы онкопрофилактики соответствует современным тенденциям междисциплинарной интеграции и позволяет повысить эффективность использования возможностей современных фундаментальных и прикладных технологий.

#### Список литературы

1. Рассказова Е. А., Рожкова Н. И. Скрининг для ранней диагностики рака молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2014;1 (1):45–51. DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2014-1-1-45-51>

2. Рожкова Н. И. Лучевая диагностика в маммологии. Руководство для врачей. М.: СИМК; 2014, 128 с.

3. Профилактика — приоритет клинической маммологии. Под ред. Н. И. Рожковой, А. Д. Каприна. М.: СИМК; 2015, 188 с.

4. Мазо М. Л., Рожкова Н. И., Прокопенко С. П., Бурдина И. И., Запирова С. Б., Якобс О. Э. Инвазивная лучевая диагностика рака молочной железы. Тонкоигольная биопсия или трепан-биопсия? Медицинская визуализация. 2015;4:79–86.
5. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2018. 263 с. Доступно по: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2017.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf)
6. Добракачественные заболевания молочной железы. Этиопатогенез, диагностика, лечение, профилактика. Под ред. А. Д. Каприна, Н. И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017, 283 с.
7. Рожкова Н. И., Подзолкова Н. М., Овсянникова Т. В. Молочная железа и пролактин: новые данные. StatusPraesens. 2016;4 (33):48–55.
8. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. N Engl J Med. 2005 Jul 21;353 (3):229–37. DOI: 10.1056/NEJMoa044383
9. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. Cancer. 1993 Feb 15;71 (4):1258–65.
10. Kabat GC, Jones JG, Olson N, Negassa A, Duggan C, Ginsberg MS, et al. A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer. Cancer Causes Control. 2010 Jun;21 (6):821–8. DOI: 10.1007/s10552-010-9508-7
11. Pearlman MD, Griffin JL. Benign breast disease. Obstet Gynecol. 2010 Sep;116 (3):747–58. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181ee9fc7.
12. Cote ML, Ruterbusch JJ, Alesh B, Bandyopadhyay S, Kim E, Albashiti B, et al. Benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer in African American women. Cancer Prev Res (Phila). 2012 Dec;5 (12):1375–80. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0175
13. Visscher DW, Nassar A, Degnim AC, Frost MH, Vierkant RA, Frank RD, et al. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2014 Feb;144 (1):205–12. DOI: 10.1007/s10549-014-2862-5.
14. Castells X, Domingo L, Corominas JM, Torá-Rocamora I, Quintana MJ, Baré M, et al. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: a study from a population-based screening program. Breast Cancer Res Treat. 2015 Jan;149 (1):237–44. DOI: 10.1007/s10549-014-3208-z
15. Vorherr H. Fibrocystic breast disease: Pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management. Am J Obstet Gynecol. 1986 Jan;154 (1):161–79.
16. Практическая маммология. Под ред. М. И. Давыдова, В. П. Летягина. М.: Практическая медицина; 2007, 272 с.
17. Bland KI, Kuhns JG, Buchanan JB, Dwyer P, Heuser L, O'Connor C, et al. A clinicopathologic correlation of mammographic parenchymal patterns and associated risk factors for human mammary carcinoma. Ann Surg. 1982 May;195 (5):582–94. DOI: 10.1097/0000658-198205000-00007
18. Lisanti MP, Tsigirgos A, Pavlides S, Reeves KJ, Peiris-Pagès M, Chadwick AL, et al. JNK1 stress signaling is hyper-activated in high breast density and the tumor stroma: connecting fibrosis, inflammation, and stemness for cancer prevention. Cell Cycle. 2014;13 (4):580–99. DOI: 10.4161/cc.27379.
19. Salarieh A, Sneige N. Breast carcinoma arising in microglandular adenosis: a review of the literature. Arch Pathol Lab Med. 2007 Sep;131 (9):1397–9. DOI: 10.1043/1543-2165 (2007)131 [1397: BCAIMA]2.0.CO;2
20. Koenig C, Dadmanesh F, Bratthauer GL, Tavassoli FA. Carcinoma arising in microglandular adenosis: an immunohistochemical analysis of 20 intraepithelial and invasive neoplasms. Int J Surg Pathol. 2000 Oct;8 (4):303–315. DOI: 10.1177/106689690000800409
21. Khalifeh IM, Albarracin C, Diaz LK, Symmans F, Edgerton M, Hwang R, et al. Clinical, histopathologic, and immunohistochemical features of microglandular adenosis and transition into in situ and invasive carcinoma. Am J Surg Pathol. 2008 Apr;32 (4):544–52. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31815a87e2
22. Geyer FC, Kushner YB, Lambros MB, Natrajan R, Mackay A, Tamber N, et al. Microglandular adenosis or microglandular adenoma? A molecular genetic analysis of a case associated with atypia and invasive carcinoma. Histopathology. 2009 Dec;55 (6):732–43. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.03432.x.
23. Tavassoli FA, Norris HJ. Microglandular adenosis of the breast. A clinicopathologic study of 11 cases with ultrastructural observations. Am J Surg Pathol. 1983 Dec;7 (8):731–7.
24. Rosenblum MK, Purrazzella R, Rosen PP. Is microglandular adenosis a precancerous disease? A study of carcinoma arising therein. Am J Surg Pathol. 1986 Apr;10 (4):237–45.
25. Acs G, Simpson JF, Bleiweiss IJ, Hugh J, Reynolds C, Olson S, et al. Microglandular adenosis with transition into adenoid cystic carcinoma of the breast. Am J Surg Pathol. 2003 Aug;27 (8):1052–60.
26. Kay S. Microglandular adenosis of the female mammary gland: study of a case with ultrastructural observations. Hum Pathol. 1985 Jun;16 (6):637–41.
27. Rosen PP. Microglandular adenosis. A benign lesion simulating invasive mammary carcinoma. Am J Surg Pathol. 1983 Mar;7 (2):137–44.
28. Geyer FC, Lacroix-Triki M, Colombo PE, Patani N, Gauthier A, Natrajan R, et al. Molecular evidence in support of the neoplastic and precursor nature of microglandular adenosis. Histopathology. 2012 May;60 (6B):E115–30. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2012.04207.x.
29. Shin SJ, Simpson PT, Da Silva L, Jayanthan J, Reid L, Lakhani SR, et al. Molecular evidence for progression of microglandular adenosis (MGA) to invasive carcinoma. Am J Surg Pathol. 2009 Apr;33 (4):496–504. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31818af361
30. Santen RJ, Mansel R. Benign breast disorders. N Engl J Med. 2005 Jul 21;353 (3):275–85.
31. Каприн А. Д., Рожкова Н. И. Маммология. Национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016, 496 с.
32. Cichon MA, Degnim AC, Visscher DW, Radisky DC. Microenvironmental influences that drive progression from benign breast disease to invasive breast cancer. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2010 Dec;15 (4):389–97. DOI: 10.1007/s10911-010-9195-8.

33. Polyak K, Hu M. Do myoepithelial cells hold the key for breast tumor progression? *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2005 Jul;10 (3):231–47. DOI: 10.1007/s10911-005-9584-6
34. Allinen M, Beroukhi R, Cai L, Brennan C, Lahti-Domenici J, Huang H, et al. Molecular characterization of the tumor micro-environment in breast cancer. *Cancer Cell*. 2004 Jul;6 (1):17–32. DOI: 10.1016/j.ccr.2004.06.010
35. Hilson JB, Schnitt SJ, Collins LC. Phenotypic alterations in ductal carcinoma in situ-associated myoepithelial cells: biologic and diagnostic implications. *Am J Surg Pathol*. 2009 Feb;33 (2):227–32. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318180431d
36. Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2006 May;6 (5):392–401. DOI: 10.1038/nrc1877
37. Hu M, Peluffo G, Chen H, Gelman R, Schnitt S, Polyak K. Role of COX-2 in epithelial-stromal cell interactions and progression of ductal carcinoma in situ of the breast. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Mar 3;106 (9):3372–7. DOI: 10.1073/pnas.0813306106
38. Visscher DW, Pankratz VS, Santisteban M, Reynolds C, Ristimaki A, Vierkant RA, et al. Association between cyclooxygenase-2 expression in atypical hyperplasia and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Mar 19;100 (6):421–7. DOI: 10.1093/jnci/djn036
39. Santisteban M, Reynolds C, Barr Fritcher EG, Frost MH, Vierkant RA, Anderson SS, et al. Ki67: a time-varying biomarker of risk of breast cancer in atypical hyperplasia. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jun;121 (2):431–7. DOI: 10.1007/s10549-009-0534-7
40. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009 Jun;119 (6):1420–8. DOI: 10.1172/JCI39104.
41. Scimeca M, Giannini E, Antonacci C, Pistolesse CA, Spag-

- noli LG, Bonanno E. Microcalcifications in breast cancer: an active phenomenon mediated by epithelial cells with mesenchymal characteristics. *BMC Cancer*. 2014 Apr 23;14:286. DOI: 10.1186/1471-2407-14-286.
42. Горшков В. А., Рожкова Н. И., Прокопенко С. П. Аналитическая идентификация единичных микрокальцинатов на основе распределения атомного номера. *Медицинская техника*. 2017;3 (303):39–42.
43. Якобс О. Э., Рожкова Н. И., Каприн А. Д. Возможности соноэластографии в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы, сопровождающихся скоплением микрокальцинатов. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение*. 2017;1 (15):69–75.
44. Якобс О. Э., Кудинова Е. А., Рожкова Н. И., Боженко В. К. Радиологические технологии и биогенетические маркеры в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы, сопровождающихся скоплениями микрокальцинов. *Вестник РНЦПР*. 2017;17 (1):6.
45. Ferranti C, Coopmans de Yoldi G, Biganzoli E, Bergonzi S, Mariani L, Scaperrotta G, et al. Relationships between age, mammographic features and pathological tumour characteristics in non-palpable breast cancer. *Br J Radiol*. 2000 Jul;73 (871):698–705. DOI: 10.1259/bjr.73.871.11089459
46. Gülsün M, Demirkazik FB, Ariyürek M. Evaluation of breast microcalcifications according to breast imaging reporting and data system criteria and Le Gal's classification. *Eur J Radiol*. 2003 Sep;47 (3):227–31.
47. Мастопатии. Под ред. А. Д. Каприна, Н. И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019, 320 с.

## References

1. Rasskazova EA, Rozhkov NI. Screening for early detection of breast cancer. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2014;1 (1):45–51. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2014-1-1-45-51>
2. Rozhkova N. I. Luchevaya diagnostika v mammologii [Radiology in mammology]. Moscow: «SIMK» Publ.; 2014, 128 p. (In Russian).
3. Profilaktika — prioritet klinicheskoi mammologii [Prevention is the priority of clinical mammology]. Edited by N. I. Rozhkova, A. D. Kaprin. Moscow: «SIMK» Publ.; 2015, 188 p. (In Russian).
4. Mazo ML, Rozhkova NI, Prokopenko SP, Burdina II, Zapirova SB, Yakobs OE. Diagnostics of Breast Lesions. A Fine-Needle Aspiration Biopsy or a Core-Biopsy? *Medical Visualization*. 2015;4:79–86. (In Russian).
5. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)]. Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow, 2018. 263 p. Available at: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2017.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf) (In Russian).
6. Dobrokachestvennyye zabelevaniya molochnoi zhelezy. Etiopatogenez, diagnostika, lechenie, profilaktika [Benign breast

- disease. Etiopathogenesis, diagnosis, treatment, prevention]. Edited by A. D. Kaprin, N. I. Rozhkova. Moscow: «GEOTAR-Media» Publ.; 2017, 283 p. (In Russian).
7. Rozhkova NI, Podzolkova NM, Ovsyannikova TV. Molochnaya zheleza i prolaktin: novye dannye. *StatusPraesens*. 2016;4 (33):48–55. (In Russian).
8. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353 (3):229–37. DOI: 10.1056/NEJMoa044383
9. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*. 1993 Feb 15;71 (4):1258–65.
10. Kabat GC, Jones JG, Olson N, Negassa A, Duggan C, Ginsberg MS, et al. A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer. *Cancer Causes Control*. 2010 Jun;21 (6):821–8. DOI: 10.1007/s10552-010-9508-7
11. Pearlman MD, Griffin JL. Benign breast disease. *Obstet Gynecol*. 2010 Sep;116 (3):747–58. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181ee9fc7.
12. Cote ML, Ruterbusch JJ, Alesh B, Bandyopadhyay S, Kim E, Albashiti B, et al. Benign breast disease and the risk of subse-

- quent breast cancer in African American women. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012 Dec;5 (12):1375–80. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0175
13. Visscher DW, Nassar A, Degnim AC, Frost MH, Vierkant RA, Frank RD, et al. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Feb;144 (1):205–12. DOI: 10.1007/s10549-014-2862-5.
14. Castells X, Domingo L, Corominas JM, Torá-Rocamora I, Quintana MJ, Baré M, et al. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: a study from a population-based screening program. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Jan;149 (1):237–44. DOI: 10.1007/s10549-014-3208-z
15. Vorherr H. Fibrocystic breast disease: Pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Jan;154 (1):161–79.
16. *Prakticheskaya mammologiya [Practical mammology]*. Edited by M. I. Davydov, V. P. Letyagin. Moscow: «Prakticheskaya meditsina» Publ.; 2007, 272 p. (In Russian).
17. Bland KI, Kuhns JG, Buchanan JB, Dwyer P, Heuser L, O'Connor C, et al. A clinicopathologic correlation of mammographic parenchymal patterns and associated risk factors for human mammary carcinoma. *Ann Surg*. 1982 May;195 (5):582–94. DOI: 10.1097/0000658-198205000-00007
18. Lisanti MP, Tsirigos A, Pavlides S, Reeves KJ, Peiris-Pagès M, Chadwick AL, et al. JNK1 stress signaling is hyper-activated in high breast density and the tumor stroma: connecting fibrosis, inflammation, and stemness for cancer prevention. *Cell Cycle*. 2014;13 (4):580–99. DOI: 10.4161/cc.27379.
19. Salarieh A, Sneige N. Breast carcinoma arising in microglandular adenosis: a review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2007 Sep;131 (9):1397–9. DOI: 10.1043/1543-2165 (2007)131 [1397: BCAIMA]2.0.CO;2
20. Koenig C, Dadmanesh F, Bratthauer GL, Tavassoli FA. Carcinoma arising in microglandular adenosis: an immunohistochemical analysis of 20 intraepithelial and invasive neoplasms. *Int J Surg Pathol*. 2000 Oct;8 (4):303–315. DOI: 10.1177/106689690000800409
21. Khalifeh IM, Albarracin C, Diaz LK, Symmans F, Edgerton M, Hwang R, et al. Clinical, histopathologic, and immunohistochemical features of microglandular adenosis and transition into in situ and invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2008 Apr;32 (4):544–52. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31815a87e2
22. Geyer FC, Kushner YB, Lambros MB, Natrajan R, Mackay A, Tamber N, et al. Microglandular adenosis or microglandular adenoma? A molecular genetic analysis of a case associated with atypia and invasive carcinoma. *Histopathology*. 2009 Dec;55 (6):732–43. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.03432.x.
23. Tavassoli FA, Norris HJ. Microglandular adenosis of the breast. A clinicopathologic study of 11 cases with ultrastructural observations. *Am J Surg Pathol*. 1983 Dec;7 (8):731–7.
24. Rosenblum MK, Purrzellera R, Rosen PP. Is microglandular adenosis a precancerous disease? A study of carcinoma arising therein. *Am J Surg Pathol*. 1986 Apr;10 (4):237–45.
25. Acs G, Simpson JF, Bleiweiss IJ, Hugh J, Reynolds C, Olson S, et al. Microglandular adenosis with transition into adenoid cystic carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol*. 2003 Aug;27 (8):1052–60.
26. Kay S. Microglandular adenosis of the female mammary gland: study of a case with ultrastructural observations. *Hum Pathol*. 1985 Jun;16 (6):637–41.
27. Rosen PP. Microglandular adenosis. A benign lesion simulating invasive mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1983 Mar;7 (2):137–44.
28. Geyer FC, Lacroix-Triki M, Colombo PE, Patani N, Gauthier A, Natrajan R, et al. Molecular evidence in support of the neoplastic and precursor nature of microglandular adenosis. *Histopathology*. 2012 May;60 (6B):E115–30. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2012.04207.x.
29. Shin SJ, Simpson PT, Da Silva L, Jayanthan J, Reid L, Lakhani SR, et al. Molecular evidence for progression of microglandular adenosis (MGA) to invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2009 Apr;33 (4):496–504. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31818af361
30. Santen RJ, Mansel R. Benign breast disorders. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353 (3):275–85.
31. Kaprin AD, Rozhkova NI. *Mammologiya [Mammology]*. 2nd ed. Moscow: «GEOTAR-Media» Publ.; 2016, 496 p. (In Russian).
32. Cichon MA, Degnim AC, Visscher DW, Radisky DC. Microenvironmental influences that drive progression from benign breast disease to invasive breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2010 Dec;15 (4):389–97. DOI: 10.1007/s10911-010-9195-8.
33. Polyak K, Hu M. Do myoepithelial cells hold the key for breast tumor progression? *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2005 Jul;10 (3):231–47. DOI: 10.1007/s10911-005-9584-6
34. Allinen M, Beroukhi R, Cai L, Brennan C, Lahti-Domenici J, Huang H, et al. Molecular characterization of the tumor microenvironment in breast cancer. *Cancer Cell*. 2004 Jul;6 (1):17–32. DOI: 10.1016/j.ccr.2004.06.010
35. Hilson JB, Schnitt SJ, Collins LC. Phenotypic alterations in ductal carcinoma in situ-associated myoepithelial cells: biologic and diagnostic implications. *Am J Surg Pathol*. 2009 Feb;33 (2):227–32. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318180431d
36. Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2006 May;6 (5):392–401. DOI: 10.1038/nrc1877
37. Hu M, Peluffo G, Chen H, Gelman R, Schnitt S, Polyak K. Role of COX-2 in epithelial-stromal cell interactions and progression of ductal carcinoma in situ of the breast. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Mar 3;106 (9):3372–7. DOI: 10.1073/pnas.0813306106
38. Visscher DW, Pankratz VS, Santisteban M, Reynolds C, Ristimäki A, Vierkant RA, et al. Association between cyclooxygenase-2 expression in atypical hyperplasia and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Mar 19;100 (6):421–7. DOI: 10.1093/jnci/djn036
39. Santisteban M, Reynolds C, Barr Fritcher EG, Frost MH, Vierkant RA, Anderson SS, et al. Ki67: a time-varying biomarker of risk of breast cancer in atypical hyperplasia. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jun;121 (2):431–7. DOI: 10.1007/s10549-009-0534-7
40. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009 Jun;119 (6):1420–8. DOI: 10.1172/JCI39104.

41. Scimeca M, Giannini E, Antonacci C, Pistolesse CA, Spagnoli LG, Bonanno E. Microcalcifications in breast cancer: an active phenomenon mediated by epithelial cells with mesenchymal characteristics. *BMC Cancer*. 2014 Apr 23;14:286. DOI: 10.1186/1471-2407-14-286.
42. Gorshkov VA, Rozhkova NI, Prokopenko SP. Analytical Identification of Isolated Clustered Microcalcifications Based on the Distribution of Effective Atomic Numbers. *Biomedical Engineering*. 2017;51 (3):206–210. (In Russian).
43. Yakobs OE, Rozhkova NI, Kaprin AD. Possibilities of sonoelelastography in diagnosing of the breast diseases with microcalcifications of different origin. *Obstetrics and gynecology: News, Opinions, Training*. 2017;1 (15):69–75. (In Russian).
44. Jakobs OE, Kudina EA, Rozhkova NI, Bozhenko VK. Imaging modalities and biogenetic markers in differential diagnostics of local microcalcifications of the breast. *Vestnik RNTsRR*. 2017;17 (1):6. <http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v17/docs/yakobs.pdf> (In Russian).
45. Ferranti C, Coopmans de Yoldi G, Biganzoli E, Bergonzi S, Mariani L, Scaperrotta G, et al. Relationships between age, mammographic features and pathological tumour characteristics in non-palpable breast cancer. *Br J Radiol*. 2000 Jul;73 (871):698–705. DOI: 10.1259/bjr.73.871.11089459
46. Gülsün M, Demirkazik FB, Ariyürek M. Evaluation of breast microcalcifications according to breast imaging reporting and data system criteria and Le Gal's classification. *Eur J Radiol*. 2003 Sep;47 (3):227–31.
47. Mastopatii [Mastopathy]. Edited by A. D. Kaprin, N. I. Rozhkova. Moscow: «GEOTAR-Media» Publ.; 2019, 320 p. (In Russian).

#### Информация об авторах:

Муйжнек Екатерина Леонидовна, к. б. н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики и комплексного лечения онкологических заболеваний женских репродуктивных органов ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Киселёв Всеволод Иванович, член-корреспондент РАН, д. б. н., профессор, заместитель директора по науке Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Якобс Ольга Эдмундовна, к. м. н., доцент кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», старший научный сотрудник отделения комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Рожкова Надежда Ивановна, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Совета министров СССР, руководитель Национального центра онкологии репродуктивных органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», член Международного Комитета Европейской ассоциации радиологов, президент Российской ассоциации маммологов. ORCID <http://orcid.org/0000-0003-0920-1549>

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Бурдина Ирина Игоревна, к. м. н., старший научный сотрудник отделения комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Запирова Самира Бадрузамановна, к. м. н., старший научный сотрудник отделения комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мазо Михаил Львович, к. м. н., доцент кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», старший научный сотрудник отделения комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Прокопенко Сергей Павлович, к. м. н., заведующий кафедрой клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», заведующий отделением комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Лабазанова Патимат Гаджимурадовна, младший научный сотрудник отделения комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

#### Information about authors:

Ekaterina L. Muyzhnek, PhD (in Biology), researcher of the research department for early carcinogenesis, prevention, diagnosis and comprehensive treatment of cancer of the female reproductive organs, Russian Scientific Center of Roentgen Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation

Vsevolod I. Kiselev, Corr. member of RAS, MD, PhD, DSc (in Biology), Professor, Deputy Director for science, Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation,

Olga E. Jakobs, MD, PhD, associate professor of the department of clinical mammology, radiology and radiotherapy of the faculty of advanced training of medical workers, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), senior researcher, department of comprehensive diagnostics and interventional radiology in mammology, National Center for Oncology of Reproductive Organs, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Nadezhda I. Rozhkova, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Prize laureate of the USSR Council of Ministers, Head of the National Center for Oncology of the Reproductive Organs, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of the Department of Clinical Mammology, Radiology and Radiotherapy, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Member of the International Committee of the European Association of Radiologists, President of the Russian Mammologists Association

Andrey D. Kaprin, academician of RAS, PhD, MD, Prof.; Corr. member of the Russian Academy of Education; Honored Physician of the Russian Federation; General Director of National Medical Research Radiological Centre, Head of Department of Urology with Course of Urological Oncology, Faculty for Postgraduate Training, Peoples' Friendship University of Russia

Irina I. Burdina, MD, PhD, senior researcher, department of comprehensive diagnostics and interventional radiology in mammology of National Center for Oncology of the Reproductive Organs, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Samira B. Zapirova, MD, PhD, senior researcher, department of comprehensive diagnostics and interventional radiology in mammology of National Center for Oncology of the Reproductive Organs, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Mikhail L. Mazo, MD, PhD, associate professor of the department of clinical mammology, radiology and radiotherapy of the faculty of advanced training of medical workers, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), senior researcher, department of comprehensive diagnostics and interventional radiology in mammology of National Center for Oncology of the Reproductive Organs, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Sergey P. Prokopenko, MD, PhD, head of the department of clinical mammology, radiology and radiotherapy of the faculty of advanced training of medical workers, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), head of department of comprehensive diagnostics and interventional radiology in mammology of National Center for Oncology of the Reproductive Organs, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Patimat G. Labazanova, junior researcher, department of comprehensive diagnostics and interventional radiology in mammology of National Center for Oncology of the Reproductive Organs, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation



## ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА БОЛЬ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Е.М.Франциянц, Е.А.Шейко

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63

### Резюме

В обзоре рассмотрены научные публикации, посвященные влиянию электромагнитных полей (ЭМП) на различные системы организма человека и животных с опухолями, а также на боль. Освещаются теоретические основы и результаты практического использования ЭМП в различных модуляциях для целей онкологии, в том числе для оптимизации процессов обезболивания и коррекции жизнедеятельности организма с опухолью. Приводятся сведения о возможных эффектах, особенностях, механизмах лечебного влияния. Показана способность ЭМП к переносу информации как внутри одной биосистемы, так и на уровне целого живого организма-опухоленосителя. Проанализированы исследования комбинированного действия ЭМП и химиотерапии. Установлены экспериментальные предпосылки для использования этого фактора в целях индифференциации проницаемости мембран опухолевых клеток, что приводит к увеличению интернализации химиопрепаратов, усиливая противоопухолевый эффект. Показана роль ЭМП в индукции апоптоза в клетках опухоли. Обнаружено, что химиотерапия совместно с ЭМП индуцирует апоптоз и ингибирует синтез ДНК в клетках остеосаркомы, рака молочной железы, меланомы и других опухолей. Исследована роль ЭМП для усиления противоболевого эффекта в организме онкобольных. Обезболивающий эффект обусловлен прекращением или ослаблением нервной импульсации из болевого очага вследствие устранения гипоксии, улучшения микроциркуляции, снижения отеков. В качестве обезболивающего инструмента в онкооневрологии используется транскраниальная магнитная терапия. Противоболевой эффект обусловлен стимуляцией антиноцицептивной системы, увеличением синтеза эндорфинов с последующим их выбросом в ликвор и кровь. С увеличением интенсивности боли и ее длительности ухудшаются все показатели качества жизни и результаты лечения больного, поэтому поиск путей, направленных на повышение противоопухолевой эффективности специализированного лечения и устранение причин, препятствующих их реализации, продолжает оставаться актуальным и востребованным.

### Ключевые слова:

электромагнитные поля, боль, онкология, апоптоз, усиление противоопухолевого эффекта, обезболивание

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Франциянц Е.М., Шейко Е.А. Противоопухолевое действие электромагнитных полей и их влияние на боль в экспериментальной и клинической онкологии. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(2): 86-99. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-9

### Для корреспонденции

Шейко Елена Александровна, к.б.н., профессор РАЕ, научный сотрудник лаборатории «Изучение патогенеза злокачественных опухолей» ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63  
E-mail: esheiko@inbox.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>

**Информация о финансировании.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 05.03.2019 г., принята к печати 03.06.2019 г.

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-9

## ANTITUMOR EFFECT OF ELECTROMAGNETIC FIELDS AND THEIR EFFECT ON PAIN IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL ONCOLOGY

E.M.Frantsiyants, E.A.Sheiko

Rostov Research Institute of Oncology (RRIO), 63, 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

### Abstract

The review examined and analyzed scientific publications on the effect of electromagnetic fields (EMF) on various systems of the human body and animals with tumors, as well as on pain in the experiment and the clinic. The theoretical foundations and practical results of the use of EMF in various modulations and modes in the goals and objectives of oncology, including how to optimize the process of anesthesia and correct the vital activity of the body's functional systems with a tumor, are consecrated. Information is given on possible physicochemical effects, features, and mechanisms of therapeutic influence at various levels of a living organism. The ability of electromagnetic waves to transfer information both within a single biosystem and at the level of a whole living organism with a tumor is shown. Studies of combined action of EMF and chemotherapy were analyzed. It has been established that there are experimental prerequisites for using this factor in order to induce changes in the permeability of the membranes of tumor cells by increasing the internalization of chemotherapeutic agents and, thus, enhance the antitumor effect. The role of EMF in the induction of apoptosis in tumor cells is shown. It has been shown that chemotherapy together with electromagnetic fields induces apoptosis and has an inhibitory effect on DNA synthesis in osteosarcoma cells, breast cancer, colon cancer, melanoma and other tumors. The role of magnetic fields in order to enhance the analgesic effect was investigated. The analgesic effect is due to the cessation or weakening of nerve impulses from the painful focus due to the elimination of hypoxia, the improvement of microcirculation, and the reduction of edema, it has been shown. Transcranial magnetic therapy is used as an analgesic tool in onconurology. The therapeutic anti-pain effect is associated with the stimulation of the antinociceptive system, an increase in the synthesis of natural analgesics — endorphins with their subsequent release into the cerebrospinal fluid and blood. As it has already been shown, with the increase in the intensity of pain and its duration, all indicators of the quality of life and the results of treatment of the patient deteriorate, so the search for ways to improve the antitumor effectiveness of specialized treatment and eliminate the causes that prevent their implementation continue to be relevant and in demand.

### Keywords:

electromagnetic fields, pain, application in oncological clinic, apoptosis, increased antitumor effect, pain relief

### For citation

Frantsiyants E.M., Sheiko E.A. Antitumor effect of electromagnetic fields and their effect on pain in experimental and clinical oncology. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(2): 86-99. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-9

### For correspondence

Elena A. Sheiko, PhD, (Biology), professor of Russian Academy of Education, researcher, laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO)  
Address: 63, 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation  
E-mail: esheiko@inbox.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>

**Information about funding.** No funding of this work has been held.

**Conflict of interest.** Authors report no conflict of interest.

The article was received 05.03.2019, accepted for publication 03.06.2019

Исследования влияния электромагнитных полей (ЭМП) на живые организмы ведутся уже не одно десятилетие. ЭМП являются экологически значимым фактором внешней среды, поскольку все живые организмы на планете находятся под влиянием естественного геомагнитного поля и техногенных ЭМП. Существенный прогресс в понимании процессов, лежащих в основе механизмов биологического действия ЭМП, а также в подходах к изучению их биологической эффективности произошел в середине прошлого века и был связан с именами российских ученых: А. С. Пресмана, Ю. А. Холодова, Г. Б. Плеханова, Н. А. Темурьянц [1–4]. А. С. Пресман в своей книге обосновал новую на тот момент концепцию об информационных функциях ЭМП инфранизкочастотного, низкочастотного и радиочастотного диапазонов в живой природе. В основу этой концепции автором положено предположение о существовании трех видов передачи информации: из внешней среды в организмы, взаимосвязи внутри самих организмов и обмен информацией между организмами. В работах Ю. А. Холодова было показано, что влияние ЭМП на живой организм во многом обусловлено чувствительностью к данному фактору прежде всего центральной нервной системы на всех уровнях ее организации: от реакций поведения до физико-химических изменений на уровне мембран нервных клеток [2]. Нейрофизиологические исследования дают основания полагать, что действие электромагнитных излучений в лечении онкологических больных выразится в развитии реакций, благоприятно влияющих на сон, эмоциональное состояние, психический стресс, болевой синдром и общее состояние больного. В. Г. Плеханов в своей монографии достаточно убедительно показал многообразие биологических эффектов ЭМП [3]. Это позволило ему при анализе всего накопленного материала и сопоставлении его с литературными данными сформулировать и обосновать основные закономерности биологического действия статических и низкочастотных ЭМП и определить зависимости среднестатистической величины ответных реакций биосистем на действие поля от его параметров (физический спектр действия ЭМП на биосистемы), от выбора биосистем (биологический спектр действия ЭМП) и тестов (спектр реакций). В работе Н. А. Темурьянц и соавт. удалось выявить чувствительность отдельных систем биообъектов к ЭМП на уровне 0,2–0,4 нТл [4]. Все эти сведения послужили толчком к развитию магнитотерапии. В своей монографии автор приводит данные о пользе магнитотерапии в восстановительном

лечении, в том числе онкологических больных, для нормализации показателей крови, ликвидации послеоперационных осложнений, ускорения репаративных процессов, снятия выраженного болевого синдрома [5]. Автором освещены основы информационной медицины в рамках использования ЭМП с различными характеристиками. Наводит на размышление следующее противоречие, созданное природой и отмеченное в монографии: с одной стороны, универсальным носителем биоинформации являются ЭМП; с другой — передача информации в мире живого возможна только по опосредованному каналу, какому — до сих пор не ясно [6]. На сегодняшний момент еще только предстоит определить роль такого канала у живых организмов с опухолями.

Таким образом, несмотря на широкое применение ЭМП в различных областях клинической медицины, в том числе и для нужд онкологии, сведения о механизмах действия этого физического фактора на течение патологических процессов, влияния на опухоль и формирования лечебного эффекта при хронической боли носят отрывочный и противоречивый характер. В настоящей работе мы предприняли попытку обобщить имеющиеся в литературе данные по этому вопросу.

#### **Противоопухолевое действие ЭМП и основы взаимодействия ЭМП с опухолью**

При изучении противоопухолевого влияния ЭМП объектами воздействия могут быть как клеточные культуры, так и организм в целом. Применяются различные виды ЭМП (постоянное, переменное, импульсное, вихревое и др.) в широком спектре параметров и режимов воздействия, что создает трудности в сравнении и анализе полученных результатов. Критериями эффективности такого воздействия могут служить показатели жизнедеятельности клеток, динамические характеристики опухоли и клинические данные состояния организма [7].

