



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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

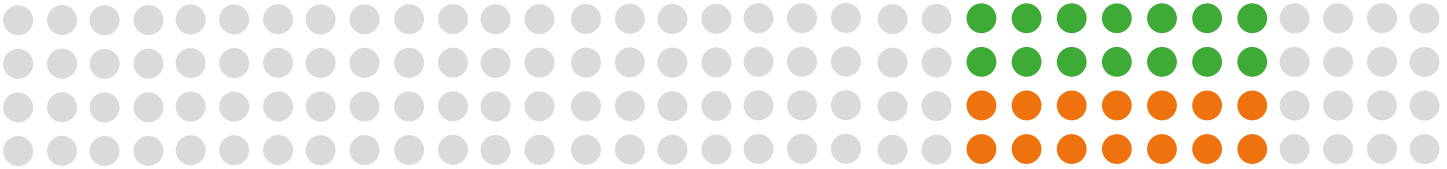
RESEARCH AND PRACTICAL  
MEDICINE JOURNAL

Том 6

**№3**

2019

Москва



# Медипал Онко

*Предоставление высококачественных  
товаров и услуг, позволяющих  
людям быть здоровыми*



МЕДИПАЛ-ОНКО  
современная фармацевтическая  
дистрибьюторская компания,  
осуществляющая  
комплексное обеспечение  
учреждений системы  
здравоохранения инновационными  
лекарственными средствами  
и изделиями медицинского назначения  
на территории России,  
стран СНГ и дальнего зарубежья.

|                                 |   |                                   |
|---------------------------------|---|-----------------------------------|
| Иммунобиология                  | ● | Эндокринология                    |
| Трансплантология                | ● | Орфанные заболевания              |
| Акушерство и гинекология        | ● | Расстройства гемостаза            |
| Онкология и онкогематология     | ● | Реанимация и анестезиология       |
| Изделия медицинского назначения | ● | Технические средства реабилитации |

***Здоровый взгляд на жизнь!***

Адрес: 115230, Москва, Варшавское шоссе, д. 47, корп. 4  
Тел.: +7 (495) 662-84-94 Факс +7 (495) 662-84-95  
e-mail: [public@medipal-onko.ru](mailto:public@medipal-onko.ru) [www.medipal-onko.ru](http://www.medipal-onko.ru)



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)**

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

# RESEARCH AND 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

Nina G. Kulchenko,  
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 Vladimirskaia,  
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 08.08.2019

## 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](http://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

Кульченко Н.Г.,  
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 08.08.2019

## 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.

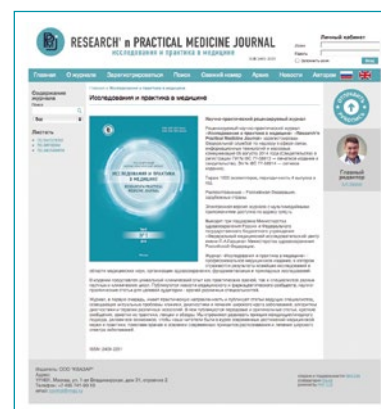
**Переводчик:** Коновальчук П.В.

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

- Association of expression of *NFKB1*, *HIF1*, *VEGFA*, *VEGFB*, *BAX*, *BCL2* genes with biochemical remediation in patients with localized prostate cancer  
*Ph. S. Bova, O. I. Kit, A. Yu. Maksimov* ..... 10

- Study of VEGF-A and TGF- $\beta$  levels in bioplates of squamous cell carcinoma of the tongue and mouth floor mucosa in polychemotherapy with monoclonal antibodies — cetuximab  
*O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, I. V. Neskubina, L. Yu. Vladimirova, A. A. Lyanova, Yu. A. Pogorelova, E. V. Shalashnaya, M. A. Engibaryan, Yu. S. Sidorenko* ..... 20

- The results of surgical treatment of patients with multiple primary lung cancers according to Orenburg Regional Oncological Clinic data  
*E. A. Kalinin, M. A. Senchukova, M. N. Vasukov, P. V. Samoilo, S. O. Mitryakov, S. V. Pinchuk* ..... 29

### Radiodiagnosis, Radiotherapy

- Quantification of ectopic fat depots in patients with coronary heart disease  
*A. N. Kokov, N. K. Brel, V. L. Masenko, O. V. Gruzdeva, Yu. A. Dyleva, E. V. Belik, O. L. Barbarash* ..... 40

## Reviews

- Biomarkers, neoangiogenesis and growth factors in pancreatic cancer  
*E. M. Frantsiyants, O. I. Kit, V. I. Aleynov, I. A. Goroshinskaya* ..... 51

- Inguinal hernia repair and male health  
*N. G. Kulchenko* ..... 65

- Platelet-rich plasma therapy for erectile dysfunction: a review of preclinical and clinical studies  
*A. D. Kaprin, A. A. Kostin, M. V. Epifanova, M. E. Chalyy, E. V. Gameeva, S. A. Artemenko* ..... 74

- Phytotherapy for inflammatory diseases of the prostate  
*N. G. Kulchenko, E. V. Yatsenko* ..... 87

## Clinical and laboratory observations

- Surgical complications after modular endoprosthetics in patients with acetabular tumor  
*G. D. Iluridze, V. Yu. Karpenko, V. A. Derzhavin, A. V. Bukharov* ..... 98

- The effect of nutritional therapy on quality of life indicators for patients with gastric cancer at the stage of surgical treatment  
*A. D. Sergienko, V. E. Khoronenko, E. V. Gameeva, A. B. Ryabov, V. M. Khomyakov* ..... 108

## Оригинальные статьи

## Онкология

- Ассоциация экспрессии генов *NFKB1*, *HIF1*, *VEGFA*, *VEGFB*, *BAX*, *BCL2* с биохимическим рецидивированием у больных локализованным раком предстательной железы  
*Ф.С.Бова, О.И.Кит, А.Ю.Максимов* ..... 10

- Изучение содержания VEGF-A и TGF- $\beta$  в биоптатах плоскоклеточного рака языка и слизистой оболочки дна полости рта при полихимиотерапии с моноклональными антителами — цетуксимабом  
*О. И. Кит, Е. М. Франциянц, И. В. Нескубина, Л. Ю. Владимирова, А. А. Льянова, Ю. А. Погорелова, Е. В. Шалашная, М. А. Енгибарян, Ю. С. Сидоренко* ..... 20

- Результаты хирургического лечения пациентов с первично-множественным раком легких по данным Оренбургского областного клинического онкологического диспансера  
*Е. А. Калинин, М. А. Сеньчукова, М. Н. Васюков, П. В. Самойлов, С. О. Митряков, С. В. Пинчук* ..... 29

## Лучевая диагностика, лучевая терапия

- Количественная оценка эктопических жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца  
*А. Н. Коков, Н. К. Брель, В. Л. Масенко, О. В. Груздева, Ю. А. Дылева, Е. В. Белик, О. Л. Барбараш* ..... 40

## Обзоры

- Биомаркеры, неоангиогенез и факторы роста при раке поджелудочной железы  
*Е. М. Франциянц, О. И. Кит, В. И. Алейнов, И. А. Горошинская* ..... 51

- Паховая герниопластика и мужское здоровье  
*Н. Г. Кульченко* ..... 65

- Аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста, в лечении эректильной дисфункции: обзор доклинических и клинических исследований  
*А. Д. Каприн, А. А. Костин, М. В. Епифанова, М. Е. Чалый, Е. В. Гамеева, С. А. Артеменко* ..... 74

- Фитотерапия при воспалительных заболеваниях предстательной железы  
*Н. Г. Кульченко, Е. В. Яценко* ..... 87

## Обмен опытом

- Хирургические осложнения после модульного эндопротезирования у пациентов с опухолевым поражением вертлужной впадины  
*Г. Д. Илуридзе, В. Ю. Карпенко, В. А. Державин, А. В. Бухаров* ..... 98

- Влияние нутритивной терапии на показатели качества жизни больных раком желудка на этапе хирургического лечения  
*А. Д. Сергиенко, В. Э. Хороненко, Е. В. Гамеева, А. Б. Рябов, В. М. Хомяков* ..... 108

## Clinical Case Reports

Optimal treatment strategy for patients with progressive squamous cell carcinoma of the head and neck  
*L. V. Bolotina, C. A. Kravtsov, T. V. Ustinova, E.Yu.Karpenko, A. L. Kornietskaya, A. A. Paichadze, V. N. Galkin, A. D. Kaprin, A. A. Fedenko* ..... 115

Combined treatment of a patient with a testicular germ cell tumor with signs of multiple organ failure  
*T. V. Ustinova, L. V. Bolotina, A. A. Fedenko, H. S. Gevorgyan, A. A. Paichadze, A. L. Kornietskaya, N. V. Vorobyev, K. M. Nushko, A. S. Kalpinskiy, A. A. Kachmazov, K. M. Isaeva*..... 129

## Health Organization

Innovative potential of a medical organization, as part of its economic policy  
*V. A. Kozlov, B. A. Polyakov, D. L. Mushnikov, M. I. Stoylovskiy, D. V. Drozhzhin* ..... 138

## Клиническое наблюдение

Оптимальная лечебная стратегия терапии больных  
с прогрессирующим плоскоклеточным раком органов головы и шеи  
*Л. В. Болотина, С. А. Кравцов, Т. В. Устинова, Е. Ю. Карпенко,  
А. Л. Корниецкая, А. А. Пайчадзе, В. Н. Галкин, А. Д. Каприн, А. А. Феденко* ..... 115

Комбинированное лечение пациента с герминогенной опухолью  
яичка с признаками полиорганной недостаточности  
*Т. В. Устинова, Л. В. Болотина, А. А. Феденко, Г. С. Геворгян,  
А. А. Пайчадзе, А. Л. Корниецкая, Н. В. Воробьев, К. М. Ньюшко,  
А. С. Калпинский, А. А. Качмазов, К. М. Исаева* ..... 129

## Организация здравоохранения

Инновационный потенциал медицинской организации как часть  
ее экономической политики  
*В. А. Козлов, Б. А. Поляков, Д. Л. Мушников,  
М. И. Стойловский, Д. В. Дрожжин* ..... 138



## АССОЦИАЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ *NFKB1*, *HIF1*, *VEGFA*, *VEGFB*, *BAX*, *BCL2* С БИОХИМИЧЕСКИМ РЕЦИДИВИРОВАНИЕМ У БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ф.С.Бова, О.И.Кит, А.Ю.Максимов

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63

### Резюме

**Цель исследования.** Идентифицировать ассоциацию экспрессии генов *NFKB1*, *HIF1*, *VEGFA*, *VEGFB*, *BAX*, *BCL2* в клетках аденокарциномы предстательной железы с биохимическим рецидивированием локализованного рака простаты.

**Пациенты и методы.** В исследовании формировали три группы больных — основную, группу сравнения и контрольную группу. У больных раком предстательной железы (РПЖ) в основной группе ( $n = 56$ ) при наличии биохимического рецидива (БР) в течение 2 лет после радикальной операции, а также у 60 пациентов без БР (группа сравнения) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени в ткани рака простаты определяли экспрессию генов *NFKB1*, *HIF1*, *VEGFA*, *VEGFB*, *BAX*, *BCL2*. Контрольную группу составили 55 пациентов, у которых при выполнении диагностической биопсии при подозрении на РПЖ были взяты биоптаты в пределах здоровых тканей. Возраст пациентов трех групп варьировал от 57 до 74 лет (медиана 63 года). При количественной оценке экспрессии генов *NFKB1*, *HIF1*, *VEGFA*, *VEGFB*, *BAX*, *BCL2* определяли разность значений пороговых циклов реакции (Ct), установленных для изучаемого и референсного генов. Относительный уровень (ExpR) представлял собой отношение медиан Ct для каждого гена в двух сравниваемых группах из трех изучаемых: в основной группе — к показателю в контрольной группе, в группе сравнения — показателю в контроле, а также между основной группой и группой сравнения.

**Результаты.** При сравнительном анализе экспрессии генов в ткани рака простаты основной группы и группы сравнения установлено статистически значимое повышение ( $p < 0,05$ ) относительного показателя для гена *HIF1* (в 2,7 раза), гена *VEGFA* (в 2,4 раза) и гена *NFKB1* (в 2 раза). Следовательно, у пациентов с локализованным РПЖ при раннем рецидивировании исходно в ткани предстательной железы установлен более высокий уровень экспрессии генов *NFKB1*, *HIF1* и *VEGFA*. В группе сравнения по отношению к контрольной группе экспрессия проапоптотического гена *BAX* была выше в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), а для антиапоптотического гена *BCL2* изменений не выявлено ( $p = 0,09$ ). Таким образом, у пациентов с локализованным РПЖ при отсутствии БР после радикальной простатэктомии исходно повышение экспрессии гена *BAX* способствовало активации процессов апоптоза. У пациентов с локализованным РПЖ при последующем биохимическом рецидивировании изначально в ткани аденокарциномы простаты наблюдалось угнетение апоптоза за счет повышения экспрессии гена *BCL2*.

**Заключение.** Усиление экспрессии генов *NFKB1*, *VEGFA*, *HIF1* и *BCL2* в ткани предстательной железы ассоциировано с развитием БР у больных локализованным РПЖ.

### Ключевые слова:

рак предстательной железы, биохимический рецидив, экспрессия генов, транскрипция, неоангиогенез, прогностические маркеры

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Бова Ф.С., Кит О.И., Максимов А.Ю. Ассоциация экспрессии генов *NFKB1*, *HIF1*, *VEGFA*, *VEGFB*, *BAX*, *BCL2* с биохимическим рецидивированием у больных локализованным раком предстательной железы. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(3): 10-19. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-1

### Для корреспонденции

Бова Филипп Сергеевич, к.м.н., докторант 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: alald@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2782-3288>

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

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

Статья поступила 20.06.2019 г., принята к печати 08.08.2019 г.

## ASSOCIATION OF EXPRESSION OF *NFKB1*, *HIF1*, *VEGFA*, *VEGFB*, *BAX*, *BCL2* GENES WITH BIOCHEMICAL REMEDIATION IN PATIENTS WITH LOCALIZED PROSTATE CANCER

Ph.S.Bova, O.I.Kit, A.Yu.Maksimov

Rostov Research Institute of Oncology (RRIO), 63, 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

### Abstract

**Aim.** To identify the association of *NFKB1*, *HIF1*, *VEGFA*, *VEGFB*, *BAX*, *BCL2* gene expression in prostate adenocarcinoma cells with biochemical recurrence of localized prostate cancer.

**Patients and methods.** Three groups of patients were formed in the study – the main one, the comparison group and the control group. In patients with prostate cancer (PC) in the main group ( $n = 56$ ) with biochemical recurrence (BR) for two years after radical surgery, as well as in 60 patients without BR (experimental group) by real-time PCR in prostate cancer tissue the expression of genes *NFKB1*, *HIF1*, *VEGFA*, *VEGFB*, *BAX*, *BCL2* was determined. The control group consisted of 55 patients in whom, when performing diagnostic punctures for benign prostate tumors, biopsy specimens were taken in healthy tissues. The age of patients in the three groups ranged from 57 to 74 years (median 63 years). When quantifying expression of genes *NFKB1*, *HIF1*, *VEGFA*, *VEGFB*, *BAX*, *BCL2*, the difference in the values of reaction threshold cycles (Ct) fixed for the studied and reference genes was determined. The relative level (Expr) was the ratio of Ct medians for each gene in two compared groups of the studied three ones: in the main group to the indicator in the control group, in the experimental group to the indicator in the control group, and also between the main group and the experimental group.

**Results.** A comparative analysis of gene expression in prostate cancer tissue in the main group compared with the experimental group showed a statistically significant increase ( $p < 0,05$ ) in the relative index for the *HIF1* gene (2,7 times), the *VEGFA* gene (2,4 times) and the *NFKB1* gene (2 times). Consequently, in patients with localized early recurrence prostate cancer, initially in the prostate tissue, a higher level of expression of the *NFKB1*, *HIF1* and *VEGFA* genes was established. In the experimental group relative to the control group, the expression of the proapoptotic gene *BAX* was 1,6 times higher ( $p < 0,05$ ), and for the antiapoptotic gene *BCL2* no changes were detected ( $p = 0,09$ ). Thus, in patients with localized prostate cancer in the absence of BR, after radical prostatectomy, an initial increase in the expression of the *BAX* gene promoted the activation of apoptosis. In patients with localized prostate cancer, subsequent biochemical recurrence initially in the tissue of prostate adenocarcinoma inhibition of apoptosis due to increased expression of the *BCL2* gene was observed.

**Conclusion.** Enhancement of *NFKB1*, *VEGFA*, *HIF1* and *BCL2* gene expression in prostate tissue is associated with the development of BR in patients with localized prostate cancer.

### Keywords:

prostate cancer, biochemical recurrence, gene expression, transcription, neoangiogenesis, prognostic markers

### For citation

Bova Ph.S., Kit O.I., Maksimov A.Yu Association of expression of *NFKB1*, *HIF1*, *VEGFA*, *VEGFB*, *BAX*, *BCL2* genes with biochemical remediation in patients with localized prostate cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(3): 10-19. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-1

### For correspondence

Philip S. Bova, MD, PhD, doctoral candidate Rostov Research Institute of Oncology (RRIO)

Address: 63, 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: alald@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2782-3288>

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

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

Раковые клетки опухоли по сравнению с окружающими высокодифференцированными клеточными элементами перитуморальной зоны отличаются высокой пролиферативной активностью. Активация синтеза матричной РНК, микроРНК, транскрипционных факторов поддерживает пролиферативный потенциал раковых клеток на высоком уровне. Активно делящиеся клетки приобретают устойчивость к ингибиторам факторов роста и блокаторам их рецепторов, а также к проапоптотическим сигналам [1]. В результате наблюдается не только рост опухолевой ткани в пределах органа, но и повышается ее инвазивный и метастатический потенциал, раковые клетки становятся способными мигрировать в организме [2]. В последнее время подчеркивается значимость изучения влияния генетических факторов на способность к инвазии и миграции опухолевых клеток, что раскрывает возможности для прогнозирования течения заболевания и разработки новых подходов к мониторингу и лечению [2]. Комплексное одномоментное изучение генетических факторов контроля пролиферации и транскрипции за счет изменения экспрессии генов *NFKB1*, *HIF1*, неопластического путём оценки экспрессии генов (*VEGFA*, *VEGFB*), апоптоза опухолевых клеток, контролируемого генами *BAX*, *BCL2*, направлено на исследование ассоциации изменений генетического контроля основных патофизиологических процессов в опухолевой ткани и клинических характеристик течения рака предстательной железы (РПЖ). Сопряжение генетических и клинических результатов исследования даёт продуктивные результаты в понимании течения онкологического заболевания, а следовательно, — его прогноза. Например, хромосомные мутации в локусах 8q24 приводят к изменению кодирования генов *MYC* и *PVT1*, экспрессии протоонкогенного белка *MYC*, что сопровождается повышением риска развития РПЖ при первой степени родства в 2 раза [3]. Таким образом, в данной цепочке событий генетические и молекулярные изменения способствовали активации ранних стадий онкогенеза.

Изменчивость генома может обеспечивать также вариативность числа копий генов (Copy Number Variation), спорадические однонуклеотидные полиморфизмы [4]. Однако чаще других при развитии опухоли в геноме встречаются локус-специфические мутации. Частота локус-специфических мутаций превышает число спорадических однонуклеотидных полиморфизмов в 1000–10 000 раз, что, в свою очередь, перестраивает экспрессию кодирующей или некодирующей РНК, белков [5]. В опухолевых клетках часто отмечается дисбаланс между выраженностью экспрессии онкогенов и супрессив-

ных генов [6], что можно рассматривать как информативный признак, ассоциированный с малигнизацией и прогрессированием роста опухоли [7, 8].

**Цель исследования** — идентифицировать ассоциацию экспрессии генов *NFKB1*, *HIF1*, *VEGFB*, *VEGFB*, *BAX*, *BCL2* в клетках аденокарциномы предстательной железы с биохимическим рецидивированием локализованного рака простаты.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациенты, включенные в исследование, были оперированы в 2015–2018 гг. в Центре урологии, нефрологии и гемодиализа ГБУ Ростовской области «Областная больница № 2», отделении онкоурологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России. При планировании исследования было получено разрешение (№ 4 от 3.02.2015) Локального независимого этического комитета ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России.

До радикальной простатэктомии (РПЭ) и через 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 и 24 мес после операции в сыворотке крови больных методом иммуноферментного анализа измеряли концентрацию простатспецифического антигена (ПСА), используя фотометр Multiscan-P 2 (Thermo Fisher Scientific Inc., Финляндия). При превышении концентрации ПСА в сыворотке крови выше порогового уровня 0,2 нг/мл, а также при сохранении повышенного значения маркера при мониторинге с интервалом 2–3 нед в двух последующих пробах формировали заключение о наличии биохимического рецидива (БР).

Критерии включения пациентов в наблюдение:

1. наличие локализованного РПЖ (T1 c–T2 c) как по клинической, так и по патоморфологической стадии по результатам гистологического исследования биопсийных и операционных образцов ткани;

2. наличие измерений дооперационного уровня ПСА;

3. отсутствие отдаленных метастазов по результатам компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, радиоизотопного сканирования костей, ультразвукового исследования и в сомнительных случаях — позитронно-эмиссионной томографии с <sup>11</sup>C-холином.

Критерии исключения пациентов: наличие экстракапсулярной инвазии опухоли по результатам гистологического исследования хирургических образцов ткани предстательной железы (ПЖ). Последующий период наблюдения за больными после операции составил 2 года. По результатам послеоперационного мониторинга концентрации ПСА

в крови формировали 2 группы — основную и группу сравнения. Основную группу формировали из пациентов, у которых при наблюдении в течение 2 лет после РПЭ был выявлен БР. В основную группу были включены 56 пациентов (ПСА в сыворотке крови до операции  $10,4 \pm 1,3$  нг/мл, медиана 10,3 нг/мл). В группе сравнения за 2 года после РПЭ БР не наблюдали (ПСА в сыворотке крови до операции  $10,1 \pm 1,3$  нг/мл, медиана 9,8 нг/мл). Таких больных было 60. Таким образом, основную группу и группу сравнения формировали ретроспективно, учитывая дополнительный критерий — наличие или отсутствие БР после РПЭ в течение 2 лет после операции. Тип исследования был ретроспективным.

Контрольную группу составили 55 пациентов, у которых при выполнении диагностических пункций по поводу доброкачественных образований ПЖ, кроме биоптатов доброкачественного образования, получены биоптаты здоровых тканей (ПСА в сыворотке крови  $4,8 \pm 0,5$  нг/мл перед диагностическим исследованием, медиана 4,4 нг/мл).

Возраст пациентов 3 групп варьировал от 57 до 74 лет. Медиана возраста соответствовала в основной группе 65 годам, группе сравнения — 61 году, в контрольной группе — 64 годам.

При гистологическом исследовании операционных биоптатов ПЖ у всех пациентов основной группы и группы сравнения был установлен гистологический тип опухоли как аденокарцинома. Кроме того, определяли степень гистопатологической дифференцировки опухолевых клеток.

Для лизиса опухолевых клеток и выделения общей РНК тканевые фрагменты помещали в пробирку с предварительно подготовленным буфером набора RNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия) в объеме 350 мкл, включая 1% бета-меркаптоэтанола. Согласно инструкции фирмы-производителя, последовательно осуществляли экстракцию, выделение и элюирование общей РНК с последующим определением концентрации РНК на флуориметре Qubit™ (Invitrogen, США) с помощью набора Quant-iT™ RNA Assay Kit (Invitrogen, США).

РНК денатурировали в течение 5 мин при 65 °С, затем реакционную смесь охлаждали на льду. Далее 1 мкг РНК подвергали обратной транскрипции с целью получения комплементарной ДНК (кДНК). Для этого использовали метод ПЦР с обратной транскрипцией и набор реагентов с обратной транскриптазой Omniscript Reverse Transcriptase Kit (Qiagen, Германия), а также 10 μМ р (dN)8 случайных гексамерных праймеров (TIB MOLBIOL, Германия). Инактивацию обратной транскриптазы Omniscript проводили путем нагрева реакционной смеси в течение 5 мин при 93 °С. Затем кДНК хранили до RT-qPCR-

анализа при температуре –20 °С. Перед использованием в качестве ПЦР-матрицы кДНК разводили 1:5.

Экспрессию генов *HIF1α*, *NFKB1*, контролирующих транскрипцию, генов *VEGFA*, *VEGFB*, активирующих неопластический ангиогенез, а также генов *BAX* и *BCL2*, контролирующих апоптоз, оценивали методом ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ). Для этого использовали систему ABI Prism (Applied Biosystems, США) из готовых праймеров и зондов TaqMan. Зонды TaqMan были мечеными флуоресцентным красителем FAM5'- (6-карбоксифлуоресцеин). Краситель гасили с помощью TAMPA (6-карбокситетраметилродамин) на тимидиновой основе вблизи 3'-конца. Реакционная смесь содержала: ПЦР-буфер [200 мМ Трис-НСl (pH 8,4), 500 мМ KCl], 4,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ dNTP, 0,5 U платиновой Taq ДНК-полимеразы (Invitrogen, Германия), 0,2 мкМ каждого праймера, 120 нМ специфического зонда TaqMan и 1 мкМ 6-карбокси-Х-родамина (Molecular Probes, Нидерланды). Матрица для ПЦР в конечном объеме 25 мкл включала 2 мкл предварительно разбавленной кДНК. Временная характеристика этапов цикла: первичная денатурация 94 °С — 3 мин; 45 циклов: 94 °С — 20 с, отжиг и элонгация праймера при температуре, специфичной для каждого гена, в течение 30 с. Кратность ПЦР-РВ при оценке экспрессии каждого гена была трехкратной. Использовались термоциклер Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, США) и специальное программное обеспечение Bio-Rad CFX Manager (ver. 2.1).

Как референсный использовали ген *HPRT1* (Hypoxanthine phosphoribosyl transferase 1) (NM\_000194, Gen Bank) с готовыми праймерами фирмы Roche Applied Science (Германия) системы Light Cycler-h-HPRT 181.1.97 (Housekeeping Gene Set).

Количественную оценку экспрессии генов рассчитывали при определении разности значений пороговых циклов реакции (Ct), установленных для изучаемого и референсного генов. Относительный уровень (Expr) представлял собой отношение медиан Ct для каждого гена в основной группе к показателю в контрольной группе, в группе сравнения — к показателю в контроле, а также между основной группой и группой сравнения. Величина Expr представляла собой кратность увеличения или уменьшения экспрессии гена одной группы по отношению ко второй.

Для статистического анализа использовали программу STATISTICA 12 (StatSoft, США) и методы описательной статистики, построения таблиц сопряженности и оценки значимости сопряжения по критерию  $\chi^2$ . Для относительных показателей определяли уровень значимости.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническую стадию РПЖ у пациентов изучаемых групп определяли до операции. В основной группе стадия  $cT_{1c}$  встречалась у 3/56 (5,3%),  $cT_{2a}$  — у 5/56 (8,9%),  $cT_{2b}$  — у 21/56 (37,5%),  $cT_{2c}$  — у 27/56 (48,2%) пациентов. В группе сравнения стадия РПЖ  $cT_{1c}$  имела место у 3/60 (5%),  $cT_{2a}$  — у 3/60 (5%),  $cT_{2b}$  — у 21/60 (35%),  $cT_{2c}$  — у 33/55 (55%). В основной группе, как и в группе сравнения, превалировала стадия  $T_2$  (48,2% и 55% пациентов соответственно). После операции, учитывая результаты патоморфологического стадирования по итогам гистологического исследования, вновь определяли стадию РПЖ. Существенных отличий по сравнению с предоперационным клиническим стадированием выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

В основной группе высокая степень гистопатологической дифференцировки ( $\leq 6$  баллов по шкале Глисона) встречалась у 6/56 (10,7%), умеренная (7 баллов по шкале Глисона) — у 45/56 (80,4%) и низкая (8–10 баллов по шкале Глисона) — у 5/56 (8,9%) больных. В группе сравнения высокая степень гистопатологической дифференцировки ( $\leq 6$  баллов по Глисон) встречалась у 8/60 (13,3%), умеренная (7 баллов по Глисон) — у 48/60 (80%) и низкая (8–10 баллов по Глисон) — у 4/60 (6,7%) больных.

Динамика ПСА в сыворотке крови после РПЭ у пациентов основной группы и группы сравнения представлена в таблице 1.

После РПЭ содержание ПСА в сыворотке крови у пациентов снижалось ниже 0,2 нг/мл. Начиная с 6-месячного периода после РПЭ и до конца наблюдения, уровень ПСА в крови в основной группе статистически значимо был выше ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения. Временной интервал после РПЭ до выявления БР в основной группе в среднем составил  $17,9 \pm 1,4$  мес (медиана 16,6 мес). У пациентов с развитием БР средняя скорость прироста ПСА в сыворотке крови в год составила  $0,61 \pm 0,17$  нг/мл/год (медиана 0,63 нг/мл/год).