В работе Д. Ю. Сахарова и соавт. было показано, что в зависимости от режимов ЭМП можно получить стимуляцию или подавление скорости синтеза и времени удвоения клеток лимфомы человека линии U937 и меланомы B16 [8]. Торможение или стимуляция наблюдаемых эффектов носила нелинейный характер, что позволило авторам высказать предположение о существовании в том числе и резонансного механизма ответа опухолевых клеток на воздействие ЭМП, поданного в различных режимах. Согласно этой теории, под воздействием ЭМП происходит изменение концентрации ионов  $Ca^{2+}$ ,  $K^{+}$  и  $Mg^{2+}$  во вне- и внутриклеточных средах, вызывая эффект параметрического резо-

нанса для этих ионов в биологической системе, который совпадал с их ионной циклотронной частотой и с частотами нечетных гармоник циклотронной частоты. В результате возникший трансмембранный ток в режиме параметрического резонанса будет меняться не линейно, а скачкообразно, что и объясняет уровень чувствительности опухолевой клетки к этому физическому фактору. Кроме того, автор отмечает изменение активности мембранных ферментов и регуляторных белков, влияющих на скорость зависящих от них биохимических реакций в клетке. Таким образом, можно констатировать эффекты параметрического резонансного влияния ЭМП на трансмембранный ток ионов и активность мембранных ферментов, модулирующих процессы передачи сигнала и оказывающих влияние на митотическую активность, на синтез ДНК и т. д.

Похожие механизмы действия ЭМП были описаны в литературе [9–11]. В своем обзоре В. С. Улащик подробно осветил предполагаемые механизмы физиологического и лечебного действия ЭМП [9]. Автор делает заключение, что действие ЭМП реализуется благодаря различным первичным физико-химическим процессам, происходящим в биологических структурах на всех уровнях организации после такого воздействия. Приводятся сведения об особенностях и механизмах влияния этого фактора на органы и системы организма и разнообразие терапевтических эффектов, определяющих широкие показания к лечебно-профилактическому использованию магнитотерапии в клинической медицине. В работах Л. Ю. Рыбакова приведенные примеры с разной степенью достоверности иллюстрируют применение различных типов магнитных полей (МП) в онкологической клинике [10, 12]. В каждом из приведенных случаев параметры и режимы воздействия МП, а также объект и схема лечения выбирались, как правило, случайно. Анализ литературных данных показывает, что особый интерес представляет метод общего воздействия вихревого магнитного поля (ВМП). Была оценена эффективность применения ВМП при лечении опухолевых заболеваний. Общим выводом является отсутствие каких-либо признаков повреждения здоровых тканей и угнетения функций иммунной и кроветворной систем, что позволяет рекомендовать применение ВМП-воздействия в различных схемах пред- и послеоперационного лечения онкологических больных. Изучение состояния иммунной системы больных раком молочной железы II–III стадий в ходе комплексного лечения с применением магнитотерапии на установке «Магнитотурботрон» показало, что действие ВМП приводит к активизации Т-клеточного звена

иммунной системы и способствует снижению повреждающего действия облучения на иммунокомпетентные клетки (ИКК). Изменялось соотношение хелперно-супрессорных фракций Т-лимфоцитов в пользу Т-хелперов, что является положительным моментом перед оперативным вмешательством в ходе системной химиотерапии.

Эффект локализованного ЭМП на живые клетки обнаруживается с помощью биосовместимой микроплатформы, на которой спроектирована, изготовлена и эксплуатируется матрица индуктивных катушек на стекле [11]. В этой работе для изучения влияния ЭМП на различные живые клеточные опухолевые культуры используется источник локализованного ЭМП в микромасштабе с напряженностью поля  $1,2 \pm 0,1$  мТл при 60 Гц. После 72-часового воздействия электромагнитным полем клетки феохромоцитомы крысы линии РС-12 и клетки линии HeLa из рака шейки матки человека показали снижение скорости пролиферации от 12,9% до 18,4% соответственно. Авторы считают, что, согласно представленной динамической модели, уменьшение пролиферативной активности может быть связано с интерференцией процессов передачи сигнала из-за тангенциальных токов, индуцированных вокруг клеток. Серия публикаций посвящена влиянию ЭМП на апоптоз опухолевых клеток [13–15]. Было проведено исследование появления раннего апоптоза клеток гепатомы линии Bel-7402 [13], которые культивировались *in vitro* на магнитных порошках  $\text{nanopFe}_3\text{O}_4$  — MNP с разными диаметрами магнитных частиц (MNP) при воздействии изменяющегося переменного электромагнитного поля (ELFF) сверхнизкой частоты. MNPs усиливали эффекты ELFF на клеточный метаболизм, и эти эффекты зависели от диаметра магнитных частиц. Эксперименты показали, что MNPs самостоятельно не могли влиять на физиологию клетки. Однако совместное воздействие с ELFF позволило ингибировать пролиферацию опухолевых клеток и индуцировать в них ранние стадии апоптоза. По-видимому, комбинация MNP с ELFF может усиливать соотношение клеток в фазах G0/G1 и индуцировать апоптотическую гибель большего процента клеток. В работе Порханова В.А. [14] приводятся данные о влиянии ВМП на клетки рака легкого, выделенные из фрагментов опухоли операционного материала и культивированные в диффузионных камерах. Показано, что на фоне ВМП митотический индекс снижался, при этом преобладали клетки в стадии метафазы, а патологических митозов было статистически значимо больше, чем нормальных. Эти факты свидетельствуют, что ВМП в заданных режимах эксперимента ингибируют пролифера-

тивную активность клеток опухоли легких и индуцируют в них апоптоз. На примере клеток культуры остеосаркомы MG-63 были изучены различные режимы воздействия ЭМП [15]. Исследовали экспрессию остеопротегерина (OPG), активатора рецептора лиганда NF-κB (RANKL) и фактора некроза опухоли α (TNF-α) с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-PCR) и вестерн-блоттинга. Анализ результатов показал, что ЭМП индуцировало различное, зависящее от напряженности электрического поля и количества импульсов, снижение пролиферативной активности опухолевых клеток и рост их гибели путем апоптоза. С помощью таких методов оценки апоптоза, как окраска Hoechst, TUNEL аннексионный тест и анализ с помощью проточной цитометрии, было продемонстрировано, что апоптоз клеток остеосаркомы человека линии MG-63 был индуцирован ЭМП и клетки были блокированы в фазе G0/G1. ПЦР и вестерн-блоттинг показали, что повышенная экспрессия OPG, индуцированная с помощью ЭМП, не влияла на RANKL, однако соотношение OPG/RANKL при этом увеличилось. Авторы пришли к заключению, что ЭМП ингибирует рост остеосаркомы, индуцирует апоптоз и влияет на метаболизм костной ткани путем активации OPG. Есть основание полагать, что применение ЭМП в определенных режимах может быть полезным при терапии метастатических опухолей костей, так как они способны вызывать остеобластическую дифференцировку без пролиферации опухолевых клеток. В дальнейших исследованиях было показано, что химиотерапия с применением магнитных полей способна индуцировать апоптоз в различных опухолевых тканях, таких как остеосаркома, рак молочной железы, рак желудка, рак толстой кишки и меланома [16]. Также показано, что прямое действие ЭМП на культивируемые *in vitro* опухолевые клетки не только индуцирует процессы апоптоза, но и ингибирует в них синтез ДНК до 30%.

Влияние переменного МП на иммунокомпетентные клетки крови *in vitro* исследовали С.С. Бессемельцев и соавт. [17]. Опыты проводились на образцах крови гематологических больных различными заболеваниями системы крови с применением аппарата «Магнитер АМТ-01» (30 мТл, продолжительность экспозиции 30 мин). При исследовании клеток крови больных, подвергнутой облучению постоянным магнитным полем (ПМП) в течение 30 мин, установлено положительное воздействие на экспрессию опухолевых и Т-клеточных маркеров при множественной миеломе и повышение активности регуляторной функции Т-лимфоцитов. При омрагничивании крови *in vitro* попеременно

ПМП и импульсным магнитным полем (ИПМ) обнаружено повышение экспрессии CD3, CD4, а также соотношения CD4/CD8, что косвенно указывало на снижение иммунодефицитного состояния. При остром лейкозе установлено воздействие комбинаций магнитных полей на хелперную субпопуляцию Т-лимфоцитов. Таким образом, воздействие МП на клетки крови и костного мозга не оказывало отрицательного влияния на их иммунологические и ростовые характеристики. Наоборот, повышалась фагоцитарная активность лейкоцитов, наблюдалась положительная динамика содержания Т-лимфоцитов. Интересны в этом плане данные о повышении фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови онкологических и других больных под влиянием слабого переменного МП. В работах Е.А. Шейко в экспериментах *in vitro* на крови больных раком молочной железы были изучены особенности действия различных физических факторов электромагнитной природы на иммунокомпетентные клетки крови, в том числе и на показатели синтетической и фагоцитарной активности нейтрофилов [18, 19]. Автор продемонстрировал, что при определенных режимах воздействие переменного магнитного поля, низкоинтенсивного лазерного и светодиодного излучения и их сочетания сопровождается стимуляцией функционального состояния нейтрофилов крови, повышением их фагоцитарной активности. Получены экспериментальные данные, показывающие уровень жизнеспособности лимфоцитов *in vitro* в зависимости от интенсивности воздействия ЭМП [20]. Подавления апоптоза лимфоцитов и повышения их жизнеспособности, без присутствия митогенов, можно добиться при использовании режима ЭМП 100 мкТл (50 Гц) в течение 16 ч. Авторы делают вывод, что этот эффект достигается путем ингибирования каспазы 9, одного из важнейших стресс-индуцированных инициаторов каспаз, играющих важную роль в сигнальной цепочке апоптоза [20]. Применение в качестве сочетанного электромагнитного воздействия *in vivo* низкоинтенсивного сверхнизкочастотного магнитного поля (СНЧМП) на мозг и СКЭНАР-терапии на определенные зоны туловища животных позволяло без применения цитостатиков получить противоопухолевый эффект в легких в виде регрессии крупных опухолевых узлов или приостановки метастатического роста [21, 22]. Такое воздействие оказывает выраженное антистрессорное, самоорганизующее системное влияние, присущее неспецифическим реакциям антистрессорного типа, и сопровождается повышением неспецифической противоопухолевой резистентности, интенсификацией метаболических процессов в нейтрофилах крови.

Магнитные поля также использовались для повышения эффективности лекарственных средств и систем доставки лекарств для возможного лечения рака. Однако исследования, связанные с их применением *in vivo* и клиническими испытаниями, по-видимому, очень избирательны. Некоторые исследования показали, что ПМП оказывает выраженное влияние на биодоступность химиотерапевтических препаратов, что может минимизировать дозировку лекарственного средства и снизить его побочные эффекты. Одним из механизмов такого повышения доступности химиопрепаратов может быть увеличение проницаемости мембран опухолевых клеток за счет воздействия на опухоль сканирующего магнитного поля в диапазоне 1–150 Гц и постоянной составляющей с индукцией 20 мТл. Эти данные приведены в работах А.И. Шихляровой. Так, на модели опухоли — саркомы 45 была изучена возможность повышения биодоступности цисплатина в опухоль под влиянием сканирующего постоянного и переменного магнитных полей [23]. Молекулярный механизм этого явления предполагает существенную роль клеточных мембран и их взаимодействие с низкомолекулярными субстратами, снижение конформационной подвижности макромолекул в результате процессов абсорбции. Были зарегистрированы 2-кратное увеличение мембранного потенциала и повышение яркости флуоресцентного свечения цитоплазмы опухолевых клеток на 80%. Накопление цитотоксического препарата в ткани опухоли по отношению к контролю увеличилось практически в 6 раз, что явилось причиной гибели опухолевых клеток. В экспериментах *in vitro* [24] в клетках опухоли мочевого пузыря, после воздействий на них сканирующего ЭМП, происходило накопление в большем количестве катионов флуорохрома и цитостатика гемцитабина. При клинических исследованиях, в которых больные получали внутривезикулярную химиотерапию гемцитабином параллельно с воздействиями ЭМП, в заданных сканирующих режимах констатировали 100% безрецидивную выживаемость за период  $17 \pm 2$  мес, в то время как в контрольной группе рецидивы стали фиксироваться у 15% больных начиная с  $6 \pm 2$  мес. Из этих результатов можно сделать вывод, что индуцированное ЭМП изменение проницаемости мембран опухолевых клеток увеличивает интернализацию лекарственных средств раковыми клетками и, таким образом, усиливает действие противоопухолевых препаратов, что отражается и на клиническом эффекте в целом.

Максимальное ингибирование клеток миелогенной лейкемии линии K562 было обнаружено при использовании ПМП и цисплатина [25]. Установле-

но, что эритромиелобластоидные клетки останавливаются в S-фазе. Считается, что ПМП изменяет движение молекул цисплатина внутри и между клетками, что приводит к увеличению уровня накопления лекарственного средства в опухолевых клетках. Синергические эффекты ПМП и цисплатина усиливали взаимодействие ДНК-цисплатина, т.е. увеличивали повреждение ДНК, связанное с абсорбируемостью и транспортом лекарственного средства. Плохая чувствительность мультиформной глиобластомы к оперативному вмешательству, химиотерапии и лучевой терапии эффективно решалась с использованием переменного магнитного поля в сочетании с химиотерапевтическими препаратами. Комбинированное использование 100 мкМ Темозоломида (TMZ) и ЭМП (100 Гц, 100 Гс) на клетки глиобластомы человека линий U87 и T98G обнаружилось синергическое усиление клеточного апоптоза путем регуляции p53, Bax, Caspase-3, Bcl-2 и Cyclin-D1. Было показано, что применение магнитного поля повышало противоопухолевую эффективность TMZ за счет увеличения продукции активных форм кислорода в обеих клеточных линиях и индуцировало экспрессию апоптотических генов [26]. В другом исследовании для воздействия на клетки линии U87 изменяли параметры ЭМП (10–50 Гц, 10–100 Гс) и продолжительность воздействия до 24 ч. При таких режимах эксперимента клеточная пролиферация и апоптоз также изменялись. Это свидетельствует о том, что ингибирование опухолевых клеток может происходить только в особых условиях лечения [27]. Поэтому противоопухолевая терапия должна быть адаптирована к конкретному типу рака, и условия воздействия *in vitro* и *in vivo* могут отличаться. Клинические исследования подтверждают это, и дальнейшие исследования могут оказаться очень полезными для успешного лечения больных [28].

В статье Улащук В.С. [29] представлен обзор результатов исследования действия как мощных (1200 мТл), так и слабых (5–100 мТл) низкочастотных магнитных полей на рост, морфологию опухолей, продолжительность жизни и выживаемость животных с саркомой M-1, альвеолярным раком печени PC-1 и карциномой Эрлиха. Приведенные экспериментальные данные позволяют прийти к заключению, что магнитные поля, применяемые в различных параметрах и режимах, способны обладать противоопухолевым действием и оказывать модулирующее влияние на повышение эффективности основных средств противоопухолевой терапии злокачественных новообразований. Противоопухолевый эффект зависит от параметров (частота, мощность) и условий применения этого физиотерапевтического фак-

тора. Автор объясняет противоопухолевый эффект слабых магнитных полей комплексным влиянием этого физического фактора на кровоснабжение и метаболизм опухоли, на иммунитет, общую реактивность организма животного-опухоленосителя и его нейроэндокринный статус. В заключение автор делает вывод, что противоопухолевый и антиканцерогенный эффект магнитных полей обусловлен их влиянием на различные уровни организации опухолевой клетки и процессы онкогенеза.

### **Магнитные поля и боль, применение в клинической практике**

Прежде чем рассматривать особенности и механизмы обезболивающего действия магнитных полей, следует кратко остановиться на современном представлении о боли и ноцицептивной системе. Полагают, что хроническая боль (ХБ) — это не просто симптом, свидетельствующий о серьезных проблемах со здоровьем, а самостоятельная болезнь, которой страдают до 20% мирового населения [30]. В работе показано, что большинство онкологических больных страдают от боли и приблизительно 25% больных раком умирают от ее проявлений. Авторы считают, что только путем междисциплинарного сотрудничества можно прийти к глубокому пониманию влияния боли на канцерогенез и выработать пути эффективного обезболивания. В работе Д. В. Каменева и соавт. была предпринята попытка к определению понятия боли и выделению основных факторов, влияющих на патогенез боли у человека [31]. Авторы считают, что у человека ведущим фактором оказывается не патологический процесс, не травма, а эмоциональные и психотравмирующие факторы и психологический конфликт. В патогенезе психогенных болевых синдромов выделяют три ведущих механизма: 1) соматизация (развитие соматических нарушений) при психопатологических состояниях. В этом случае психическое расстройство или «внутренний конфликт» трансформируются в соматические жалобы, в результате чего бессознательно достигается снижение психического напряжения (психогенные болевые синдромы, возникающие по механизму соматизации); 2) рефлекторное напряжение мышц, обусловленное психологическими причинами, приводит к развитию болей вследствие ишемизации мышц и сенситизации ноцицепторов. Болевые синдромы, обусловленные напряжением мышц при психоэмоциональных расстройствах, по существу являются отражением рефлекторной реакции эндокринной, вегетативной и двигательной систем в ответ на эмоциональные переживания; 3) бред или болезненные галлюцинации. Установлено, что

ХБ нарушает общий гомеостаз, клеточный метаболизм, вызывает изменение функционирования сосудов, снижает иммунитет, перестраивает течение биохимических процессов, изменяет работу ферментов [32]. Боль оказывает значительное влияние на физическое, психологическое, социальное состояние и функционирование всех систем у онкогематологических больных [33]. С увеличением интенсивности боли и ее длительности ухудшаются все показатели качества жизни и результаты противоопухолевой терапии [34].

Известно, что магнитные поля использовались у онкологических больных в качестве естественных болеутоляющих средств, уменьшая отек и способствуя восстановлению и заживлению тканей [35]. Эксперименты *in vivo*, проведенные с применением магнитного поля частотой 70 мТл на крысах, показали явное увеличение кровотока из-за расширения кровеносных сосудов. МП способствовало усилению кровотока в лапах крыс при его воздействии сразу после травмы [36]. У человека с опухолью магнитные поля усиливают кровообращение в тканях и стимулируют обмен веществ в организме. Правильное кровообращение чрезвычайно важно для обеспечения кислородом различных органов, мышц и тканей, способствуя тем самым их здоровым функциям. Как правило, раны и болезненные участки тела страдают от недостатка кислорода и плохого кровообращения. Исследования микроциркуляции крови показали, что МП оказывают выраженное влияние на релаксацию и сужение капиллярных кровеносных сосудов, изменяя кровоток [37]. Под влиянием ЭМП может происходить усиление артериального и капиллярного кровообращения, а также рост новых коллатеральных сосудов. Предположительным механизмом такого действия ЭМП может являться снижение чувствительности  $\alpha$ -адренорецепторов сосудов к норадреналину. Расширение сосудов сопровождается раскрытием прекапиллярных сфинктеров и многократным усилением капиллярного кровотока в области патологического очага. Число функционирующих сосудов значительно увеличивается, что приводит к увеличению суммарной площади функционирующего капиллярного эндотелия и интенсификации трансапикалярного обмена между плазмой крови и тканевыми жидкостями. Такая активация кровообращения под действием ЭМП обуславливает, в той или иной степени, болеутоляющий лечебный эффект [37].

В монографии Н.Т. Алексеевой и соавт. очень подробно представлен комплекс морфогистохимических исследований, позволяющих оценить структурно-метаболические особенности репаративной регенерации в ранах под воздействием различных

факторов, в том числе и магнитного поля, поданного в разных режимах [38]. Применение МП приводило к увеличению индекса дегрануляции тучных клеток, росту скорости сокращения площади раневого дефекта. Авторы делают вывод, что МП стимулируют регенерационный процесс, потенцируя функциональную активность тучных клеток системного пула. Было показано, что магнитные поля способны стимулировать поток  $Ca^{2+}$  в поврежденный участок и усиливать плотность коллагена [39].

В работе Ю. Л. Рыбакова отмечена способность общесистемной магнитотерапии активно воздействовать на течение сопутствующих опухоли заболеваний, купировать болевой синдром, уменьшать местные воспалительные реакции, а также оказывать положительное влияние на нервное напряжение и общее состояние больного при отсутствии отрицательных побочных эффектов [40]. Как в эксперименте, так и в клинической практике установлена и теоретически обоснована возможность изменения гомеостаза организма человека в процессе магнитотерапевтических процедур в виде качественного перехода в новое состояние, отличающееся большей стабильностью и упорядоченностью.

Известно, что цитокины являются медиаторами ХБ [41]. Противоболевая активность ПМП была продемонстрирована путем контроля секреции провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  и усиления противовоспалительного цитокина IL-10 [42]. Поскольку воспаление тесно связано с развитием рака и появлением ХБ, воздействие ПМП может быть потенциальным подходом к лечению и обезболиванию у больных с опухолью.

Переменные магнитные поля могут индуцировать небольшие электрические токи в проводящих тканях, прямо пропорциональные частоте поля. При очень высоких частотах или амплитудах индуцированные токи могут вызывать чрезмерное тепло в тканях и тем самым приводить к термическим повреждениям. С другой стороны, при чрезвычайно низких частотах (до 300 Гц) и очень низких частотах (300–100 000 Гц) нагрев ткани ничтожно мал, но индуцированные токи могут стимулировать электрически возбуждаемые клетки, такие как нейроны, что крайне важно для лечения нейрогенной боли [43]. Вызываемые ЭМП процессы оказывают выраженное влияние на неоангиогенез, что повышает интерес к клиническому использованию магнитных полей для лечения рака и хронической нейрогенной боли [44].

Имеются данные о том, что активные формы кислорода и азота играют важную роль в естественной иммунологической защите организма

от рака через внутриклеточные сигнальные пути [45]. С. Vergallo и соавт. использовали постоянные магниты NdFeB для создания постоянного магнитного поля и изучали его влияние на опухолевые клетки *in vitro* [46]. В этой работе на клетки нейробластомы человека линии SH-SY5Y воздействовали ЭМП 200 мТ вместе с 0,1 мЕ цис-Рт (Cis-DichloroDiammine Platinum II). Через 2 ч лечения жизнеспособность клеток уменьшилась на 30% из-за избытка цистеиновой протеазы каспазы-3, которая играет одну из центральных ролей в механизмах апоптотической клеточной гибели. Через 24 ч воздействия производство активных форм кислорода также увеличилось на 23%. Известно, что ЭМП способны индуцировать расширение кровеносных сосудов опухоли, что позволяет избыточному количеству кислорода проникать в нее и препятствовать выживанию раковых клеток в обогащенной кислородом среде [47]. По мнению других авторов, применение ЭМП может значительно снизить уровень VEGF и, следовательно, уменьшить рост сосудов и прогрессию рака, а также значимо влиять на ослабление нейрогенной боли [48].

В лечении рака магнитное «нацеливание» на лекарственные средства считается эффективным средством для снижения побочных эффектов химиотерапии и позитивного влияния на боль. Точный дизайн и форма магнитных полей имеют решающее значение. В работе Hajaraghajani A. [49] представлены произвольные двумерные пространственные структуры магнитных полей от постоянного тока до мегагерца в виде пространственных спектров Фурье с синусоидальными собственными функциями, позволяющие с высокой эффективностью осуществлять биоэлектромагнитное паттернирование, например, для беспроводной передачи энергии, магнитной иннервации.

В обзоре [50] подробно освещен вопрос использования ЭМП в целях устранения трудностей проникновения химиопрепарата в микроокружение опухоли, снижения побочных эффектов и повышения эффективности противоопухолевой терапии. Авторы делают вывод, что неинвазивные подходы к лечению рака могут повысить эффективность специального лечения, сократить время выздоровления, устранить образование рубцов и инфекции, обезболить пациентов.

Болеутоляющий эффект ЭМП на местном уровне некоторые авторы связывают с понижением чувствительности периферических болевых рецепторов и проводимости афферентов боли. Вследствие несомненного численного преобладания свободных нервных окончаний — рецепторов боли,

уменьшение выраженности болевых ощущений у онкологических больных под действием ЭМП является очевидным результатом. Увеличение порога возбуждения болевых рецепторов может быть вызвано повышением трансмембранного потенциала покоя нервных окончаний, обусловленного активацией  $K^+$ ,  $Na^+$ -зависимой АТФазой мембран клеток [51]. Так, многочисленные рецепторы, заложенные в коже и трансформирующие энергию различных раздражителей в энергию нервного (рецепторного) потенциала, обеспечивают формирование рефлекторного компонента действия физиотерапевтических факторов [52, 53]. В работе A. D. Rosen имеются существенные доказательства того, что статические магнитные поля умеренной интенсивности (SMF) способны влиять на ряд биологических систем, особенно тех, чьи функции тесно связаны со свойствами мембранных каналов [54]. Большинство обезболивающих эффектов SMF автор связывает с изменением в потоке ионов кальция в мембранах. Механизм, предложенный для объяснения этих эффектов, основан на диамагнитных анизотропных свойствах мембранных фосфолипидов. Предполагается, что переориентация этих молекул во время воздействия SMF приведет к деформации встроенных ионных каналов, что может вызвать изменение кинетики их активации; при этом ЭМП не будут влиять на инактивацию канала в части, которую обеспечивают иные процессы внутри внутримембранной структуры канала. Изучение кальциевых каналов методом локальной фиксации потенциала (patch-clamp) показало некую температурную зависимость, возникающую при SMF-воздействиях. Натриевые ионные каналы также подвержены влиянию SMF, хотя и в меньшей степени.

Все эти данные подтверждают, что в основе обезболивающего воздействия ЭМП лежит влияние этого физического фактора на ионные каналы клеток, их биологические мембраны, синаптическую передачу и потенциалы действия нейронов.

Кроме того, противоболевое действие ЭМП, по-видимому, обусловлено прекращением или ослаблением нервной импульсации из болевого очага вследствие устранения гипоксии и улучшения микроциркуляции [55–57]. Обезболивающий эффект ЭМП может быть объяснен и его противоотечным действием, особенно при воспалительных процессах и долго не заживающих ранах. Происходящая дегидратация нервных структур под влиянием ЭМП, в частности нервных окончаний и синапсов, приводит к снижению порога болевой чувствительности и уменьшению болевой импульсации. Клинический опыт использования транскраниальной магнитной терапии в качестве обезболивающего инструмен-

та позволил применять ЭМП для обезболивания пациентов в онкооневрологии и психиатрии путем трансляции этого воздействия [58, 59]. Лечебный противоболевой эффект транскраниальной магнитной терапии авторы связывают со стимуляцией антиноцицептивной системы, увеличением синтеза натуральных анальгетиков — эндорфинов с последующим их выбросом в ликвор и кровь. Не исключается, что обезболивающий эффект ЭМП может достигаться за счет повышения уровня серотонина. Авторы считают роль транскраниальной магнитной стимуляции весьма незначительной, так как этот метод нельзя использовать в длительном лечении ХБ. Однако она имеет определенный потенциал в качестве процедуры скрининга для гораздо более эффективной экстрадуральной кортикальной стимуляции, минимально инвазивной нейрохирургической процедуры, которая стала методом выбора при лечении этих пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из достаточно большого количества работ, посвященных влиянию электромагнитных полей на развитие опухолей, складывается неоднозначное, а в ряде случаев — противоречивое представление о том, когда ЭМП будет оказывать тормозящее или подавляющее действие на опухоль, а когда оно может инициировать или стимулировать процесс канцерогенеза [60]. Многогранность действия ЭМП на организм с опухолью реализуется благодаря различным механизмам взаимодействия с биологическими структурами на всех уровнях организации и во многом обусловлен их влиянием на молекулярные процессы и другие функции в опухолевой клетке. Результативность действия ЭМП во многом определяется их параметрами и условиями применения. В этом плане для практического применения ЭМП в онкологии имеет значение научно обоснованное представление о их биологическом действии как на опухоль, так и на активацию восстановительных процессов на уровне целостного организма. ЭМП обеспечивают разнообразные физиологические эффекты, из них большое значение играет обезболивающее действие. Разнообразный клинический опыт позволяет применять ЭМП для обезболивания онкологических больных [61]. Несмотря на большое число существующих исследований, отсутствуют однозначные сведения о механизмах противоопухолевого влияния ЭМП, остаются неясными или спорными вопросы о механизмах физиологического и противоболевого воздействия, это и определяет перспективность их дальнейшего изучения.