По итогам оценки экспрессии генов в опухолевых клетках в основной группе по сравнению с контрольной группой было установлено многократное и статистически значимое ( $p < 0,05$ ) превышение экспрессии гена *HIF1 $\alpha$*  в 4,9 раза ( $p < 0,001$ ), гена *NFKB1* — в 3,8 раза, гена *VEGFA* — в 3,1 раза ( $p < 0,001$ ). Для транскрипционных генов и гена, контролирующего неоангиогенез, относительная величина экспрессии превышала критический уровень в 1,5 раза. Кратность повышения экспрессии антиапоптотического гена *BCL2* в основной группе по сравнению с контрольной была умеренной, но достоверной и составила 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

**Таблица 1. Динамика ПСА (нг/мл) в сыворотке крови после РПЭ у пациентов основной группы и группы сравнения**  
**Table 1. PSA dynamics (ng/ml) in blood serum after radical prostatectomy in patients of the main group and the comparison group**

| Период наблюдения после РПЭ, мес<br>The observation period after RPE, months | Основная группа, n = 56<br>Me [25%;75%]<br>Main group, n = 56<br>Me [25%;75%] | Группа сравнения, n = 60<br>Me [25%;75%]<br>Experimental group, n = 60<br>Me [25%;75%] | p      |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| До операции/Before operation                                                 | 10,3 [7,1–17,5]                                                               | 9,8 [7,5–16,7]                                                                         | 0,58   |
| Через 3 мес/In 3 months                                                      | 0,14 [0–0,23]                                                                 | 0,09 [0–0,15]                                                                          | 0,26   |
| Через 6 мес/In 6 months                                                      | 0,25 [0–0,8]                                                                  | 0,11 [0–0,17]                                                                          | 0,043  |
| Через 9 мес/In 9 months                                                      | 0,22 [0–1,7]                                                                  | 0,13 [0–0,18]                                                                          | 0,048  |
| Через 12 мес/In 12 months                                                    | 0,5 [0–2,4]                                                                   | 0,10 [0–0,15]                                                                          | 0,008  |
| Через 15 мес/In 15 months                                                    | 0,6 [0,2–2,8]                                                                 | 0,17 [0,05–0,19]                                                                       | 0,005  |
| Через 18 мес/In 18 months                                                    | 0,8 [0,2–3,4]                                                                 | 0,15 [0–0,19]                                                                          | 0,001  |
| Через 21 мес/In 21 months                                                    | 0,9 [0,5–3,9]                                                                 | 0,14 [0,03–0,18]                                                                       | 0,001  |
| Через 24 мес/In 24 months                                                    | 1,2 [0,5–6,8]                                                                 | 0,17 [0,01–0,19]                                                                       | 0,0004 |

Примечание: Me – медиана, в квадратных скобках представлен межквартильный диапазон, при оценке межгруппового различия уровень значимости p определяли по критерию Манна-Уитни.

Note: Me – is the median, the interquartile range is presented in square brackets; when assessing the intergroup differences, the significance level p was determined by the Mann-Whitney criterion.

Ген *HIF1α* контролирует, в зависимости от кислородного обеспечения в любых тканях, синтез белка *HIF1α*. В исследовании A.J. Majmundar et al. (2010) показано низкое содержание в цитоплазме клеток белка *HIF1α* при нормальной оксигенации [9]. При гипоксии и при повышении активности транскрипционных процессов (например, накоплении белка NF-κB) фактор *HIF1α* стабилизируется, накапливается в цитоплазме и транспортируется к ядру. При транслокации в ядро *HIF1α* выполняет роль транскрипционного фактора [9]. Активность большинства контролируемых гипоксией генов повышается при накоплении *HIF1α* [9]. Некоторые гены, например семейства ядерных транскрипционных факторов каппа-В (NF-κB), при снижении парциального напряжения кислорода в тканях могут активироваться параллельно и независимо от *HIF1α* [10]. Усиленная клеточная продукция факторов транскрипции NF-κB и *HIF1α* ведет к активации секреции воспалительных цитокинов, ростовых факторов, включая VEGF, синтезу иммунорецепторов и молекул клеточной адгезии, что в совокупности способствует облегченному распространению опухолевых клеток по путям лимфооттока [11]. Гиперэкспрессия гена *VEGFA* как следствие накопления *HIF1α* способ-

ствует повышению плотности и образованию новых кровеносных сосудов опухоли, имеет трофическое влияние и способствует прогрессирующему течению [12]. Ведущую роль в стимуляции ангиогенеза играет регуляторный белок *VEGFA* [12].

Ранее в экспериментальных исследованиях на мышах при иммуногистохимическом исследовании ткани ПЖ, полученной из спонтанной аутохтонной трансгенной аденокарциномы, авторы доказали патогенетическую роль повышенной экспрессии молекул адгезии тромбоцитов и эндотелиоцитов (PECAM-1), *HIF1α* и VEGF, повышения внутрипротоковой плотности микрососудов в прогрессии опухоли [13]. Повреждение окислительного фосфорилирования в клетках опухоли простаты снижало внутриклеточное потребление кислорода и способствовало накоплению *HIF1α* вследствие его стабилизации в клетках аденокарциномы ПЖ. Создавалась ситуация псевдонормоксии и активации в этих условиях факторов транскрипции [14].

В ходе дальнейшего анализа результатов собственных исследований были установлены следующие факты. В основной группе по сравнению с контрольной группой уровни экспрессии гена *VEGFB* ( $Expr = 1,1$ ;  $p > 0,05$ ) и проапоптического гена *BAX* были сходными ( $Expr = 0,92$ ;  $p > 0,05$ ).

В группе сравнения по отношению к контрольной группе превышение экспрессии генов *HIF1α* ( $Expr = 1,8$ ;  $p < 0,05$ ) и *NFKB1* ( $Expr = 1,9$ ;  $p < 0,05$ ) было умеренным и статистически значимым, для гена *VEGFA*, контролирующего неоангиогенез, изменения экспрессии не обнаружено ( $Expr = 1,3$ ;  $p = 0,17$ ).

При сравнительном анализе экспрессии генов в клетках аденокарциномы простаты в основной группе по сравнению с группой сравнения выявлено повышение относительного показателя как для

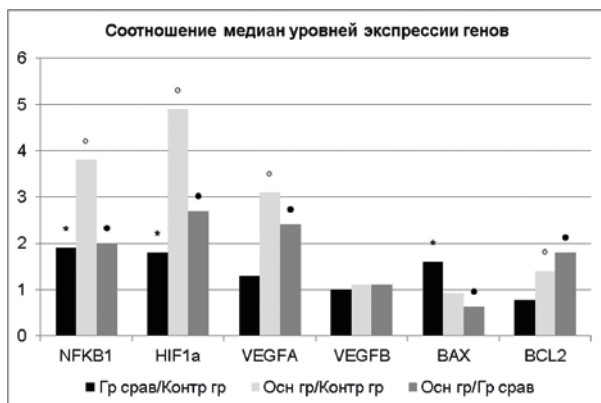


Рис. 1. Соотношение медиан экспрессии генов *NFKB1*, *HIF1*, *VEGFA*, *VEGFB*, *BAX* и *BCL2* в ткани предстательной железы в основной группе и группе сравнения по отношению к контрольным образцам и между собой. Достоверные отличия между: \* – группой сравнения и контрольной группой; ° – между основной и контрольной группами; • – между основной группой и группой сравнения при  $p < 0,05$ .

Fig. 1. The ratio of the median expression of the *NFKB1*, *HIF1*, *VEGFA*, *VEGFB*, *BAX*, and *BCL2* genes in the prostate tissue in the main group and the experimental group in relation to the control samples and among themselves.

\* – significant differences between the experimental group and the control group, ° – between the main and control groups, • – between the main group and the experimental group at  $p < 0.05$

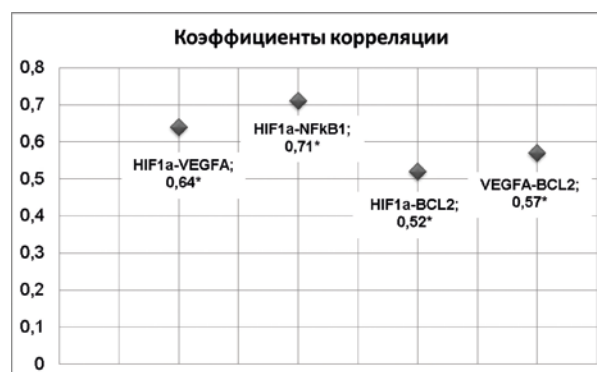


Рис. 2. Коэффициенты корреляции между экспрессией генов в клетках РПЖ. \*доверительная вероятность  $p < 0,05$ .

Fig. 2. Correlation coefficients between gene expression in prostate cancer cells.

\*confidence probability  $p < 0.05$ .

гена *HIF1α* ( $\text{Expr} = 2,7$ ;  $p < 0,05$ ), так и для гена *VEGFA* ( $\text{Expr} = 2,7$ ;  $p < 0,05$ ) (см. рис. 1).

Следовательно, регуляторные прямые влияния генов на экспрессию транскрипционных и ростовых факторов в ткани опухоли у больных группы сравнения без БР были менее выражены по сравнению с основной группой с ранним рецидивированием заболевания. Для гена *VEGFA* экспрессия в 2 группах была сходной.

В группе сравнения по отношению к контрольной группе экспрессия проапоптотического гена *BAX* была выше в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), а для антиапоптотического гена *BCL2* различий не было ( $p = 0,09$ ). Таким образом, у пациентов с локализованным РПЖ при отсутствии БР после РПЭ исходно повышение экспрессии гена *BAX* способствовало активации процессов апоптоза клеток аденокарциномы простаты. У пациентов с локализованным РПЖ при последующем БР изначально в ткани аденокарциномы простаты наблюдалось угнетение апоптоза за счет повышения экспрессии гена *BCL2*.

При сравнительном анализе экспрессии генов клеток РПЖ в основной группе по сравнению с группой сравнения установлено повышение ( $p < 0,05$ ) экспрессии гена *HIF1α* (в 2,7 раза), гена *VEGFA* (в 2,4 раза) и гена *NFKB1* (в 2 раза). Следовательно, у пациентов с локализованным РПЖ при раннем БР исходно в ткани аденокарциномы простаты установлен более высокий уровень экспрессии генов *NFKB1*, *HIF1α* и *VEGFA*.

Однонаправленное усиление экспрессии генов *HIF1α*, *NFKB1* и *VEGFA* в клетках РПЖ привело к формированию тесной и прямой корреляционной

связи между явлениями (коэффициент корреляции уровней экспрессии генов *HIF1α* и *VEGFA*  $r = 0,64$ ,  $p < 0,001$ ; *HIF1α* и *NFKB1*  $r = 0,71$ ,  $p < 0,001$ ) (рис. 2). В нашей работе установлена прямая достоверная выраженная связь между уровнем экспрессии генов *VEGFA* и *BCL2* (коэффициент корреляции  $r = 0,57$ ,  $p < 0,001$ ), генов *BCL2* и *HIF1* (коэффициент корреляции  $r = 0,52$ ,  $p < 0,01$ ) (рис. 2).

В то же время существуют работы, указывающие, что *BCL2* усиливает стимулирующее действие гипоксии на синтез VEGF в клетках аденокарциномы ПЖ [15]. В исследованиях *in vivo* при трансфекции *BCL2* в опухолевые клетки путем генной инженерии тканевая экспрессия фактора неопангиогенеза VEGF повышалась, степень васкуляризации опухолевых клеток усиливалась [16]. Таким образом, VEGF, способствующий выживаемости эндотелиальных клеток, являлся косвенным антиапоптотическим фактором для опухолевых клеток. Ангиогенез в опухолевой ткани ПЖ активировался в том числе вследствие повышения экспрессии гена, отвечающего за синтез гипоксия-индуцибельного фактора транскрипции. В свою очередь, усиленная экспрессия *BCL2* способствовала усилению интеграции между транскрипционным фактором, активируемым при гипоксии, и фактором роста сосудов.

*VEGFA* играет ведущее значение для активации неопангиогенеза и роста опухолей при РПЖ в условиях гипоксии тканей [17]. Одним из подтверждений нашего предположения может служить работа K. Eisermann и соавт. (2017), в которой сделано заключение о том, что VEGF-зависимый ангиогенез при РПЖ активируется за счет снижения кислорода в ткани и повышения чувствительности рецепторов

**Таблица 2. Результаты дисперсионного анализа влияния экспрессии генов на развитие БР после РПЭ у больных локализованным РПЖ**

**Table 2. The results of dispersion analysis of gene expression effect on the development of BR after RPE in patients with localized prostate cancer**

| Кратность повышения экспрессии генов в ткани аденокарциномы простаты в основной группе по сравнению с группой сравнения<br>Multiplicity of gene expression increase in prostate adenocarcinoma tissue in the study group compared to the experimental group | F    | p      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------|
| <i>NFKB</i>                                                                                                                                                                                                                                                 | 9,89 | <0,001 |
| <i>HIF1</i>                                                                                                                                                                                                                                                 | 6,74 | <0,001 |
| <i>VEGFA</i>                                                                                                                                                                                                                                                | 8,21 | <0,001 |
| <i>VEGFB</i>                                                                                                                                                                                                                                                | 1,15 | 0,95   |
| <i>BAX</i>                                                                                                                                                                                                                                                  | 1,73 | 0,87   |
| <i>BCL2</i>                                                                                                                                                                                                                                                 | 4,12 | <0,01  |

Примечание: F – критерий Фишера; p – доверительная вероятность; NFKB (Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells) – ядерный фактор «каппа-би»; HIF1 (Hypoxia-inducible factor 1-alpha) – фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа; VEGF (Vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов; BAX – белок BCL2, ассоциированный с X-протеином; BCL2 – белок В-клеточной лимфомы 2.

к андрогенам [18]. Согласно представлениям о паракринной системе регуляции, VEGF секретируется опухолевыми клетками, а мишенью для ростовых факторов являются рецепторы на эндотелиоцитах сосудов VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3. Причем выраженность экспрессии белка VEGF коррелировала с экспрессией антигена Ki-67 и индексом пролиферации опухолевых клеток [19]. То есть VEGF, кроме основной функции регуляции неоангиогенеза, при РПЖ выступает как ауто- и паракринный регулятор пролиферации опухолевых клеток аденокарциномы. Продукция белка VEGF раковыми клетками при РПЖ индуцируется различными внешними и внутренними факторами, среди которых гипоксия является ведущей [20]. Об однонаправленном усилении экспрессии *HIF1α* и VEGF в клетках РПЖ свидетельствовало наличие тесной и прямой корреляционной связи.

На следующем этапе работы с помощью метода дисперсионного анализа ANOVA изучали влияние изменения экспрессии генов у больных РПЖ по сравнению с контрольной группой на развитие раннего БР заболевания. Наличие или отсутствие БР ранжировали 1/0. Повышение экспрессии гена по сравнению с контрольной группой более чем в 1,5 раза обозначали как 2 балла, 1 балл — коле-

бание относительной величины от 1 до 1,5 включительно, 0 баллов — варьирование от 0 до 1. В таблице 2 приведены значения критерия Фишера (F), характеризующие силу влияния изменения экспрессии генов на вероятность БР, а также представлены значения доверительной вероятности *p*, отражающие статистическую значимость влияния.

Таким образом, при развитии БР у больных локализованным РПЖ наблюдается повышение экспрессии генов в иерархии *NFKB1*, *VEGFA*, *HIF1α* и *BCL2* в клетках аденокарциномы ПЖ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных локализованным РПЖ с развитием БР ассоциировано усиление экспрессии генов *NFKB1* и *HIF1α*, контролирующих активность транскрипционных процессов, гена *VEGFA*, отвечающего за активацию синтеза сосудистого ростового фактора и неоангиогенез, а также антиапоптотического гена *BCL2*. Выявление изменения экспрессии генов *NFKB1*, *VEGFA*, *HIF1α* и *BCL2* в опухолевом материале после РПЭ сопряжено с ранним развитием БР у больных локализованным РПЖ, что предъявляет повышенные требования к мониторингу таких пациентов.

## Список литературы

1. Iommarini L, Ghelli A, Gasparre G, Porcelli AM. Mitochondrial metabolism and energy sensing in tumor progression. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2017 Aug;1858 (8):582–590. DOI: 10.1016/j.bbabi.2017.02.006
2. Гулиев Ф. А. Предикторы биохимического прогрессирования рака предстательной железы. *Казанский медицинский журнал.* 2017;98 (6):890–4. DOI: 10.17750/KMJ2017–890
3. Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Giles GG, Guy M, Morrison J, Severi G, et al. Multiple loci on 8q24 associated with prostate cancer susceptibility. *Nat Genet.* 2009 Oct;41 (10):1058–60. DOI: 10.1038/ng.452
4. Iafrate AJ, Feuk L, Rivera MN, Listewnik ML, Donahoe PK, Qi Y, et al. Detection of large scale variation in the human genome. *Nat Genet.* 2004 Sep;36 (9):949–51. DOI: 10.1038/ng1416
5. Kader T, Goode DL, Wong SQ, Connaughton J, Rowley SM, Devereux L, et al. Copy number analysis by low coverage whole genome sequencing using ultra low-input DNA from formalin-fixed paraffin embedded tumor tissue. *Genome Med.* 2016 Nov 15;8 (1):121. DOI: 10.1186/s13073-016-0375-z
6. Junnila S, Kokkola A, Karjalainen-Lindsberg M, Puolakkainen P, Monni O. Genome-wide gene copy number and expression analysis of primary gastric tumors and gastric cancer cell lines. *BMC Cancer.* 2010 Mar 1;10:73. DOI: 10.1186/1471-2407-10-73
7. Lupski JR. Genomic rearrangements and sporadic disease. *Nat Genet.* 2007 Jul;39 (7 Suppl): S43–7. DOI: 10.1038/ng2084
8. Zarrei M, MacDonald JR, Merico D, Scherer SW. A copy number variation map of the human genome. *Nat Rev Genet.* 2015 Mar;16 (3):172–83. DOI: 10.1038/nrg3871.
9. Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol Cell.* 2010 Oct 22;40 (2):294–309. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.09.022
10. Maruyama W, Shirakawa K, Matsui H. Classical NF-kappa B pathway is responsible for APOBEC3 B expression in cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016 Sep 23;478 (3):1466–71. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.08.148.
11. Liu ZQ, Fang JM, Xiao YY, Zhao Y, Cui R, Hu F, Xu Q. Prognostic role of vascular endothelial growth factor in prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Feb 15;8 (2):2289–98.
12. Rivera-Perez J, Monter-Vera M, Barrientos-Alvarado C, Toscano-Garibay JD, Cuesta-Mejías T, Flores-Estrada J. Evaluation of VEGF and PEDF in prostate cancer: A preliminary study in serum and biopsies. *Oncol Lett.* 2018 Jan;15 (1):1072–1078. DOI: 10.3892/ol.2017.7374
13. Huss WJ, Hanrahan CF, Barrios RJ, Simons JW, Greenberg NM. Angiogenesis and Prostate Cancer: Identification of

A Molecular Progression Switch. *Cancer Res.* 2001 Mar 15;61 (6):2736–43.

14.Prior S, Kim A, Yoshihara T, Tobita S, Takeuchi T, Higuchi M. Mitochondrial respiratory function induces endogenous hypoxia. *PLoS One.* 2014 Feb 21;9 (2): e88911. DOI: 10.1371/journal.pone.0088911

15.Anvari K, Toussi MS, Kalantari M, Naseri S. Expression of Bcl-2 and Bax in advanced or metastatic prostate carcinoma. *Urol J.* 2012 Winter;9 (1):381–8.

16.Renner W, Langsenlehner U, Krenn-Pilko S, Eder P, Langsenlehner T. BCL2 genotypes and prostate cancer survival. *Strahlenther Onkol.* 2017 Jun;193 (6):466–471. DOI: 10.1007/s00066–017–1126–9

17.Черняев В.А. VEGF и рак предстательной железы. *РМЖ. Онкология.* 2012;1:17–19.

## References

1. Iommarini L, Ghelli A, Gasparre G, Porcelli AM. Mitochondrial metabolism and energy sensing in tumor progression. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2017 Aug;1858 (8):582–590. DOI: 10.1016/j.bbabi.2017.02.006

2. Guliev FA. Predictors of biochemical recurrence of prostate cancer. *Kazan Medical Journal.* 2017;98 (6):890–4. DOI: 10.17750/KMJ2017–890 (In Russian).

3. Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Giles GG, Guy M, Morrison J, Severi G, et al. Multiple loci on 8q24 associated with prostate cancer susceptibility. *Nat Genet.* 2009 Oct;41 (10):1058–60. DOI: 10.1038/ng.452

4. Iafrate AJ, Feuk L, Rivera MN, Listewnik ML, Donahoe PK, Qi Y, et al. Detection of large scale variation in the human genome. *Nat Genet.* 2004 Sep;36 (9):949–51. DOI: 10.1038/ng1416

5. Kader T, Goode DL, Wong SQ, Connaughton J, Rowley SM, Devereux L, et al. Copy number analysis by low coverage whole genome sequencing using ultra low-input DNA from formalin-fixed paraffin embedded tumor tissue. *Genome Med.* 2016 Nov 15;8 (1):121. DOI: 10.1186/s13073–016–0375–z

6. Junnila S, Kakkola A, Karjalainen-Lindsberg M, Puolakkainen P, Monni O. Genome-wide gene copy number and expression analysis of primary gastric tumors and gastric cancer cell lines. *BMC Cancer.* 2010 Mar 1;10:73. DOI: 10.1186/1471–2407–10–73

7. Lupski JR. Genomic rearrangements and sporadic disease. *Nat Genet.* 2007 Jul;39 (7 Suppl): S43–7. DOI: 10.1038/ng2084

8. Zarrei M, MacDonald JR, Merico D, Scherer SW. A copy number variation map of the human genome. *Nat Rev Genet.* 2015 Mar;16 (3):172–83. DOI: 10.1038/nrg3871.

9. Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol Cell.* 2010 Oct 22;40 (2):294–309. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.09.022

10. Maruyama W, Shirakawa K, Matsui H. Classical NF-kappa B pathway is responsible for APOBEC3 B expression in cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016 Sep 23;478 (3):1466–71. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.08.148.

11. Liu ZQ, Fang JM, Xiao YY, Zhao Y, Cui R, Hu F, Xu Q. Prognostic role of vascular endothelial growth factor in prostate cancer: A

18.Eisermann K, Fraizer G. The androgen receptor and VEGF: mechanisms of androgen-regulated angiogenesis in prostate cancer. *Cancers (Basel).* 2017 Apr 10;9 (4). pii: E32. DOI: 10.3390/cancers9040032.

19.Ma T, Yang S, Jing H, Cong L, Cao Z, Liu Z, Huang Z. Apparent diffusion coefficients in prostate cancer: correlation with molecular markers Ki-67, HIF-1 $\alpha$  and VEGF. *NMR Biomed.* 2018 Mar;31 (3). DOI: 10.1002/nbm.3884.

20.Ranasinghe WK, Sengupta S, Williams S, Chang M, Shulkes A, Bolton DM, et al. The effects of nonspecific HIF1 $\alpha$  inhibitors on development of castrate resistance and metastases in prostate cancer. *Cancer Med.* 2014 Apr;3 (2):245–51. DOI: 10.1002/cam4.189

systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Feb 15;8 (2):2289–98.

12. Rivera-Perez J, Monter-Vera M, Barrientos-Alvarado C, Toscano-Garibay JD, Cuesta-Mejías T, Flores-Estrada J. Evaluation of VEGF and PEDF in prostate cancer: A preliminary study in serum and biopsies. *Oncol Lett.* 2018 Jan;15 (1):1072–1078. DOI: 10.3892/ol.2017.7374

13. Huss WJ, Hanrahan CF, Barrios RJ, Simons JW, Greenberg NM. Angiogenesis and Prostate Cancer: Identification of A Molecular Progression Switch. *Cancer Res.* 2001 Mar 15;61 (6):2736–43.

14. Prior S, Kim A, Yoshihara T, Tobita S, Takeuchi T, Higuchi M. Mitochondrial respiratory function induces endogenous hypoxia. *PLoS One.* 2014 Feb 21;9 (2): e88911. DOI: 10.1371/journal.pone.0088911

15. Anvari K, Toussi MS, Kalantari M, Naseri S. Expression of Bcl-2 and Bax in advanced or metastatic prostate carcinoma. *Urol J.* 2012 Winter;9 (1):381–8.

16. Renner W, Langsenlehner U, Krenn-Pilko S, Eder P, Langsenlehner T. BCL2 genotypes and prostate cancer survival. *Strahlenther Onkol.* 2017 Jun;193 (6):466–471. DOI: 10.1007/s00066–017–1126–9

17. Chernjaev VA. VEGF and prostate cancer. *RMJ (Russian Medical Journal).* 2012;1:17–19. (In Russian).

18. Eisermann K, Fraizer G. The androgen receptor and VEGF: mechanisms of androgen-regulated angiogenesis in prostate cancer. *Cancers (Basel).* 2017 Apr 10;9 (4). pii: E32. DOI: 10.3390/cancers9040032.

19. Ma T, Yang S, Jing H, Cong L, Cao Z, Liu Z, Huang Z. Apparent diffusion coefficients in prostate cancer: correlation with molecular markers Ki-67, HIF-1 $\alpha$  and VEGF. *NMR Biomed.* 2018 Mar;31 (3). DOI: 10.1002/nbm.3884.

20. Ranasinghe WK, Sengupta S, Williams S, Chang M, Shulkes A, Bolton DM, et al. The effects of nonspecific HIF1 $\alpha$  inhibitors on development of castrate resistance and metastases in prostate cancer. *Cancer Med.* 2014 Apr;3 (2):245–51. DOI: 10.1002/cam4.189

---

**Информация об авторах:**

Бова Филипп Сергеевич, к.м.н., докторант ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2782-3288>

Кит Олег Иванович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Максимов Алексей Юрьевич, д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>

**Information about authors:**

Philip S. Bova, MD, PhD, doctoral candidate Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2782-3288>

Oleg I. Kit, Member Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, professor, general director Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Aleksey Yu. Maksimov, MD, PhD, DSc, professor, deputy director Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>



## ИЗУЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ VEGF-A И TGF- $\beta$ В БИОПТАТАХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЯЗЫКА И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДНА ПОЛОСТИ РТА ПРИ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ С МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ – ЦЕТУКСИМАБОМ

О.И.Кит, Е.М.Франциянц, И.В.Нескубина, Л.Ю.Владимирова, А.А.Льянова,  
Ю.А.Погорелова, Е.В.Шалашная, М.А.Енгибарян, Ю.С.Сидоренко

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63

### Резюме

**Цель исследования.** Изучение факторов роста VEGF-A и TGF- $\beta$  в биоптатах опухолевой ткани у больных плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта в зависимости от эффективности лечения полихимиотерапии с таргетным препаратом — цетуксимабом.

**Пациенты и методы.** В исследование были включены данные от 30 больных плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта cT3–4N0–1M0, St III–IV. Всем пациентам проводили 2 курса лечения: цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 1-й день, 5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup>/сут, внутривенно, 96-часовой непрерывной инфузией в сочетании с таргетной терапией (цетуксимаб 400 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день в нагрузочной дозе, затем по 250 мг/м<sup>2</sup> в 8-й и 15-й дни). Были сформированы две подгруппы: с чувствительностью пациентов к полихимиотерапии с цетуксимабом (частичная регрессия и стабилизация) ( $n = 17$ ) и резистентностью соответственно (прогрессирование) ( $n = 13$ ). В биоптатах ткани опухоли больных методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных тест-систем определяли уровень ростовых факторов VEGF-A и TGF- $\beta$  (Bender Med System, Австрия). Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Stat-Soft, 2001).

**Результаты.** Проведение полихимиотерапии с цетуксимабом у части больных ( $n = 13$ ) не привело к статистически значимым изменениям уровней VEGF-A, TGF- $\beta$  и значений коэффициента VEGF-A/TGF- $\beta$  относительно исходных величин. У другой группы больных ( $n = 17$ ) исследуемые маркеры в биоптатах опухолевой ткани статистически значимо отличались от исходных значений: VEGF-A был снижен в 1,46 раза, TGF- $\beta$  — в 2,96 раза, а коэффициент VEGF-A/TGF- $\beta$ , напротив, повышен в 2 раза.

**Заключение.** Полученные результаты по содержанию факторов роста VEGF-A и TGF- $\beta$ , а также коэффициента VEGF-A/TGF- $\beta$  имеют определенную прогностическую ценность и могут быть использованы в качестве критериев для оценки эффективности противоопухолевой терапии у больных плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта.

### Ключевые слова:

VEGF-A, TGF- $\beta$ , плоскоклеточный рак языка и слизистой оболочки дна полости рта, цетуксимаб, резистентность

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Кит О.И., Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Владимирова Л.Ю., Льянова А.А., Погорелова Ю.А., Шалашная Е.В., Енгибарян М.А., Сидоренко Ю.С. Изучение содержания VEGF-A и TGF- $\beta$  в биоптатах плоскоклеточного рака языка и слизистой оболочки дна полости рта при полихимиотерапии с моноклональными антителами – цетуксимабом. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(3): 20-28. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-2

### Для корреспонденции

Нескубина Ирина Валерьевна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения 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: neskubina.irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>

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

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

Статья поступила 21.06.2019 г., принята к печати 08.08.2019 г.