### Список литературы

- Пресман А. С. Электромагнитные поля и живая природа. М.: Наука, 1968, 288 с.
- Холодов Ю. А. Реакция нервной системы на электромагнитные поля. М.: Наука; 1975, 207 с.
- Плеханов Г. Б. Основные закономерности низкочастотной электромагнитобиологии. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1990; 188 с.
- Темурьянц Н. А., Владимирский Б. М., Тишкин О. Г. Сверхнизкочастотные электромагнитные сигналы в биологическом мире. Киев: Наукова думка, 1992, 187 с.
- Илларионов В. Е. Магнитотерапия. М.: Либроком, 2009; 136 с.
- Герасимов И. Г., Лаптев Б. И., Левицкий Е. Ф., Новиков А. С., Субботина Т. И., Хадарцев А. А. и др. Электромагнитобиология и клинический эксперимент в физиологии: Монография (Серия монографий «Экспериментальная электромагнитобиология», вып. 8). Москва-Тверь-Тула: ООО «Изд-во «Триада», 2008; 160 с.
- Плетнев А. С., Улащик В. С. Магнитные поля в экспериментальной и клинической онкологии. Минск: Белорусская наука; 2016, 229 с.
- Сахаров Д. Ю., Ледницкий Г., Казьмин С. Д., Кудрявцев Ю. И., Рябуха В. Н., Якшибаев Ю. А. и др. Реакция опухолевых клеток на воздействие низкочастотных низкоинтенсивных ЭМП. Экспериментальная онкология. 1996;18:178–84.
- Улащик В. С. Магнитотерапия: современные представления о механизмах действия магнитных полей на организм. Здравоохранение. 2015;11:21–9.
- Рыбаков Ю. Л., Кижаяев Е. В., Летягин В. П., Николаева Т. Г. Общесистемная магнитотерапия в онкологии. Медицинская физика. 2005;2 (26):70–6.
- Мартынюк В. С., Цейслер Ю. В., Темурьянц Н. А. Интерференция механизмов влияния слабых электромагнитных полей крайне низких частот на организм человека и животных. Геофизические Процессы и Биосфера. 2012;11 (2):16–39.
- Рыбаков Ю. Л., Гусаков В. М., Гудков А. Т., Агасиева С. В., Горлачева Е. Н., Шашурин В. Д. Низкоэнергетическая комплексная магнитотерапия в онкологии. Медицинская техника. 2017;5:52–5.
- Chen ZQ, Jian Wen, Wen Yong Tu, Li Xiao, Zheng Fang. A Study on Early Apoptosis of Hepatoma Bel-7402 Cells In Vitro Treated by Altering-Electric Magnetic Field Exposure of Extremely Low Frequency Combined with Magnetic Nano-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Powders. Applied Mechanics and Materials. 2013;364:742–48.
- Порханов В. А., Бахмутский Н. Г., Бодня В. Н., Поляков И. С. Влияние вихревого магнитного поля на клетки рака легкого in vitro. Фундаментальные исследования. 2011;11–2:350–53.
- Miao X, Yin S, Shao Z, Zhang Y, Chen X. Nanosecond pulsed electric field inhibits proliferation and induces apoptosis in human osteosarcoma. J Orthop Surg Res. 2015 Jul 7;10:104. DOI: 10.1186/s13018–015–0247-z
- Crocetti S, Beyer C, Schade G, Egli M, Fröhlich J, Franco-Obregón A. Low intensity and frequency pulsed electromagnetic fields selectively impair breast cancer cell viability. PLoS One. 2013 Sep 11;8 (9): e72944. DOI: 10.1371/journal.pone.0072944
- Бессемельцев С. С., Абдукадыров К. М., Гончар В. А., Лаврушина Т. С. Влияние in vitro постоянного и импульсного магнитного поля на иммунокомпетентные клетки крови гематологических больных. Вопросы онкологии. 2001;47 (1):59–65.
- Шейко Е. А. Использование электромагнитных колебаний различной природы для стимуляции in vitro иммунокомпетентных клеток крови онкологических больных. В кн. Сидоренко Ю. С. (ред.). Лечение рецидивов и метастазов злокачественных опухолей и другие вопросы онкологии. М., 2003, с. 529–32.
- Шейко Е. А., Шихлярова А. И., Златник Е. Ю., Загора Г. И., Никипелова Е. А. Электромагнитные колебания как фактор, моделирующий функциональное состояние нейтрофилов крови. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004;137 (5):569–72.
- Rajendra P, Sujatha HN, Sashidhar RB, Subramanyam C, Devondranath D, Aradhya RS. Viability of unstimulated lymphocytes exposed to extremely low frequency electromagnetic fields is dependent on intensity. BioDiscovery. 2012;2: e8925. DOI:10.7750/BioDiscovery.2012.2.2.
- Шейко Е. А., Триандафилиди Е. И., Быкадорова О. В. Некоторые показатели гомеостаза животных с опухолью легких при получении противоопухолевого эффекта за счет использования электромагнитотерапии. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017;8 (2):294–97.
- Шихлярова А. И., Шейко Е. А., Туркин И. Н., Бартеньева Т. А., Брагина М. И., Куркина Т. А., Ширнина Е. А. Противоопухолевый эффект экспериментальной электромагнитотерапии злокачественных новообразований в легких. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017;4 (2):379–81.
- Шихлярова А. И., Тарнопольская О. В., Франциянц Е. М., Шевченко А. Н., Филатова Е. В., Куркина Т. А. и др. О влиянии сканирующего магнитного поля на проницаемость мембран опухолевых клеток в эксперименте. Международный журнал экспериментального образования. 2013;8:120–24.
- Шихлярова А. И., Тарнопольская О. В., Шевченко А. Н., Филатова Е. В., Куркина Т. А., Селезнев С. Г. и др. Некоторые биофизические механизмы оптимизации внутрипузырной химиотерапии рака мочевого пузыря при воздействии сканирующего магнитного поля. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014;10 (1):32–36.
- Hao Q, Wenfang C, Xia A, Qiang W, Ying L, Kun Z. Effects of a moderate-intensity static magnetic field and adriamycin on K562 cells. Bioelectromagnetics. 2011 Apr;32 (3):191–9. DOI: 10.1002/bem.20625
- Akbarnejad Z, Eskandary H, Vergallo C, Nematollahi-Mahani SN, Dini L, Darvishzadeh-Mahani F. Effects of extremely low-frequency pulsed electromagnetic field on

- glioblastoma cells (U87). *Electromagn Biol Med.* 2017;36 (3):238–247. DOI: 10.1080/15368378.2016.1251452
27. Akbarnejad Z, Eskandary H, Dini L, Vergallo C, Nematollahi-Mahani SN, Farsinejad A. Cytotoxicity of temozolomide on human glioblastoma cells is enhanced by the concomitant exposure to an extremely low-frequency electromagnetic field (100Hz, 100G). *Biomed Pharmacother.* 2017 Aug;92:254–264. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.05.050
28. Vadalà M, Morales-Medina JC, Vallelunga A, Palmieri B, Laurino C, Iannitti T. Mechanisms and therapeutic effectiveness of pulsed electromagnetic field therapy in oncology. *Cancer Med.* 2016 Nov;5 (11):3128–3139. DOI: 10.1002/cam4.861
29. Улащик В. С. Некоторые итоги исследования противовоспалительного действия магнитных полей в эксперименте. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2015;92 (4):48–53.
30. Pankaj V, Virender S. Cancer Pain: Incompletely Assessed, Inadequately Treated. *Cancer Therapy and Oncology.* 2017;6 (1):555676. DOI: 10.19080/CTOIJ.2017.06.555676
31. Каменев Д. В., Плеханов В. А., Киндялов С. В. Психогенная боль: Основы патогенеза и терапии. *Российский журнал боли.* 2018;2 (56):7–8.
32. Leppert W, Zajackowska R, Wordliczek J, Dobrogowski J, Woron J, Kzzakowski M. Pathophysiology and clinical characteristics of pain in most common locations in cancer patients. *J Physiol Pharmacol.* 2016 Dec;67 (6):787–799.
33. Новик А. А., Ионова Т. И., Калядина С. А., Мельниченко В. Я., Киштович А. В., Федоренко Д. А. и др. Характеристика боли и ее влияние на качество жизни больных гемобластомами. *Вестник национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова.* 2007;2 (1):32–7.
34. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2017 (Clinical Practice Guidelines in Oncology). *J Natl Compr Canc Netw.* 2017 Feb;15 (2):230–269. DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0023>
35. Sengupta S, Balla VK. A review on the use of magnetic fields and ultrasound for non-invasive cancer treatment. *J Adv Res.* 2018 Jun 20;14:97–111. DOI: 10.1016/j.jare.2018.06.003
36. Morris CE, Skalak TC. Acute exposure to a moderate strength static magnetic field reduces edema formation in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008 Jan;294 (1): H50–7. DOI: 10.1152/ajpheart.00529.2007
37. Masamichi Kato. *Electromagnetics in Biology.* Japan: Springer; 2006, 158 p. Available at: <https://epdf.tips/electromagnetics-in-biology.html>
38. Алексеева Н. Т., Ключкова С. В., Никитюк Д. Б., Глухова А. А. Регенерация кожи: Актуальные методы воздействия. Воронеж: Научная книга; 2015, 300 с.
39. Ross CL, Siriwardane M, Almeida-Porada G, Porada CD, Brink P, Christ GJ. The effect of low-frequency electromagnetic field on human bone marrow stem progenitor cell differentiation. *Stem Cell Res.* 2015 Jul;15 (1):96–108. DOI: 10.1016/j.scr.2015.04.009
40. Рыбаков Ю. Л. Новая инновационная медицинская технология: общесистемная магнитотерапия. *Инноватика и Экспертиза: Научные труды.* 2016;1 (16):88–97.
41. Panis C, Pavanelli WR. Cytokines as Mediators of Pain-Related Process in Breast Cancer. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:129034. DOI: 10.1155/2015/129034
42. Vergallo C, Dini L, Szamosvölgyi Z, Tenuzzo BA, Carata E, Panzarini E. In vitro analysis of the anti-inflammatory effect of inhomogeneous static magnetic field-exposure on human macrophages and lymphocytes. *PLoS One.* 2013 Aug 26;8 (8): e72374. DOI: 10.1371/journal.pone.0072374
43. Zwolińska J, Gąsior M, Śnieżek E, Kwolek A. The use of magnetic fields in treatment of patients with rheumatoid arthritis. Review of the literature. *Reumatologia.* 2016;54 (4):201–206. DOI: 10.5114/reum.2016.62475
44. van den Tempel N, Horsman MR, Kanaar R. Improving efficacy of hyperthermia in oncology by exploiting biological mechanisms. *Int J Hyperthermia.* 2016 Jun;32 (4):446–54. DOI: 10.3109/02656736.2016.1157216
45. Ghodbane S, Lahbib A, Sakly M, Abdelmelek H. Bioeffects of static magnetic fields: Oxidative stress, genotoxic effects, and cancer studies. *Biomed Res Int.* 2013;2013:602987. DOI: 10.1155/2013/602987
46. Vergallo C, Ahmadi M, Mobasheri H, Dini L. Impact of inhomogeneous static magnetic field (31.7–232.0 mT) exposure on human neuroblastoma SH-SY5Y cells during cisplatin administration. *PLoS One.* 2014 Nov 25;9 (11): e113530. DOI: 10.1371/journal.pone.0113530
47. Knorr D, Bachanova V, Verneris MR, Miller JS. Clinical utility of natural killer cells in cancer therapy and transplantation. *Semin Immunol.* 2014 Apr;26 (2):161–72. DOI: 10.1016/j.smim.2014.02.002
48. Kut C, Mac Gabhann F, Popel AS. Where is VEGF in the body? A meta-analysis of VEGF distribution in cancer. *Br J Cancer.* 2007 Oct 8;97 (7):978–85. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603923
49. Hajiaghajani A, Abdolali A. Magnetic field pattern synthesis and its application in targeted drug delivery: design and implementation. *Bioelectromagnetics.* 2018 May;39 (4):325–338. DOI: 10.1002/bem.22107
50. Electric and Magnetic Fields and Health. Review of Scientific Research from March 1, 2012 to December 31, 2016. USA: Exponent; 2017. Available at: <https://www.bchydro.com/content/dam/BCHydro/customer-portal/documents/corporate/safety/emf-health-research-update-Feb-2017.pdf>
51. Рыбаков Ю. Л. Магнитные поля в экспериментальной и клинической онкологии. М., 2013.
52. Улащик В. С. Рецепторы кожи и лечебные физические факторы. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры.* 2017;94 (5):48–57. DOI: 10.17116/kurort201794548–57
53. Улащик В. С. Физико-химические свойства кожи и действие любых физических факторов. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры.* 2018;95 (1):4–13. DOI: 10.17116/kurort20189514–13
54. Rosen AD. Mechanism of Action of Moderate-Intensity Static Magnetic Fields on Biological Systems. *Cell Biochem Biophys.*

2003;39 (2):163–73. DOI: 10.1385/CBB:39:2:163

55. Пономаренко Г. Н., Улащик В. С. Физиотерапия: молекулярные основы. СПб., 2014.

56. Пономаренко Г. Н., Улащик В. С. Низкочастотная магнитотерапия. СПб., 2017.

57. Гуляр С. А., Лиманский Ю. П. Постоянные магнитные поля и их применения в медицине. Киев, 2006.

58. Goudra B, Shah D, Balu G, Gouda G, Balu A, Borle A, Singh PM. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Chronic Pain: A Meta-analysis. *Anesth Essays Res.* 2017 Jul-Sep;11 (3):751–757. DOI: 10.4103/aer.AER\_10\_17.

## References

1. Presman AS. Elektromagnitnye polya i zhivaya priroda [Electromagnetic fields and nature]. Moscow: "Nauka" Publ., 1968, 288 p. (In Russian).
2. Kholodov YuA. Reaktsiya nervnoi sistemy na elektromagnitnye polya [Reaction of the nervous system on electromagnetic fields]. Moscow: "Nauka" Publ., 1975, 207 p. (In Russian).
3. Plekhanov GB. Osnovnye zakonomernosti nizkочастотnoi elektromagnitobiologii [The main regularities of low-frequency electromagnetic biology]. Tomsk, 1990; 188 p. (In Russian).
4. Temur'yants NA, Vladimirskii BM, Tishkin OG. Sverkhнизкочастотnye elektromagnitnye signaly v biologicheskom mire [Ultra-low-frequency electromagnetic signals in the biological world]. Kiev: "Naukova dumka" Publ., 1992, 187 p. (In Russian).
5. Illarionov VE. Magnitoterapiya [Magnetotherapy]. Moscow: "Librokom" Publ., 2009; 136 p. (In Russian).
6. Gerasimov IG, Laptev BI, Levitskii EF, Novikov AS, Subbotina TI, Khadartsev AA, et al. Elektromagnitobiologiya i klinicheskii eksperiment v fiziologii. [Electromagnetic biology and clinical experiment in physiology. Series of monographs "Experimental electromagnetic biology". Issue 8]. Moscow, Tver', Tula: "Triada" Publ., 2008; 160 p. (In Russian).
7. Pletnev AS, Ulashchik VS. Magnitnye polya v eksperimental'noi i klinicheskoi onkologii [Magnetic fields in experimental and clinical oncology]. Minsk: "Belorusskaya nauka" Publ., 2016, 229 p. (In Russian).
8. Sakharov DYu, Lednitskiy G, Kazmin SD, Kudryavtsev Yul, Ryabukha VN, Yakshibaev YuA, Vinititskiy VB. Reaction of tumor cells to the low-frequency low-intensity EMF exposure. *Experimental Oncology.* 1996;18:178–84. (In Russian).
9. Ulashchik VS. Magnet therapy: current understanding of mechanisms of magnet field action on body. *Healthcare.* 2015;11:21–9. (In Russian).
10. Rybakov YuL, Kizhaev EV, Letyagin VP, Nikolaeva TG. System-wide magnetotherapy in oncology. *Meditsinskaya Fizika (Medical Physics).* 2005;2 (26):70–6. (In Russian).
11. Martynyuk VS, Tseyslyer YuV, Temuryants NA. Interference of mechanism of weak extremely low frequency electromagnetic fields influence on man and animals. *Geophysical Processes and Biosphere.* 2012;11 (2):16–39. (In Russian).
12. Rybakov YuL, Gusakov VM, Gudkov AT, Agasieva SV, Goralche-

59. Canavero S, Bonicairi V. Transcranial magnetic stimulation for central pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2005 Apr;9 (2):87–9.

60. Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Кучерова Т. И. Роль антиоксидантных систем мозга в механизме антиканцерогенного влияния сверхнизкочастотных магнитных полей. *Вопросы онкологии.* 2002;48 (2):216–222.

61. Kit O, Shiklyarova A, Maryanovskaya G, Barsukova L, Kuzmenko T, Zhykova G, et al. Theory of health: successful translation into the real life. *Cardiology.* 2015;7:11–17.

va EN, Shashurin VD. Low-energy complex magnetotherapy in oncology. *Medical Equipment.* 2017;5:52–5. (In Russian).

13. Chen ZQ, Jian Wen, Wen Yong Tu, Li Xiao, Zheng Fang. A Study on Early Apoptosis of Hepatoma Bel-7402 Cells In Vitro Treated by Altering-Electric Magnetic Field Exposure of Extremely Low Frequency Combined with Magnetic Nano-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Powders. *Applied Mechanics and Materials.* 2013;364:742–48.

14. Porkhanov VA, Bakhmutsky NG, Bodnja VN, Polyakov IS. Influence of the vortical magnetic field on cells of the lung cancer in vitro. *Fundamental Research.* 2011;11–2:350–53. (In Russian).

15. Miao X, Yin S, Shao Z, Zhang Y, Chen X. Nanosecond pulsed electric field inhibits proliferation and induces apoptosis in human osteosarcoma. *J Orthop Surg Res.* 2015 Jul 7;10:104. DOI: 10.1186/s13018–015–0247-z

16. Crocetti S, Beyer C, Schade G, Egli M, Fröhlich J, Franco-Obregón A. Low intensity and frequency pulsed electromagnetic fields selectively impair breast cancer cell viability. *PLoS One.* 2013 Sep 11;8 (9): e72944. DOI: 10.1371/journal.pone.0072944

17. Bessmel'tsev SS, Abdulkadyrov KM, Gonchar VA, Lavrushina TS. The in-vitro effect of constant and pulsating magnetic field on immunocompetent blood cells of hematologic patients. *Voprosy onkologii (Problems in Oncology).* 2001;47 (1):59–65. (In Russian).

18. Sheiko EA. The use of electromagnetic waves of various nature to stimulate in vitro immunocompetent blood cells of cancer patients. In: Sidorenko YuS. (editor). *Lechenie retsidirov i metastazov zlokachestvennykh opukholei i drugie voprosy onkologii [Treatment of recurrences and metastases of malignant tumors and other issues of oncology].* Moscow, 2003, pp. 529–32. (In Russian).

19. Sheiko EA, Shikhlyarova AI, Zlatnik EYu, Zakora GI, Nikipelova EA. Electromagnetic oscillations as a factor modulating blood neutrophil function. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2004;137 (5):499–502. (In Russian).

20. Rajendra P, Sujatha HN, Sashidhar RB, Subramanyam C, Devondranath D, Aradhya RS. Viability of unstimulated lymphocytes exposed to extremely low frequency electromagnetic fields is dependent on intensity. *BioDiscovery.* 2012;2: e8925. DOI:10.7750/BioDiscovery.2012.2.2.

21. Sheyko EA, Triandafilidi EI, Bykadorova OV. Some indices of homeostasis of animals with tumor in lungs when receiving an antitumor effect without using cytostatics at the account of using electromagnetotepapes. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2017;8 (2):294–97. (In Russian).
22. Sikhlyarova AI, Sheiko EA, Turkin IN, Barteneva TA, Bragina MI, Kurkina TA, Shirnina EA. The antitumor effect of experimental electromagnetotherapy malignant tumors in the lungs. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2017;4 (2):379–81. (In Russian).
23. Shikhliarova AI, Tarnopolskaya OV, Frantziyantz EM, Shevchenko AN, Filatova EV, Kurkina TA, Rezinkova IA. About influence of the scanning magnetic field on permeability of membranes of tumor cells under experiment. *International Journal of Experimental Education*. 2013;8:120–24. (In Russian).
24. Shikhlyarova AI, Tarnopolskaya OV, Shevchenko AN, Filatova EV, Kurkina TA, Seleznyov SG, et al. Some biophysical mechanisms optimization intravesical chemotherapy for bladder cancer under the influence of magnetic field scanning. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2014;10 (1):32–36. (In Russian).
25. Hao Q, Wenfang C, Xia A, Qiang W, Ying L, Kun Z. Effects of a moderate-intensity static magnetic field and adriamycin on K562 cells. *Bioelectromagnetics*. 2011 Apr;32 (3):191–9. DOI: 10.1002/bem.20625
26. Akbarnejad Z, Eskandary H, Vergallo C, Nematollahi-Mahani SN, Dini L, Darvishzadeh-Mahani F. Effects of extremely low-frequency pulsed electromagnetic field on glioblastoma cells (U87). *Electromagn Biol Med*. 2017;36 (3):238–247. DOI: 10.1080/15368378.2016.1251452
27. Akbarnejad Z, Eskandary H, Dini L, Vergallo C, Nematollahi-Mahani SN, Farsinejad A. Cytotoxicity of temozolomide on human glioblastoma cells is enhanced by the concomitant exposure to an extremely low-frequency electromagnetic field (100Hz, 100G). *Biomed Pharmacother*. 2017 Aug;92:254–264. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.05.050
28. Vadalà M, Morales-Medina JC, Vallelunga A, Palmieri B, Laurino C, Iannitti T. Mechanisms and therapeutic effectiveness of pulsed electromagnetic field therapy in oncology. *Cancer Med*. 2016 Nov;5 (11):3128–3139. DOI: 10.1002/cam4.861
29. Ulashchik VS. Certain results of the investigations into the anti-tumour action of the magnetic field under experimental conditions. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury (Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy)*. 2015;92 (4):48–53. (In Russian).
30. Pankaj V, Virender S. Cancer Pain: Incompletely Assessed, Inadequately Treated. *Cancer Therapy and Oncology*. 2017;6 (1):555676. DOI: 10.19080/CTOIJ.2017.06.555676
31. Kamenev DV, Plekhanov AV, Kindalov SV. Psychogenic pain: fundamentals of pathogenesis and therapy. *Russian Journal of Pain*. 2018;2 (56):7–8. (In Russian).
32. Leppert W, Zajaczkowska R, Wordliczek J, Dobrogowski J, Woron J, Kzzakowski M. Pathophysiology and clinical characteristics of pain in most common locations in cancer patients. *J Physiol Pharmacol*. 2016 Dec;67 (6):787–799.
33. Novik AA, Ionova TI, Kalyadina SA, Melnichenko VYa, Kish-tovich AV, Fedorenko DA, et al. Pain and its impact of quality of life in patients with hematological malignanci. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2007;2 (1):32–7. (In Russian).
34. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2017 (Clinical Practice Guidelines in Oncology). *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Feb;15 (2):230–269. DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0023>
35. Sengupta S, Balla VK. A review on the use of magnetic fields and ultrasound for non-invasive cancer treatment. *J Adv Res*. 2018 Jun 20;14:97–111. DOI: 10.1016/j.jare.2018.06.003
36. Morris CE, Skalak TC. Acute exposure to a moderate strength static magnetic field reduces edema formation in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Jan;294 (1): H50–7. DOI: 10.1152/ajpheart.00529.2007
37. Masamichi Kato. *Electromagnetics in Biology*. Japan: Springer; 2006, 158 p. Available at: <https://epdf.tips/electromagnetics-in-biology.html>
38. Alekseeva NT, Klyuchkova SV, Nikityuk DB, Glukhova AA. Regeneratsiya kozhi: Aktual'nye metody vozdeistviya [Skin regeneration: actual methods of influence]. Voronezh: "Nauchnaya kniga" Publ.; 2015, 300 p. (In Russian).
39. Ross CL, Siriwardane M, Almeida-Porada G, Porada CD, Brink P, Christ GJ. The effect of low-frequency electromagnetic field on human bone marrow stem progenitor cell differentiation. *Stem Cell Res*. 2015 Jul;15 (1):96–108. DOI: 10.1016/j.scr.2015.04.009
40. Rybakov YuL. New innovative medical technology: system-wide magnetic therapy. *Innovation and Expertise: Scientific Works*. 2016;1 (16):88–97. (In Russian).
41. Panis C, Pavanelli WR. Cytokines as Mediators of Pain-Related Process in Breast Cancer. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:129034. DOI: 10.1155/2015/129034
42. Vergallo C, Dini L, Szamosvölgyi Z, Tenuzzo BA, Carata E, Panzarini E. In vitro analysis of the anti-inflammatory effect of inhomogeneous static magnetic field-exposure on human macrophages and lymphocytes. *PLoS One*. 2013 Aug 26;8 (8): e72374. DOI: 10.1371/journal.pone.0072374
43. Zwolińska J, Gąsior M, Śnieżek E, Kwolek A. The use of magnetic fields in treatment of patients with rheumatoid arthritis. Review of the literature. *Reumatologia*. 2016;54 (4):201–206. DOI: 10.5114/reum.2016.62475
44. van den Tempel N, Horsman MR, Kanaar R. Improving efficacy of hyperthermia in oncology by exploiting biological mechanisms. *Int J Hyperthermia*. 2016 Jun;32 (4):446–54. DOI: 10.3109/02656736.2016.1157216
45. Ghodbane S, Lahbib A, Sakly M, Abdelmelek H. Bioeffects of static magnetic fields: Oxidative stress, genotoxic effects, and cancer studies. *Biomed Res Int*. 2013;2013:602987. DOI: 10.1155/2013/602987
46. Vergallo C, Ahmadi M, Mobasheri H, Dini L. Impact of inhomogeneous static magnetic field (31.7–232.0 mT) exposure on human neuroblastoma SH-SY5Y cells during cisplatin administration. *PLoS One*. 2014 Nov 25;9 (11): e113530. DOI: 10.1371/journal.pone.0113530

47. Knorr D, Bachanova V, Verneris MR, Miller JS. Clinical utility of natural killer cells in cancer therapy and transplantation. *Semin Immunol.* 2014 Apr;26 (2):161–72. DOI: 10.1016/j.smim.2014.02.002
48. Kut C, Mac Gabhann F, Popel AS. Where is VEGF in the body? A meta-analysis of VEGF distribution in cancer. *Br J Cancer.* 2007 Oct 8;97 (7):978–85. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603923
49. Hajiaghajani A, Abdolali A. Magnetic field pattern synthesis and its application in targeted drug delivery: design and implementation. *Bioelectromagnetics.* 2018 May;39 (4):325–338. DOI: 10.1002/bem.22107
50. Electric and Magnetic Fields and Health. Review of Scientific Research from march 1.2012 to December 31.2016. USA: Exponent; 2017. Available at: <https://www.bchydro.com/content/dam/BCHydro/customer-portal/documents/corporate/safety/emf-health-research-update-Feb-2017.pdf>
51. Rybakov YuL. Magnitnye polya v eksperimental'noi i klinicheskoi onkologii [Magnetic fields in experimental and clinical oncology]. Moscow, 2013.
52. Ulashchik VS. Skin receptors and therapeutic physical factors. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury (Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy).* 2017;94 (5):48–57. DOI: 10.17116/kurort201794548–57 (In Russian).
53. Ulashchik VS. The physical and chemical properties of the skin and the action of therapeutic physical factors. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury (Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy).* 2018;95 (1):4–13. DOI: 10.17116/kurort20189514–13 (In Russian).
54. Rosen AD. Mechanism of Action of Moderate-Intensity Static Magnetic Fields on Biological Systems. *Cell Biochem Biophys.* 2003;39 (2):163–73. DOI: 10.1385/CBB:39:2:163
55. Ponomarenko GN, Ulashchik VS. *Fizioterapiya: molekulyarnye osnovy [Physiotherapy: molecular basics]*. St. Petersburg, 2014. (In Russian).
56. Ponomarenko GN, Ulashchik VS. *Nizkochastotnaya magnitoterapiya [Low frequency magnetotherapy]*. St. Petersburg, 2017. (In Russian).
57. Gulyar SA, Limanskii YuP. *Postoyannye magnitnye polya i ikh primeneniya v meditsine [Permanent magnetic fields and their applications in medicine]*. Kiev, 2006. (In Russian).
58. Goudra B, Shah D, Balu G, Gouda G, Balu A, Borle A, Singh PM. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Chronic Pain: A Meta-analysis. *Anesth Essays Res.* 2017 Jul-Sep;11 (3):751–757. DOI: 10.4103/aer.AER\_10\_17.
59. Canavero S, Bonicairi V. Transcranial magnetic stimulation for central pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2005 Apr;9 (2):87–9.
60. Frantsiyants EM, Shikhlyarova AI, Kucherova TI. Role of antioxidant systems of the brain in the mechanism of anticarcinogenic influence of ultra low frequency magnetic fields. *Voprosy onkologii (Problems in Oncology).* 2002;48 (2):216–222. (In Russian).
61. Kit O, Shikhlyarova A, Maryanovskaya G, Barsukova L, Kuzmenko T, Zhykova G, et al. Theory of health: successful translation into the real life. *Cardiology.* 2015;7:11–17.

#### Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна, д. б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, руководитель лаборатории «Изучение патогенеза злокачественных опухолей» ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Шейко Елена Александровна, к. б.н., профессор РАЕ, научный сотрудник лаборатории «Изучение патогенеза злокачественных опухолей» ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>

#### Information about authors:

Elena M. Frantsiyants, PhD, DSc (Biology), professor, deputy director general for science, head of laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Elena A. Sheiko, PhD, (Biology), professor of Russian Academy of Education, researcher, laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>



## НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ: МАЛОИЗВЕСТНЫЕ ФАКТЫ

Л.Ю.Моргунов<sup>1,2</sup>

1. Медицинский институт ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
2. ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К.Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, 129327, Российская Федерация, г. Москва, ул. Ленская, д. 15

### Резюме

Наиболее частыми причинами несахарного диабета являются нейрохирургические операции на гипофизе вследствие его поражения доброкачественными и злокачественными опухолями, сами новообразования, лимфоцитарный гипофизит. Значительно меньше известно о развитии метастатического поражения гипофиза первичными опухолями легких, молочной железы и почек. Еще реже встречается несахарный диабет, обусловленный лейкозами, лимфомой, ксантогранулемами, герминомой, ВИЧ-инфекцией, кровоизлиянием в гипофиз, лекарственно-индуцированный, сочетающийся с нейрофиброматозом, а также атипичный гестагенный. В обзоре описаны предикторы развития несахарного диабета при оперативных вмешательствах, частота развития и прогноз при различных нейрохирургических операциях. Статья ориентирует врачей различных специальностей на своевременную диагностику, профилактику и лечение несахарного диабета, в том числе его нетипичных форм.

### Ключевые слова:

несахарный диабет, опухоль, метастаз, послеоперационный несахарный диабет

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Моргунов Л.Ю. Несахарный диабет: малоизвестные факты. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(2): 100-109. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-10

### Для корреспонденции

Моргунов Леонид Юльевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», заведующий эндокринологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К.Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы

Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

E-mail: morgunov.l.y@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6608-2825>

**Информация о финансировании.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 18.01.2019 г., принята к печати 03.06.2019 г.

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-10

## DIABETES INSIPIDUS: LITTLE-KNOWN FACTS

L.Yu.Morgunov<sup>1,2</sup>

1. Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaja str., Moscow 117198, Russian Federation
2. A.K.Eramishantsev City Clinical Hospital, Department of Health of Moscow, 15 Lenskaya str., Moscow 129327, Russian Federation

### Abstract

The most common causes of diabetes insipidus are neurosurgical operations on the pituitary gland due to its defeat by benign and malignant tumors, the neoplasms themselves, lymphocytic hypophysitis. Much less is known about the development of metastatic lesions of the pituitary gland by primary tumors of the lung, breast and kidneys. Even less common is diabetes insipidus caused by leukemia, lymphoma, xanthogranulomas, germinomas, HIV infection, pituitary hemorrhage, drug-induced, combined with neurofibromatosis, as well as diabetes insipidus during pregnancy. The review describes the predictors of the development of diabetes insipidus during surgical interventions, the frequency of development and prognosis in various neurosurgical operations. The article focuses doctors of various specialties on timely diagnosis, prevention and treatment of diabetes insipidus, including its atypical forms.

### Keywords:

diabetes insipidus tumor, metastasis, post-operative diabetes insipidus

### For citation

Morgunov L.Yu. Diabetes insipidus: little-known facts. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(2): 100-109. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-10

### For correspondence

Leonid Yu. Morgunov, MD, PhD, DSc, professor of the department of hospital therapy with a course in endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics, Medical Institute of the Russian Peoples' Friendship University (RUDN University), head of endocrinology department, A.K.Eramishantsev City Clinical Hospital, Department of Health of Moscow  
Address: 6 Miklukho-Maklaja str., Moscow 117198, Russian Federation  
E-mail: morgunov.ly@mail.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6608-2825>

**Information about funding.** No funding of this work has been held.

**Conflict of interest.** Author report no conflict of interest.

The article was received 18.01.2019, accepted for publication 03.06.2019

Хотя болезнь, проявляющаяся полиурией и жаждой, была описана еще во времена античности, лишь в XVII веке было проведено разграничение между несахарным и сахарным диабетом. В начале XX века почти ничего не было известно о функции гипофиза, считалось, что несахарный диабет (НД) — заболевание почек. Два клинических наблюдения, описанных в 1912 г., предположили наличие связи между патологией гипофиза и развитием НД, что подтвердилось годом позже, когда экстракт задней доли гипофиза оказал эффект при лечении НД. Несмотря на множество доказательств обратного, предполагалось, что антидиуретический гормон (АДГ) вырабатывается в промежуточной доле гипофиза, но в 1950 г. было достоверно установлено, что «гормоны задней доли гипофиза» фактически секретируются в гипоталамусе, тогда же был выделен и синтезирован АДГ. Недавние открытия в генетике позволили выделить различные редкие типы НД [1].

Центральный НД (ЦНД) обусловлен недостаточным синтезом или секрецией АДГ и клинически характеризуется полидипсией и полиурией (диурез  $>30$  мл/кг/сут) с низким удельным весом ( $<250$  мосм/л). Это результат дефекта гипоталамических осморорецепторов, супраоптических или паравентрикулярных ядер гипоталамуса, его срединного возвышения, воронки или задней доли гипофиза. Распространенность любых форм НД в популяции составляет 0,004–0,01% [2], а наиболее распространенными причинами являются доброкачественные или злокачественные новообразования гипоталамо-гипофизарной области (25%), постоперационный НД (20%), травмы головы (16%) или наследственность (10%); в 30% случаев этиология НД остается неясной [3]. Из-за невысокой распространенности в отчетах систематизировано небольшое число наблюдений.

Так, ретроспективно проанализированные данные 230 пациентов с ЦНД в отделении эндокринологии Китайской Национальной больницы с 2008 по 2014 г. указали на три наиболее частые причины ЦНД: идиопатический, лимфоцитарный гипофизит и герминогенные внутричерепные опухоли. Идиопатический ЦНД встречался в 37,48% случаев. Существовали значительные гендерные и возрастные различия у пациентов с ЦНД: субъекты с герминогенными внутричерепными опухолями были моложе (диагностика ЦНД в  $19,2 \pm 10,2$  года), у мужчин чаще встречались опухоли головного мозга, а у женщин — лимфоцитарный гипофизит [4].

Целью исследования A. Varan и соавт. (2013) была оценка клинических характеристик и исходов у пациентов с внутричерепными опухоля-

ми, страдающих ЦНД (всего 69 больных в период с 1972 по 2012 гг., 53 включены в анализ). Соотношение мужчин и женщин составило 1,52, средний возраст — 7,6 года. Из 53 пациентов у 37 (69,8%) был диагностирован гистиоцитоз из клеток Лангерганса, у 14 (26,4%) — герминома, у 1 (1,9%) — астроцитомы и 1 (1,9%) — глиома зрительного нерва. Десятилетняя общая и безрецидивная выживаемость для всех пациентов составила 91,7% и 52% соответственно. Десятилетняя выживаемость составила 91% для больных с гистиоцитозом из клеток Лангерганса, 79% — с внутричерепной герминомой ( $p = 0,0001$ ) [5].

НД — распространенное осложнение после операций на гипофизе, которое может быть транзиторным или перманентным. Нейрогенный НД развивается после повреждения магноцеллюлярных нейронов гипоталамуса, которые продуцируют и транспортируют АДГ. Частота послеоперационного ЦНД варьирует от 1 до 67%; столь широкий диапазон, вероятно, отражает несоответствия в его рабочем определении в литературе [6].

F. Chaker и соавт. (2016) провели ретроспективное исследование 41 случая ЦНД у пациентов, обследованных в университетской больнице Ла Рабта, Тунис, с 1990 по 2013 г. ЦНД развился в послеоперационном периоде у 20 пациентов. Средний объем 24-часового диуреза был значительно выше у пациентов с ЦНД, не подвергшихся хирургическому вмешательству, из них у 6 больных как причина НД была выявлена гипофизарная инфильтрация, еще у 6 — аденома гипофиза. ЦНД ассоциировался с синдромом «пустого» турецкого седла в одном случае и был идиопатическим — в трех [7].

НД как осложнение трансфеноидальной операции на гипофизе обычно развивается через 3 дня после проведения операции. Отсроченное возникновение послеоперационного НД наблюдается редко, и механизмы его развития остаются неясными. У 6 пациентов (1 мужчина и 5 женщин, средний возраст 38,3 года) НД впервые развился через 2 нед и более после оперативного лечения. У пяти пациентов была диагностирована краниофарингиома кармана Ратке, еще в одном случае сочетающаяся с пролактиномой. Отсроченное развитие НД дебютировало от 2 нед до 3 мес после операции, симптоматика сохранялась от 2 нед до 5 мес. Предположительный механизм отсроченного возникновения НД, возможно, заключается в том, что аксонный транспорт АДГ не был полностью блокирован после операции. Медленное распространение воспаления на воронку гипоталамуса после удаления опухоли кармана Ратке рассматривается как возможный механизм отсроченного развития НД [8].