## STUDY OF VEGF-A AND TGF- $\beta$ LEVELS IN BIOPTATES OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE TONGUE AND MOUTH FLOOR MUCOSA IN POLYCHEMOTHERAPY WITH MONOCLONAL ANTIBODIES – CETUXIMAB

O.I.Kit, E.M.Frantsiyants, I.V.Neskubina, L.Yu.Vladimirova, A.A.Lyanova, Yu.A.Pogorelova, E.V.Shalashnaya, M.A.Engibaryan, Yu.S.Sidorenko

Rostov Research Institute of Oncology (RRIO), 63, 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

### Abstract

**Aim.** Study of VEGF-A and TGF- $\beta$  growth factors in tumor tissue bioptates in patients with squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the oral cavity depending on the effectiveness of polychemotherapy targeted therapy with cetuximab.

**Patients and methods.** The study included 30 patients with squamous cell carcinoma of the tongue and mouth floor mucosa (T3-4N0-1M0). All patients received 2 cycles of therapy: cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>, intravenously, day 1, 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup>/day, intravenously, 96-hour continuous infusion in combination with targeted therapy (cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> on day 1 in a loading dose, then 250 mg/m<sup>2</sup> on days 8 and 15). Patients were divided into two subgroups: target sensitivity of patients (partial regression and stabilization)  $n = 17$  and target resistance (progression)  $n = 13$ . Levels of growth factors VEGF-A and TGF- $\beta$  were determined in tumor tissue bioptates by ELISA using standard test systems (Bender Med System, Austria). Statistical processing of results was performed using the Statistica 6.0 program (Stat-Soft, 2001).

**Results.** Polychemotherapy with cetuximab in some patients ( $n = 13$ ), antitumor therapy with cetuximab did not result in statistically significant changes in levels of VEGF-A, TGF- $\beta$  and the VEGF-A/TGF- $\beta$  ratio compared to the initial values. In other patients ( $n = 17$ ), the studied markers in tumor tissue bioptates were statistically significantly different from the initial values: VEGF-A was decreased by 1.46 times, TGF- $\beta$  by 2.96 times, while the VEGF-A/TGF- $\beta$  ratio was twice elevated.

**Conclusions.** The results on levels of growth factors VEGF-A and TGF- $\beta$ , as well as the VEGF-A/TGF- $\beta$  ratio, are of a certain prognostic value and can be used as criteria for evaluating the efficacy of antitumor therapy in patients with squamous cell carcinoma of the tongue and mouth floor mucosa.

### Keywords:

VEGF-A, TGF- $\beta$ , squamous cell carcinoma of the tongue and mouth floor mucosa, cetuximab, resistance

### For citation

Kit O.I., Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Vladimirova L.Yu., Lyanova A.A., Pogorelova Yu.A., Shalashnaya E.V., Engibaryan M.A., Sidorenko Yu.S. Study of VEGF-A and TGF- $\beta$  levels in biotates of squamous cell carcinoma of the tongue and mouth floor mucosa in polychemotherapy with monoclonal antibodies – cetuximab. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(3): 20-28. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-2

### For correspondence

Irina V. Neskubina, PhD (Biology), senior 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: neskubina.irina@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>

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

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

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) находится на 6-м месте по распространенности среди всех злокачественных новообразований в мире. Ежегодное число вновь заболевших данной патологией оценивается в 600 тыс. случаев. По данным онкологической базы GLOBOCAN, в мире ежегодно регистрируется 354 864 новых пациента и 177 384 смерти [1]. Плоскоклеточные карциномы головы и шеи возникают за счет генетических нарушений, которые связаны с факторами экологического риска, а также с чрезмерным употреблением алкоголя и табака. Плоскоклеточная карцинома полости рта остается основной причиной заболеваемости и смертности у пациентов с опухолями головы и шеи. Число вновь заболевших в России за 2018 г. составляет 28,5 на 100 тыс. населения в год, а смертность — 34,2 соответственно [2].

Схемы химиотерапии для опухолей головы и шеи включают в себя использование комбинаций химиотерапевтических агентов, таких как цисплатин и доцетаксел (DC), и схемы PF (цисплатин + фторурацил), с использованием препаратов фторпиримидинового ряда 5-фторурацила, которые актуальны по сегодняшний день [3]. Однако эффективность лечения на основе цисплатина может быть снижена, поскольку пациенты приобретают лекарственную устойчивость [4, 5]. Другими исследователями была проведена работа, в результате которой была выявлена связь между отдаленными результатами лечения и клиническими, некоторыми морфологическими и генетическими предикторами у пациентов с ПРГШ, получавших химиолучевое лечение [6].

Чувствительность пациентов к проводимому лечению противоопухолевыми препаратами коррелирует с индивидуальными характеристиками пациентов и генетическими различиями среди опухолевых клеток, принадлежащих к одной и той же опухоли. Этот феномен называется гетерогенностью опухолей. Важно отметить, что взаимодействие между этими факторами создает ограниченную комбинацию генетических изменений, и, следовательно, чувствительность и устойчивость неопластических клеток к лечению могут варьироваться у разных индивидуумов [7, 8].

Цетуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело, которое связывается с внеклеточными доменами рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Этот препарат блокирует активацию рецептора, предотвращая опосредованное тирозинкиназой фосфорилирование белка, что приводит к антителозависимой клеточной цитотоксичности. Основными противоопухолевыми эффектами цетуксимаба являются активация апоптоза, ингибирование клеточного цикла, блокирование инвазии опухолевых клеток и ангиогенеза

[9]. Несмотря на то что EGFR экспрессируется почти в 100% случаев при ПРГШ, однако не у всех пациентов отмечается эффект на проводимое лечение ингибиторами EGFR [10].

Резистентность к химиотерапии и поиск биомаркеров, способных выявить возможную устойчивость опухоли к той или иной химиотерапии, являются актуальной проблемой. Достигнуты определенные успехи в этом направлении, так, рядом авторов в качестве прогностического фактора было предложено использовать избыточную экспрессию мутантного p53 [11]. Другими исследователями было рекомендовано ориентироваться на полиморфизм металлопротеиназы-3 в реакции на химиотерапию у пациентов с HNSCC [12]. Таким образом, предпринимаются попытки использования биомаркеров для выявления резистентности к противоопухолевому лечению.

Известно, что в противоопухолевом лечении у пациентов с ПРГШ используют цетуксимаб, и рядом авторов было показано улучшение у пациентов с рецидивами и метастазами, увеличение выживаемости в сочетании с лучевой терапией и химиотерапией. Однако была отмечена и значительная частота рецидивов после того, как было установлено, что лечение связано с лекарственной устойчивостью, опосредованной EGFR [13–15]. Избыточная экспрессия EGFR коррелирует с плохим прогнозом лечения в 80–90% случаев при ПРГШ. Это указывает на то, что сверхэкспрессия EGFR связана с увеличением пролиферации, миграции и резистентности к апоптозу опухолевых клеток [16]. Цетуксимаб обладает высоким сродством к эпидермальному фактору роста и/или к TGF и, взаимодействуя с экстрацеллюлярным доменом рецептора EGFR, блокирует лиганд-индуцированный процесс фосфорилирования EGFR [17]. Прекращается подача сигнала к ядру клетки и, соответственно, происходит подавление пролиферации клетки, ангиогенеза, опухолевой инвазии, метастазирования с одновременной стимуляцией апоптоза и повышением чувствительности клетки к лучевой терапии и химиотерапии [17].

Плоскоклеточные карциномы головы и шеи представлены различными клеточными популяциями в опухоли, которые отличаются друг от друга, что связано с генетическими особенностями опухоли и метастатическим потенциалом [18]. Опухоли, которые проявляют терапевтическую резистентность, могут происходить из устойчивых раковых стволовых клеток (CSCs) или из опухолевых клеток с фенотипом эпителиально-мезенхимального перехода (EMT), который способствует потере межклеточных контактов, тем самым приобретая фенотип мезенхимы и способность перемещаться к мезенхиме [19–21]. Эпителиально-мезенхимальный переход

представляет собой обратимый клеточный процесс, который индуцируется главным образом паракринным механизмом «малых молекул», связанных с фибробластами и с опухолью, где TGF-β1 является одним из наиболее важных медиаторов в индукции EMT [22]. TGF-β1 взаимодействует с аналогичными рецепторами TGF-β1 типа I и II, тирозинкиназы, которые активируют сигнальные пути Smad-2 и -3, образуя комплексы с Smad-4, а они, в свою очередь, действуют как факторы транскрипции, связанные с активацией EMT [23].

Таким образом, учитывая все вышесказанное, полагаем, что оценка эффективности лечения с привлечением различных биологических факторов, с помощью которых можно было бы судить об изменениях, происходящих непосредственно в самой опухоли до лечения и на его этапах, является весьма актуальной.

**Цель исследования** — изучение факторов роста VEGF-A и TGF-β в биоптатах опухолевой ткани у больных плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта в зависимости от эффективности лечения полихимиотерапии с таргетным препаратом — цетуксимабом.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены данные от 30 больных местнораспространенным плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта (23 мужчины, 7 женщин, T3 – 4N0–1M0, StIII–IV, 42–76 лет). По системе TNM пациенты были распределены следующим образом: с T3N0M0 – 13 пациентов, что составило 43,3%, с T3N1M0 – 7 пациентов (23,3%), с T4N0M0 – 7 пациентов (23,3%), с T4N1M0 – 3 пациента (10,1%). Всем пациентам было проведено 2 курса полихимиотерапии (ПХТ) в сочетании с таргетной терапией цетуксимабом, а именно: цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 1-й день, 5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup>/сут, внутривенно, 96-часовой непрерывной инфузией в сочетании с таргетной терапией (цетуксимаб 400 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день в нагрузочной дозе, затем по 250 мг/м<sup>2</sup> в 8-й и 15-й дни).

В каждом конкретном случае было получено добровольное информированное согласие больных на использование биологических материалов для проведения научных исследований.

По результатам двух курсов противоопухолевого лечения были сформированы две подгруппы: с чувствительностью к полихимиотерапии с цетуксимабом (частичная регрессия и стабилизация) ( $n = 17$ ) и резистентностью к полихимиотерапии с цетуксимабом (прогрессирование) ( $n = 13$ ). По системе TNM

пациенты с чувствительностью к проводимому лечению были распределены следующим образом: с T3N0M0 – 7 пациентов (41,1%), с T3N1M0 – 4 пациента (23,5%), с T4N0M0 – 4 пациента (23,5%), с T4N1M0 – 2 пациента (11,9%). А в случае с резистентностью: с T3N0M0 – 6 пациентов (46,1%), с T3N1M0 – 3 пациента (23,07%), с T4N0M0 – 3 пациента (23,07%), с T4N1M0 – 1 пациент (7,76%).

Всем больным до и после лечения производилась биопсия опухоли. Из биоптатов ткани опухоли получали 1% цитозольные фракции, приготовленные на 0,1 М калий-фосфатном буфере pH 7.4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА, в которых с помощью стандартных тест-систем методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли уровень ростовых факторов VEGF-A (пг/мл) и TGF-β (пг/мл) (Bender Med System, Австрия).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Stat-Soft, 2001). Полученные данные подвергали анализу на соответствие распределения признаков нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка (для малых выборок). Сравнение выборочных средних проводили по t-критерию Стьюдента и считали статистически значимым при  $p < 0,05$ . Данные таблиц представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — арифметическое среднее значение, а  $m$  — стандартная ошибка среднего.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех больных ( $n = 30$ ) до начала лечения была выполнена биопсия опухоли с количественным определением VEGF-A и TGF-β. В ходе статистической обработки полученных данных принципиальных различий выявлено не было, несмотря на то, что определяемые маркеры больше предназначены для индивидуального прогнозирования. Так, min–max значения уровня VEGF-A находились в диапазоне 654,9–768 пг/мл, TGF-β — 1578–1819 пг/мл, значения коэффициента соотношения VEGF-A/TGF-β — 0,392–0,446. В связи с чем было принято решение при описании результатов не разделять фоновые значения исследуемых маркеров по группам больных в зависимости от чувствительности к химиотерапии, а рассматривать в единой группе как фоновые. После проведенного лечения (2 курса полихимиотерапии с цетуксимабом) у больных плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта была произведена повторная биопсия ткани опухоли с определением уровня VEGF-A, TGF-β и получены разнородные данные по их содержанию. В связи с этим был проведен анализ результатов лечения больных

по ответу на проводимое лечение согласно критериям RECIST 1.1 и сопоставлен с уровнем факторов роста — VEGF-A, TGF- $\beta$ , значениями коэффициента соотношения VEGF-A/TGF- $\beta$  по каждому больному. Как оказалось, у части больных ( $n = 13$ ) после лечения содержание VEGF-A, TGF- $\beta$  и значения коэффициента VEGF-A/TGF- $\beta$  статистически значимо не отличались от значений до начала лечения (таблица). При сопоставлении уровня исследуемых маркеров с клиническим ответом после лечения по каждому больному оказалось, что у этих больных было прогрессирование злокачественного процесса, т.е. состояние резистентности к проводимой противоопухолевой терапии.

Совершенно другая реакция на ПХТ с цетуксимабом наблюдалась у пациентов в том случае, когда исследуемые маркеры в биоптатах опухолевой ткани больных ( $n = 17$ ) статистически значимо отличались от фоновых значений. В этом случае уровень VEGF-A был снижен в 1,46 раза, TGF- $\beta$  — в 2,96 раза, а коэффициент VEGF-A/TGF- $\beta$ , напротив, повышен в 2 раза. По отношению к значениям в группе больных с резистентностью к ПХТ с цетуксимабом у больных с чувствительностью к ПХТ с цетуксимабом уровень VEGF-A был ниже в 1,39 раза, TGF- $\beta$  — в 3 раза, а коэффициент VEGF-A/TGF- $\beta$  — увеличен в 2,2 раза. У больных с такими изменениями VEGF-A, TGF- $\beta$  и соотношения VEGF-A/TGF- $\beta$  было зафиксировано уменьшение размеров опухоли по критериям RECIST 1.1, что соответствовало частичной регрессии и стабилизации опухолевого очага, а значит, и чувствительности к ПХТ с цетуксимабом.

Отдельно хотелось бы остановиться на анализе содержания VEGF-A, TGF- $\beta$  в биоптатах опухолевой ткани и клинического ответа пациентов на ПХТ с цетуксимабом. Зафиксированные различия в со-

держании факторов роста VEGF-A — 1,39 раза и TGF- $\beta$  — 3 раза между двумя группами больных (резистентность к ПХТ с цетуксимабом и чувствительность к ПХТ с цетуксимабом) с местнораспространенным злокачественным процессом, по всей видимости, являются существенными для того, чтобы ответ пациента на проводимое лечение имел положительный клинический результат. Несмотря на то что цетуксимаб в применяемой схеме ПХТ влияет на EGFR-сигнальный путь [9, 10], полагаем, что опосредованно происходит снижение и VEGF-A, даже не столь ощутимо, но, по всей видимости, оно соотносится с уменьшением размеров опухоли или стабилизацией. Основанием для такого предположения послужили работа D. Zepeda-Orozco et al. [24], в которой авторы на культуре клеток определили механизм сигнализации, связанный с EGF-опосредованной секрецией VEGF-A, а также работа R. S. Herbst, W. K. Hong [25], в данном исследовании на этапе доклинических испытаний цетуксимаба (моноклональное антитело — IMC-C225) не исключается его эффективность в ингибировании ангиогенеза. Применяемая ПХТ с цетуксимабом более существенно повлияла и на уровень TGF- $\beta$ . Согласно представленным результатам, на данном этапе работы мы не можем дифференцировать, изменения какого из исследуемых маркеров в ткани опухоли влияют на уменьшение размеров опухолевого узла, или какой из препаратов в схеме лечения подействовал на изучаемые факторы роста. Предпринятая попытка представить объективные результаты по ответу организма на включение цетуксимаба в схему противоопухолевой терапии у больных местнораспространенным плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта является сигналом о существующей опасно-

**Таблица. Содержание факторов роста в биоптатах опухолевой ткани до и после двух курсов полихимиотерапии с цетуксимабом**

**Table. The content of growth factors in tumor tissue biotates before and after two courses of polychemotherapy with cetuximab**

| Показатели/<br>Indices | До начала лечения/<br>Before treatment,<br>$n = 30$ | Резистентность к<br>полихимиотерапии с<br>цетуксимабом/Resistance to<br>polychemotherapy with cetuximab,<br>$n = 13$ | Чувствительность к полихимиотерапии<br>с цетуксимабом/Sensitivity to<br>polychemotherapy with cetuximab,<br>$n = 17$ |
|------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VEGF-A, пг/мл          | 711,4 $\pm$ 56,3                                    | 680,3 $\pm$ 41,2                                                                                                     | 487,7 $\pm$ 26,11,2                                                                                                  |
| TGF- $\beta$ , пг/мл   | 1697,8 $\pm$ 120,1                                  | 1773,7 $\pm$ 111,4                                                                                                   | 572,3 $\pm$ 34,71,2                                                                                                  |
| VEGF-A/TGF- $\beta$    | 0,419 $\pm$ 0,027                                   | 0,384 $\pm$ 0,021                                                                                                    | 0,85 $\pm$ 0,0431,2                                                                                                  |

Примечание: <sup>1</sup> – статистически значимые различия  $p < 0,05$  по сравнению со значениями до лечения; <sup>2</sup> – статистически значимые различия  $p < 0,05$  между группами «резистентность к полихимиотерапии с цетуксимабом» и «чувствительность к полихимиотерапии с цетуксимабом».

Note: 1 – statistically significant differences  $p < 0.05$  compared with the values before treatment; 2 – statistically significant differences  $p < 0.05$  between the groups “resistance to polychemotherapy with cetuximab” and “sensitivity to polychemotherapy with cetuximab”.

сти возникновения резистентности к химиотерапии с применением цетуксимаба и своевременном изменении тактики противоопухолевого лечения.

Приведенный в работе коэффициент соотношения VEGF-A/TGF-β позволяет определить, по какому из путей сигнализации происходит торможение или прогрессирование злокачественного процесса: EMT или ангиогенному. VEGF-A является ключевым регулятором ангиогенеза [26]. Кроме того, VEGF-A опосредует проницаемость сосудов и связан с неоваскуляризацией в метастатических нишах, т. е. участвует в процессе метастазирования [27]. Известно, что клетки плоскоклеточного рака полости рта могут напрямую индуцировать миофибробластный фенотип посредством секреции TGF-β. В свою очередь опухолевые клетки, подвергающиеся EMT, становятся инвазивными и развивают устойчивость к противоопухолевым агентам [28]. Рядом авторов было установлено, что клеточные линии рака легкого, подвергшиеся EMT, были нечувствительны к ингибиторам EGFR, таким как гефитиниб и цетуксимаб [29]. Другими авторами было выдвинуто предположение о том, что ингибирование EMT через TGF-β способно снизить возникновение устойчивости к противоопухолевым препаратам и повысить их

эффективность [28]. Полагаем, что под действием ПХТ с цетуксимабом подавляется не столько ангиогенез, сколько изменяется TGF-индуцированное состояние EMT опухолевой клетки. По нашему мнению, использование коэффициента соотношения VEGF-A/TGF-β может помочь клиницистам с выбором оптимального противоопухолевого лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на всем вышесказанном, полагаем, что определение уровней VEGF-A и TGF-β непосредственно в самой опухоли дает возможность адекватной оценки реакции опухоли на противоопухолевую терапию с возможностью мониторинга на этапах лечения, а выявленные различия являются тому подтверждением. Полученные результаты по содержанию факторов роста VEGF-A и TGF-β, а также коэффициента VEGF-A/TGF-β в опухолевой ткани имеют определенную прогностическую ценность [30] и могут быть использованы в качестве критериев для оценки эффективности противоопухолевой лекарственной терапии у больных плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта.

## Список литературы

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68 (6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019. 236 с. Доступно по: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2018.pdf>
3. Karabajakian A, Gau M, Reverdy T, Neidhardt EM, Fayette J. Induction Chemotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Question of Belief. *Cancers (Basel).* 2018 Dec 22;11 (1). pii: E15. DOI: 10.3390/cancers11010015.
4. Umeda M, Komatsubara H, Ojima Y, Minamikawa T, Shigeta T, Shibuya Y, et al. Lack of survival advantage in patients with advanced, resectable squamous cell carcinoma of the oral cavity receiving induction chemotherapy with cisplatin (CDDP), docetaxel (TXT) and 5-fluorouracil (5FU). *Kobe J Med Sci.* 2004;50 (5–6):189–96.
5. Higuchi E, Oridate N, Furuta Y, Suzuki S, Hatakeyama H, Sawa H, et al. Differentially expressed genes associated with CIS-diamminedichloroplatinum (II) resistance in head and neck cancer using differential display and cDNA microarray. *Head Neck.* 2003 Mar;25 (3):187–93. DOI: 10.1002/hed.10204
6. Бойко А.В., Геворков А.Р., Завалишина Л.Э., Носова Е.А., Плавник Р.Н. Прогностическая ценность клинических и морфологических характеристик в лучевом и комбинированном лечении рака языка. *Вопросы онкологии.* 2015;61 (1):90–5.
7. Suzuki M, Ishikawa H, Tanaka A, Mataga I. Heterogeneity of anticancer drug sensitivity in squamous cell carcinoma of the tongue. *Hum Cell.* 2011 Mar;24 (1):21–9. DOI: 10.1007/s13577-010-0004-x
8. Rai NP, Divakar DD, Al Kheraif AA, Ramakrishnaiah R, Mustafa SM, Durgesh BH, et al. Outcome of Palliative and Radical Radiotherapy in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma — A Retrospective Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16 (16):6919–22. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.16.6919
9. Ohnishi Y, Minamino Y, Kakudo K, Nozaki M. Resistance of oral squamous cell carcinoma cells to cetuximab is associated with EGFR insensitivity and enhanced stem cell-like potency. *Oncol Rep.* 2014 Aug;32 (2):780–6. DOI: 10.3892/or.2014.3258
10. Ansell A, Jedlinski A, Johansson AC, Roberg K. Epidermal growth factor is a potential biomarker for poor cetuximab response in tongue cancer cells. *J Oral Pathol Med.* 2016 Jan; 45 (1):9–16. DOI: 10.1111/jop.12310.
11. Cutilli T, Leocata P, Dolo V, Altobelli E. Evaluation of p53 as a prognostic factor for oral cancer surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Dec;51 (8):922–7. DOI: 10.1016/j.bjoms.2013.05.150
12. Blons H, Gad S, Zinzindohoue F, Maniere I, Beauregard J, Tregouet D, et al. Matrix Metalloproteinase 3 polymorphism: A predictive factor of response to adjuvant chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004 Apr 15;10 (8):2594–9.

13. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006 Feb 9;354 (6):567–78. DOI: 10.1056/NEJMoa053422
14. Merlano M, Occeci M. Review of cetuximab in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ther Clin Risk Manag*. 2007 Oct;3 (5):871–6.
15. Ohnishi Y, Minamino Y, Kakudo K, Nozaki M. Resistance of oral squamous cell carcinoma cells to cetuximab is associated with EGFR insensitivity and enhanced stem cell-like potency. *Oncol Rep*. 2014 Aug;32 (2):780–6. DOI: 10.3892/or.2014.3258
16. Ma W, Concha-Benavente F, Santegoets SJAM, Welters MJ, Ehsan I, Ferris RL, van der Burg SH. EGFR signaling suppresses type 1 cytokine-induced T-cell attracting chemokine secretion in head and neck cancer. *PLoS One*. 2018 Sep 7;13 (9): e0203402. DOI: 10.1371/journal.pone.0203402
17. Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res*. 2001 Oct;7 (10):2958–70.
18. Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis*. 2010 Jan;31 (1):27–36. DOI: 10.1093/carcin/bgp220.
19. La Fleur L, Johansson AC, Roberg K. A CD44high/EGFRlow subpopulation within head and neck cancer cell lines shows an epithelial-mesenchymal transition phenotype and resistance to treatment. *PLoS One*. 2012;7 (9): e44071. DOI: 10.1371/journal.pone.0044071
20. Masui T, Ota I, Yook JI, Mikami S, Yane K, Yamanaka T, Hosoi H. Snail-induced epithelial-mesenchymal transition promotes cancer stem cell-like phenotype in head and neck cancer cells. *Int J Oncol*. 2014 Mar;44 (3):693–9. DOI: 10.3892/ijo.2013.2225.
21. Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res*. 2009 Feb;19 (2):156–72. DOI: 10.1038/cr.2009.5.
22. Xu LN, Xu BN, Cai J, Yang JB, Lin N. Tumor-associated fibroblast-conditioned medium promotes tumor cell proliferation and angiogenesis. *Genet Mol Res*. 2013 Nov 22;12 (4):5863–71. DOI: 10.4238/2013.November.22.14.
23. Katsuno Y, Lamouille S, Derynck R. TGF- $\beta$  signaling and epithelial-mesenchymal transition in cancer progression. *Curr Opin Oncol*. 2013 Jan;25 (1):76–84. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32835b6371
24. Zepeda-Orozco D, Wen HM, Hamilton BA, Raikwar NS, Thomas CP. EGF regulation of proximal tubule cell proliferation and VEGF-A secretion. *Physiol Rep*. 2017 Sep;5 (18). pii: e13453. DOI: 10.14814/phy2.13453
25. Herbst RS, Hong WK. IMC-C225, an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody for treatment of head and neck cancer. *Semin Oncol*. 2002 Oct;29 (5 Suppl 14):18–30. DOI: 10.1053/sonc.2002.35644
26. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 10;23 (5):1011–27. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.081
27. Chen LT, Oh DY, Ryu MH, Yeh KH, Yeo W, Carlesi R, et al. Anti-angiogenic Therapy in Patients with Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: A Systematic Review. *Cancer Res Treat*. 2017 Oct;49 (4):851–868. DOI: 10.4143/crt.2016.176
28. Iwatsuki M, Mimori K, Yokobori T, Ishi H, Beppu T, Nakamori S, et al. Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance. *Cancer Sci*. 2010 Feb;101 (2):293–9. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01419.x
29. Frederick BA, Helfrich BA, Coldren CD et al. Epithelial to mesenchymal transition predicts gefitinib resistance in cell lines of head and neck squamous cell carcinoma and non small cell lung carcinoma. *Mol Cancer Ther*. 2007 Jun;6 (6):1683–91. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0138
30. Kit OI, Frantsiyants EM, Neskubina IV, Vladimirova LY, L'yanova AA, Engibaryan MA, Shalashnaya EV, Volkova VL. Method of prognosing the efficacy of targeted cetuximab therapy in patients with squamous cell carcinoma of the tongue and mouth floor mucosa. *Ruspatent*. Patent application № 2019108624 from 25.03.2019, acknowledgements of receipt has been received. (In Russian).

## References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68 (6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. The status of cancer care for the population of Russia in 2018. Edited by Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Moscow, 2019, 236 p. Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2018.pdf> (In Russian).
3. Karabajakian A, Gau M, Reverdy T, Neidhardt EM, Fayette J. Induction Chemotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Question of Belief. *Cancers (Basel)*. 2018 Dec 22;11 (1). pii: E15. DOI: 10.3390/cancers11010015.
4. Umeda M, Komatsubara H, Ojima Y, Minamikawa T, Shigeta T, Shibuya Y, et al. Lack of survival advantage in patients with advanced, resectable squamous cell carcinoma of the oral cavity receiving induction chemotherapy with cisplatin (CDDP), docetaxel (TXT) and 5-fluorouracil (5FU). *Kobe J Med Sci*. 2004;50 (5–6):189–96.
5. Higuchi E, Oridate N, Furuta Y, Suzuki S, Hatakeyama H, Sawa H, et al. Differentially expressed genes associated with CIS-diamminedichloroplatinum (II) resistance in head and neck cancer using differential display and cDNA microarray. *Head Neck*. 2003 Mar;25 (3):187–93. DOI: 10.1002/hed.10204
6. Boiko AV, Gevorkov AR, Zavalishina LE, Nosova EA, Plavnik RN. The prognostic value of clinical and morphological characteristics in radiation and combined treatment for tongue cancer. *Voprosy onkologii (Problems in Oncology)*. 2015;61 (1):90–5. (In Russian).
7. Suzuki M, Ishikawa H, Tanaka A, Mataga I. Heterogeneity of anticancer drug sensitivity in squamous cell carcinoma of the