Наблюдательное исследование, проведенное с мая 2014 по октябрь 2015 гг. у 33 пациентов, которым выполнялось хирургическое вмешательство по поводу опухоли гипофиза, выявило НД у 23,1% пациентов в возрасте менее 30 лет, 38,5% — в возрасте 31–40 лет и 38,5% — в возрасте старше 40 лет ( $p = 0,764$ ). При распределении пациентов по половому признаку НД наблюдался у 38,5% мужчин и 61,5% женщин ( $p = 0,073$ ). У 30,8% и 69,2% больных НД развивался при диаметре опухоли <30 мм и  $\geq 30$  мм соответственно ( $p = 0,590$ ). У 69,2% пациентов НД развился при операции трансфеноидальным эндоскопическим, у 23,1% и 7,7% — после резекции опухоли гипофиза микроскопическим трансфеноидальным и транскраниальным микроскопическим доступом соответственно ( $p = 0,432$ ). У пациентов с гормонально активной макроаденомой гипофиза НД развивался в 17,6%, а с гормонально неактивной — у 62,5%. Послеоперационный НД чаще выявлялся в возрасте свыше 40 лет и у женщин, у большинства пациентов — в первые 24 ч после хирургического вмешательства [9].

P. Nayak и соавт. (2018) оценили заболеваемость НД после трансфеноидальной резекции аденомы гипофиза, а также предоперационные факторы риска, ведущие к развитию НД. Был проведен ретроспективный обзор данных 271 пациента, которым выполнялась эндоскопическая эндоназальная резекция гистологически подтвержденной аденомы гипофиза в период с 2010 по 2016 гг. Заболеваемость НД составила 16,6% (45 из 271 пациента), причем только у 4% (11 пациентов) имел место перманентный НД. Наличие нарушений зрения (ДИ 1,29–4,75), расширение турецкого седла (ДИ 1,36–6,88) и большой диаметр опухоли (ДИ 1,02–1,08) в значительной степени ассоциировались с увеличением частоты послеоперационного НД ( $p < 0,05$ ); такие пациенты подвергаются более высокому риску его развития и требуют тщательного послеоперационного мониторинга [10].

НД, развившийся после эндоскопического трансфеноидального хирургического вмешательства (ЭТХВ), пролонгирует стационарное лечение. Цель крупного североамериканского исследования состояла в анализе опыта ЭТХВ и определении ассоциированных с НД клинических и лабораторных предикторов. Ретроспективно были рассмотрены данные 172 пациентов, получивших ЭТХВ в период с 2006 по 2011 гг., изучены характеристики опухолей и дальнейшая связь с развитием послеоперационного НД. Было выявлено 15 случаев транзиторного НД (8,7%) и 14 — постоянного (8,1%). Статистически значимые предикторы послеоперационного НД ( $p < 0,05$ ) включали объем опухоли и гистопато-

логические характеристики (киста кармана Ратке и краниофарингиома); значимыми параметрами развития НД были уровни сывороточного натрия до и после операции и объем диуреза до введения АДГ. Уровень сывороточного натрия до операции  $\geq 2,5$  ммоль/л оказался маркером развития НД с 80% специфичностью, а уровень послеоперационного сывороточного натрия  $\geq 145$  ммоль/л определял 98% специфичность [11].

F.A. Qari и соавт. (2016) ретроспективно проанализировали данные 24 пациентов, перенесших операции по поводу опухоли с локализацией в гипоталамо-гипофизарной области в отделении нейрохирургии университетской больницы Саудовской Аравии с 2011 по 2014 гг. Пациенты были разделены на 2 группы (с НД и без него), различия оценивались с использованием Z-теста для определения пропорции в 2 популяциях; различия в гормональных аномалиях для обеих групп определялись с помощью независимого t-теста. Во время госпитализации у 13 (54,2%) из 24 пациентов наблюдались симптомы НД, которые оказались транзиторными у 5 (38,8%) и постоянными (прием десмопрессина более 3 мес) у 8 (61,2%) пациентов. В подгруппе НД наиболее часто встречались пролактиномы, краниофарингиомы и макроаденомы; у этих пациентов в послеоперационном периоде осмоляльность мочи была значительно ниже ( $p = 0,023$ ) [12].

Учитывая анатомическую близость менингиомы бугорка турецкого седла (МБТС) к гипоталамо-гипофизарной области, нарушения функции гипофиза после ее удаления у таких больных вызывают серьезную озабоченность. Ретроспективно оценивались функции гипофиза после операции у пациентов с МБТС, всего — 31 больного (27 женщин и 4 мужчин), у которых выполнялось транскраниальное (29 пациентов) или трансфеноидальное вмешательство (2 пациента). Послеоперационный транзиторный НД и переходящая гипонатриемия наблюдались у 4 (12,9%) и 8 (25,8%) пациентов соответственно. Хотя ни один больной не нуждался в постоянной послеоперационной заместительной терапии, гипонатриемия после операции наблюдалась у 25,8% из них [13].

Послеоперационный НД, сохраняющийся несколько недель, обычно квалифицируется как перманентный, требующий пожизненной терапии десмопрессином. Тем не менее N. Glynn и соавт. (2013) описали 16-летнюю пациентку, которой была проведена декомпрессия после кровоизлияния в гипофиз. У нее развился НД в раннем послеоперационном периоде, который компенсировался парентеральным введением десмопрессина. Симптоматика сохранялась, и пациентку перевели на пероральный прием

АДГ. Проба с сухоядением через 6 нед после операции подтвердила наличие перманентного НД. Пациентка предъявляла жалобы на сильную жажду и полиурию каждый раз при самовольной отмене препарата в течение года после операции, однако через год отметила увеличение массы тела и прекратила прием десмопрессина, но симптомы НД более не рецидивировали. Повторная проба на сухоядение подтвердила отсутствие НД. Отсроченное восстановление нормальной функции задней доли гипофиза встречается исключительно редко; авторы предположили, что основным механизмом может быть реваскуляризация и регенерация аксонов задней доли гипофиза [14].

НД значительно реже встречается при метастазировании в гипофиз, и опубликованные данные включают небольшое число описаний.

Метастазы в гипофиз — опасное для жизни состояние, ассоциированное с коротким сроком выживаемости. Лучшее понимание клинических проявлений обуславливает раннюю диагностику, назначение своевременной терапии и потенциальное улучшение качества жизни. А. Javanbakht и соавт. (2018) ретроспективно изучили данные пациентов с метастазами в гипофиз, которые проходили лечение в Национальном медицинском центре Калифорнии с 1984 по 2018 гг. ( $n = 11$ , средний возраст 59,2 года, средняя выживаемость 50,33 мес). Молочная железа и лимфома наиболее часто являлись первичной локализацией рака, а НД и пангипопитуитаризм — наиболее распространенными первыми проявлениями их метастазов. В литературе, опубликованной в период с 1957 по 2018 гг., было описано 289 пациентов с метастазами в гипофиз. Рак молочной железы был их наиболее частой первопричиной, причем метастазы в гипофиз возникали и после успешного лечения первичной опухоли [15].

Метастазы в гипофиз встречаются лишь у 1% пациентов с раком, а наиболее распространенным симптомом у них является НД. V. Novák и соавт. (2017) описали двух пациентов с метастазами в гипофиз, а также привели системный обзор литературы с 1957 по 2016 гг. с использованием базы данных PubMed, всего — 131 публикация, содержащая информацию о 259 пациентах (121 женщине и 138 мужчинах, средний возраст 57,3 года). Наиболее часто в гипофиз метастазировали рак молочной железы (24,6%), легких (23,8%), щитовидной железы (11,3%), почек (7,8%), гепатоцеллюлярный рак (4,3%), колоректальная карцинома (3,5%) и меланома (3,5%). Наиболее частыми осложнениями были НД (39,6%), дефицит гормонов передней доли гипофиза (44,9%), нарушения зрения (51,6%), головная боль (37,6%), паралич черепных нервов (33,5%)

и псевдопролактинемия (16,7%). Наиболее часто применялись лучевая терапия (67,8%) и хирургическое лечение (63,9%). Среднее время выживания от начала метастатического заболевания составляло 11,8 мес [16].

Продолжительность жизни пациентов с метастазами возрастает, и поражение ими гипофиза стало диагностироваться чаще. Амбивалентный обзор данных с 2013 по 2017 гг. из трех нейрохирургических центров выявил 12 пациентов с метастазами в гипофиз, средний возраст составил 63,4 года, а рак молочной железы ( $n = 4$ ) и легких ( $n = 4$ ) были наиболее распространенными злокачественными новообразованиями первичной локализации. В половине случаев имел место анамнез метастатического поражения, а в четверти случаев изменения в гипофизе были первым признаком злокачественности. Наиболее распространенными проявлениями были дисфункция аденогипофиза (83%), НД (75%), головная боль (67%) и дефекты полей зрения (67%), все случаи верифицировались с помощью МРТ с контрастированием [17].

Целью исследования R. Al-Aridi и соавт. (2014) являлось выявление уникальных особенностей, отличающих метастазы от макроаденом гипофиза; оценивались опубликованные случаи подтвержденного метастазирования за 6-летний период (всего — 129). В качестве контрольной группы анализировались данные 55 пациентов с макроаденомами гипофиза. Метастазы в турецкое седло одинаково часто встречались у мужчин и женщин, медианный возраст составил 56 лет. Наиболее распространенным первичным злокачественным новообразованием являлся рак молочной железы у женщин (29%) и легких — у мужчин (30%). Метастазы в гипофиз были первым проявлением рака у более 40% пациентов; симптомы включали НД, головные боли, изменение полей зрения и аномальную подвижность глаз. Эти проявления реже встречались среди пациентов с макроаденомами гипофиза. Одномерный регрессионный анализ показал, что НД, головные боли, аномальная подвижность глаз, дефицит поля зрения были предикторами метастатического поражения гипофиза (анализ ROC, объединяющий все 4 симптома, показал количественную интерпретацию AUC, равной 0,953 с чувствительностью 0,818 и специфичностью 0,935). Многомерная регрессия определила НД и аномальную подвижность глаз независимыми предикторами метастатического поражения; эти проявления даже при отсутствии подтвержденной первичной злокачественной опухоли могут быть первым и единственным проявлением рака [18].

Раннее назначение химио- и лучевой терапии может улучшить прогноз. J. F. Mao и соавт. (2011) про-

вели ретроспективное перекрестное клиническое исследование 10 пациентов (средний возраст 58,6 ± 7,8 года), у которых ЦНД отмечался в качестве первого симптома и основной жалобы до верификации первичного рака легких. МРТ выявила опухолевое поражение турецкого седла у 5 пациентов, а методы лечения включали хирургическое вмешательство, системную химио- и лучевую терапию. Хотя у 9 пациентов имел место плохой прогноз, один из них прожил более 3 лет. ЦНД может быть единственным симптомом у пациентов с метастазами рака легких в гипофиз, поэтому необходимо проводить тщательный поиск первичной его локализации [19].

F. Schleich и соавт. (2005) наблюдали мелкоклеточную карциному легкого у пациента с НД. Рентгенограмма грудной клетки выявила подозрительное образование, а гистопатологическое исследование после проведения трансбронхиальной пункции подтвердило диагноз. КТ головного мозга выявила метастазы в ножку гипофиза, АДГ в плазме не определялся. Ранее сообщалось лишь о спорадических случаях НД при метастазировании в гипофиз мелкоклеточной карциномы легкого; чаще всего этот тип опухоли ассоциировался с неадекватной секрецией АДГ [20].

Несмотря на то что большинство пациентов с раком легкого с метастазами в гипофиз получают лучевую терапию, остается неясным, можно ли управлять НД при ее проведении. Так, 72-летний мужчина был госпитализирован в больницу с головной болью и полиурией. КТ грудной клетки диагностировала рак легкого, а результаты бронхофиброскопии подтвердили диагноз аденокарциномы. На основании результатов ПЭТ КТ, МРТ головного мозга и эндокринных тестов был поставлен диагноз аденокарциномы легкого (сT1bN0M1b, стадия IV), осложненный ЦНД, вызванным метастазами в гипофиз. Лечение АДГ уменьшило симптоматику НД, однако химиотерапия первичной опухоли оказалась неэффективной и была прекращена через 4 мес из-за выраженной токсичности. В течение 2 мес после прекращения химиотерапии полиурия прогрессировала, и была начата лучевая терапия метастазов в гипофиз, после чего наблюдалось явное уменьшение объема выделяемой мочи. Описанный опыт предполагает, что лучевая терапия метастазов в гипофиз является методом выбора [21].

Метастазы мелкоклеточного рака легких в гипофиз крайне редко упоминаются в литературе. А. Alacasioğlu и соавт. (2008) описали такой случай, осложнением которого явился НД [22].

Метастазы в гипофиз стали чаще встречаться с увеличением выживаемости, что должно настораживать врача при появлении симптоматики НД. J. F. Gormally и соавт. (2014) описали развитие

НД у 83-летней женщины, у которой при МРТ был диагностирован метастаз рака молочной железы в гипофиз. У нее отмечались зрительные нарушения, головная боль, сопровождаемые жаждой, никтурией и полиурией, был выявлен дефект поля зрения. Хотя лучевая терапия оказалась успешной, в дальнейшем потребовалась перманентная терапия НД. Через 9 мес от начала терапии признаков рецидива опухоли не отмечалось [23].

На сегодняшний день описано лишь несколько случаев метастазирования в гипофиз почечноклеточного рака. С. Wendel и соавт. (2017) сообщили о 61-летнем мужчине с прогрессирующим ухудшением остроты зрения и битемпоральной гемианопсией; за два года до этого он подвергся радикальной правосторонней нефрэктомии. Гормональное исследование выявило НД и пангипопитуитаризм, а МРТ головного мозга — большую опухоль турецкого седла, прорастающую в пещеристые пазухи, которая была удалена хирургическим путем. Гистологическое исследование подтвердило метастаз почечноклеточного рака. Пациент скончался через пять лет после первичной диагностики рака почки и через 30 мес после выявления метастаза в гипофиз [24].

Существуют и более редкие причины развития НД и его нехарактерное сочетание с рядом заболеваний. Р. Ду и соавт. (2012) представили 2 пациентов с сочетанием центрального НД и острого миелобластного лейкоза (ОМЛ). У обоих отмечались полиурия и полидипсия, снижение потребления жидкости приводило к развитию гипернатриемии; оба пациента хорошо реагировали на лечение десмопрессином. Таким образом, гематологические нарушения у пациентов с ЦНД должны побуждать клиницистов рассматривать возможность сочетания обеих патологий или подозревать рецидив ОМЛ у пациентов с ранее диагностированным лейкозом даже в стадии ремиссии [25]. К. Yamagami и соавт. (2013) также описали ЦНД, представляющий собой раннее проявление острого миелоидного лейкоза [26], W. L. Zheng (2016) — два случая неходжкинской лимфомы с поражением гипофиза [27], а О. Malaise (2012) — НД, развившийся при первичной лимфоме центральной нервной системы (ЦНС) [28].

В литературе также описан нетипичный случай первичной лимфомы ЦНС с двусторонним симметричным поражением гипоталамуса, вызвавшим развитие НД и гипопитуитаризма. У 50-летнего мужчины первоначально имели место нарушения ментальных способностей, полиурия и полидипсия. Были диагностированы НД и недостаточность передней доли гипофиза, приведшие к гидротораксу и гидроперикарду. МРТ с контрастированием показала двустороннее усиление сигнала в структурах

гипоталамуса, распространяющееся на оптический тракт. Отмечалась быстрая рентгенологическая прогрессия болезни в полушариях головного мозга, поэтому была выполнена биопсия мозга, выявившая большую В-клеточную лимфому с первичной локализацией в ЦНС. Химиотерапия привела к ремиссии болезни, но у пациента сохранились НД и гипопитуитаризм [29].

Первичная лимфома ЦНС с локализацией в гипофизе (ПЛГ) представляет собой редкое состояние. Обзор литературы, проведенный в базе данных PubMed до октября 2015 г. у пациентов с подтвержденным диагнозом ПЛГ, выявил в общей сложности 33 случая. Распространенность среди женщин была несколько выше, чем среди мужчин, средний возраст составил 59 лет. НД выявлялся в 36% случаев. ПЛГ редко ограничивалась областью турецкого седла и чаще всего распространялась на супраселлярное пространство. 70% лимфом подверглись резекции, 21% — биопсии. В 82% случаев была выделена В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома — в 15% и НК/Т-клеточная лимфома — в одном случае. Средняя выживаемость составила 14,4 мес (95% ДИ 9,0–19,8), отсутствовала разница в показателях выживаемости при стратификации пациентов в соответствии с полученным лечением [30].

Редкий случай сосуществования краниофарингиомы, акромегалии и плоскоклеточного рака легкого описан у 65-летнего мужчины с ухудшением зрения и головными болями в лобной области. МРТ выявила супраселлярное гетерогенное, преимущественно кистозное образование размерами 1,9 × 2 × 1,9 см, сдавливающее перекрест зрительного нерва и распространяющееся до третьего желудочка. Обследование выявило наличие у пациента гипогонадотропного гипогонадизма, повышенные уровни пролактина и инсулиноподобного фактора роста 1. Пациенту было проведено трансфеноидальное нейрохирургическое вмешательство; после операции развился НД, дефицит АКГГ и гипотиреоз. Одновременно был диагностирован плоскоклеточный рак верхней доли левого легкого, проведена радикальная лучевая терапия. С целью коррекции проявлений акромегалии было начато лечение аналогом соматостатина длительного действия. В последующем повторного роста краниофарингиомы не отмечалось. Это уникальный и сложно диагностируемый случай сосуществования краниофарингиомы, акромегалии и плоскоклеточной карциномы легких, который продемонстрировал их сосуществование, но этиопатогенетическая связь между этими нозологиями маловероятна [31].

Нейрофиброматоз и НД — крайне редкое сочетание. R. Varry и соавт. (2018) представили описание

58-летней женщины с месячным анамнезом полидипсии и полиурии. Тогда же имело место удаление нейрофибромы дерматологом, диагностирован нейрофиброматоз типа 1. Тест с сухоядением подтвердил развитие ЦНД с хорошим эффектом терапии десмопрессинном. МРТ головного мозга показала увеличение размеров гипофиза, что указало на развитие аденомы гипофиза или лимфоцитарного гипофизита [32].

Ксантогранулемы турецкого седла и параселлярной области встречаются редко и представляют диагностические сложности, поскольку до операции их трудно отличить от краниофарингиомы и кист кармана Ратке. Их рентгенологическая характеристика четко не определена. R. Ved и соавт. (2018) выполнили скрининг базы данных пациентов, оперированных на гипофизе, с гистологическим подтверждением ксантогранулемы, в период с 2011 по 2016 гг. Были проанализированы демографические данные пациентов, клинические проявления, методы визуализации и клинические результаты. Из 295 пациентов, перенесших эндоскопическую эндоназальную операцию на гипофизе, у 6 подтвердилась ксантогранулема (2%), у них чаще выявлялись НД и дефект полей зрения. Общие МРТ-признаки включали кистозную консистенцию, гиперинтенсивность на T1-взвешенных изображениях и усиление контрастности либо на периферии ( $n = 3$ ), либо в эпицентре образования ( $n = 3$ ). Наиболее распространенными дооперационными эндокринными нарушениями были гиперпролактинемия и гипокортицизм (по крайней мере одно из них было выявлено у 4/6 пациентов (66%), а у 2/6 (33%) диагностировался НД). За период 33,5 мес не отмечалось случаев рецидива опухоли. Таким образом, усиление контрастности периферической зоны или эпицентра супраселлярной опухоли, отсутствие кальцификации и инвазии кавернозного синуса были расценены как потенциальные индикаторы, которые должны ориентировать врача на поиск ксантогранулем гипофиза при выявлении кистозных изменений и параселлярной опухоли [33].

НД является редким осложнением ряда внутричерепных опухолей. J. Kreutz и соавт. (2017) описали пациента с бифокальной внутричерепной герминомой, исходно дебютировавшей НД. Это первый случай НД, о котором сообщается в литературе. Описано трехлетнее наблюдение за этим пациентом. Лечение герминогенных опухолей представляется сложным благодаря широкому спектру их гистологических особенностей, и, хотя они имеют в целом лучший прогноз, чем большинство негерминогенных новообразований, могут представлять опасные для жизни проявления, такие как НД, а низкая рас-

пространенность затрудняет своевременную диагностику и лечение [34].

Описано развитие НД при абсцессе гипофиза у 59-летнего мужчины с лихорадкой, полиурией, полидипсией и выраженной потерей веса в течение последних 2 мес. Выявлено наличие дисфункции переднего гипофиза, развитие НД и увеличение уровней воспалительных маркеров, при МРТ обнаружено наличие сигнала, характерного для абсцесса. Регрессия была достигнута в течение нескольких недель лечения антибиотиками. Проведена адекватная заместительная терапия десмопрессином, L-тироксинами, гидрокортизоном и тестостероном. Семнадцать месяцев спустя развился рецидив абсцесса гипофиза с подтверждением диагноза при МРТ. Регрессия абсцесса вновь наступила после консервативного лечения, однако контрольное исследование МРТ, проведенное через три года, выявило наличие опухоли гипофиза, имевшей признаки макроаденомы. Было выполнено хирургическое вмешательство; гистологическое исследование показало наличие фиброзных изменений и признаков хронического воспаления. В литературе отсутствуют исследования, описывающие картину инволюции гипофизарного абсцесса с последующим развитием хронических воспалительных изменений в виде пролиферации грануляционной ткани, имитирующей макроаденому гипофиза [35].

Неожиданно НД и пангипопитуитаризм стали диагностироваться у пациентов с ВИЧ. ВИЧ-инфицированные склонны к развитию новообразований, но ЦНД и гипопитуитаризм — необычные начальные проявления первичной лимфомы ЦНС. С. Tavares Bello и соавт. (2017) представили описание 29-летней ВИЧ-инфицированной женщины, у которой лимфома ЦНС дебютировала НД. Таким образом, полиурия у ВИЧ-инфицированного пациента при отсутствии очаговых неврологических признаков должна вызвать подозрение на неопластический процесс центральной нервной системы [36].

Лимфоцитарный гипофизит — воспалительное или аутоиммунное заболевание, которое поражает прежде всего гипофиз и его ножку. Клинические проявления включают НД, головную боль, тошноту, рвоту, гипопитуитаризм, диплопию, боль в области орбит и битемпоральную гемианопсию. Т. К. Ralot и соавт. (2017) сообщили о случае лимфоцитарного гипофизита, который дебютировал НД и гемихореей. Нейровизуализация выявила образование в области турецкого седла, гистопатологическое обследование подтвердило диагноз лимфоцитарного гипофизита. После операции у пациента наблюдалось заметное улучшение, хотя развился пангипопитуитаризм. Была на-

значена заместительная гормональная терапия, в настоящее время клинические проявления гормонального дефицита отсутствуют [37].

Классический термин «гипофизарная апоплексия» (ГА) предполагает клинический синдром, обычно характеризующийся резкой головной болью, сопровождающийся неврологическим дефектом и/или выпадением функции тропных гормонов вследствие внезапного кровоизлияния или инфаркта опухоли гипофиза. ГА требует неотложной медицинской помощи и сложной верификации и обычно встречается у пациентов с ранее существовавшей аденомой, которые нередко не подозревают о ее существовании до появления симптомов апоплексии. Неврологические проявления включают внезапно возникшую сильную головную боль, тошноту, рвоту, нарушение сознания и симптомы менингизма; офтальмологические — дефекты полей зрения, потерю зрения, диплопию и офтальмоплегия, а эндокринные — развитие НД и синдрома неадекватной секреции АДГ. МРТ — метод визуализации, который помогает диагностике ГА, а трансфеноидальное хирургическое вмешательство в данном случае — операция выбора; ранняя диагностика может снизить заболеваемость и смертность от данной ургентной патологии [38].

Темозоломид (ТМЗ) — препарат, используемый для лечения опухолей ЦНС. А. Т. Faje и соавт. (2013) описали два случая развития ЦНД вследствие его приема. Изучив базы данных, выявили еще 3 случая ТМЗ-индуцированного НД среди 1545 пациентов. Так, у 53-летнего мужчины с олигоастроцитомой и 38-летнего мужчины с олигодендроглиомой развились симптомы полидипсии и полиурии примерно через 2 мес после начала терапии ТМЗ. Лабораторные данные подтвердили наличие НД, и пациенты успешно начали лечение десмопрессином. Лечение прекращалось после завершения терапии ТМЗ, в дальнейшем НД не рецидивировал. МРТ гипофиза и гипоталамуса демонстрировала отсутствие в них изменений, функции передней доли гипофиза оставались нормальными. Таким образом, распространенность НД у пациентов, получающих ТМЗ, составила 0,3% [39].

Во время беременности физиологические изменения осмотического гомеостаза вызывают задержку жидкости. Это может спровоцировать развитие гестагенного НД, особенно у пациенток с уже нарушенной секрецией вазопрессина. L. J. W. Task и соавт. (2017) представили 34-летнюю женщину с ранее существовавшим гипопитуитаризмом, у которой возникла временная декомпенсация НД во время беременности двойней. В отличие от типичного гестагенного НД, полиурия и полидипсия развились

в течение I триместра и сохранились в дальнейшем. Этот случай подчеркивает сложную клиническую природу НД, требует обсуждения патофизиологии, диагностического подхода и лечения [40].

H.S. Choi и соавт. (2018) сообщили о развитии субклинического ЦНД вследствие кисты кармана Ратке, изначально ошибочно трактованного как транзиторный гестагенный НД, так как он был выявлен в III триместре. 37-летняя женщина обратилась к акушерам на 30-й неделе беременности из-за полиурии. Диагностировано маловодие, индекс амниотической жидкости составил 3,24. Была проведена проба с вазопрессином, после введения АДГ осмоляльность мочи увеличилась на 100% от исходного уровня. Поскольку подозревался центральный

или транзиторный гестагенный НД, был назначен АДГ в виде назального спрея. На сроке 37 нед родился здоровый ребенок. Через несколько месяцев после родов прекращение применения десмопрессина привело к рецидиву НД, а МРТ выявила кисту кармана Ратке [41].

Таким образом, НД имеет сложные патогенетические механизмы развития, причины его возникновения многолики. Требуется особая настороженность при появлении характерной симптоматики у пациентов с различной соматической патологией, а дальнейшее изучение редких причин возникновения НД позволит своевременно его диагностировать и применить требуемый в каждом конкретном случае метод лечения.

### Список литературы/References

1. Lindholm J. Diabetes insipidus: historical aspects. *Pituitary*. 2004;7 (1):33–8
2. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е, издание, переработанное и дополненное. М.: «ГЭОТАР-Медиа»; 2019, 828 с./Endokrinologiya [Endocrinology]. Edited by I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. 2nd ed. Moscow: «GEOTAR-Media» Publ.; 2019, 828 p. (In Russian).
3. Adams NC, Farrell TP, O'Shea A, O'Hare A, Thornton J, Power S, Brennan P, Looby S. Neuroimaging of central diabetes insipidus-when, how and findings. *Neuroradiology*. 2018 Oct;60 (10):995–1012. DOI: 10.1007/s00234-018-2072-7.
4. Zhang JP, Guo QH, Mu YM, Lyu ZH, Gu WJ, Yang GQ, et al. Clinical characteristics of central Diabetes insipidus: a retrospective analysis of 230 cases. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2018 Mar 1;57 (3):201–205. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.03.010
5. Varan A, Atas E, Aydın B, Yalçın B, Akyüz C, Kutluk T, Büyükpamukçu M. Evaluation of patients with intracranial tumors and central Diabetes insipidus. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Oct;30 (7):668–73. DOI: 10.3109/08880018.2013.816984
6. Schreckinger M, Szerlip N, Mittal S. Diabetes insipidus following resection of pituitary tumors. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Feb;115 (2):121–6. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.08.009.
7. Chaker F, Chihaoui M, Yazidi M, Slimane H. Etiological diagnosis of central Diabetes insipidus: about 41 cases. *Pan Afr Med J*. 2016 Jun 14;24:143. DOI: 10.11604/pamj.2016.24.143.8112.
8. Hayashi Y, Aida Y, Sasagawa Y, Oishi M, Kita D, Tachibana O, et al. Delayed Occurrence of Diabetes Insipidus After Transsphenoidal Surgery with Radiologic Evaluation of the Pituitary Stalk on Magnetic Resonance Imaging. *World Neurosurg*. 2018 Feb;110: e1072-e1077. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.11.169
9. Kadir ML, Islam MT, Hossain MM, Sultana S, Nasrin R, Hossain MM. Incidence of Diabetes Insipidus in Postoperative Period among the Patients Undergoing Pituitary Tumour Surgery. *Myensingh Med J*. 2017 Jul;26 (3):642–649.
10. Nayak P, Montaser AS, Hu J, Prevedello DM, Kirschner LS, Ghalib L. Predictors of Postoperative Diabetes Insipidus Following Endoscopic Resection of Pituitary Adenomas. *J Endocr Soc*. 2018 Jul 27;2 (9):1010–1019. DOI: 10.1210/js.2018-00121.
11. Schreckinger M, Walker B, Knepper J, Hornyak M, Hong D, Kim JM, et al. Post-operative Diabetes insipidus after endoscopic transsphenoidal surgery. *Pituitary*. 2013 Dec;16 (4):445–51. DOI: 10.1007/s11102-012-0453-1
12. Qari FA, AbuDaood EA, Nasser TA. Diabetes insipidus following neurosurgery at a university hospital in Western Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2016 Feb;37 (2):156–60. DOI: 10.15537/smj.2016.2.12848
13. Fujio S, Hirano H, Yamashita M, Usui S, Kinoshita Y, Tomianga A, et al. Preoperative and Postoperative Pituitary Function in Patients with Tuberculoma Sellae Meningioma -Based on Pituitary Provocation Tests. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017 Oct 15;57 (10):548–556. DOI: 10.2176/nmc.oa.2017-0079
14. Glynn N, O'Brien D, Agha A. Late recovery of cranial Diabetes insipidus following pituitary surgery. *Horm Res Paediatr*. 2013;80 (3):217–20. DOI: 10.1159/000354656
15. Javanbakht A, D'Apuzzo M, Badie B, Salehian B. Pituitary metastasis: a rare condition. *Endocr Connect*. 2018 Aug 23. pii: EC-18-0338. DOI: 10.1530/EC-18-0338
16. Novák V, Hrabálek L, Hampl M, Hoza J, Fryšák Z, Vaverka M. Metastatic Pituitary disorders. *Klin Onkol*. 2017 Summer;30 (4):273–281. DOI: 10.14735/amko2017273
17. Castle-Kirschbaum M, Goldschlager T, Ho B, Wang YY, King J. Twelve cases of pituitary metastasis: a case series and review of the literature. *Pituitary*. 2018 Oct;21 (5):463–473. DOI: 10.1007/s11102-018-0899-x
18. Al-Aridi R, El Sibai K, Fu P, Khan M, Selman WR, Arafah BM. Clinical and biochemical characteristic features of metastatic cancer to the sella turcica: an analytical review. *Pituitary*. 2014 Dec;17 (6):575–87. DOI: 10.1007/s11102-013-0542-9
19. Mao JF, Zhang JL, Nie M, Lu SH, Wu XY. Diabetes insipidus as the first symptom caused by lung cancer metastasis to the pituitary glands: clinical presentations, diagnosis, and management.

- J Postgrad Med. 2011 Oct-Dec;57 (4):302–6. DOI: 10.4103/0022–3859.90080
20. Schleich F, Bustin F, Bosquee L, Legros JJ. Diabetes insipidus in a patient with small-cell lung cancer: a paradox? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2005 Sep;66 (4):355–60
21. Izumi Y, Masuda T, Nabeshima S, Horimasu Y, Nakashima T, Miyamoto S, et al. A Case of Central Diabetes Insipidus That Was Caused by Pituitary Metastasis of Lung Adenocarcinoma and Was Controlled by Radiation Therapy. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2017 Jun;44 (6):513–516
22. Alacacioğlu A, Oztop I, Fidan F, Akkoçlu A, Kargi A, Osmalı E, Ada E, Yılmaz U. Diabetes insipidus caused by pituitary gland metastasis accompanied by iris metastasis of small cell lung cancer: case presentation and review of the literature. *Tumori*. 2008 Sep-Oct;94 (5):765–8.
23. Gormally JF, Izzard MA, Robinson BG, Boyle FM. Pituitary metastasis from breast cancer presenting as Diabetes insipidus. *BMJ Case Rep*. 2014 Apr 12;2014. pii: bcr2014203683. DOI: 10.1136/bcr-2014–203683
24. Wendel C, Campitiello M, Plastino F, Eid N, Hennequin L, Quéttin P, Longo R. Pituitary Metastasis from Renal Cell Carcinoma: Description of a Case Report. *Am J Case Rep*. 2017 Jan 3;18:7–11
25. Dy P, Chua P, Kelly J, Liebman S. Central Diabetes insipidus in the setting of acute myelogenous leukemia. *Am J Kidney Dis*. 2012 Dec;60 (6):998–1001. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.07.024
26. Yamagami K, Yoshioka K. Central Diabetes insipidus presenting as an early sign of acute myeloid leukemia/Horm Res Padiatr. 2013; 80 (3): 217–20. DOI: 10.1159/000354656
27. Zheng WL, Zhang GS, Tan CL, Shen JK, Yang JJ, Zhong HY. Diabetes insipidus as main presentation of non-Hodgkin's lymphoma with hypophyseal involvement: two case reports. *Leuk Res*. 2010 Jan;34 (1): e32–4. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.08.011
28. Malaise O, Frusch N, Beck E, Servais S, Caers J, Caers J, de Prijck B, Betea D, Beguin Y. Panhypopituitarism and Diabetes insipidus in a patient with primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2012 Dec;53 (12):2515–6. DOI: 10.3109/10428194.2012.682312
29. Layden BT, Dubner S, Toft DJ, Kopp P, Grimm S, Molitch ME. Primary CNS lymphoma with bilateral symmetric hypothalamic lesions presenting with panhypopituitarism and Diabetes insipidus. *Pituitary*. 2011 Jun;14 (2):194–7. DOI: 10.1007/s11102–008–0166–7
30. Tarabay A, Cossu G, Berhouma M, Levivier M, Daniel RT, Messerer M. Primary pituitary lymphoma: an update of the literature. *J Neurooncol*. 2016 Dec;130 (3):383–395. DOI: 10.1007/s11060–016–2249-z
31. Fountas A, Chai ST, Ayuk J, Gittoes N, Chavda S, Karavitiaki N. A rare challenging case of co-existent craniopharyngioma, acromegaly and squamous cell lung cancer. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018 Mar 28;2018. pii: 18–0018. DOI: 10.1530/EDM-18–0018
32. Barry R, O' Connor A, Awang MH, O' Toole O. 'If there were water we should stop and drink': neurofibromatosis presenting with Diabetes insipidus. *BMJ Case Rep*. 2018 Feb 11;2018. pii: bcr-2017–222741. DOI: 10.1136/bcr-2017–222741
33. Ved R, Logier N, Leach P, Davies JS, Hayhurst C. Pituitary xanthogranulomas: clinical features, radiological appearances and post-operative outcomes. *Pituitary*. 2018 Jun;21 (3):256–265. DOI: 10.1007/s11102–017–0859-x
34. Kreutz J, Potorac I, Lutteri L, Gennigens C, Martin D, Daly AF, et al. Adipsic Diabetes insipidus revealing a bifocal intracranial germinoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017 Jul;78 (3):141–145. DOI: 10.1016/j.ando.2016.10.005
35. Medić Stojanoska M, Kozić D, Bjelan M, Vuleković P, Vučković N, Vuković B, et al. Pituitary Abscess with Unusual Clinical Course. *Acta Clin Croat*. 2016 Dec;55 (4):650–654. DOI: 10.20471/acc.2016.55.04.17
36. Tavares Bello C, Sousa Santos F, Sequeira Duarte J, Vasconcelos C. Diabetes insipidus and hypopituitarism in HIV: an unexpected cause. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017 May 29;2017. pii: 17–0024. DOI: 10.1530/EDM-17–0024
37. Ralot TK, Aggarwal J, Haniadka R, Gehlot K, Dongre N, Patil S. Lymphocytic Hypophysitis Mimicking Pituitary Macroadenoma. *J Assoc Physicians India*. 2017 Apr;65 (4):85–86.
38. Pyrgelis ES, Mavridis I, Meliou M. Presenting Symptoms of Pituitary Apoplexy. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2018 Jan;79 (1):52–59. DOI: 10.1055/s-0037–1599051
39. Faje AT, Nachtigall L, Wexler D, Miller KK, Klibanski A, Makimura H. Central Diabetes insipidus: a previously unreported side effect of temozolomide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Oct;98 (10):3926–31. DOI: 10.1210/jc.2013–2435
40. Tack LJW, T'Sjoen G, Lapauw B. Exacerbation of pre-existing Diabetes insipidus during pregnancy, mechanisms and management. *Acta Clin Belg*. 2017 Jun;72 (3):213–216. DOI: 10.1080/17843286.2016.1235244
41. Choi HS, Kim YH, Kim CS, Ma SK, Kim SW, Bae EH. Diabetes Insipidus Presenting with Oligohydramnios and Polyuria During Pregnancy. *J Nippon Med Sch*. 2018;85 (3):191–193. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2018\_85–29

#### Информация об авторе:

Моргунов Леонид Юльевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заведующий эндокринологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К.Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6608-2825>

#### Information about author:

Leonid Yu. Morgunov, MD, PhD, DSc, professor of the department of hospital therapy with a course in endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics, Medical Institute of the Russian Peoples' Friendship University (RUDN University), head of endocrinology department, A.K.Eramishantsev City Clinical Hospital, Department of Health of Moscow. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6608-2825>



## БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

В.И.Ярема<sup>1</sup>, О.Э.Фатуев<sup>1</sup>, Н.Г.Степанянц<sup>2</sup>, В.В.Сафронова<sup>1</sup>

1. ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, Российская Федерация, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1
2. ГБУЗ «Городская клиническая больница №40» Департамента здравоохранения г. Москвы, 129301, Российская Федерация, г. Москва, ул. Касаткина, д. 7

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить качество жизни женщин при использовании в хирургическом компоненте лечения реконструктивных операций и их влияние на выживаемость и срок безрецидивного периода.

**Пациенты и методы.** За период с 2012 по 2017 гг. нами проанализированы результаты хирургического лечения 192 пациенток с диагнозом «рак молочной железы» (РМЖ). Стадии РМЖ были преимущественно I–IIb (78%). Гистологически в 89% случаев опухоль была представлена инвазивным неспецифицированным раком, у большинства пациенток лечение было комплексным (84%). Им выполнены 192 радикальные мастэктомии по Мадден с реконструкцией железы и без нее.

**Результаты.** Через полгода после операций пациентки анкетированы психологом, 127 (66%) пациенток оценили косметические результаты операции как хорошие, 50 (26%) пациенток — как удовлетворительные и 15 (8%) — как неудовлетворительные. К неудовлетворительным результатам, прежде всего, были отнесены операции, после которых встречались различные послеоперационные осложнения — в виде нагноения послеоперационной раны, лимфорей и др. Вид оперативного вмешательства не влияет на частоту таких осложнений, как инфекционные осложнения, ранние послеоперационные кровотечения, лимфорей.

**Заключение.** При идентичных ранних послеоперационных осложнениях мы получаем более качественные косметические отдаленные результаты при выполнении реконструктивных операций. В реконструктивной хирургии молочных желез существует несколько методик восстановления утраченной формы молочной железы, при этом у онкохирургических пациентов целесообразен индивидуальный подход в каждом конкретном случае. Технически использование эспандеров и силиконовых имплантов проще и удобнее для хирурга и пациента. Женщинам с выраженным птозом при проведении реконструктивного этапа лечения с использованием аллотрансплантатов лучше проводить двухэтапную реконструкцию. Наличие импланта не влияет на течение послеоперационного периода, прогноз выживаемости и сроки безрецидивного периода.

### Ключевые слова:

рак молочной железы, лечение, реконструктивные операции, осложнения, импланты, рецидив

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Ярема В.И., Фатуев О.Э., Степанянц Н.Г., Сафронова В.В. Ближайшие и отдаленные результаты хирургических вмешательств на молочной железе. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(2): 110-119. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-11

### Для корреспонденции

Сафронова Виктория Владимировна, ординатор кафедры госпитальной хирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 127473, Российская Федерация, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1  
E-mail: vikuz94@mail.ru

**Информация о финансировании.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 03.07.2018 г., принята к печати 03.06.2019 г.

## IMMEDIATE AND REMOTE RESULTS OF SURGICAL INTERVENTIONS ON THE BREAST

V.I.Yarema<sup>1</sup>, O.E.Fatuev<sup>1</sup>, N.G.Stepanyants<sup>2</sup>, V.V.Safronova<sup>1</sup>

1. A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, 20/1 Delegatskaya str., Moscow 127473, Russian Federation

2. City Clinical Hospital No. 40 of the Moscow Health Department, 7 Kasatkina str., Moscow 129301, Russian Federation

### Abstract

**Purpose of the study.** To assess the women's quality of life when using in the surgical component of the treatment in reconstructive surgeries, and their effect on survival and the period of a relapse-free period.

**Patients and methods.** Within the period 2012–2017, we analyzed the results of surgical treatment of 192 patients diagnosed with breast cancer. Stages of breast cancer were mainly I–IIB (78%). Histologically, in 89% of cases the tumor was represented by invasive non-specific cancer, in most patients the treatment was complex (84%). With it 192 radical Madden mastectomies with and without the reconstruction of the gland were performed.

**Results.** Six months after surgery, the patients were surveyed by a psychologist, 127 (66%) patients evaluated cosmetic surgery results as good, 50 (26%) patients — as satisfactory and 15 (8%) — as unsatisfactory. The unsatisfactory results were primarily attributed to the operation after which there were various postoperative complications, in the form of suppuration of postoperative wounds, lymphorrhea, etc. the Type of surgery does not affect the frequency of complications such as infectious complications, early postoperative bleeding, lymphorrhea.

**Conclusion.** In case of identical early postoperative complications, we obtain better cosmetic long-term results during reconstructive operations. In reconstructive breast surgery, there are several methods of restoring the lost form of the breast, while oncosurgical patients should be treated individually in each case. Technically, the use of expanders and silicone implants is easier and more convenient for the surgeon and the patient. Women with severe ptosis during the reconstructive stage of treatment with allografts are better to carry out a two-stage reconstruction. The presence of the implant does not affect the course of the postoperative period, the prognosis of survival and the period of recurrence-free period.

### Keywords:

breast cancer, treatment, reconstructive surgery, complications, implants, relapse

### For citation

Yarema V.I., Fatuev O.E., Stepanyants N.G., Safronova V.V. Immediate and remote results of surgical interventions on the breast. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(2): 110-119. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-11

### For correspondence

Viktoriya V. Safronova, resident of the department of hospital surgery of the medical faculty, A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Address: 20/1 Delegatskaya str., Moscow 127473, Russian Federation  
E-mail: vikkuz94@mail.ru

**Information about funding.** No funding of this work has been held.

**Conflict of interest.** Authors report no conflict of interest.

The article was received 03.07.2018, accepted for publication 03.06.2019

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным в мире видом злокачественных заболеваний у женщин. Ежегодно его диагностируют более чем у миллиона женщин [1].

В России РМЖ занимает 2-е место (11,4%) среди наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований, находясь на первом месте по распространенности в женской популяции (20,9%). У женщин прирост показателя заболеваемости РМЖ за период с 2004 по 2014 гг. составил 29,47% [2].

Стандартное лечение РМЖ, в зависимости от ста-

дии, возраста пациента, сопутствующей патологии и гистологической структуры опухоли, включает в себя хирургическое вмешательство, химиотерапию, таргетную терапию, гормонотерапию и лучевую терапию.

Объемы хирургического лечения могут различаться, но чаще выполняют органосохраняющие операции или радикальную мастэктомию по Мадден или Пейти. Органосохраняющие операции также показаны не для всех пациенток: в данном случае имеют значение размер опухоли, размер

**Таблица 1. Хирургические вмешательства на молочной железе**  
**Table 1. Breast surgeries**

| Варианты хирургических вмешательств/The options of surgery   | Количество пациенток/Number of patients |
|--|---|
| Радикальная мастэктомия по Мадден/Radical mastectomy by Madden   | 44                                      |
| Кожеохранная радикальная мастэктомия + одномоментная реконструкция силиконовым имплантом/ Skin-sparing radical mastectomy + simultaneous reconstruction with silicone implant  | 4                                       |
| Радикальная мастэктомия + отсроченная реконструкция с установкой тканевого экспандера на первом этапе и заменой его на силиконовый имплант на втором этапе/Radical mastectomy + delayed reconstruction with the installation of a tissue expander in the first stage and its replacement with a silicone implant in the second stage | 137                                     |
| Радикальная мастэктомия + реконструкция торакодорсальным лоскутом/Radical mastectomy + reconstruction with thoracodorsal flap  | 7                                       |

**Таблица 2. Продолжительность стационарного и амбулаторного лечения в зависимости от типа операции**  
**Table 2. Inpatient and outpatient treatment duration depending on the type of surgery**

| Вид оперативного вмешательства/Type of surgery   | Стационарное пребывание, сут/<br>Inpatient treatment, days | Амбулаторное лечение, сут/<br>Outpatient treatment, days |
|--|--|--|
| Радикальная мастэктомия по Мадден/ Radical mastectomy by Madden  | 11,0 ± 1,12*   | 14,4 ± 1,16*   |
| Радикальная мастэктомия + одномоментная реконструкция силиконовым имплантом/Radical mastectomy by Madden   | 10,4 ± 1,05*   | 11,8 ± 1,04*   |
| Радикальная мастэктомия + отсроченная реконструкция с установкой тканевого экспандера на первом этапе и заменой его на силиконовый имплант на втором этапе/Radical mastectomy + delayed reconstruction with the installation of a tissue expander in the first stage and its replacement with a silicone implant in the second stage | 12,1 ± 1,01*   | 12,6 ± 1,17*   |
| Радикальная мастэктомия + реконструкция торакодорсальным лоскутом/Radical mastectomy + reconstruction with thoracodorsal flap  | 9,2 ± 1,5  | 10,3 ± 1,20  |

Примечание. Статистически значимой разницы по среднему времени нахождения в стационаре и на амбулаторном этапе, в зависимости от вида оперативного лечения, нет ( $p \geq 0,1$ ).

Note: there is no statistically significant difference in the mean time spent in hospital and in the outpatient stage, depending on the type of surgical treatment ( $p \geq 0.1$ ).

молочной железы, количество и расположение образований, диффузное поражение, невозможность проведения лучевой терапии в дальнейшем и т.д. Большая часть пациенток нуждаются в проведении расширенного хирургического вмешательства, а именно — модифицированной радикальной мастэктомии, проведение которой улучшает прогноз на выживаемость, но вместе с тем ухудшает качество жизни женщины [3].

После мастэктомии по поводу РМЖ реконструктивные вмешательства позволяют снизить уровень тревоги, соответственно, — и улучшить качество жизни пациенток. Восстановление молочной железы можно проводить одновременно (во время мастэктомии) или отсроченно (в любое время после нее). Реконструкция молочной железы после радикальной мастэктомии включает такие хирургические методики, как использование имплантатов и тканевых расширителей, а также аутологических тканей [4–6].

Нельзя не отметить, что риск хирургических осложнений меньше при отсроченных реконструктивно-пластических операциях, чем при одномоментных реконструкциях [6].

При выборе реконструкции собственными тканями существуют два наиболее распространенных варианта: лоскут из широчайшей мышцы спины и DIEP-лоскут. Аутологичная реконструкция молочной железы позволяет добиться наиболее естественного результата, но такая реконструкция представляет собой более сложную хирургическую процедуру с большей вероятностью развития осложнений [4, 7].

По результатам наблюдений установлено, что реконструкция молочных желез не оказы-

вает влияния на онкологический процесс, в том числе, не влияет на возникновение рецидива РМЖ. Также назначение адъювантной химиотерапии не влияет на реконструктивное вмешательство. В проспективном исследовании University of Alabama at Birmingham, в котором сравнивали 125 пациенток, подвергшихся одномоментной реконструкции молочной железы, со 125 пациентками, перенесшими только мастэктомию, были получены следующие результаты: не наблюдалось различий по времени начала химиотерапии и частоте осложнений (18%) [8].

**Целью нашего исследования** стала оценка результатов различных хирургических вмешательств на молочной железе при наличии злокачественной опухоли.



Рис. 1. Пациентка после радикальной мастэктомии.

Fig. 1. Patient after radical mastectomy.



Рис. 2. Пациентка с установленным тканевым экспандером.

Fig. 2. Patient with an installed tissue expander.



Рис. 3. Пациентка с установленным силиконовым имплантом.

Fig. 3. Patient with a silicone implant.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

За период с 2012 по 2017 гг. нами проанализированы результаты хирургического лечения 192 пациенток с диагнозом «рак молочной железы» в 1-м онкологическом отделении ГКБ № 40 ДЗ г. Москвы. Возраст пациенток колебался от 32 до 60 лет, средний возраст женщин, перенесших хирургическое вмешательство, составил  $49,8 \pm 1,13$  года. Стадии РМЖ были от I до IIIС, преимущественно I–IIВ (78%). Количество пациенток с I стадией заболевания составило 16% (31 человек), с IIА стадией — 25% (48 человек), с IIВ стадией — 37% (71 человек). III

стадия РМЖ была установлена у 22% женщин (42 человека). При этом у 123 женщин (64%) опухоль была представлена люминальным подтипом В, из них у 37 пациенток (30%) был выявлен избыток экспрессии рецептора белка HER2. У 69 пациенток (36%) был обнаружен трипл-негативный подтип опухоли. Гистологически в 89% случаев опухоль была представлена инвазивным неспецифицированным раком, у большинства пациенток лечение было комплексным (84%). Что касается собственно хирургического лечения, то за это время было выполнено 192 радикальные мастэктомии по Мадден, в том числе 148 оперативных вмешательств (77%)



Рис. 4. Пациентка после реконструкции лоскутом из широчайшей мышцы спины.

Fig. 4. Patient after reconstruction with a flap of the broadest muscle of the back.



Рис. 5. Пациентка после радикальной подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией силиконовым имплантом.

Fig. 5. Patient after radical subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with a silicone implant.

с реконструкцией железы (одномоментная установка силиконового импланта, двухэтапная реконструкция с использованием эспандера и импланта или торакодорсального лоскута) и 44 (23%) — без нее, варианты оперативных вмешательств распределены в таблице 1.

Таким образом, 148 женщинам проведено реконструктивное лечение.

Отсроченная реконструкция молочной железы проводилась через 6–12 мес (в среднем  $8,37 \pm 1,26$ ) после хирургического лечения/адъювантной химиотерапии.

Статистическая обработка включала традиционные методы вычисления средних величин (M) с определением их ошибок ( $\pm m$ ), оценка достовер-

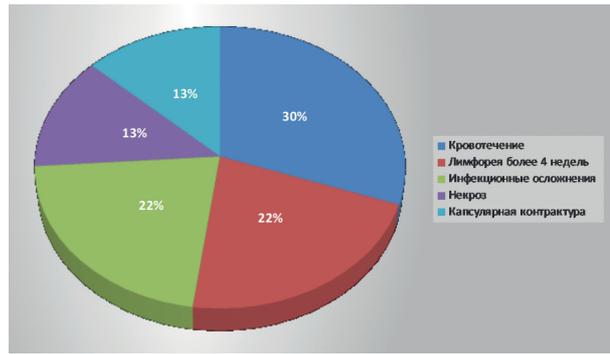


Рис. 6. Виды и число послеоперационных осложнений.

Fig. 6. Types and number of postoperative complications.

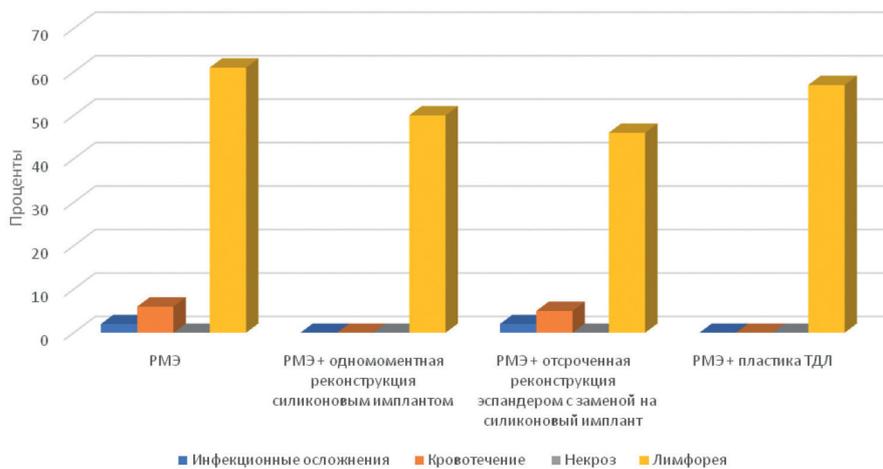


Рис. 7. Ранние послеоперационные осложнения.

Fig. 7. Early postoperative complications.



Рис. 8. Инфицированная лимфа (фибрин в полости дренажной трубки).

Fig. 8. Infected lymph (fibrin is in the cavity of the drainage tube).



Рис. 9. Нагноение раны и вторичное заживление на фоне лимфорреи.

Fig. 9. The festering wounds and secondary healing in the setting of lymphorrhea.

ности различий средних величин осуществлялась с использованием критерия Стьюдента (t), достоверными считались различия при  $p < 0,05$ . Для сравнения качественных показателей применяли точный метод Фишера (F).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Длительность стационарного пребывания и амбулаторного лечения отличались в зависимости от типа операции. Эти данные представлены в таблице 2.



Рис. 10. Частичный некроз кожи в области установленного экспандера.

Fig. 10. Partial skin necrosis in the area of the installed expander.

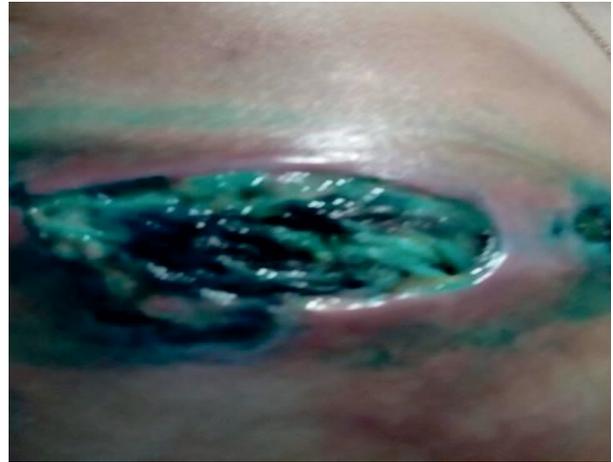


Рис. 11. Протрузия импланта после лучевой терапии.

Fig. 11. Implant protrusion after radiation therapy.



Рис. 12. Отдаленные результаты лечения.

Fig. 12. Afterhistory of treatment.



Рис. 13. Удельный вес поздних послеоперационных осложнений среди всех осложнений в зависимости от вида операций.

Fig. 13. The proportion of late postoperative complications among all complications depending on the type of operations.

Так как одними из осложнений при использовании DIEP-лоскута являются неудовлетворительный косметический результат на животе, риск некроза лоскута и использование микрохирургической техники, возможность использования которой имеется не во всех стационарах, то далее мы не приводим результаты данной операции.

Косметические результаты на различных этапах лечения при других различных вариантах хирургического пособия представлены на рис. 1–5.

Через полгода после операций пациентки анкетированы психологом, 127 (66%) пациенток оценили косметические результаты операции как хорошие, 50 (26%) пациенток — как удовлетворительные и 15 (8%) — как неудовлетворительные.

К неудовлетворительным результатам, прежде всего, были отнесены операции, после которых встречались различные послеоперационные осложнения в виде нагноения послеоперационной раны,



Рис. 14. Лимфокиста после мастэктомии (8 мес).

Fig. 14. Lymphocyst after mastectomy (8 months).

**Таблица 3. Преимущества и недостатки реконструктивных вмешательств после мастэктомии**  
**Table 3. The advantages and disadvantages of reconstructive procedures after mastectomy**

| Вид реконструктивного вмешательства/The type of reconstructive surgery | Плюсы   | Минусы  |
|--|---|---|
| Эспандер + силиконовый имплант/<br>Expander + silicon implant          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Простота операции/Easy operation</li> <li>• Возможность созданияптоза/ Ability to create ptosis</li> <li>• Короткий восстановительный период/ Short recovery period</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Необходимость посещения врача для раскачивания эспандера/The need to visit a doctor to sway the expander</li> <li>• Необходимость повторной операции для замены эспандера на имплант/Need for re-operation to replace the expander with an implant</li> <li>• Некроз кожи при быстром растяжении эспандера/Skin necrosis with rapid stretching of the expander</li> <li>• Риск развития контрактур/Contracture risk</li> <li>• Необходимость симметризирующей коррекции/The need for a symmetrical correction</li> </ul> |
| Силиконовый имплант/Silicon implant                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Простота операции/Easy operation</li> <li>• Короткий восстановительный период/ Short recovery period</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Осложнения в виде ротации импланта/Complications in the form of the implant rotation</li> <li>• Риск развития контрактур/ Contact risk</li> <li>• The need for a symmetrical correction</li> </ul>   |
| TDL-лоскут/TDL-flap  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Минимальный риск нарушения кровоснабжения лоскута/Minimal risk of flap devascularization</li> <li>• Возможность одновременного восполнения объема при небольшом размере молочной железы/The possibility of simultaneous filling of the volume with a small breast size</li> <li>• Возможность комбинации с аллотрансплантатом/Possibility of combination with homograft</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Травматичность операции/Surgical injury</li> <li>• Неудовлетворительный косметический результат в донорской зоне/Unsatisfactory cosmetic result in the donor area</li> </ul>   |
| DIEP-лоскут/DIEP-flap  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ткани в области реконструкции максимально приближены к здоровой железе/ Tissues in the reconstruction area are as close as possible to healthy gland</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Риск некроза лоскута/Risk of flap necrosis</li> <li>• Неудовлетворительный косметический результат на животе/ Unsatisfactory cosmetic result on the abdomen</li> <li>• Использование микрохирургической техники/Use of microsurgical techniques</li> <li>• Длительность восстановительного периода/Duration of recovery period</li> <li>• Травматичность и длительность операции/Surgical injury and duration of surgery</li> </ul>  |

лимфореи и др. Таких пациенток было 23. Осложнения представлены на диаграмме (рис. 6).

Ранние послеоперационные осложнения, развившиеся у пациенток при нахождении в стационаре, в зависимости от типа операции, представлены в виде диаграммы (рис. 7).

Как видно из диаграммы, вид хирургического вмешательства не влияет на частоту таких осложнений, как инфекционные осложнения (рис. 8, 9), ранние послеоперационные кровотечения, лимфорея. Различия статистически не значимы ( $p \geq 0,1$ ). Средние потери лимфы в стационаре составили  $37,48 \pm 4,12$  мл.

Все пациентки наблюдаются на данный момент. У 3 женщин с изначально установленной IIB стадией (6,8%) после радикальной мастэктомии и у 7 (5,1%) женщин (4 пациентки с IIB стадией и 2 пациентки с III стадией) после проведенной радикальной мастэктомии с реконструктивным вмешательством развился рецидив РМЖ. Из них у 6 женщин имелся трипл-негативный тип опухоли, у 4 — люминальный тип В, HER2-негативный. У 3 (2,1%) пациенток образовалась капсулярная контрактура (3–4 степени), потребовавшая замены силиконового импланта. В одном случае произошел некроз кожи над установленным эспандером и в одном случае над имплантом (рис. 10, 11), что послужило поводом к повторной операции.

Поздние послеоперационные осложнения представлены на диаграммах (рис. 12, 13).

Послеоперационная лимфорея является самой сложной проблемой из-за удлинения амбулаторного этапа лечения всех пациенток, вне зависимости от типа операции (рис. 14).

Таким образом, при идентичных ранних послеоперационных осложнениях мы получаем более ка-

чественные косметические отдаленные результаты при выполнении реконструктивных операций.

В реконструктивной хирургии молочных желез существует несколько методик восстановления утраченной формы молочной железы, при этом у онкохирургических пациентов целесообразен индивидуальный подход в каждом конкретном случае. Технически использование эспандеров и силиконовых имплантов проще и удобнее для хирурга и пациента. Женщинам с выраженным птозом при проведении реконструктивного этапа лечения с использованием аллотрансплантатов лучше проводить двухэтапную реконструкцию.

При отсутствии птоза и без показаний к лучевой терапии в послеоперационном периоде возможно проведение кожносохранной радикальной мастэктомии с одномоментной установкой силиконового импланта (эспандер, имплант). В данном случае предпочтение лучше отдать двухэтапной методике, ввиду более эстетически предсказуемого результата реконструкции.

При желании пациентки восстановить молочную железу при помощи пластики собственными тканями необходимо помнить, что TDL-лоскут больше подойдет женщинам с небольшим размером органа. При восполнении большего объема молочной железы целесообразно использование комбинирования TDL и аллотрансплантата. «Золотым стандартом» аутологичной реконструкции молочной железы следует считать DIEP-лоскут [4].

Проведение лучевой терапии пациенткам с РМЖ способствует развитию специфических изменений в зоне облучения в виде фиброза покровных тканей, следует отдать предпочтение лоскутным методикам реконструкции. В целом плюсы и минусы

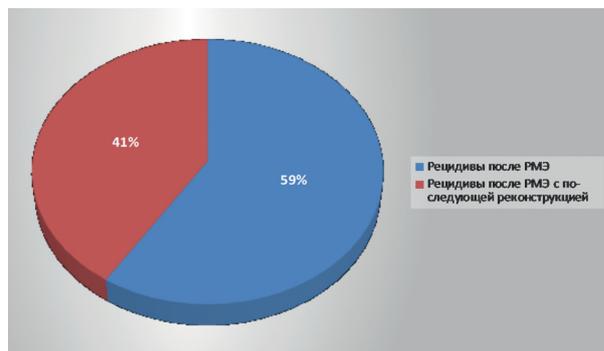


Рис. 15. Соотношение количества рецидивов после радикальной мастэктомии и радикальной мастэктомии с последующей реконструкцией\*.

\*отсутствуют статистически значимые различия ( $p \geq 0,1$ ).

Fig. 15. The ratio of relapses after radical mastectomy and radical mastectomy with subsequent reconstruction\*.

\*no statistically significant differences ( $p \geq 0.1$ ).

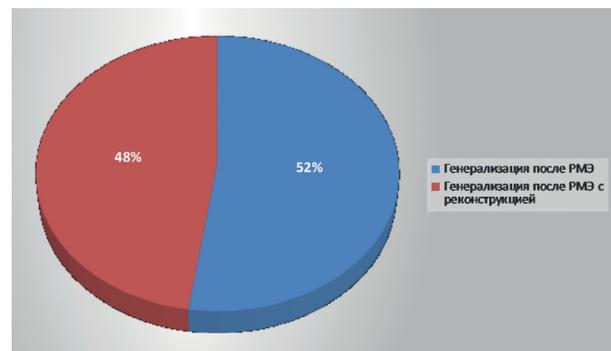


Рис. 16. Соотношение случаев генерализация онкопроцесса через 3 года\*.

\*отсутствуют статистически значимые различия ( $p \geq 0,1$ ).

Fig. 16. The ratio of cancer generalization cases in 3 years\*.

\*no statistically significant differences ( $p \geq 0.1$ ).

реконструктивных операций можно разделить следующим образом (табл. 3).

Количество рецидивов и генерализации онкопроцесса спустя 3 года у пациенток после первичной операции представлены на рисунках 15 и 16. У 3 пациенток (6,8%) после выполненной радикальной мастэктомии по Мадден и у 7 (4,7%) после радикальной мастэктомии с реконструктивным вмешательством развился рецидив РМЖ. Генерализация онкопроцесса была выявлена у 1 (2,2%) пациентки с выполненной радикальной мастэктомией по Мадден и у 3 (2%) пациенток после проведенного реконструктивного вмешательства.

Это говорит о том, что реконструктивные вмешательства не влияют на течение онкопроцесса.

## ВЫВОДЫ

Реконструктивные вмешательства улучшают качество жизни женщин и ускоряют их реабилитацию в обществе, в целом не влияя на выживаемость и срок безрецидивного периода.

На выбор метода реконструкции молочной железы после операций по поводу рака влияют стадия онкопроцесса, размер здоровой железы, наличие или отсутствие птоза, проведение лучевой терапии в зоне первичного очага и желание пациента. Учитывая все данные параметры, возможно получить более благоприятные непосредственные и отдаленные эстетические результаты.