- tongue. *Hum Cell*. 2011 Mar;24 (1):21–9. DOI: 10.1007/s13577-010-0004-x
8. Rai NP, Divakar DD, Al Kheraif AA, Ramakrishnaiah R, Mustafa SM, Durgesh BH, et al. Outcome of Palliative and Radical Radiotherapy in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma — A Retrospective Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16 (16):6919–22. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.16.6919
  9. Ohnishi Y, Minamino Y, Kakudo K, Nozaki M. Resistance of oral squamous cell carcinoma cells to cetuximab is associated with EGFR insensitivity and enhanced stem cell-like potency. *Oncol Rep*. 2014 Aug;32 (2):780–6. DOI: 10.3892/or.2014.3258
  10. Ansell A, Jedlinski A, Johansson AC, Roberg K. Epidermal growth factor is a potential biomarker for poor cetuximab response in tongue cancer cells. *J Oral Pathol Med*. 2016 Jan;45 (1):9–16. DOI: 10.1111/jop.12310.
  11. Cutilli T, Leocata P, Dolo V, Altobelli E. Evaluation of p53 as a prognostic factor for oral cancer surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Dec;51 (8):922–7. DOI: 10.1016/j.bjoms.2013.05.150
  12. Blons H, Gad S, Zinzindohoue F, Maniere I, Beauregard J, Tregouet D, et al. Matrix Metalloproteinase 3 polymorphism: A predictive factor of response to neoadjuvant chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004 Apr 15;10 (8):2594–9.
  13. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006 Feb 9;354 (6):567–78. DOI: 10.1056/NEJMoa053422
  14. Merlano M, Occelli M. Review of cetuximab in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ther Clin Risk Manag*. 2007 Oct;3 (5):871–6.
  15. Ohnishi Y, Minamino Y, Kakudo K, Nozaki M. Resistance of oral squamous cell carcinoma cells to cetuximab is associated with EGFR insensitivity and enhanced stem cell-like potency. *Oncol Rep*. 2014 Aug;32 (2):780–6. DOI: 10.3892/or.2014.3258
  16. Ma W, Concha-Benavente F, Santegoets SJAM, Welters MJ, Ehsan I, Ferris RL, van der Burg SH. EGFR signaling suppresses type 1 cytokine-induced T-cell attracting chemokine secretion in head and neck cancer. *PLoS One*. 2018 Sep 7;13 (9): e0203402. DOI: 10.1371/journal.pone.0203402
  17. Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res*. 2001 Oct;7 (10):2958–70.
  18. Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis*. 2010 Jan;31 (1):27–36. DOI: 10.1093/carcin/bgp220.
  19. La Fleur L, Johansson AC, Roberg K. A CD44high/EGFRlow subpopulation within head and neck cancer cell lines shows an epithelial-mesenchymal transition phenotype and resistance to treatment. *PLoS One*. 2012;7 (9): e44071. DOI: 10.1371/journal.pone.0044071
  20. Masui T, Ota I, Yook JI, Mikami S, Yane K, Yamanaka T, Hosoi H. Snail-induced epithelial-mesenchymal transition promotes cancer stem cell-like phenotype in head and neck cancer cells. *Int J Oncol*. 2014 Mar;44 (3):693–9. DOI: 10.3892/ijo.2013.2225.
  21. Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res*. 2009 Feb;19 (2):156–72. DOI: 10.1038/cr.2009.5.
  22. Xu LN, Xu BN, Cai J, Yang JB, Lin N. Tumor-associated fibroblast-conditioned medium promotes tumor cell proliferation and angiogenesis. *Genet Mol Res*. 2013 Nov 22;12 (4):5863–71. DOI: 10.4238/2013.November.22.14.
  23. Katsuno Y, Lamouille S, Derynck R. TGF-β signaling and epithelial-mesenchymal transition in cancer progression. *Curr Opin Oncol*. 2013 Jan;25 (1):76–84. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32835b6371
  24. Zepeda-Orozco D, Wen HM, Hamilton BA, Raikwar NS, Thomas CP. EGF regulation of proximal tubule cell proliferation and VEGF-A secretion. *Physiol Rep*. 2017 Sep;5 (18). pii: e13453. DOI: 10.14814/phy2.13453
  25. Herbst RS, Hong WK. IMC-C225, an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody for treatment of head and neck cancer. *Semin Oncol*. 2002 Oct;29 (5 Suppl 14):18–30. DOI: 10.1053/sonc.2002.35644
  26. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 10;23 (5):1011–27. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.081
  27. Chen LT, Oh DY, Ryu MH, Yeh KH, Yeo W, Carlesi R, et al. Anti-angiogenic Therapy in Patients with Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: A Systematic Review. *Cancer Res Treat*. 2017 Oct;49 (4):851–868. DOI: 10.4143/crt.2016.176
  28. Iwatsuki M, Mimori K, Yokobori T, Ishi H, Beppu T, Nakamori S, et al. Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance. *Cancer Sci*. 2010 Feb;101 (2):293–9. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01419.x
  29. Frederick BA, Helfrich BA, Coldren CD et al. Epithelial to mesenchymal transition predicts gefitinib resistance in cell lines of head and neck squamous cell carcinoma and non small cell lung carcinoma. *Mol Cancer Ther*. 2007 Jun;6 (6):1683–91. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0138
  30. Kit OI, Frantsiyants EM, Nesukubina IV, Vladimirova LY, L'yanova AA, Engibaryan MA, Shalashnaya EV, Volkova VL. «A method of predicting the effectiveness of targeted therapy with cetuximab in patients with squamous cell carcinoma of the tongue and oral mucosa». Priority information is obtained, the application № 2019108624 от 25.03.2019. (In Russian).

#### Информация об авторах:

Кит Олег Иванович, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, генеральный директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Франциянц Елена Михайловна, д. б. н., профессор, заместитель генерального директора по науке, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Нескубина Ирина Валерьевна, к. б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>  
Владимирова Любовь Юрьевна, д. м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, руководитель отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>

Льянова Аза Ахмедовна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8723-5897>

Погорелова Юлия Александровна, к. б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>

Шалашая Елена Владимировна, к. б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7742-4918>

Енгибарян Марина Александровна, к. м.н., заведующая отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7293-2358>

Сидоренко Юрий Сергеевич, академик РАН, д. м.н., профессор, руководитель отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт» Минздрава России. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8511-7280>

#### Information about authors:

Oleg I. Kit, Member Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, professor, general director Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

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>

Irina V. Neskubina, PhD (Biology), senior researcher, laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>

Lyubov Yu. Vladimirova, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of drug treatment of tumors, head of the department of anticancer drug therapy No. 1, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>

Aza A. Lyanova, oncologist, department of anticancer drug therapy No. 1, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8723-5897>

Yuliya A. Pogorelova, PhD (Biology), senior researcher, laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>

Elena V. Shalashnaya, PhD (Biology), senior researcher, laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7742-4918>

Marina A. Engibaryan, MD, PhD, head of the head and neck tumors department, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7293-2358>

Yurij S. Sidorenko, Academician Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of reproductive system tumors, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8511-7280>



## РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМ РАКОМ ЛЕГКИХ ПО ДАННЫМ ОРЕНБУРГСКОГО ОБЛАСТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА

Е.А.Калинин<sup>1</sup>, М.А.Сеньчукова<sup>1,2</sup>, М.Н.Васюков<sup>1,2</sup>, П.В.Самойлов<sup>1,2</sup>, С.О.Митряков<sup>1</sup>, С.В.Пинчук<sup>1</sup>

1. ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», 460021, Российская Федерация, г. Оренбург, пр-т. Гагарина, д. 11
2. ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 460000, Российская Федерация, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить ближайшие и отдаленные результаты лечения пациентов с двусторонним раком легкого (РЛ).

**Пациенты и методы.** В исследование включены 5 пациентов с первично-множественным синхронным РЛ (ПМСРЛ) и 5 — с первично-множественным метасинхронным РЛ (ПММРЛ), радикально оперированных в торакальном отделении ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер» с 2008 по 2016 гг. Проведен анализ клинических, морфологических, лабораторных данных и результатов инструментальных исследований, а также оценены ближайшие и отдаленные результаты лечения. Данные о пациентах получены из амбулаторных карт и историй болезни. Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica 6.0.

**Результаты.** В обеих группах преобладали опухоли, соответствующие T1–T2. При этом как в группе ПМСРЛ, так и ПММРЛ только в одном случае обе опухоли соответствовали T1–N0M0, в остальных — одна или обе опухоли были с метастазами в лимфоузлы корня или средостения. В раннем послеоперационном периоде количество хирургических осложнений составило 10%, соматических — 20%. Все осложнения успешно купированы консервативно. Послеоперационной летальности не отмечено. При ПММРЛ и ПМСРЛ однолетняя безрецидивная выживаемость (БВ) составила 100% и 80%, двух- — 80% и 60%, трех- — 60% и 60%, четырех- — 60% и 20% соответственно. Пятилетняя БВ при ПММРЛ была 40%. При ПМСРЛ один пациент жив без рецидива болезни 4,5 года. Соответственно однолетняя общая выживаемость (ОВ) составила 100% и 100%, двух- — 80% и 80%, трех- — 80% и 60%, четырех- — 80% и 40%. Пяти- и шестилетняя ОВ при ПММРЛ была 60% и 20% соответственно.

**Заключение.** Отсутствие послеоперационной летальности и низкое число послеоперационных осложнений свидетельствуют о безопасности двусторонних операций при правильном подборе пациентов с ПММРЛ. Низкие показатели 5-летней выживаемости пациентов связаны с проблемами первичной диагностики и низкой эффективностью существующих алгоритмов диспансерного наблюдения пациентов с этой патологией. Необходимо более активное внедрение современных программ динамического наблюдения и комплексного обследования пациентов, перенесших операцию по поводу РЛ, с ежегодными компьютерной томографией (КТ) органов грудной клетки и фибробронхоскопией.

### Ключевые слова:

рак легкого, первично-множественные злокачественные опухоли, первично-множественный синхронный рак легкого, первично-множественный метасинхронный рак легкого, хирургическое лечение, безрецидивная выживаемость, общая выживаемость

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Калинин Е.А., Сеньчукова М.А., Васюков М.Н., Самойлов П.В., Митряков С.О., Пинчук С.В. Результаты хирургического лечения пациентов с первично-множественным раком легких по данным Оренбургского областного клинического онкологического диспансера. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(3): 29-39. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-3

### Для корреспонденции

Калинин Евгений Анатольевич, хирург-онколог хирургического торакального отделения ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»

Адрес: 460021, Российская Федерация, г. Оренбург, пр-т Гагарина, д. 11

E-mail: Kalinin\_evgeniy\_81@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5329-3589>

**Информация о финансировании.** Не сообщалось.

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

Статья поступила 13.04.2019 г., принята к печати 08.08.2019 г.

## THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIPLE PRIMARY LUNG CANCERS ACCORDING TO ORENBURG REGIONAL ONCOLOGICAL CLINIC DATA

E.A.Kalinin<sup>1</sup>, M.A.Senchukova<sup>1,2</sup>, M.N.Vasukov<sup>1,2</sup>, P.V.Samoilov<sup>1,2</sup>, S.O.Mitryakov<sup>1</sup>, S.V.Pinchuk<sup>1</sup>

1. Orenburg Regional Clinical Oncology Center, 11, Gagarin prospect, Orenburg 460021, Russian Federation

2. Orenburg State Medical University, 6, Sovetskaya str., Orenburg 460000, Russian Federation

### Abstract

**Aim.** To assess the immediate and long-term results of treating patients with bilateral lung cancer (LC).

**Patients and methods.** Radically operated 5 patients with primary multiple synchronous LC (PMSLC) and 5 patients with primary multiple metachronous LC (PMMLC) were included in the study. Clinical and morphological data, results of instrumental studies, immediate and long-term treatment results were analyzed. Statistical analysis was performed using the Statistica6 software.

**Results.** Tumors corresponding to T1-T2 prevailed in both groups. At the same time, both in the PMSLC and PMMLC group, only in one case both tumors corresponded to T1–2N0M0, in the others — one or both tumors were with metastases in lymph nodes of the root or mediastinum. In early postoperative period, the number of surgical complications was 10%, somatic — 20%. All complications were successfully treated conservatively. Postoperative mortality was not observed. In PMMLC and PMSLC cases, one-year relapse-free survival (RFS) was 100% and 80%; two-year — 80% and 60%; three-year — 60% and 60%; four-year — 60% and 20%, respectively. The five-year RFS in patients with PMMLC was 40%. One patient with PMSLC was alive without relapse of disease for 4.5 years. Accordingly, one-year overall survival (OS) was 100% and 100%; two-year — 80% and 80%; three-year — 80% and 60%; four-year — 80% and 40%. Five- and six-year OS in patients with PMMLC were 60% and 20%, respectively.

**Conclusion.** The absence of postoperative mortality and low number of postoperative complications indicate the safety of bilateral operations in patients with bilateral LC. Low rates of patients' 5-year survival are connected with problems of primary diagnostics and low efficiency of existing algorithms of regular medical checkup of patients with this pathology. To improve long-term results of LC treatment, it is necessary to more actively introduce the modern programs of dynamic observation and complex examination of patients, undergone surgery for LC, using the annual chest CT and fibrobronchoscopy.

### Keywords:

lung cancer, primary multiple malignant tumors, primary multiple synchronous lung cancer, primary multiple metachronous lung cancer, surgical treatment, relapse-free survival, overall survival

### For citation

Kalinin E.A., Senchukova M.A., Vasukov M.N., Samoilov P.V., Mitryakov S.O., Pinchuk S.V. The results of surgical treatment of patients with multiple primary lung cancers according to Orenburg Regional Oncological Clinic data. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(3): 29-39. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-3

### For correspondence

Evgeniy A. Kalinin, surgeon thoracic surgery department, Orenburg Regional Clinical Oncology Center

Address: 11 Gagarin prospect, Orenburg 460021, Russian Federation

E-mail: Kalinin\_evgeniy\_81@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5329-3589>

**Information about funding.** Not reported.

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

The article was received 13.04.2019, accepted for publication 08.08.2019

Рак легкого (РЛ) остается серьезной медико-социальной проблемой. В 2017 г. РЛ в структуре онкологических заболеваний в Российской Федерации (РФ) находился на 3-м месте (10,1%) после рака кожи (12,6%) и рака молочной железы (11,5%). Среди мужчин эта патология многие годы «лидирует», составляя 17,4% в структуре онкозаболеваемости. За последние 10 лет отмечены снижение заболеваемости РЛ среди мужчин на 15,26% и рост этой патологии на 13,07% у женщин [1].

За последние десятилетия отмечается рост заболеваемости первично-множественными злокачественными опухолями (ПМЗО). В 2017 г. их частота составила 8,1% среди всех впервые выявленных злокачественных новообразований [1], в то время как в 1997 г. этот показатель был лишь 1,4%. Среди ПМЗО особое место занимают ПМЗО легких. Их частота, по данным разных авторов, составляет от 0,8 до 7,6% от всех выявленных случаев РЛ [2–5]. Вероятность развития второго РЛ связана с улучшением показателей выживаемости после завершения лечения первого рака, при начальной стадии 1-й опухоли, у пациентов старше 60 лет, а также у курящих [6].

Различают первично-множественный синхронный рак легкого (ПМСРЛ), когда обе опухоли диагностируются одновременно или с интервалом до 6 мес, и первично-множественный метакхронный рак легких (ПММРЛ) [7–10]. На долю метакхронного РЛ приходится от 50 до 70% случаев ПМЗО легких [4]. Также принято различать односторонний и двусторонний рак легких.

Следует отметить, что при синхронном двустороннем поражении легких врач сталкивается с проблемой интерпретации выявленных изменений. При центральном двустороннем РЛ диагноз не вызывает сомнений. При сочетании центрального и периферического РЛ или периферического РЛ обоих легких существует вероятность ошибки, а именно гипердиагностики метастатического поражения второго легкого, так как не всегда удается до операции гистологически верифицировать периферическую опухоль [11]. При метакхронном двустороннем РЛ врач сталкивается с теми же трудностями.