## Список литературы/References

1. Корнеев К. В. Современные направления профилактики лимфореи у больных раком молочной железы после радикальных мастэктомий (обзор литературы). Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2012;12–2:7./ Korneev KV. Modern tendencies of prevention of lymphorrea after radical mastectomies (the literature review). Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii. 2012;12–2:7. (In Russian).
2. Петрова Г. В., Каприн А. Д., Старинский В. В., Грецова О. П. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2014;2 (5):5–10./ Petrova GV, Kaprin AD, Starinskii VV, Gretsova OP. Incidence of malignant neoplasms in the population of Russia. Onkologiya. Zhurnal imeni P. A. Gerzena (P. A. Herzen Journal of Oncology). 2014;2 (5):5–10. (In Russian).
3. Иванов В. Г., Волох М. А., Федосов С. И., Ермилова Е. В., Николаев К. С. Возможно ли усовершенствование органосохраняющих операций в хирургическом лечении рака молочной железы? Злокачественные опухоли. 2015;4 (15):28–34. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-1-4-28-34/ Ivanov VG, Volokh MA, Fedosov SI, Ermilova EV, Nikolaev KS. Is it possible to improve breast conserving surgery operations? Malignant Tumours. 2015;4 (15):28–34. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-1-4-28-34 (In Russian).
4. Agarwal S, Kidwell KM, Farberg A, Kozlow JH, Chung KC, Moh Moh AO. Immediate Reconstruction of the Radiated Breast: Recent Trends Contrary to Traditional Standards. Ann Surg Oncol. 2015 Aug;22 (8):2551–9. DOI: 10.1245/s10434-014-4326-x

5. Azzi AJ, Zammit D, Lessard L. Single-Stage Breast Reconstruction Using an All-In-One Adjustable Expander/Implant. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2018 Jan 11;6 (1): e1609. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001609
6. Мехтиева Н. И. Современные тенденции в диагностике и лечении первично операбельного рака молочной железы (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы. 2018;14 (4):24–34. DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-24-34/Mekhtieva NI. The modern trends in diagnosis and treatment of primary operable breast cancer. Women Reproductive System Tumors. 2018;14 (4):24–34. DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-24-34 (In Russian).
7. Старцева О. И., Мельников Д. В., Иванов С. И., Синельников М. Е., Макаренко Д. А. Применение нестандартных свободных лоскутов передней брюшной стенки при реконструкции молочных желез. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2018;4:127./ Startseva O. I., Mel'nikov D. V., Ivanov S. I., Sinel'nikov M. E., Makarenko D. A. Primenenie nestandartnykh svobodnykh loskutov perednei bryushnoi stenki pri rekonstruktsii molochnykh zhelez. Annaly plasticheskoi, rekonstruktivnoi i esteticheskoi khirurgii. 2018;4:127. (In Russian).
8. Бленд К. И., Бухлер М. У., Ксендес А., Сарр М. Г., Гарден О. Д., Уонг Д. Хирургическое лечение рака молочной железы и меланомы. М., 2015, с. 180./ Blend KI, Bukhler MU, Ksendes A, Sarr MG, Garden OD, Uong D. Khirurgicheskoe lechenie raka molochnoi zhelezy i melanomy [Surgical treatment of breast cancer and melanoma]. Moscow, 2015, p. 180. (In Russian).

## Информация об авторах:

Ярема Владимир Иванович, д. м. н., профессор кафедры госпитальной хирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Фатуев Олег Эдуардович, к. м. н., доцент кафедры госпитальной хирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Степанянц Николай Георгиевич, к. м. н., врач хирург-онколог 1-го онкологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40» Департамента здравоохранения г. Москвы

Сафронова Виктория Владимировна, ординатор кафедры госпитальной хирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

## Information about authors:

Vladimir I. Yarema, MD, PhD, DSc, Professor at the department of hospital surgery, faculty of medicine, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Oleg E. Fatuev, MD, PhD, associate professor, department of hospital surgery, faculty of medicine, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Nikolai G. Stepanyants, MD, PhD., doctor surgeon-oncologist 1 oncology department, City Clinical Hospital No. 40 of the Moscow Health Department

Viktoriya V. Safronova, resident of the department of hospital surgery of the medical faculty, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation



## СИМУЛЬТАННОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМ СИНХРОННЫМ РАКОМ ПОЧКИ И ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.В.Воробьев, А.А.Крашенинников, Ф.С.Ашырова, П.В.Голубев, Ю.В.Самсонов, А.Д.Каприн

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

### Резюме

Первично-множественные злокачественные новообразования на сегодняшний день до сих пор мало изучены и представляют собой сложную проблему в клинической онкологии. Частота встречаемости первично-множественных метакронных или синхронных новообразований остается на достаточно высоком уровне. Стоит отметить, что около 1,5% больных с первично-множественными опухолями имели злокачественное новообразование предстательной железы. Выполнение симультанных лапароскопических операций позволяет добиться быстрой послеоперационной реабилитации пациента, избежать риска повторной операции и наркоза, кроме того, имеется явная экономическая выгода, утрачивается необходимость в повторном обследовании и предоперационной подготовке. В данной статье продемонстрированы два клинических случая симультанного хирургического лечения больных с первично-множественными опухолями почки и предстательной железы.

### Ключевые слова:

первично-множественный синхронный рак, почечно-клеточный рак, рак предстательной железы, симультанные операции, малоинвазивные операции, одномоментные операции

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Воробьев Н.В., Крашенинников А.А., Ашырова Ф.С., Голубев П.В., Самсонов Ю.В., Каприн А.Д. Симультанное хирургическое лечение больных первично-множественным синхронным раком почки и предстательной железы. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(2): 120-129. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-12

### Для корреспонденции

Ашырова Фидан Самировна, врач-онколог отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

E-mail: fidan\_samirovna@bk.ru

**Информация о финансировании.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 26.04.2019 г., принята к печати 03.06.2019 г.

## SIMULTANEOUS SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PRIMARY MULTIPLE SYNCHRONOUS KIDNEY AND PROSTATE CANCER

N.V.Vorobev, A.A.Krashennnikov, F.S.Ashyrova, P.V.Golubev, Yu.V.Samsonov, A.D.Kaprin

P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation

### Abstract

Presently primary-multiple malignancies are still poorly studied and represent a complex problem in clinical Oncology. The frequency of occurrence of primary-multiple metachronous or synchronous tumors remains at a high level. It is worth noting that about 1.5% of patients with primary multiple tumors had a malignant neoplasm of the prostate. Performing simultaneous laparoscopic operations allow to achieve rapid postoperative rehabilitation of the patient, to avoid the risk of re-operation and anesthesia, in addition, there is a clear economic benefit, there is no need for re-examination and preoperative preparation. This article demonstrates two clinical cases of simultaneous surgical treatment of patients with primary multiple tumors of the kidney and prostate.

### Keywords:

primary multiple synchronous cancer, renal cell cancer, prostate cancer, simultaneous surgery, minimally invasive surgery, simultaneous surgery

### For citation

Vorobev N.V., Krashennnikov A.A., Ashyrova F.S., Golubev P.V., Samsonov Yu.V., Kaprin A.D. Simultaneous surgical treatment of patients with primary multiple synchronous kidney and prostate cancer. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(2): 120-129. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-12

### For correspondence

Fidan S. Ashyrova, oncologist of the department of oncurology, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation  
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation  
E-mail: fidan\_samirovna@bk.ru

**Information about funding.** No funding of this work has been held.

**Conflict of interest.** Authors report no conflict of interest.

Первично-множественные злокачественные новообразования (ПМ ЗНО) на сегодняшний день до сих пор мало изучены и представляют собой сложную проблему клинической онкологии. Частота встречаемости первично-множественных метастазных или синхронных новообразований остается на достаточно высоком уровне [1]. Количество пациентов с синхронными опухолями растет по мере совершенствования диагностических возможностей, улучшения ранней диагностики, а также вследствие увеличения продолжительности жизни населения в целом [2, 3]. В России, по данным Российского Центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, в 2017 г. впервые выявлено 50 100 больных с первично-множественными опухолями, что составило 34,1 на 100 000 населения (в 2016 г. — 44 814 и 30,6 соответственно), это 8,1% от всех впервые выявленных злокачественных новообразований (в 2016 г. — 7,5%). Синхронные опухоли в 2017 г. в России составили 26,4% случаев (в 2016 г. — 27,5%) [4]. Стоит отметить, что около 1,5% больных с первично-множественными опухолями имели злокачественное новообразование предстательной железы [5].

Возможность за одну операцию избавиться сразу от нескольких заболеваний является темой активного обсуждения в профессиональной среде. По мере накопления опыта эндоскопических операций появляются сообщения об одномоментных (симультианных) хирургических вмешательствах на одном или нескольких органах, которые выполнялись под контролем лапароскопа [6]. В литературе описаны единичные случаи симультианного хирургического лечения пациентов с первично-множественными опухолями (ПМО) предстательной железы и почки. Повышенный интерес к симультианным операциям объясняется целым рядом причин, к которым относятся: увеличение продолжительности жизни, совершенствование диагностических методик, улучшение анестезиологического пособия и реанимационного обеспечения, широкое внедрение малоинвазивных эндовидеохирургических вмешательств [6]. Симультианные хирургические вмешательства избавляют больного от нескольких заболеваний сразу, позволяют избежать риска повторной операции и наркоза, кроме того, имеется явная экономическая выгода, утрачивается необходимость в повторном обследовании пациента и предоперационной подготовке [7, 8]. Малое количество выполняемых симультианных хирургических вмешательств объясняется целым рядом причин. К ним относятся неполноценное обследование пациентов в предоперационном периоде,

недостаточная интраоперационная ревизия органов брюшной полости и малого таза, преувеличение степени анестезиологического риска при определении возможности проведения симультианных операций, склонность хирургов к осуществлению многоэтапного оперативного лечения сочетанных заболеваний, повышение ответственности хирурга при возможном неудачном исходе операции, техническая и психологическая неподготовленность медицинского персонала к расширению объема хирургического вмешательства [9]. К возможным отрицательным последствиям симультианных вмешательств следует отнести увеличение продолжительности наркоза, возможное увеличение кровопотери, повышение вероятности осложнений во время и после операции [9, 10].

В настоящее время, в связи с бурным развитием малоинвазивных технологий, совершенствованием хирургической техники и повышением уровня подготовки специалистов, внедрение в клиническую практику лапароскопической симультианной нефрадреналэктомии, резекции почки и лапароскопические радикальные простатэктомии с целью улучшения качества жизни, достижения хороших онкологических и хирургических результатов представляются оправданными и перспективными [10-12]. В данной статье продемонстрированы два клинических случая симультианного хирургического лечения больных с ПМО почки и предстательной железы.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

### *Первый клинический случай.*

Пациент Ф., 55 лет, в сентябре 2018 г. обратился в поликлинику по месту жительства для планового диагностического обследования, в ходе которого впервые выявлено повышение уровня общего простатспецифического антигена (ПСА) крови до 5450 нг/мл. Врачом-урологом по месту жительства рекомендован контроль ПСА в динамике. При повторном обследовании в ноябре 2018 г. отмечено дальнейшее повышение уровня общего ПСА до 6735 нг/мл, в связи с чем урологом рекомендовано выполнение биопсии предстательной железы. Также в ходе обследования, по данным ультразвукового исследования (УЗИ) мочеполовых органов, выявлено опухолевое образование левой почки. В декабре 2018 г. пациент обратился в МНИОИ им. П. А. Герцена для дообследования и выработки тактики лечения. По данным компьютерной томографии (КТ) почек и мочевыводящих путей с внутривенным болюсным контрастированием (Ультравист) от 12.12.2018 г., левая почка изменена за счет опу-

холевого образования, максимальным размером 10,5 см, с признаками прорастания чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), без выхода за пределы фасции Герота, почечные сосуды проходимы (рис. 1, 2).

По данным динамической нефросцинтиграфии (Тс-99m Пентатех) от 25.12.2018 г.: тяжелая степень нарушения паренхиматозно-выделительной функции левой почки, правая почка с достаточным артериальным притоком, паренхиматозно-выделительная функция не нарушена, отток немного замедлен, резко неравномерный. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕPI до операции составила 79 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что расценивалось как хроническая болезнь почек (ХБП) II стадии. Учитывая возраст больного (55 лет), повышенный уровень стартового ПСА и его увеличение в динамике, 26.12.2018 г. под контролем трансректального УЗИ под местной анестезией выполнена стандартная трепанобиопсия предстательной железы из 12 точек. Гистологическое заключение: в обеих долях предстательной железы в 2 из 12 биоптатов очаги ацинарной аденокарциномы 6 баллов по Глисон (3+3), Grade 1, занимающей от 3 до 5% площади фрагментов. По результатам УЗИ предстательной железы от 28.12.2018 г. — состояние после трансректальной мультифокальной трепанобиопсии. Предстательная железа увеличена в размерах, объемом до 45 см<sup>3</sup>. Контуры железы четкие, неровные. Железа смещается относительно парапростатической клетчатки при компрессии датчиком. В центральных отделах визуализируются узлы аденоматозной гиперплазии, размерами до 49 × 29 мм, неоднородной структуры, содержат гиперэхогенные включе-

ния. Структура периферических отделов несколько неоднородная. В периферических и центральных отделах железы определяются зоны пониженной эхогенности, несколько гетерогенной структуры, с нечетким и неровным контуром, размерами 7 × 7 мм. Семенные пузырьки не расширены, размерами до 11 мм. Заключение: Эхографическая картина suspicious изменений предстательной железы. По данным МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием (Омнискан) от 28.01.2019 г. Мочевой пузырь: достаточного наполнения, контуры четкие, ровные, стенки не утолщены, очагов патологического накопления в структуре стенки не отмечено. Полость гомогенна. Предстательная железа: расположена типично, ясно визуализируются боковые доли и междолевая борозда. Контуры четкие, ровные. Размеры: высота до 52 мм, переднезадний размер до 42 мм, ширина до 52 мм. Паренхима на нативных изображениях диффузно-неоднородна, в T2-режиме центральные отделы с узлами гиперплазии, гиперинтенсивными включениями и наличием тяжистых гипоинтенсивных структур. В периферических отделах с обеих сторон и в структуре угла в центральной зоне включения высокого МР-сигнала в T1 ВИ (геморрагические включения, вероятно последствия биопсии). Периферические отделы железы слабо гипоинтенсивны в T2 ВИ. В мочевой пузырь железа не пролабирует. Капсула железы прослеживается четко на всем протяжении. При контрастном усилении отмечается интенсивное накопление контрастного вещества в центральной зоне (в узлах гиперплазии). В периферической зоне на фоне геморрагических включений с умеренной

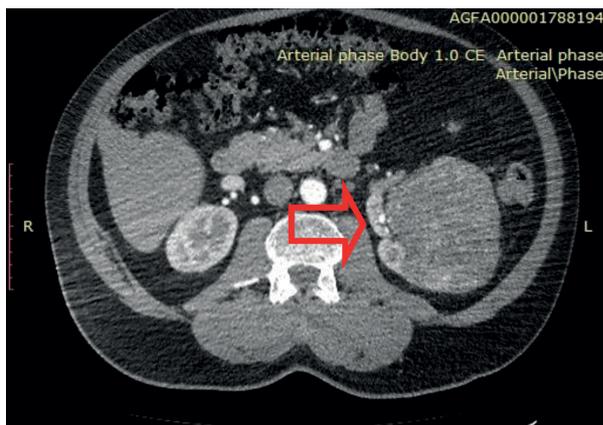


Рис. 1. КТ брюшной полости и забрюшинного пространства пациента Ф., 55 лет с внутривенным контрастированием от 12.12.2018 г. (стрелкой указана опухоль левой почки).

Fig. 1. CT scan of the abdominal cavity and retroperitoneal space of patient F., 55 years old with intravenous contrasting from 12.12.2018 (the arrow indicates a tumor of the left kidney).

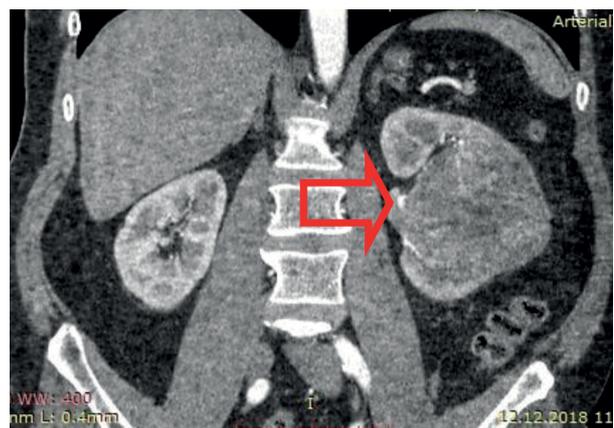


Рис. 2. КТ брюшной полости и забрюшинного пространства пациента Ф., 55 лет с внутривенным контрастированием от 12.12.2018 г. (стрелкой указана опухоль левой почки).

Fig. 2. CT scan of the abdominal cavity and retroperitoneal space of patient F., 55 years old with intravenous contrasting from 12.12.2018 (the arrow indicates the tumor of the left kidney).

диффузной неоднородностью. Семенные пузырьки: расположены типично, не увеличены, асимметричны D>S, не деформированы. Структура не изменена. Тазовая клетчатка не изменена, мышцы таза без видимых изменений структуры или живности сигнала. Увеличенных лимфатических узлов в пределах зоны исследования не выявлено. Заключение: МР-признаки доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Геморрагические включения в структуре предстательной железы.

При комплексном обследовании, включающем сканирование костей всего тела, КТ органов грудной полости, УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства, данных за наличие регионарных и/или отдаленных метастазов не получено. Таким образом, у пациента диагностирован первично-множественный синхронный рак (ПМСР): 1) рак левой почки II стадии, cT2bN0M0; 2) рак предстательной железы II стадии, cT2 cN0M0. Учитывая наличие у больного ПМО, сохранную паренхиматозно-выделительную функцию контралатеральной правой почки, отсутствие выраженной сопутствующей патологии, уровень стартового ПСА и морфологическую структуру опухоли предстательной железы, рекомендовано выполнить simultанное хирургическое лечение.

Абсолютных противопоказаний к комбинированному хирургическому лечению не выявлено. 05.02.2019 г. пациенту выполнено хирургическое вмешательство в объеме: лапароскопическая трансперитонеальная нефрадренэктомия слева с парааортальной лимфаденэктомией (ЛАЭ), лапароскопическая трансперитонеальная радикальная простатэктомия. Интраоперационная кровопотеря составила 300 мл. Длительность комбинированной операции для 1-го этапа составила 40 минут, для 2-го этапа — 120 минут. Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренаж из малого таза удален на 3-и сутки после операции. Уретральный катетер — на 7-е сутки. Послеоперационная СКФ по формуле СКД-ЕРІ на 6-е сутки составила 62 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. По данным планового гистологического исследования верифицированы опухоли: 1. почка — хромофобный рак почки с полями некроза и гиалиноза, прорастанием в синус почки, стенки лоханки и чашечек, капсулу почки, без выхода за ее пределы, с массивной микроваскулярной инвазией. В краях резекции мочеточника и сосудов опухолевый рост не выявлен. В 8 лимфатических узлах ворот почки метастазы не выявлены — гистиоцитоз синусов. Надпочечник с морфологической кар-

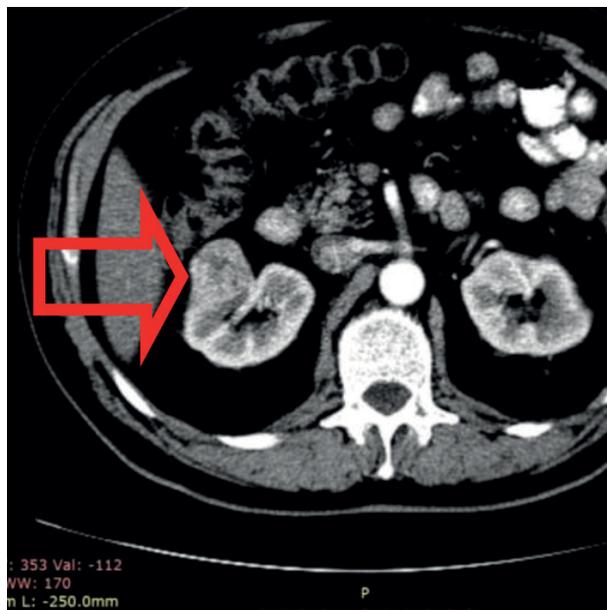


Рис. 3, 4. КТ брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием (Омнипак) от 03.04.2018 г. в аксиальной и сагиттальной проекциях — на границе средней и верхней трети правой почки по переднему контуру определяется образование мягкотканной плотности с неровными нечеткими контурами, неравномерно накапливающее контрастный препарат, размерами 30 × 41 × 42 мм без границы и с деформацией малых чашечек верхней и средней группы (стрелкой указана опухоль правой почки).

Fig. 3, 4. CT scan of the abdominal cavity and retroperitoneal space with intravenous contrasting agent (Omnipak) from 03.04.2018 in axial and sagittal projections - on the border of the middle and upper third of the right kidney, a soft tissue formation with uneven fuzzy contours is determined by the front contour, unevenly accumulating contrast drug, dimensions 30 × 41 × 42 mm without border and with deformation of small cups of the upper and middle group (the arrow indicates a tumor of the right kidney).

тиной узловой гиперплазии; 2. предстательная железа — в апексе левой и правой долей предстательной железы — фокусы ацинарной аденокарциномы, 6 (3 + 3) баллов по Глиссону. Опухоль инфильтрирует строму железы без инвазии в ее капсулу. В окружающей ткани — картина нодулярной железисто-стромальной гиперплазии, фокусы простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) высокой степени, очаги атрофии желез предстательной железы, слабой хронической и острой воспалительной инфильтрации. При выписке пациенту установлен диагноз ПМСР: 1) рак левой почки III стадии, pT3 aN0M0; 2) рак предстательной железы II стадии, pT2 cN0M0. Состояние после хирургического лечения: лапароскопической нефрадреналэктомии слева с парааорталь-

ной лимфаденэктомией и лапароскопической радикальной простатэктомией от 05.02.2019 г. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан под динамическое наблюдение онколога по месту жительства.

#### Второй клинический случай.

Пациент П., 67 лет. Из анамнеза известно, что при плановом обследовании в марте 2018 г. выявлено повышение уровня ПСА до 7,4 нг/мл. По данным МРТ органов малого таза от 12.12.2017 г. — картина очаговых изменений структуры предстательной железы в переходной зоне основания левой доли и верхушки правой доли (гиперплазия железы, воспалительные изменения). Контуры предстательной железы четкие, окружающая клетчатка не измене-

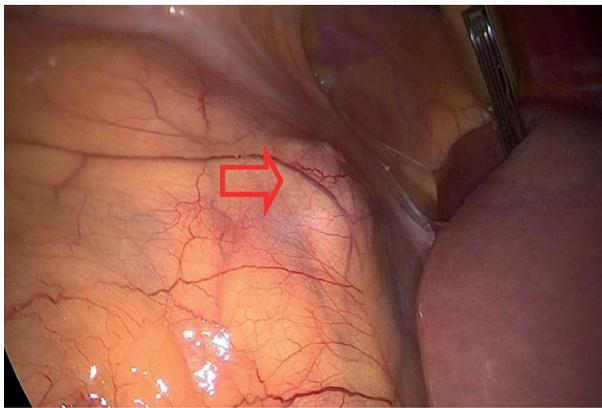


Рис. 5. Пациент П., 67 лет. Интраоперационное фото. Опухоль правой почки.

Fig. 5. Patient P., 67 years old. Intraoperative photo. Tumor of the right kidney.

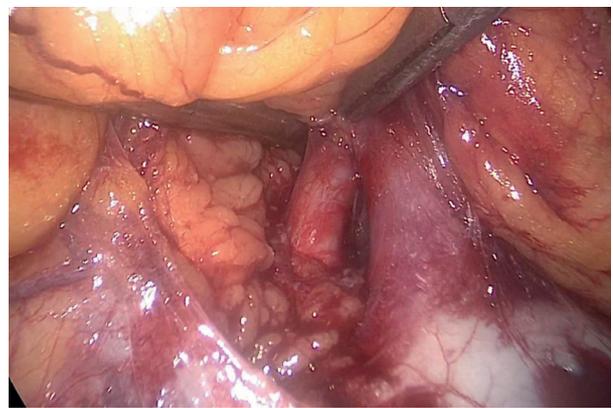


Рис. 6. Пациент П., 67 лет. Интраоперационное фото. Мобилизация правой почечной артерии и вены.

Fig. 6. Patient P., 67 years old. Intraoperative photo. Mobilization of the right renal artery and vein.

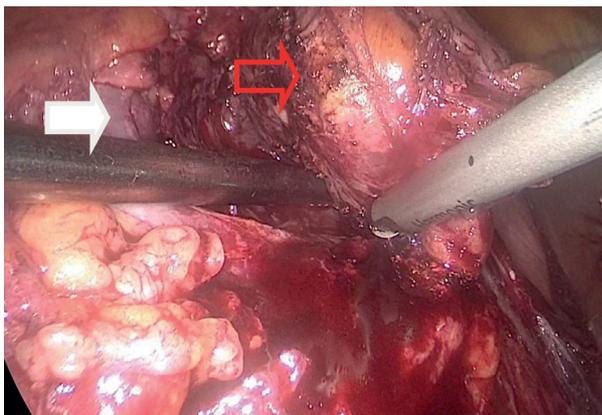


Рис. 7. Пациент П., 67 лет. Интраоперационное фото. Этап резекции правой почки. Красной стрелкой указана опухоль, белой — граница здоровой паренхимы почки.

Fig. 7. Patient P., 67 years old. Intraoperative photo. The stage of the right kidney resection. The red arrow indicates the tumor, the white arrow indicates the border of the healthy parenchyma of the kidney.

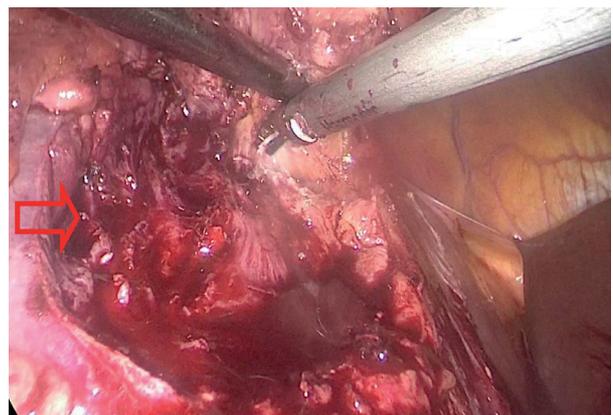


Рис. 8. Пациент П., 67 лет. Интраоперационное фото. Ложе удаленной опухоли правой почки.

Fig. 8. Patient P., 67 years old. Intraoperative photo. The bed of the removed tumor of the right kidney.

на. Семенные пузырьки не изменены. Тазовые лимфатические узлы не увеличены. Пациент обратился в МНИОИ им. П. А. Герцена для дообследования и выработки дальнейшей тактики лечения. По данным УЗИ органов малого таза от 02.04.2018 г. — предстательная железа увеличена, объем 87 см<sup>3</sup>, с ровным четким контуром, структура с равномерно выраженными диффузными изменениями в обеих долях. В центральной зоне аденоматозный узел 55 × 45 × 49 мм. Семенные пузырьки не утолщены. Под контролем трансректального УЗИ под местной анестезией 27.02.2018 г. выполнена стандартная трепанобиопсия предстательной железы из 12 точек. Гистологическое заключение: на фоне железисто-стромальной гиперплазии предстательной железы в одном фрагменте имеется рост ацинарной аденокарциномы 6 (3 + 3) баллов по Глиссону, занимающей до 50% площади. Таким образом, диагностировали локализованный рак предстательной железы. Кроме этого, по данным УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 02.04.2018 г., в правой почке в средней трети по наружному краю и передней поверхности определяется узловое образование гиперэхогенной солидной структуры с неровным контуром размерами 35 × 25 × 33 мм. Образование не связано с ЧЛС, несколько деформирует контур почки. Почечные сосуды проходимы. Область надпочечников без особенностей. По данным КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием (Омнипак) от 03.04.2018 г., печень в размерах не увеличена, плотностные показатели паренхимы не изменены, структура ее однородная, контрастирование равномерное. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь не увеличен, стенка его не утолщена, содержимое

однородной жидкостной плотности. Рентгеноконтрастных конкрементов в желчевыводящих путях не выявлено. Селезенка не увеличена, плотностные показатели ее не изменены, структура однородная, контрастирование типичное. Поджелудочная железа не увеличена, имеет характерную дольчатую структуру, контур ее четкий, паренхима контрастируется равномерно, патологического накопления контрастного вещества не отмечается. Вирсунгов проток не расширен. Парапанкреатическая клетчатка не изменена. Надпочечники не увеличены, дифференцировка на тело и ножки сохранена, новообразований в их структуре не выявлено. Местоположение и размеры почек обычные. В среднем на границе с верхним сегментом правой почки по переднему контуру определяется образование мягкотканной плотности с неровными нечеткими контурами, неравномерно накапливающее контрастный препарат, размерами 30 × 41 × 42 мм без границы и с деформацией малых чашечек верхней и средней группы. В нижнем сегменте правой почки жидкостное образование размерами 7 × 8 мм. В левой почке жидкостные образования в верхнем сегменте размерами 18 × 20 мм с наличием тонких перегородок, в нижнем сегменте — размерами 23 × 26 мм и 10 × 10 мм. Слева на одном уровне отходят две почечные артерии. Чашечно-лоханочные системы и мочеточники в зоне сканирования не расширены. Рентгеноконтрастных конкрементов в мочевыводящих путях в зоне сканирования не выявлено. Пара- и периренальная клетчатка не уплотнена. По ходу ОПС справа несколько лимфатических узлов до 11 мм, слева — до 10 мм. Свободной жидкости в брюшной полости не определяется. Очагов деструкции в костях в зоне сканирования не выявлено. Заключение: Опухоль правой почки. Кисты по-

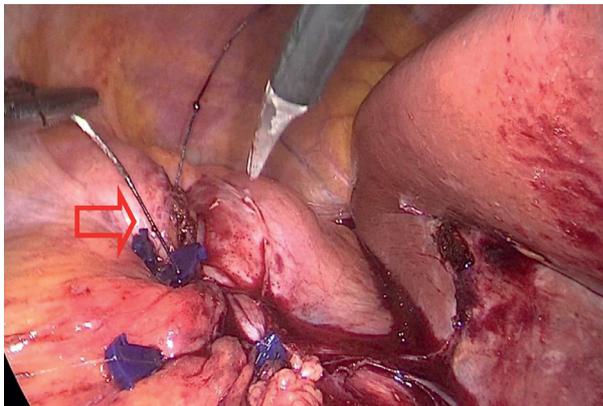


Рис. 9. Пациент П., 67 лет. Интраоперационное фото. Ушивание паренхимы правой почки.

Fig. 9. Patient P., 67 years old. Intraoperative photo. Closure of the parenchyma of the right kidney.

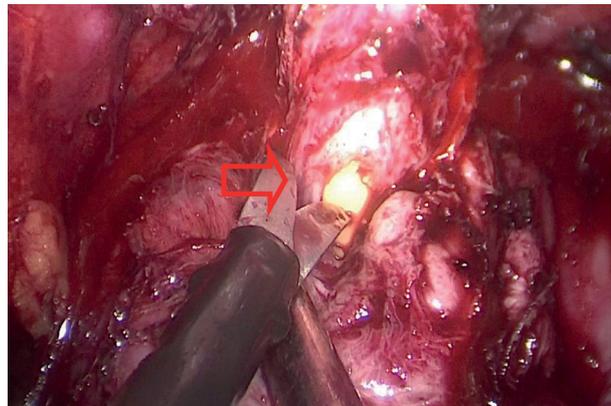


Рис. 10. Пациент П., 67 лет. Интраоперационное фото. Лапароскопическая простатэктомия. Пересечение уретры.

Fig. 10. Patient P., 67 years old. Intraoperative photo. Laparoscopic prostatectomy. The intersection of the urethra.

чек. Единичные лимфатические узлы по ходу общих подвздошных сосудов (рис. 3, 4).

Таким образом, учитывая анамнез, клинико-инструментальные данные и морфологическое заключение, пациенту поставлен диагноз ПМСР: 1) рак предстательной железы I ст. cT1cN0M0; 2) рак правой почки I ст. cT1bN0M0. Пациент обсужден на консилиуме с участием хирурга, онколога, химиотерапевта, радиотерапевта: выработана хирургическая тактика лечения, рекомендовано выполнение симультанной операции. 16.04.2018 г. выполнена лапароскопическая трансперитонеальная резекция правой почки, лапароскопическая трансперитонеальная радикальная простатэктомия (рис. 5–11).

Общее время операции: 3 ч 10 минут. Длительность комбинированной операции для 1-го этапа составила 55 минут, для 2-го этапа — 135 минут. Длительность аноксии при резекции правой почки составила 13,5 минуты. Интраоперационная кровопотеря составила 300 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. Страховые дренажи удалены на 3-и 4-е сутки. Уретральный катетер удален на 10-е сутки, восстановлено самостоятельное мочеиспускание. Проводилась антибактериальная, инфузионная, симптоматическая терапия с положительным эффектом. По данным гистологического исследования послеоперационного материала: 1. фрагмент ткани почки с опухолевым узлом размерами 3,5 × 2,6 × 3,3 см. Почечноклеточный папиллярный рак почки 2 типа, G2, с очагами солидного и тубуло-папиллярного строения, с инвазией в капсулу почки, без распространения в околопочечную клетчатку. В опухоли отмечаются очаги некроза, кровоизлияния, фокусы обызвествления. В крае резекции по ткани почки опухолевого роста нет; 2. в предстательной железе на фоне железисто-стромальной

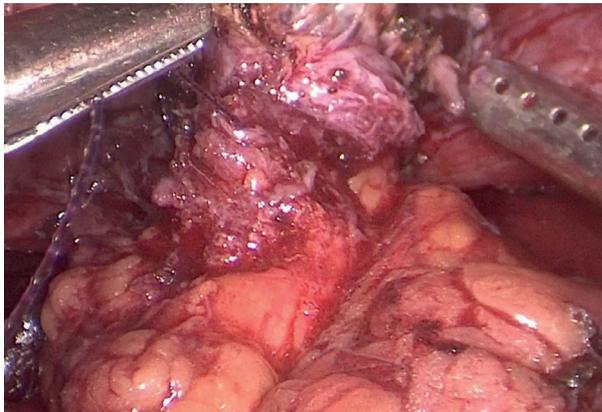


Рис. 11. Пациент П., 67 лет. Интраоперационное фото. Формирование везикоуретрального анастомоза.

Fig. 11. Patient P., 67 years old. Intraoperative photo. Formation of vesicourethral anastomosis.

гиперплазии в апикальной части справа и слева, передней поверхности всех зон правой доли, всех зонах левой доли предстательной железы — инфильтративный рост ацинарной аденокарциномы 6 (3 + 3) баллов по Глиссону, с признаками перинеуральной инвазии, очагами врастания в капсулу без выхода в парапростатическую клетчатку. В окружающей опухоль ткани предстательной железы присутствует очаговая стромальная и периацинарная, умеренно выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация, плоскоклеточная метаплазия эпителия желез. Семенные пузырьки и простатическая часть уретры интактны. Непосредственно в краях резекции предстательной железы (в том числе отдельно доставленных досеченной шейке мочевого пузыря и дистальном крае резекции) опухолевого роста нет. При выписке пациенту установлен диагноз ПМСР: 1) рак предстательной железы II ст. pT2cN0M0; 2) рак правой почки I ст. pT1aN0M0. Состояние после симультанного хирургического лечения 16.04.2018 г. (С61.0). С момента хирургического лечения прошло более 1 года. Пациент находится на динамическом наблюдении. Данных за прогрессирование заболевания не получено, уровень ПСА крови составил 0,006 нг/мл от 04.2019 г. Пациент полностью удерживает мочу, использование урологических прокладок не требуется.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Главной задачей малоинвазивной и симультанной хирургии в лечении рака предстательной железы и почечно-клеточного рака является улучшение качества жизни без ущерба онкологической радикальности. Дальнейшее совершенствование и активное внедрение современных малоинвазивных эндовидеохирургических технологий одномоментного лечения больных с сочетанной хирургической патологией является актуальной задачей. Особый интерес представляет внедрение симультанных операций у больных с онкологической патологией, что послужило основанием для нашего клинического наблюдения. В современной литературе мы не встретили работ, обобщающих результаты лечения подобных пациентов, имеются единичные наблюдения.

Таким образом, необходимо продолжить сбор большего количества клинических наблюдений для дальнейшего выяснения преимуществ симультанных малоинвазивных хирургических вмешательств по сравнению с открытыми хирургическими доступами в лечении больных ПМСР для улучшения хирургических и онкологических результатов и обеспечения высокого качества жизни пациентов.

### Список литературы

1. Степанова Ю. А., Калинин Д. В., Вишнеvский В. А. Первично-множественные опухоли. Медицинская визуализация. 2015;6:93–102.
2. Ozsoy O, Fioretta G, Ares C, Miralbell R. Incidental detection of synchronous primary tumours during staging workup for prostate cancer. *Swiss Med Wkly*. 2010 Apr 17;140 (15–16):233–6. DOI: smw-12976.
3. Testori A, Cioffi U, De Simone M, Bini F, Vaghi A, Lemos AA, et al. Multiple primary synchronous malignant tumors. *BMC Res Notes*. 2015 Nov 27;8:730. DOI: 10.1186/s13104-015-1724-5.
4. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2018.
5. Хатьков И. Е., Агапов К. В., Израилов Р. Е., Давидович Д. Л. Сочетанные эндовидеохирургические вмешательства у онкологических больных. *Эндоскопическая хирургия*. 2010;16 (2):3–8.
6. Унанян Д. А. Симультаные операции (история вопроса, дефиниции, классификация). *Медицинская наука Армении НАН РА*. 2016; LVI (1):34–42.
7. Jung JH, Arkoncel FR, Lee JW, Oh CK, Yusoff NA, Kim KJ, Rha KH. Initial clinical experience of simultaneous robot-assisted bilateral partial nephrectomy and radical prostatectomy. *Yonsei*

8. Raheem AA, Santok GD, Kim DK, Troya IS, Alabdulaali I, Choi YD, Rha KH. Simultaneous Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy and partial nephrectomy. *Investig Clin Urol*. 2016 Mar;57 (2):146–9. DOI: 10.4111/icu.2016.57.2.146.
9. Зайцев А. М., Алексеев Б. Я., Куржупов М. И., Самарин А. Е., Кирсанова О. Н., Калпинский А. С., Каприн А. Д. Симультаные операции у больных раком почки с одновременным опухолевым поражением головного мозга. *Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко*. 2014;78 (3):44–48.
10. Jung JH, Kim HW, Oh CK, Song JM, Chung BH, Hong SJ, Rha KH. Simultaneous robot-assisted laparoendoscopic single-site partial nephrectomy and standard radical prostatectomy. *Yonsei Med J*. 2014 Mar;55 (2):535–8. DOI: 10.3349/ymj.2014.55.2.535
11. Peter J, May M, Ahmed AM, Ahmed A, Gilfrich C. Simultaneous robot-assisted laparoscopic cystectomy and laparoscopic nephrectomy: first experience on 3 patients with short-term follow-up. *Aktuelle Urol*. 2012 Jul;43 (4):255–61. DOI: 10.1055/s-0032-1321827.
12. Rud O, Krause FS, Engehausen DG, May M, Gilfrich C. Value of radical oncological surgery in bilateral synchronous renal cell cancer and coincidental simultaneous prostate cancer. *Aktuelle Urol*. 2009 Sep;40 (5):300–2. DOI: 10.1055/s-0029-1224518

### References

1. Stepanova YA, Kalinin DV, Vishnevsky VA. Multiple Primary Neoplasms. *Medical Visualization*. 2015;6:93–102. (In Russian).
2. Ozsoy O, Fioretta G, Ares C, Miralbell R. Incidental detection of synchronous primary tumours during staging workup for prostate cancer. *Swiss Med Wkly*. 2010 Apr 17;140 (15–16):233–6. DOI: smw-12976.
3. Testori A, Cioffi U, De Simone M, Bini F, Vaghi A, Lemos AA, et al. Multiple primary synchronous malignant tumors. *BMC Res Notes*. 2015 Nov 27;8:730. DOI: 10.1186/s13104-015-1724-5.
4. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)]. Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow, 2018. (In Russian).
5. Khat'kov IE, Izrailov RE, Davidovich DL, Agapov KV. Concurrent endovideosurgical interventions in oncologic patients. *Endoskopicheskaya khirurgiya (Endoscopic Surgery)*. 2010;16 (2):3–8. (In Russian).
6. Hunanyan DA. Simultaneous surgery (history of the problem, definitions, classification). *Meditsinskaya nauka Armenii NAN RA*. 2016; LVI (1):34–42. (In Russian).
7. Jung JH, Arkoncel FR, Lee JW, Oh CK, Yusoff NA, Kim KJ, Rha KH. Initial clinical experience of simultaneous robot-assisted bilateral partial nephrectomy and radical prostatectomy. *Yonsei*

8. Raheem AA, Santok GD, Kim DK, Troya IS, Alabdulaali I, Choi YD, Rha KH. Simultaneous Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy and partial nephrectomy. *Investig Clin Urol*. 2016 Mar;57 (2):146–9. DOI: 10.4111/icu.2016.57.2.146.
9. Zaitsev AM, Alekseev BA, Kurzhupov MI, Samarina AE, Kirsanova ON, Kalpinskiy AS, Kaprin AD. Simultaneous operations in patients with kidney cancer with simultaneous brain tumor lesion. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2014;78 (3):44–48. (In Russian).
10. Jung JH, Kim HW, Oh CK, Song JM, Chung BH, Hong SJ, Rha KH. Simultaneous robot-assisted laparoendoscopic single-site partial nephrectomy and standard radical prostatectomy. *Yonsei Med J*. 2014 Mar;55 (2):535–8. DOI: 10.3349/ymj.2014.55.2.535
11. Peter J, May M, Ahmed AM, Ahmed A, Gilfrich C. Simultaneous robot-assisted laparoscopic cystectomy and laparoscopic nephrectomy: first experience on 3 patients with short-term follow-up. *Aktuelle Urol*. 2012 Jul;43 (4):255–61. DOI: 10.1055/s-0032-1321827.
12. Rud O, Krause FS, Engehausen DG, May M, Gilfrich C. Value of radical oncological surgery in bilateral synchronous renal cell cancer and coincidental simultaneous prostate cancer. *Aktuelle Urol*. 2009 Sep;40 (5):300–2. DOI: 10.1055/s-0029-1224518

### Информация об авторах:

Воробьев Николай Владимирович, к. м. н., врач-уролог, заведующий отделением онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Крашенинников Алексей Артурович, к. м. н., научный сотрудник отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ашырова Фидан Самировна, врач-онколог отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Голубев Павел Вячеславович, клинический ординатор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Самсонов Юрий Владимирович, к. м.н., ведущий научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в онкологии (РЦИТЭО) Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д. м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

#### Information about authors:

Nikolai V. Vorobev, MD, PhD, urologist, head of the oncology department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Aleksey A. Krashennikov, MD, PhD, researcher of oncology department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Fidan S. Ashyrova, oncologist of the department of oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Pavel V. Golubev, resident physician, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Yuriy V. Samsonov, MD, PhD, leading scientific employee of Russian Center of Information Technologies and Epidemiological Researches in Oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Andrey D. Kaprin, academician of RAS, PhD, MD, Prof.; Corr. member of the Russian Academy of Education; Honored Physician of the Russian Federation; General Director of National Medical Radiology Research Centre, Head of Department of Urology with Course of Urological Oncology, Faculty for Postgraduate Training, Peoples' Friendship University of Russia. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>



## ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА ПОЛИТИКИ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ИВАНОВСКОЙ ОБЛАСТИ В СФЕРЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

В.А.Козлов<sup>1</sup>, Б.А.Поляков<sup>2</sup>, Д.Л.Мушников<sup>2</sup>, Е.Л.Фунтикова<sup>1</sup>, Д.А.Недавний<sup>1</sup>

1. ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» Департамента здравоохранения Ивановской области, 153040, Российская Федерация, г. Иваново, ул. Любимова, д. 5
2. ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 153012, Российская Федерация, г. Иваново, Шереметевский проспект, д. 8

### Резюме

**Цель исследования.** Изучение особенностей технологического компонента политики системы здравоохранения Ивановской области в сфере ранней диагностики злокачественных новообразований.

**Материалы и методы.** База исследования — ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» Департамента здравоохранения Ивановской области. Методы: социологический, экспертной оценки, аналитический, документальный. Оценка технологического компонента политики онкологической службы проводилась по 3 направлениям: а) оценка качества онкологической помощи методом заочной экспертизы законченных случаев помощи с заполнением карт экспертной оценки (600 случаев оказания помощи); б) оценка удовлетворенности пациентов оказанной помощью методом социологического опроса по анкете (600 пациентов); в) оценка явной неудовлетворенности пациентов оказанной помощью по результатам анализа обоснованных жалоб (30 человек).

**Результаты.** Экспертиза качества оказанных медицинских услуг онкологического профиля показала, что имеет место снижение по ряду его свойств в современных условиях. Первые ранговые места по частоте нарушений принадлежат следующим свойствам качества медицинских услуг: своевременности, адекватности, приемственности, результативности, доступности. В структуре медико-организационных дефектов качества помощи по результатам экспертной оценки ведущую долю занимают: диагностические (невыполнение медицинским персоналом стандарта онкоскрининга, неиспользование инструментальных и лабораторных методов исследования) — 70,5%.

**Заключение.** Политика в области качества онкологической помощи имеет признаки снижения (количество диагностических и медико-организационных дефектов в среднем составляет 1,7 на один случай диагностированного рака), что приводит к запущенным случаям онкопатологии. Результаты исследования показали, что существующая система онкологической помощи в современных условиях недостаточно эффективна и требует совершенствования, в том числе за счет повышения уровня онконастороженности врачей, повышения эффективности работы региональных комиссий по онкопатологии.

### Ключевые слова:

политика здравоохранения, онкологическая помощь, качество медицинской помощи

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Козлов В.А., Поляков Б.А., Мушников Д.Л., Фунтикова Е.Л., Недавний Д.А. Особенности технологического компонента политики системы здравоохранения Ивановской области в сфере ранней диагностики злокачественных новообразований. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(2): 130-139. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-13

### Для корреспонденции

Козлов Владимир Александрович, к.м.н., главный врач ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» Департамента здравоохранения Ивановской области

Адрес: 153040, Российская Федерация, г. Иваново, ул. Любимова, д. 5

E-mail: ivood-va@yandex.ru

**Информация о финансировании.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 03.10.2018 г., принята к печати 03.06.2019 г.

## FEATURES OF THE TECHNOLOGICAL COMPONENT OF THE IVANOV REGION HEALTH SYSTEM POLICY IN MALIGNANT TUMORS EARLY DIAGNOSIS

V.A.Kozlov<sup>1</sup>, B.A.Polyakov<sup>2</sup>, D.L.Mushnikov<sup>2</sup>, E.L.Funtikova<sup>1</sup>, D.A.Nedavny<sup>1</sup>

1 Ivanovo Regional Oncology Dispensary, Department of Health of the Ivanovo Region, 5 Lyubimova str., Ivanovo, 153040, Russian Federation

2 Ivanovo State Medical Academy, 8 Sheremetevskij ave., Ivanovo, 153012, Russian Federation

### Abstract

**Purpose of the study.** To study the Features of the technological component of the Ivanovo region health system policy in malignant tumors early diagnosis

**Materials and methods.** The base of the research is the Ivanovo Regional Oncology Dispensary, Department of Health of the Ivanovo Region. Methods: sociological, expert assessment, analytical, documentary. The assessment of the technological component of oncological service policy was carried out in the three areas: a) an assessment of the quality of oncological assistance using the method of correspondence examination of completed cases of assistance with filling out expert assessment cards (600 cases of assistance); b) an assessment of patients' satisfaction with the help provided by the method of a sociological questionnaire survey (600 patients); c) an assessment of the apparent patients' dissatisfaction with the help provided based on the analysis of justified complaints (30 people).

**Results.** The expertise of oncological medical services provided showed that there is a decrease in a number of its properties in modern conditions. The first ranking places in terms of the frequency of violations belong to the following properties of medical services quality: timeliness; adequacy; continuity; performance, availability.

In the structure of medical and organizational defects in the quality of care, according to the results of expert evaluation, the leading part of them- 70.5% — is occupied by diagnostic defects (non-compliance by the medical personnel with the oncological screening standard, non-use of instrumental and laboratory research methods).

**Conclusion.** The policy of oncological care quality has signs of decrease (the number of diagnostic and medical-organizational defects averages 1.7 for each case of diagnosed cancer), which leads to advanced cases of oncopathology. The results of the study showed that the current system of oncological care in modern conditions is not sufficiently effective and requires improvement, including by increasing the doctors' level of cancer alertness, increasing the efficiency of the regional cancer pathology commissions.

### Keywords:

health policy, oncological care, quality of care

### For citation

Kozlov V.A., Polyakov B.A., Mushnikov D.L., Funtikova E.L., Nedavny D.A. Features of the technological component of the Ivanovo region health system policy in malignant tumors early diagnosis. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(2): 130-139. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-13

### For correspondence

Vladimir A. Kozlov, MD, PhD, Chief Doctor, Ivanovo Regional Oncology Dispensary, Department of Health of the Ivanovo Region  
Address: 5 Lyubimova str., Ivanovo, 153040, Russian Federation  
E-mail: ivood-va@yandex.ru

**Information about funding.** No funding of this work has been held.

**Conflict of interest.** Authors report no conflict of interest.

Все развитие медицины и здравоохранения с глубокой древности до наших дней шло главным образом по пути усовершенствования и улучшения способов диагностики и методов лечения болезней человека. В советский период отечественное здравоохранение добилося определенных положительных результатов в охране здоровья граждан, что было положительно отмечено и Всемирной организацией здравоохранения. Научной базой для формирования и развития системы улучшения качества медицинской помощи в нашей стране в советский период (бывшем СССР) стали труды З.П. Соловьева, Н.А. Семашко, К.В. Майстраха, С.В. Курашова, Н.А. Виноградова, Л.Г. Лекарева, С.Я. Фреймена, И.Д. Богатырева, А.Г. Сафонова, Ю.П. Лисицына, Б.Д. Петракова, А.Ф. Серенко, Б.В. Петровского, С.П. Буренкова, О.П. Щепина, Г.З. Демченковой, И.И. Брехмана, Г.И. Царегородцева, Ю.М. Комарова, А.Г. Щедрина, В.М. Дильмана, В.П. Казначеева, Р.М. Баевского, А.П. Ладыгина, В.З. Кучеренко и других теоретиков и организаторов здравоохранения. Однако накопленный ранее наукой опыт оказался недостаточным для современной обстановки в России, поскольку он нарабатывался в совершенно других условиях — при политической стабильности, относительном экономическом благополучии, социально-ориентированной деятельности государства, коллективистском менталитете и достаточно высоком приоритете общественного здоровья в системе просвещения и пропаганды. Современная ситуация имеет качественно противоположные характеристики. Ценность общественного здоровья на шкале приоритетов оттеснена другими ценностями. В современной литературе встречаются работы, авторы которых пытаются переосмыслить научное наследие с новых позиций и предлагают свои подходы к совершенствованию системы обеспечения, контроля и улучшения качества медицинской помощи. Обращается внимание на необходимость формировать новую политику здравоохранения [1–4].

Необходимость проведения реформ в отечественном здравоохранении очевидна, однако они должны осуществляться с учетом установленных приоритетов. В качестве одной из приоритетных проблем в здоровье населения Президентом и Правительством РФ в стратегических документах, определяющих политику в сфере охраны здоровья и национальной безопасности, определены новообразования (6,3% от всех потерь обществом трудового потенциала) [5]. В онкологии, как показывают данные литературы [6–8], одно из ведущих мест принадлежит злокачественным опухолям визуальных локализаций (раку молочной железы, кожи и слизистых оболочек, прямой кишки, шейки

матки), ранняя диагностика которых может проводиться в первичном звене здравоохранения без применения сложных диагностических методов. Особая значимость этой проблемы приобретает в современной ситуации, когда в связи с неблагоприятными демографическими тенденциями, отмечающимися в нашей стране, остро встает вопрос репродуктивного здоровья женского населения [9]. Следует отметить, что многими исследователями отмечается важная роль пациентов в оценке оказанной помощи и создание атмосферы сотрудничества врачей и пациентов [10–14]. Однако исследований по изучению технологического компонента политики качества онкологической помощи, в том числе в плане ранней диагностики злокачественных новообразований на региональном уровне, не проводилось, что снижает возможность эффективного стратегического планирования данного вида помощи.

В связи с этим на территории Ивановской области проведено комплексное исследование по изучению особенностей технологического компонента политики системы здравоохранения Ивановской области в сфере ранней диагностики злокачественных новообразований.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

База исследования — ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» Департамента здравоохранения Ивановской области. Программа исследования предусматривала использование метода обзора литературы, социологического, экспертных оценок, математико-статистического. Единицы наблюдения: женщина с онкопатологией, случаи выявления злокачественного новообразования в поздней стадии. Исследование проводилось в 2018 г. Под наблюдением находились 600 пациентов, в том числе 259 (43,2%) мужчин и 341 (56,8%) женщина, что, согласно расчетам, отвечает требованиям обеспечения репрезентативности. Средний возраст больных составил  $52,4 \pm 11,8$  года. Объем выборочной совокупности формировался методом направленного отбора с учетом наиболее распространенных нозологических форм онкозаболеваний (злокачественные новообразования молочной железы (C500) — 251 пациентка, прямой кишки (C-20) — 71 пациент, шейки матки (C538) — 90 пациенток, предстательной железы (C61) — 188 пациентов) и I–III стадии процесса. Дизайн исследования включал изучение показателей онкопредрасположенности, онкоинформированности и онконастороженности пациентов с расчетом соответствующих индексов. Оценка технологического компонента политики онкологической службы проводилась

по 3 направлениям: а) оценка качества специализированной онкологической помощи, проведения целевых осмотров (целевого скрининга) населения методом заочной экспертизы законченных случаев специализированной помощи с заполнением карт экспертной оценки (600 случаев оказания помощи) по критериям, указанным в Приказе Минздрава России от 10 мая 2017 года № 203 н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи», и по методике дифференцированной по свойствам качества медицинской помощи [15], которая рекомендована ФФОМС (2010 г.) и используется для внешнего контроля страховыми меди-

цинскими организациями Ивановской области, Приказа Минздрава России от 26.10.2017 г. № 869 н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения»; б) оценка удовлетворенности пациентов оказанной специализированной помощью методом социологического опроса по специально разработанной анкете, разработанной с учетом рекомендаций ФФОМС и включающей 5 вопросов закрытого типа (600 пациентов); в) оценка явной неудовлетворенности пациентов оказанной специализированной помощью по результатам анализа обоснованных жалоб (30 обоснованных жалоб за 2018 г.). Для экс-

**Таблица 1. Частота отклонений свойств качества медицинских услуг онкологического профиля по мнению экспертов (в случаях на 100 услуг)**  
**Table 1. The frequency of deviations of quality properties of oncological medical services according to experts (per 100 services)**

| Свойства качества медицинской помощи/<br>Properties of medical care quality  | Частота отклонений свойств/<br>Frequency of properties' deviations | Ранг по частоте нарушения<br>свойств/Rank by frequency of<br>properties' violations |
|--|--|---|
| <b>Структурный компонент/Structural component</b>  |  |   |
| Своевременность/Timeliness   | 121,8  | 1   |
| Доступность/Availability   | 82,7   | 2   |
| Безопасность/Security  | 37,4   | 3   |
| Научно-технический уровень/Scientific and<br>technical level   | 16,4   | 4   |
| Удобства/Convenience   | 14,5   | 5   |
| В целом по компоненту/Overall by component   | 272,8  |   |
| <b>Технологический компонент/Technological component</b>   |  |   |
| Адекватность/Adequacy  | 96,4   | 1   |
| Преемственность/Continuity   | 90,8   | 2   |
| Достаточность/Sufficiency  | 72,7   | 3   |
| Оптимальность/Optimality   | 63,3   | 4   |
| Межличностное взаимодействие с<br>медицинскими работниками/Interpersonal<br>interaction with health care professionals | 62,4   | 5   |
| В целом по компоненту/Overall by component   | 385,7  |   |
| <b>Результативный компонент/Effective component</b>  |  |   |
| Результативность/Effectivenesses   | 81,6   | 4   |
| Эффективность/Efficiency   | 55,4   | 8   |
| Действенность/Effectiveness  | 47,5   | 9   |
| Принцип удовлетворенности больного/The<br>principle of patient satisfaction  | 42,6   | 10  |
| В целом по компоненту/Overall by component   | 227,1  |   |

пертной оценки качества ранней диагностики онкопатологии использовались следующие документы: «Протокол разбора запущенного случая злокачественного новообразования» (форма 027/У), «Медицинская карта амбулаторного больного» (форма № 025/У), «Медицинская карта стационарного больного» (форма № 003/У). Для статистической обработки данных использовали программу Statistica 10.0. Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 5%.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ случаев неудовлетворенности больного оказанной медицинской помощью онкологического профиля показал, что основную долю составляют причины, связанные с организационными аспектами помощи, а именно: дефектами в работе врачебного персонала (98,8% случаев) и среднего медицинского персонала (1,2%).

Экспертиза качества оказанной медицинской помощи онкологического профиля показала, что имеет место снижение по ряду его свойств (табл. 1). Если рассматривать качество медицинской помощи в разрезе 3 ее компонентов (структурного, технологического и результативного), то на первом месте по частоте нарушения стоят свойства, связанные

с непосредственным невыполнением на должном уровне технологий диагностики и лечения, взаимодействия с пациентом (адекватность, достаточность, оптимальность, межличностное взаимодействие, преемственность), на втором месте — нарушение свойств качества медицинской помощи, связанные с неполным выполнением условий оказания помощи (своевременность, доступность, научно-технический уровень, безопасность, удобство), на третьем месте — свойства, связанные с результатом помощи (действенность, результативность, эффективность, удовлетворенность больного).

Таким образом, полученные данные говорят о приоритетности для анализа свойства «своевременность» качества медицинской помощи онкологического профиля.

Проведен анализ частоты нарушений отдельных параметров свойства качества медицинской помощи онкологического профиля «своевременность». Частота нарушений свойства «своевременность» составила в целом, по мнению пациентов, 27,5 на 100 опрошенных, по данным экспертов — 91,3 случаев на 100 экспертиз (табл. 2).

Анализ распределения параметров свойства по частоте нарушений, согласно консолидированным рангам, показал, что снижение оценок данного свойства связано преимущественно с нарушением

**Таблица 2. Результаты комплексной оценки параметров свойства «своевременность» качества оказанной медицинской помощи онкологического профиля (частота нарушения параметров в случаях на 100 экспертиз)**  
**Table 2. The results of a comprehensive parameters assessment of the property "Timeliness" of Quality of oncological medical care provided (the frequency of parameters violations per 100 examination cases)**

| Параметры/Parameters   | Оценка/Assessment | Ранг нарушений по уровням/<br>Violation rank by level |
|--|-------------------|---|
| 1. Своевременность функциональной диагностики/Timeliness of functional diagnostics     | 3,6               | 8   |
| 2. Своевременность лабораторной диагностики/Timeliness of laboratory diagnostics       | 13,7              | 4   |
| 3. Своевременность инструментальной диагностики/Timeliness of instrumental diagnostics | 15,7              | 2   |
| 4. Своевременность консультативных услуг/Timeliness of Advisory services               | 26,2              | 1   |
| 5. Своевременность медикаментозного лечения/Timeliness of medical treatment            | 8,4               | 6   |
| 6. Своевременность немедикаментозного лечения/Timeliness of non-drug treatment         | 11,6              | 5   |
| 7. Своевременность получения информации пациентом/Timeliness of patient information    | 14,4              | 3   |
| 8. Своевременность получения сервисных услуг/Timely receipt of services                | 3,7               | 7   |
| В целом/In general   | 91,3              |   |

таких его параметров, как своевременность получения консультативных услуг (1-й ранг), проведения инструментальной диагностики (2-й ранг), получения информации пациентом (3-й ранг), лабораторной диагностики (4-й ранг), медикаментозного лечения (4-й ранг), получения немедикаментозного лечения (5-й ранг).

По мнению экспертов, среди причин нарушения реализации свойств качества оказанной медицинской помощи фактор «культура организации» занимает одно из ведущих мест (табл. 3).

Проведен анализ сводной экспертной оценки качества экспертного контроля состояния свойства «своевременности» качества оказанной медицинской помощи онкологического профиля на примере работы комиссий по разбору случаев запущенных злокачественных новообразований. Данная организационная форма направлена на разбор случаев оказания медицинской помощи с привлечением лечащего врача и эксперта-специалиста по данной проблеме, выявлением дефектов (лечебных, диагностических, организационно-тактических) и их причин. Проведение экспертного анализа данной

формы экспертизы связано с тем, что она наиболее полно ориентирована на дифференциацию выявленных дефектов по свойству качества «своевременность».

Проведенный анализ качества экспертизы, проводимой комиссией по онкопатологии, показал, что в структуре дефектов работы комиссии преобладали следующие (в процентах от общего числа случаев ненадлежащего уровня экспертизы): 22% — организационные дефекты; 71% — технологические дефекты; 7% — технические.

Структура организационных дефектов выглядит следующим образом: нарушение сроков проведения заседаний комиссии по разбору запущенных случаев злокачественных новообразований Департамента здравоохранения Ивановской области (8%), низкая представительность (2%), отсутствие организационных выводов и их контроля по результатам разбора случаев запущенных новообразований (90%).

В структуре технологических дефектов преобладали следующие: неполный охват оценкой свойств качества оказанной медицинской помощи, отсут-

**Таблица 3. Частота регистрации факторов, явившихся причиной нарушения реализации свойств оказанной медицинской помощи (на 100 случаев экспертной оценки)**

**Table 3. The frequency of registration of the factors that caused violations of the implementation of the medical aid properties provided (per 100 expert assessment cases)**

| Факторы/Factors   | Частота регистрации факторов/<br>Frequency of factor registration |
|---|---|
| <b>Факторы со стороны врача/Factors on the doctor's part</b>  |   |
| Квалификация врача/Doctor's qualification   | 34,5  |
| Знание и соблюдение приказов, инструкций и распоряжений и др./Knowledge and compliance with orders, instructions and instructions, etc. | 12,0  |
| Выполнение технологии обследования пациента/Execution of patient's examination technology   | 47,0  |
| <b>Факторы со стороны пациента/Patient factors</b>  |   |
| Медицинская активность/Medical activity   | 38,6  |
| Тяжесть заболевания/Disease severity  | 35,5  |
| Физические дефекты и состояния, нарушающие контакт с врачом/Social and psychological climate in medical organizations                   | 12,5  |
| <b>Общеорганизационные условия (факторы)/Corporate environment (factors)</b>  |   |
| Социально-психологический климат в медицинских организациях/Social and psychological climate in medical organizations                   | 9,0   |
| Уровень материально-технического оснащения медорганизации/Level of material and technical equipment of medical organization             | 24,5  |
| Неэффективные организационные коммуникации/Inefficient organizational communications  | 23,6  |
| Низкая культура медорганизации/Low culture of medical organization  | 33,5  |

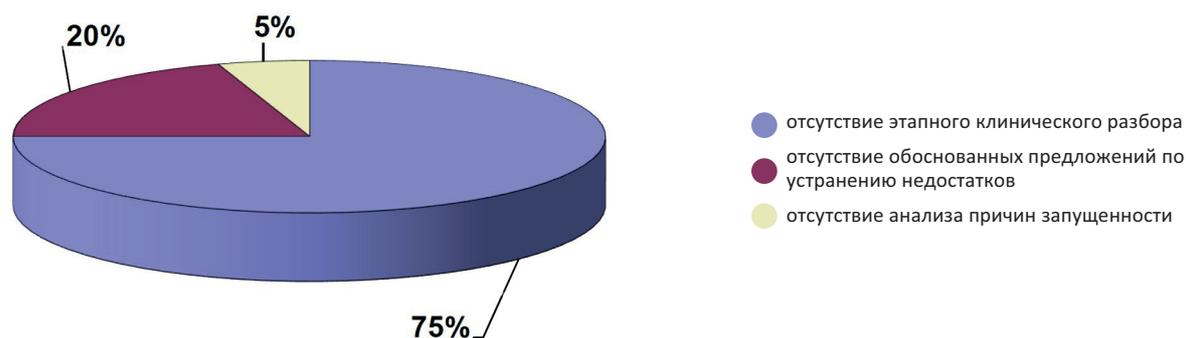


Рисунок. Структура технологических дефектов работы комиссии по анализу причин запущенности онкопатологии.

Figure. The structure of technological defects of the work of the Commission on analysis of cancer pathology neglect cases.

**Таблица 4. Частота дефектов экспертной деятельности по контролю своевременности качества медицинских услуг онкологического профиля по районам Ивановской области (на 100 экспертиз)**  
**Table 4. Frequency of defects in expert activities to monitor the timeliness of oncological medical services quality in districts of the Ivanovo region (per 100 examinations)**

| Район области/District of the Region    | Частота дефектов/Frequency of defects |
|---|---------------------------------------|
| В.-Ландеховский/Verkhne-landekhovskiy   | 95,7                                  |
| Вичугский/Vichugskiy                    | 27,0                                  |
| Гаврилово-Посадский/Gavrilovo-Posadskiy | 71,4                                  |
| Заволжский/Zavolzhskiy                  | 44,0                                  |
| Ивановский/Ivanovskiy                   | 45,9                                  |
| Ильинский/Ilinskiy                      | 83,2                                  |
| Кинешемский/Kineshemskiy                | 98,5                                  |
| Комсомольский/Komsomolskiy              | 84,7                                  |
| Лежневский/Lezhnevskiy                  | 30,6                                  |
| Лухский/Luzhskiy                        | 98,9                                  |
| Палехский/Palekhskiy                    | 56,2                                  |
| Пестяковский/Pestyakovskiy              | 98,7                                  |
| Приволжский/Privolzhskiy                | 92,1                                  |
| Пучежский/Puchezhskiy                   | 94,2                                  |
| Родниковский/Rodnikovskiy               | 44,6                                  |
| Савинский/Savinskiy                     | 41,1                                  |
| Тейковский/Teykovskiy                   | 92,5                                  |
| Фурмановский/Furmanovskiy               | 51,9                                  |
| Южский/Yuzhskiy                         | 93,7                                  |
| Юрьеvecкий/Yurevetskiy                  | 52,2                                  |
| Шуйский/Shuiskiy                        | 21,1                                  |
| г. Иваново/Ivanovo                      | 26,0                                  |

ствие анализа динамики изменения дефектуры, отсутствие обоснованных предложений по устранению недостатков, отсутствие этапного клинического разбора обращений пациента за помощью, нарушение обоснования причин запущенности (рисунок).

Основной удельный вес в структуре технических дефектов экспертной деятельности занимали следующие дефекты: использование устаревших форм экспертной документации (25%), дефекты ее заполнения (неполное соответствие документального оформления решений требованиям нормативных и методических документов) (75%).

Проведен анализ частоты дефектов экспертной деятельности по контролю своевременности качества медицинских услуг онкологического профиля по районам Ивановской области (табл. 4).

Установлено, что наиболее высокая частота дефектов экспертной деятельности по контролю качества медицинской помощи онкологического профиля отмечена в следующих районах Ивановской области: В.-Ландеховский (95,7 дефектов на 100 экспертиз), Ильинский (83,2 дефектов на 100 экспертиз), Кинешемский (98,5 дефектов на 100 экспертиз), Комсомольский (84,7 дефектов на 100 экспертиз), Лухский (98,9 дефектов на 100 экспертиз), Пестяковский (98,7 дефектов на 100 экспертиз), Приволжский (92,1 дефектов на 100 экспертиз), Пучежский (94,2 дефектов на 100 экспертиз), Тейковский (92,5 дефектов на 100 экспертиз), Южский (93,7 дефектов на 100 экспертиз), что связано с низкой укомплектованностью врачами в данных районах и низкой транспортной доступностью помощи. Наиболее высоким было качество экспертной деятельности в областном центре, Шуйском районе, Вичугском, Лежневском, что следует связать с наличием в этих районах специалистов-онкологов, курирующих данный вопрос на постоянной основе.

Отмечено, что в экспертных заключениях отсутствовала информация о контроле экспертами ведомственного звена контроля качества медицинских услуг онкологического профиля за состоянием большинства (78,5%) важных свойств качества, в том

числе таких, как «межличностное взаимодействие», «удобство», достаточность, результативность, эффективность, безопасность, оптимальность, ответственность, научно-технический уровень.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные данные позволили сделать следующие выводы.

1. Политика в области качества онкологической помощи имеет признаки снижения (количество диагностических и медико-организационных дефектов в среднем составляет 1,7 на один случай диагностированного рака), что приводит к запущенным случаям онкопатологии.

2. Экспертиза качества оказанных медицинских услуг онкологического профиля показала, что на первом месте по частоте нарушения стоят свойства, связанные с непосредственным невыполнением на должном уровне технологий диагностики и лечения, взаимодействия с пациентом, на втором месте — нарушение свойств качества медицинской помощи, связанные с не полным выполнением условий оказания помощи, на третьем месте — свойства, связанные с результатом помощи, что говорит о приоритетности контроля и развития технологического компонента политики системы здравоохранения Ивановской области в сфере ранней диагностики злокачественных новообразований.

3. В структуре дефектов работы комиссии по онкопатологии как формы контроля качества медицинской помощи преобладали следующие (в процентах от общего числа случаев ненадлежащего уровня экспертизы): 22% — организационные дефекты; 71% — технологические дефекты; 7% — технические. Это требует совершенствования политики системы здравоохранения Ивановской области в сфере ранней диагностики злокачественных новообразований, в том числе за счет повышения уровня онконастороженности врачей, повышения эффективности работы региональных комиссий по онкопатологии.

## Список литературы

1. Козлов В. А., Поляков Б. А., Мушников Д. Л. Принципы изучения, оценки, формирования и развития политики здравоохранения в части онкологической помощи населению на региональном уровне. Монография. Иваново, 2017, 320 с.
2. Филатов В. Ф., Щепин В. О., Сыстеров А. А. Политика здравоохранения: вопросы теории и практики. Монография. Под ред. О. П. Щепина. М.: ГУ НИИИ Общественного здоровья и здравоохранения РАМН; 2007, 276 с.
3. Раскина Е. А., Рылёва У. М., Лавлинская Л. И., Черных Е. А.,

Лавлинская Т. А. Приоритетные направления деятельности онкологической службы по улучшению качества оказания медицинской помощи женщинам с раком молочной железы в Воронежской области. Молодежный инновационный вестник. 2018;7 (S1):276–7.

4. Кики П. Ф., Алексеева Г. Н., Измайлова О. А., Юдин С. В., Юдин С. С., Морев В. Г., Сухова А. В. Модель организации онкологической помощи населению региона. Здравоохранение Российской Федерации. 2017;61 (6):284–

91. DOI: 10.18821/0044-197X-2017-61-6-284-291

5. Кайдарова Д. Р., Шатковская О. В., Чингисова Д. Г., Адильбай Ж. К. Итоги работы координационного совета по внедрению интегрированной модели оказания медицинской помощи при онкологических заболеваниях за 2016 год. *Онкология и радиология Казахстана*. 2017;2 (44):4-10.
6. Нечаева О. Б., Михайлова Ю. В., Чухриенко И. Ю. Эпидемиологическая ситуация при онкологических заболеваниях в России. *Медицинский алфавит*. 2018;2, 31 (368):54-60.
7. Наумов И. А., Гарелик Т. М. Состояние первичной заболеваемости раком шейки матки как фактор, определяющий прогноз для репродуктивного здоровья пациенток. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018;5-1:119-23.
8. Сидоров С. В., Бравве Ю. И., Чернущ Н. Ю. Правовые аспекты осуществления репродуктивной функции больными раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2018;17 (3):72-6. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-72-76
9. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность) М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. Герцена» Минздрава России; 2016, 232 с.

## References

1. Kozlov V. A., Polyakov B. A., Mushnikov D. L. Principy izucheniya, ocenki, formirovaniya i razvitiya politiki zdavoohraneniya v chasti onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu na regional'nom urovne [Principles study, evaluation, formation and development of health policy in the part of oncology aid rendered to population at the regional level]. Ivanovo, 2017, 320 p. (In Russian).
2. Filatov VF, Shchepin VO, Systerova AA. Politika zdavoohraneniya: voprosy teorii i praktiki [Health policy: issues of theory and practice]. Edited by O. P. Shchepina. Moscow, 2007, 276 p. (In Russian).
3. Raskina EA, Rylyova UM, Lavlinskaya LI, CHernyh EA, Lavlinskaya TA. Priorities of the Oncology service to improve the quality of medical care for women with breast cancer in the Voronezh region. *Molodezhnyj Innovacionnyj Vestnik*. 2018;7 (S1):276-7. (In Russian).
4. Kiku PF, Alekseeva GN, Izmaylova OA, Iudin SV, Iudin SS, Morova VG, Sukhova AV. The model of organization of oncologic care of population of region. *Health Care of the Russian Federation*. 2017;61 (6):284-91. DOI: 10.18821/0044-197X-2017-61-6-284-291 (In Russian).
5. Kaydarova DR, Shatkovskaya OV, Chingisova ZhK, Adilbay DG. Progress made by the coordinating council on the implementation of the integrated model of rendering medical care for oncological diseases in 2016. *The Oncology and Radiology of Kazakhstan*. 2017;2 (44):4-10. (In Russian).
6. Nechaeva OB, Mikhailova YuV, Chukhrienko IYu. Epidemiological situation in case of cancer in Russia. *Medical Alphabet*. 2018;2,31 (368):54-60. (In Russian).
7. Naumov IA, Garelik TM. Condition of cervical cancer primary morbidity as a factor, which determine forecast for reproductive

10. Runciman WB, Edmonds MJ, Pradhan M. Setting priorities for patient safety. *Qual Saf Health Care*. 2002 Sep;11 (3):224-9. DOI: 10.1136/qhc.11.3.224

11. Sheikh A, Panesar SS, Larizgoitia I, Bates DW, Donaldson LJ. Safer primary care for all: a global imperative. *Lancet Glob Health*. 2013 Oct;1 (4): e182-3. DOI: 10.1016/S2214-109X (13)70030-5
12. Vincent C, Neale G, Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. *BMJ*. 2001 Mar 3;322 (7285):517-9. DOI: 10.1136/bmj.322.7285.517
13. Wachter RM, Pronovost P, Shekelle P. Strategies to improve patient safety: the evidence base matures. *Ann Intern Med*. 2013 Mar 5;158 (5 Pt 1):350-2. DOI: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00010
14. Woloshynowych M, Rogers S, Taylor-Adams S, Vincent C. The investigation and analysis of critical incidents and adverse events in healthcare. *Health Technol Assess*. 2005 May;9 (19):1-143, iii.
15. Таранов А. М., Васильева Т. П., Чумаков А. С., Мухников Д. Л. и др. Дифференцированный подход к экспертизе качества медицинских услуг (на примере восстановительного лечения). *Методические рекомендации ФОМС. М.*, 2004, 320 с.

health of patients. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2018;5-1:119-23. (In Russian).

8. Sidorov SV, Bravve Yul, Chernus NY. The legal aspects of reproductive function of breast cancer patients. *Siberian Journal of Oncology*. 2018;17 (3):72-6. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-72-76 (In Russian).
9. Chissov VI, Starinskij VV, Petrova GV. Malignant neoplasm in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow: P. Hertsens Moscow Oncology Research Institute; 2016, 232 с. (In Russian).
10. Runciman WB, Edmonds MJ, Pradhan M. Setting priorities for patient safety. *Qual Saf Health Care*. 2002 Sep;11 (3):224-9. DOI: 10.1136/qhc.11.3.224
11. Sheikh A, Panesar SS, Larizgoitia I, Bates DW, Donaldson LJ. Safer primary care for all: a global imperative. *Lancet Glob Health*. 2013 Oct;1 (4): e182-3. DOI: 10.1016/S2214-109X (13)70030-5
12. Vincent C, Neale G, Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. *BMJ*. 2001 Mar 3;322 (7285):517-9. DOI: 10.1136/bmj.322.7285.517
13. Wachter RM, Pronovost P, Shekelle P. Strategies to improve patient safety: the evidence base matures. *Ann Intern Med*. 2013 Mar 5;158 (5 Pt 1):350-2. DOI: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00010
14. Woloshynowych M, Rogers S, Taylor-Adams S, Vincent C. The investigation and analysis of critical incidents and adverse events in healthcare. *Health Technol Assess*. 2005 May;9 (19):1-143, iii.
15. Taranov AM, Vasilieva TP, Chumakov AS, Mushnikov DL, et al. A differentiated approach to the examination of the quality of medical services (for example, restorative treatment). *Methodical recommendations*. Moscow, 2004, 320 p. (In Russian).

**Информация об авторах:**

Козлов Владимир Александрович, к. м. н., главный врач ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» Департамента здравоохранения Ивановской области

Поляков Борис Александрович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, информатики и истории медицины ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мушников Дмитрий Львович, к. м. н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, информатики и истории медицины ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Фунтикова Елена Леонидовна, врач ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» Департамента здравоохранения Ивановской области

Недавний Дмитрий Александрович, врач ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» Департамента здравоохранения Ивановской области

**Information about authors:**

Vladimir A. Kozlov, MD, PhD, Chief Doctor, Ivanovo Regional Oncology Dispensary, Department of Health of the Ivanovo Region

Boris A. Polyakov, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of public health and healthcare, informatics and medical history, Ivanovo State Medical Academy

Dmitriy L. Mushnikov, MD, PhD, assistant professor of the department of public health and healthcare service, informatics and medical history, Ivanovo State Medical Academy

Elena L. Funtikova, physician, Ivanovo Regional Oncology Dispensary, Department of Health of the Ivanovo Region

Dmitriy L. Nedavny, physician, Ivanovo Regional Oncology Dispensary, Department of Health of the Ivanovo Region



## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ (ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ)

- С договором на публикацию статей, а также подробно с правилами для авторов и примерами оформления библиографии можно ознакомиться на сайте журнала «Исследования и практика в медицине» [www.rpmj.ru](http://www.rpmj.ru).
- Статьи, оформленные не в соответствии с данными правилами, не принимаются и не рецензируются.
- Статьи направлять через online форму на сайте журнала [www.rpmj.ru](http://www.rpmj.ru)

С 2019 г. редакция принимает к публикации статьи по следующим специальностям: 14.01.12 – Онкология (биологические науки), 14.01.12 – Онкология (медицинские науки), 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки), 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки), 14.01.23 – Урология (медицинские науки), 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение (медицинские науки), 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки). Обязательно указать шифр научной специальности.

Не допускается направление в редакцию работ, уже опубликованных или отправленных в другие издания.

Все поступающие статьи рецензируются.

При направлении статьи в редакцию авторам следует заполнить и подписать бланк типового договора о передаче авторских прав на использование публикации редакцией (<http://www.rpmj.ru/rpmj/about/submissions>) и предоставить направляющее письмо от организации, в которой работает автор.

1. Статья должна быть представлена в электронном виде. Шрифт — Times New Roman, размер — 14, интервал — 1,5. Текст статьи, включая резюме, информацию об авторах, список литературы, должны быть оформлены одним файлом, а каждый рисунок — отдельным.

**Объем статей.** Не более 20 страниц — для рубрики «Оригинальное исследование», 25 — «Обзор литературы», 12 — «Лекция», 10 — «Клиническое наблюдение».

2. **Оформление первой страницы** (сведения по-даются на русском и английском языках).

- Название статьи. Должно быть кратким и информативным. В заглавии статьи не допускается использование сокращений и аббревиатур.

- Инициалы и фамилии всех авторов. Обязательно указывается, в каком учреждении работает автор.

- Полное название учреждения и его адрес.

3. **Резюме** является кратким и последовательным изложением материала статьи по основным разделам.

Резюме к **оригинальным статьям** должно быть структурированным (содержать разделы Цель, Материалы и методы, Результаты, Заключение). Объем текста резюме — в пределах 2000 знаков.

**Ключевые слова.** Указать не менее 6 ключевых слов или фраз.

4. **Информация об авторах.** Указываются фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место работы всех (!) авторов. Отдельно следует выделить (значком \*) автора, ответственного за связь с редакцией и указать контактный e-mail и мобильный телефон.

5. **Дополнительная информация.**

- Конфликт интересов. Авторы должны раскрыть финансовые или другие существующие конфликты интересов, связанные с рукописью.

- Информация о финансировании. При наличии источника финансирования исследования необходимо его указать.

- Благодарности. Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи, но не являющимся ее авторами.

6. **Оформление списка литературы.** Ссылки в тексте статьи располагаются в квадратных скобках в порядке цитирования (не по алфавиту!).

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях — не более 30, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15.

- При ссылке на статьи из журналов указывают фамилии и инициалы авторов, название статьи, название журнала (название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine), год, том, номер выпуска, страницы.

- При ссылке на книжное издание — фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

• При ссылке на авторефераты диссертаций — фамилии и инициалы авторов, полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

• При ссылке на электронные источники — название сайта, электронный адрес цитируемого источника, дата обращения.

Второй список литературы (References) является полным аналогом списка литературы, в котором источники на русском языке должны быть представлены в романском алфавите (латинице) в таком качестве, чтобы эти ссылки могли быть учтены при изучении цитирования публикаций авторов и журналов.

Если у статьи есть официальный перевод названия, его нужно вставить вместо транслитерации!

Транслитерацию следует проводить в стандарте BSI (можно воспользоваться сайтом — <http://ru.translit.net/?account=bsi>).

**7. Иллюстративный материал.** Все таблицы и рисунки должны быть пронумерованы и иметь назва-

ние. Ссылки на иллюстративный материал приводятся в тексте статьи в круглых скобках. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений на русском языке.

**8. Сокращения.** Единицы измерений даются в СИ. Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

**Все статьи принимаются к публикации бесплатно. Редакция оставляет за собой право редактирования, сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.**

Адрес редакции  
 «Исследования и практика в медицине»  
 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд,3

|           |   |
|-----------|---|
| Извещение | <p style="text-align: right;">Форма №ПД-4</p> <p style="text-align: center;"><b>ООО «КВАЗАР»</b></p> <p style="text-align: center;">наименование получателя платежа</p> <p>7720500514 <span style="float: right;">40702810338000098972</span><br/> <small>ИНН получателя платежа</small> <span style="float: right;"><small>номер счета получателя платежа</small></span></p> <p>в ПАО «Сбербанк России» г. Москва <span style="float: right;">БИК 044525225</span></p> <p>наименование банка получателя платежа</p> <p>Номер кор./сч. банка получателя платежа <u>30101810400000000225</u></p> <p style="text-align: center;"><b>Годовая подписка на журнал «Исследования и практика в медицине»<br/>том 6 №3 2019, том 6 №4 2019</b></p> <p>наименование платежа</p> <p>Ф.И.О. плательщика _____</p> <p>Адрес плательщика _____</p> <p>Сумма платежа <u>4000</u> руб. <u>00</u> коп. <span style="float: right;">Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.</span></p> <p>Итого _____ руб. _____ коп. <span style="float: right;">« _____ » _____ 20 г.</span></p> <p><small>С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен.</small> <b>Подпись плательщика</b> _____</p> |
| Квитанция | <p style="text-align: right;">Форма №ПД-4</p> <p style="text-align: center;"><b>ООО «КВАЗАР»</b></p> <p style="text-align: center;">наименование получателя платежа</p> <p>7720500514 <span style="float: right;">40702810338000098972</span><br/> <small>ИНН получателя платежа</small> <span style="float: right;"><small>номер счета получателя платежа</small></span></p> <p>в ПАО «Сбербанк России» г. Москва <span style="float: right;">БИК 044525225</span></p> <p>наименование банка получателя платежа</p> <p>Номер кор./сч. банка получателя платежа <u>30101810400000000225</u></p> <p style="text-align: center;"><b>Годовая подписка на журнал «Исследования и практика в медицине»<br/>том 6 №3 2019, том 6 №4 2019</b></p> <p>наименование платежа</p> <p>Ф.И.О. плательщика _____</p> <p>Адрес плательщика _____</p> <p>Сумма платежа <u>4000</u> руб. <u>00</u> коп. <span style="float: right;">Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.</span></p> <p>Итого _____ руб. _____ коп. <span style="float: right;">« _____ » _____ 20 г.</span></p> <p><small>С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен.</small> <b>Подпись плательщика</b> _____</p> |

Кассир



Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации (ВАК при Минобрнауки России), в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук. Научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым издание включено в Перечень рецензируемых научных изданий:

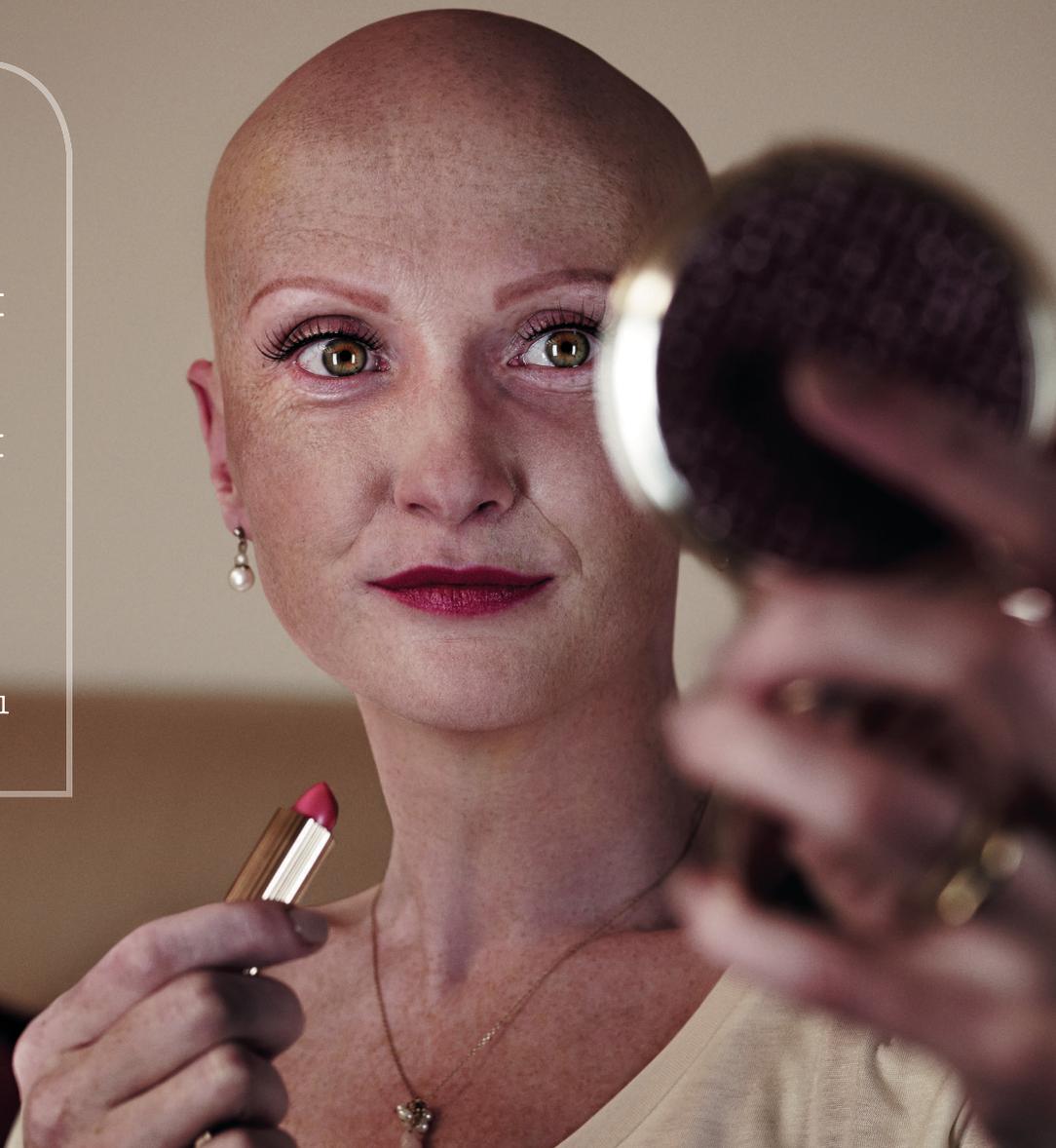
- ◆ **14.01.12 – Онкология (биологические науки)**
- ◆ **14.01.12 – Онкология (медицинские науки)**
- ◆ **14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки)**
- ◆ **14.01.17 – Хирургия (медицинские науки)**
- ◆ **14.01.23 – Урология (медицинские науки)**
- ◆ **14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение (медицинские науки)**
- ◆ **14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)**

The Journal is included in the List of peer-reviewed scientific publications by the Higher Attestation Commission in which the main results of dissertations for the degree of PhDs and MDs should be published. Specialties which accept papers for publication:

- ◆ **14.01.12 – Oncology (Biological Science)**
- ◆ **14.01.12 – Oncology (Medical Science)**
- ◆ **14.01.13 – Radiodiagnosis, radiotherapy (Medical Science)**
- ◆ **14.01.17 – Surgery (Medical Science)**
- ◆ **14.01.23 – Urology (Medical Science)**
- ◆ **14.02.03 – Public Health and Health Care (Medical Science)**
- ◆ **14.03.06 – Pharmacology, Clinical Pharmacology (Biological Science)**

Резекция  
и четыре  
цикла  
химиотерапии  
уже позади...

...но венозный  
тромбоз  
и эмболия  
могут сделать  
все усилия  
напрасными...<sup>1</sup>



**ВТЭО – вторая причина смертности пациентов с онкологическими заболеваниями<sup>1</sup>**

**Пролонгированная профилактика препаратом Фрагмин® в течение 28 дней у онкологических больных снижает частоту ТГВ в 4,5 раза<sup>3</sup>**

#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФРАГМИН®

**Фрагмин® (далтепарин натрия)** – антикоагулянтное средство прямого действия. **Показания к применению:** – лечение острого тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии; – профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации у пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью; – профилактика тромбообразования при хирургических вмешательствах; – профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с терапевтическим заболванием в острой фазе и ограниченной подвижностью (в том числе при состояниях, требующих постельного режима); – нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ; – длительное лечение (до 6 месяцев) с целью предотвращения рецидива венозных тромбоэмболических осложнений у больных со злокачественными новообразованиями. **Противопоказания:** – повышенная чувствительность к далтепарину натрия или к другим низкомолекулярным гепаринам и/или гепарину; – установленная гепарин-индуцированная иммунная тромбоцитопения (тип II) в анамнезе или подозрение на ее наличие; – кровотечение (клинически значимое, например, из органов желудочно-кишечного тракта на фоне язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки, внутричерепные кровоизлияния); – выраженные нарушения системы свертывания крови; – острый или подострый инфекционный эндокардит; – недавние травмы или оперативные вмешательства на органах центральной нервной системы, органах зрения и/или слуха; – у пациентов, получающих терапию препаратом Фрагмин® в лечебных дозах (например, для лечения острого тромбоза глубоких вен, тромбоза легочной артерии, нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ) нельзя использовать локальную и/или регионарную анестезию при плановых хирургических вмешательствах. **С осторожностью:** Высокие дозы препарата следует применять с особой осторожностью у больных в раннем послеоперационном периоде. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Фрагмин® у пациентов с повышенным риском развития кровотечений. **Способ применения и дозы:** Фрагмин® нельзя вводить внутримышечно! **Лечение острого тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии:** Фрагмин® вводится п/к 1-2 раза в сутки. При введении 1 раз в сутки – 200 МЕ/кг массы тела п/к; при введении 2 раза в сутки – по 100 МЕ/кг массы тела п/к. Разовая дневная доза не должна превышать 18000 МЕ. **Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации:** Пациенты с хронической почечной недостаточностью или пациенты без риска развития кровотечения – При продолжительности гемодиализа или гемофильтрации не более 4 часов: в/в струйно по 30-40 МЕ/кг массы тела с последующим в/в капельным введением по 10-15 МЕ/кг/час, либо однократно в/в струйно в дозе 5000 МЕ. – При продолжительности гемодиализа или гемофильтрации более 4 часов: в/в струйно по 30 - 40 МЕ/кг массы тела с последующим в/в капельным введением по 10 - 15 МЕ/кг/час. Пациенты с острой почечной недостаточностью или пациенты с высоким риском развития кровотечения: в/в струйное введение 5 - 10 МЕ/кг массы тела с последующим в/в капельным введением по 4 - 5 МЕ/кг/час. **Профилактика тромбообразования при хирургических вмешательствах:** При проведении операций в общей хирургической практике Пациенты с риском развития тромбоэмболических осложнений - п/к 2500 МЕ за 2 часа до операции, затем после операции - п/к по 2500 МЕ/сутки Пациенты с дополнительными факторами риска развития тромбоэмболических осложнений – при начале профилактики за день до операции: 5000 МЕ п/к вечером накануне операции, затем по 5000 МЕ п/к каждый вечер после операции, – при начале профилактики за день до операции: 5000 МЕ п/к вечером накануне операции, затем по 2500 МЕ п/к за 2 часа до операции и 2500 МЕ п/к через 8-12 часов. Затем со следующего дня вводят по 5000 МЕ п/к. При проведении ортопедических операций Фрагмин® следует вводить в течение 5 недель после операции: – при начале профилактики за день до операции: 5000 МЕ п/к вечером накануне операции, затем по 5000 МЕ п/к каждый вечер после операции, – при начале профилактики в день проведения операции: 2500 МЕ п/к за 2 часа до операции и 2500 МЕ п/к через 8 - 12 часов. Затем со следующего дня каждое утро -

по 5000 МЕ п/к, – при начале профилактики после операции: 2500 МЕ п/к через 4 - 8 часов после операции. Затем со следующего дня по 5000 МЕ п/к в сутки. **Профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с терапевтическим заболванием в острой фазе и ограниченной подвижностью:** Фрагмин® следует вводить п/к по 5000 МЕ один раз в сутки. **Нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ:** Фрагмин® вводит п/к по 120 МЕ/кг массы тела каждые 12 часов. Максимальная доза не должна превышать 10000 МЕ каждые 12 часов. **Длительное лечение с целью предотвращения рецидива венозных тромбоэмболий у больных со злокачественными новообразованиями:** 1 месяц: 200 МЕ/кг массы тела п/к 1 раз в сутки. Разовая дневная доза не должна превышать 18000 МЕ. 2 - 6 месяцев: около 150 МЕ/кг массы тела п/к 1 раз в сутки. **Побочное действие:** отменяются следующие побочные явления (с частотой  $\geq 1\%$ ): обратимая тромбоцитопения легкой степени, кровотечение, временное увеличение уровня трансаминаз, подкожная гематома в месте инъекции, боль в месте инъекции. Антикоагулянтный эффект Фрагмина® можно устранить введением протамина сульфата. Однако протамин обладает ингибирующим действием на первичный гемостаз, в связи с этим его можно применять только в экстренных случаях. 1 мг протамина сульфата частично нейтрализует действие 100 МЕ (анти-Ха) далтепарина натрия. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Форма выпуска:** раствор для внутривенного и подкожного введения. Ампулы (состав на 1 мл): активное вещество: 10000 МЕ (анти-Ха), Шприцы (состав на 1 шприц): дозировки 2500 МЕ (анти-Ха)/0,2мл, 5000 МЕ (анти-Ха)/0,2мл, 7500 МЕ (анти-Ха)/0,3мл, 10000 МЕ (анти-Ха)/0,4мл, 12500 МЕ (анти-Ха)/0,5мл, 15000 МЕ (анти-Ха)/0,6мл и 18000 МЕ (анти-Ха)/0,72мл **Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Регистрационный номер:** П N014647/01 от 14.01.2009; П N014647/02 от 16.01.2009; П N012506/01 от 15.07.2011.

**Фрагмин®**  
далтепарин натрия

**Единственный НМГ,  
одобренный для  
длительного (до 6 мес)<sup>2</sup>  
применения  
у онкологических  
больных**



ООО «Пфайзер Инновации»  
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,  
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)  
Тел.: +7 495 287 50 00  
Факс: +7 495 287 53 00

1. Khorana AA, Thromb Res. 2010;125(6):490-493.  
2. Инструкция по применению препарата Фрагмин к РУ: П № 014647/01 от 14.01.2009;  
П №014647/02 от 16.01.2009, П №012506/01 от 15.07.2011.  
3. Rasmussen MS et al. J Thromb Haemost 2006; 4911:2384-2390.

PP-FRA-RUS-0047 27.05.2019

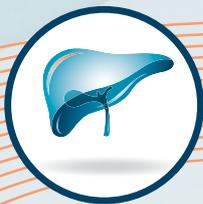


Дайте шанс на жизнь  
 большему числу пациентов  
 с ОПДИВО®

# ОПДИВО® (ниволумаб)



ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК



ЛИМФОМА ХОДЖКИНА



КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

Теперь  
**13 показаний**  
 в лечении  
**8 видов опухолей**



МЕЛАНОМА



РАК ГОЛОВЫ И ШЕИ



УРОТЕЛИАЛЬНЫЙ РАК



ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК



РАК ЛЁГКОГО

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ОПДИВО®<sup>1</sup>

**ОПДИВО®** Рег. номер: ЛП-004026. Торговое наименование: ОПДИВО®. МНН: ниволумаб (nivolumab). **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит активное вещество: ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. **Механизм действия:** ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **Показания:** В качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, не зависимо от мутации в гене BRAF. В качестве адьювантной терапии пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения, независимо от мутации в гене BRAF. В качестве монотерапии местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии; в комбинации с ипилимумабом для распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака лёгкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (КЛХ) у взрослых после предшествующей ауто-ТСК и терапии с использованием брентуксимаба ведотина или после 3-х и более линий системной терапии, включающей ауто-ТСК; в качестве монотерапии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии местнораспространённого неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии с использованием сорафениба; в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** тяжёлые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни; нарушение функции печени тяжёлой степени; нарушение функции почек тяжёлой степени. Лекарственные взаимодействия: ввиду того, что антитела не подвергаются метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, ингибирование или индукция этих ферментов при совместном применении с другими лекарственными препаратами не оказывают влияние на фармакокинетику ниволумаба. **Способ применения и дозы:** Препарат Опдиво® вводят в виде 60- или 30-мин внутривенной инфузии. Лечение долж-

но продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. В адьювантном режиме при терапии пациентов с меланомой лечение должно продолжаться до развития рецидива заболевания или непереносимой токсичности, максимум до 1 года. Неоперабельная или метастатическая меланوما: – в качестве монотерапии – Опдиво® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом – Опдиво® в дозе 1 мг/кг с последующим в/в введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – Опдиво® в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 недели после последнего совместного введения или в дозе 480 мг через 6 недель после последнего совместного введения. Адьювантная терапия пациентов с меланомой, местнораспространённый или метастатический немелкоклеточный рак лёгкого, рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина, рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи, местнораспространённый неоперабельный или метастатический уротелиальный рак, гепатоцеллюлярный рак: – Опдиво® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Распространённый почечно-клеточный рак: в качестве монотерапии – Опдиво® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; в комбинации с ипилимумабом – Опдиво® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – Опдиво® в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели. Метастатический мелкоклеточный рак лёгкого, метастатический колоректальный рак: в качестве монотерапии – Опдиво® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели; метастатический колоректальный рак: в комбинации с ипилимумабом – Опдиво® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – Опдиво® в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели. **Побочные действия:** чаще всего отмечались иммуно-опосредованные побочные реакции. Большинство таких побочных реакций, включая тяжёлые, купировались при помощи соответствующей терапии или путем отмены препарата. **Форма выпуска:** концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 10 мл или 4 мл во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I, герметично закрытый бутылчезной пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышечкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **Срок годности:** 2 года. **Владелец РУ:** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США.

**Информацию о нежелательных явлениях следует сообщать в компанию Бристол-Майерс Сквибб по тел.:+ 495 755 92 67, +7 800 555 00 23, факс +7 495 755 92 67, safety\_russia@bms.com**

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-004026-190219.

1506RUI901870-01 March 2019

На правах рекламы