Лечение ПМЗО легких также сопряжено с определенными сложностями. При определении тактики лечения синхронного рака обоих легких учитываются распространенность первичных опухолей, их гистологическая структура, наличие или отсутствие поражения внутригрудных лимфоузлов, рентгенологическая семиотика опухолей. Лечение больных метакхронным двусторонним РЛ является не менее трудной задачей, однако, по мнению большинства авторов, если вторая опухоль резектабельна, то предпочтение следует отдавать хирургическому лечению [12].

**Цель исследования** — оценка ближайших и отдаленных результатов лечения 10 пациентов с двусторонним РЛ, оперированных с 2008 по 2016 гг. в хирургическом торакальном отделении ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер» (ГБУЗ ООКОД).

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни 10 пациентов в возрасте от 47 до 65 лет ( $57,7 \pm 1,7$ , медиана 57,5), оперированных в торакальном отделении ГБУЗ ООКОД (главный врач к.м.н. Климушкин А.В.) за период с 2008 по 2016 гг., в связи с двусторонним РЛ. Мужчин было 9, женщин — 1. У пяти пациентов диагностирован ПМСРЛ и у пяти — ПММРЛ. Проанализированы клинические, морфологические, лабораторные и инструментальные данные, ближайшие и отдаленные результаты лечения. Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica 6.0. Значение показателей определяли как  $M \pm \sigma$ . Взаимосвязь между различными показателями устанавливали, используя непараметрические методы (ранговой корреляции по Спирмену и гамма). Достоверность различий частот признаков в изучаемых группах оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Анализ общей и безрецидивной 3-летней выживаемости выполняли по методу Каплана–Майера. Сравнение показателей выживаемости между группами пациентов проводили с использованием long-rank-теста. Различия считались статистически достоверными при уровне  $p = 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота операций при двустороннем РЛ по отношению к числу оперированных больных с этой патологией составила 0,7%. С ПМСРЛ было 5 мужчин (возраст  $60,0 \pm 3,7$  года), с ПММРЛ — 4 мужчины и 1 женщина (возраст  $55,4 \pm 6,4$  года). Клинические данные о пациентах представлены в таблице 1.

### Сравнительная характеристика первой и второй опухоли

**Клинико-рентгенологическая форма РЛ.** Мы не выявили принципиальных различий между группами пациентов в зависимости от этого показателя. При ПМСРЛ в 2 случаях выявлен двусторонний периферический и в 3 — сочетание центрального и периферического РЛ. Лечение во всех 3 случаях начинали с центрального РЛ. При ПММРЛ у 2 пациентов был двусторонний периферический РЛ и у 3 — сочетание центрального и периферического

**Таблица 1. Характеристика пациентов с первично-множественными опухолями легких**  
**Table1. Characterization of patients with primary multiple lung tumors**

| Показатели/Indices                                              | ПМСРЛ, n (%)<br>PMSLC, n (%)        |                                    | ПММРЛ, n (%)<br>PMMLC, n (%)        |                                   | p                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                 | Первая<br>опухоль/<br>Primary tumor | Вторая опухоль/<br>Secondary tumor | Первая<br>опухоль/<br>Primary tumor | Вторая опухоль/<br>Secondarytumor |                                                                                                  |
| Клинико-рентгенологическая форма/Clinical and radiological form |                                     |                                    |                                     |                                   |                                                                                                  |
| Центральный/Central                                             | 3 (60)                              | 0                                  | 1 (20)                              | 2 (40)**                          | p <sub>1</sub> = 0,19<br>p <sub>2</sub> = 0,08                                                   |
| Периферический/Peripheral                                       | 2 (40)                              | 5 (100)                            | 4 (80)                              | 3 (60)                            | p <sub>3</sub> = 0,03*<br>p <sub>4</sub> > 0,9                                                   |
| Сторона поражения/Defeat side                                   |                                     |                                    |                                     |                                   |                                                                                                  |
| Правое легкое/Right lung                                        | 1 (20)                              | 4 (80)                             | 4 (80)                              | 1 (20)                            | p <sub>1</sub> = 0,05*<br>p <sub>2</sub> = 0,05*                                                 |
| Левое легкое/Left lung                                          | 4 (80)                              | 1 (20)                             | 1 (20)                              | 4 (80)                            | p <sub>3</sub> = 0,05*<br>p <sub>4</sub> = 0,05*                                                 |
| Локализация опухоли/Tumor location                              |                                     |                                    |                                     |                                   |                                                                                                  |
| Верхняя доля/Upper lobe                                         | 4 (80)                              | 4 (80)                             | 1 (20)                              | 1 (20)                            | p <sub>1</sub> = 0,11,<br>p <sub>2</sub> = 0,11                                                  |
| Средняя доля/Average share                                      | 0                                   | 0                                  | 1 (20)                              | 1 (20)                            | p <sub>3</sub> > 0,9,<br>p <sub>4</sub> > 0,9                                                    |
| Нижняя доля/Lower lobe                                          | 1 (20)                              | 1 (20)                             | 3 (60)                              | 3 (60)                            |                                                                                                  |
| Гистология/Histology                                            |                                     |                                    |                                     |                                   |                                                                                                  |
| Плоскоклеточный рак/<br>Squamous cell carcinoma                 | 4 (80)                              | 2 (40)                             | 1 (20)                              | 1 (20)                            | p <sub>1</sub> = 0,25<br>p <sub>2</sub> = 0,28                                                   |
| Аденокарцинома/<br>Adenocarcinoma                               | 1 (20)                              | 2 (40)                             | 1 (20)                              | 1 (20)                            | p <sub>3</sub> = 0,11<br>p <sub>4</sub> > 0,9                                                    |
| Прочие/Other                                                    | 0                                   | 1 (20)                             | 3 (60)                              | 3 (60)                            |                                                                                                  |
| Размер опухоли, мм/Tumor size                                   |                                     |                                    |                                     |                                   |                                                                                                  |
|                                                                 | 33 ± 27,3                           | 35,8 ± 20,9                        | 36 ± 19,5                           | 27 ± 16,1                         | p <sub>1</sub> = 0,55<br>p <sub>2</sub> = 0,84<br>p <sub>3</sub> = 0,84<br>p <sub>4</sub> > 0,47 |
| Стадия T/Stage T                                                |                                     |                                    |                                     |                                   |                                                                                                  |
| T1                                                              | 4 (80)                              | 2 (40)                             | 4 (80)                              | 4 (80)                            | p <sub>1</sub> > 0,9,<br>p <sub>2</sub> = 0,23                                                   |
| T2                                                              | 0                                   | 2 (40)                             | 0                                   | 1 (20)                            | p <sub>3</sub> = 0,23<br>p <sub>4</sub> > 0,9                                                    |
| T3                                                              | 1 (20)                              | 1 (20)                             | 1 (20)                              | 0                                 |                                                                                                  |
| Стадия N/Stage N                                                |                                     |                                    |                                     |                                   |                                                                                                  |
| N0                                                              | 3 (60)                              | 2 (40)                             | 3 (60)                              | 3 (60)                            | p <sub>1</sub> > 0,9,<br>p <sub>2</sub> = 0,54                                                   |
| N1                                                              | 2 (40)                              | 2 (40)                             | 2 (40)                              | 0                                 | p <sub>3</sub> = 0,54<br>p <sub>4</sub> > 0,9                                                    |
| N2                                                              | 0                                   | 1 (20)                             | 0                                   | 2 (40)                            |                                                                                                  |
| Клиническая стадия/Clinical stage                               |                                     |                                    |                                     |                                   |                                                                                                  |
| T1-2N0                                                          | 3 (60)                              | 2 (40)                             | 2 (40)                              | 3 (60)                            |                                                                                                  |
| T1-2N1                                                          | 1 (20)                              | 2 (40)                             | 2 (40)                              | 0                                 | p <sub>1</sub> = 0,42<br>p <sub>2</sub> = 0,19                                                   |
| T1-2N2                                                          | 0                                   | 1 (20)                             | 0                                   | 2 (40)                            | p <sub>3</sub> > 0,27<br>p <sub>4</sub> > 0,9                                                    |
| T3N0                                                            | 0                                   | 0                                  | 1 (20)                              | 0                                 |                                                                                                  |
| T3N1                                                            | 1(20)                               | 0                                  | 0                                   | 0                                 |                                                                                                  |

Примечание: ПМСРЛ – первично-множественный синхронный рак легкого; ПММРЛ – первично-множественный метакронный рак легких;  $p_1$  – сравнение частоты признака 1-й опухоли в группах с ПМСРЛ и ПММРЛ;  $p_2$  – сравнение частоты признака 2-й опухоли в группах с ПМСРЛ и ПММРЛ;  $p_3$  – сравнение частоты признака 1-й и 2-й опухоли в группе с ПМСРЛ;  $p_4$  – сравнение частоты признака 1-й и 2-й опухоли в группе с ПММРЛ; \* – различия статистически достоверны; \*\* – у 1 пациента было сочетание центрального и периферического рака в одной и той же доле легкого.

Note: PMSLC – primary multiple synchronous lung cancer; PMMLC – primary multiple metachron lung cancer;  $p_1$  – comparison of the first tumor sign frequency in groups with PMSLC and PMMLC;  $p_2$  – comparison of the second tumor symptom frequency in groups with PMSLC and PMMLC;  $p_3$  – comparison of the first and second tumors sign frequency in the group with PMSLC;  $p_4$  – comparison of the first and second tumors sign frequency in the group with PMMLC; \* – differences are statistically significant; \*\* – one patient had a combination of central and peripheral cancer in the same lung lobe.

РЛ. При этом у 1 пациента центральный РЛ был 1-й опухолью и у 2–2-й. В обеих группах отношение центрального рака к периферическому составило 3:7.

**Локализация опухоли.** По нашим данным, при ПМСРЛ поражение верхних долей легких встречалось чаще, чем нижних и средних, тогда как при ПММРЛ, напротив, у пациентов чаще наблюдались опухоли в нижних долях легких. Так, при ПМСРЛ у 4 пациентов опухоли локализовались в верхних долях обоих легких и у 1 — в нижних. При ПММРЛ только у 1 пациента обе опухоли располагались в верхних долях легких, у 2 — в нижних и у 2 было поражение нижней и средней долей.

**Гистологическая структура.** При ПМСРЛ в одном случае обе опухоли были представлены плоскоклеточным раком и в четырех — сочетанием железистого и плоскоклеточного рака. При ПММРЛ у 3 пациентов первая и вторая опухоль имели одинаковую гистологическую структуру (злокачественный карциноид, аденокарцинома и бронхиоло-альвеолярный РЛ). В одном случае выявлено сочетание железисто-плоскоклеточного РЛ и плоскоклеточного РЛ. У 1 пациента первая операция была выполнена по поводу плоскоклеточного РЛ, а вторая — по поводу синхронного центрального плоскоклеточного рака бронха с метастазами в лимфоузлы корня легкого и муцинпродуцирующей аденокарциномы

этой же доли легкого. В общем при синхронных опухолях плоскоклеточный рак был наиболее частой гистологической формой РЛ, тогда как при ПММРЛ преобладания какой-либо гистологической структуры опухоли не выявлено.

**Стадия.** Распределение пациентов по стадии заболевания не имело принципиальных отличий в группах. В обеих группах преобладали опухоли, соответствующие T1–T2. При этом как в группе ПМСРЛ, так и ПММРЛ только в одном случае обе опухоли соответствовали T1–N0M0, в остальных — одна или обе опухоли были с метастазами в лимфоузлы корня или средостения. Так, при ПМСРЛ стадии T1–N1M0 1-й и 2-й опухоли были у 1 пациента, T1–N0M0 и T2N2M0 — у 1; T1–N2M0 и T1–N0M0 — у 1 и T3N1M0 и T1–N0M0 — у 1 соответственно. При ПММРЛ у 2 — T1–N0M0 и T2N2M0 и у 2 — T1–N2M0 и T1–N0M0 соответственно. Размеры 1-й и 2-й опухоли при ПМСРЛ практически не различались ( $33 \pm 27,3$  и  $35,8 \pm 20,9$  мм соответственно), тогда как при ПММРЛ размер 2-й опухоли был меньше 1-й ( $36 \pm 19,5$  и  $27 \pm 16,1$  мм соответственно), однако различия статистически недостоверны.

Данные о характере и особенностях оперативного лечения пациентов с ПММРЛ и ПМСРЛ представлены в таблице 2.

**Таблица 2. Характер и особенности оперативного лечения пациентов с первично-множественными опухолями легких**  
**Table 2. The nature and features of surgical treatment of patients with primary multiple lung tumors**

| Показатели/Indices                                               | ПМСРЛ, n (%)<br>PMSLC, n (%)             |                                          | ПММРЛ, n (%)<br>PMMLC, n (%)             |                                          |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                                                  | 1 операция/<br>1 <sup>st</sup> operation | 1 операция/<br>1 <sup>st</sup> operation | 1 операция/<br>1 <sup>st</sup> operation | 2 операция/<br>2 <sup>nd</sup> operation |
| Вид операции/Type of operation                                   |                                          |                                          |                                          |                                          |
| Верхняя лобэктомия/Upper lobectomy                               | 4 (80)                                   | 3 (60)                                   | 1 (20)                                   | 1 (20)                                   |
| Средняя лобэктомия/Medium lobectomy                              | 0                                        | 0                                        | 1 (20)                                   | 1 (20)                                   |
| Нижняя лобэктомия/Lower lobectomy                                | 1 (20)                                   | 1 (20)                                   | 2 (40)                                   | 3 (60)                                   |
| Анатомическая сегментэктомия/<br>Anatomical segmentectomy        | 0                                        | 0                                        | 1 (20)                                   | 0                                        |
| Анатомическая резекция зоны/<br>Anatomical resection of the zone | 0                                        | 1 (20)                                   | 0                                        | 0                                        |
| Особенности/Features                                             |                                          |                                          |                                          |                                          |
| Длительность, мин/Duration, min                                  | $137 \pm 32,1$                           | $148 \pm 19,2$                           | $124 \pm 19,2$                           | $111 \pm 19,2$                           |
| Кровопотеря, мл/Blood loss, ml                                   | $230 \pm 75,8$                           | $190 \pm 41,8$                           | $210 \pm 82,2$                           | $160 \pm 41,8$                           |
| Пневмолиз/Pneumolysis                                            | 2                                        | 2                                        | 1                                        | 0                                        |
| Послеоперационный койко-день/<br>Postoperative bed day           | $14 \pm 1$                               | $15,8 \pm 3,9$                           | $16 \pm 2$                               | $14,6 \pm 2,2$                           |

При ПМСРЛ операции проводили в две госпитализации с перерывом от 25 до 217 дней, в среднем  $39 \pm 13,5$  дня. У 1 пациента период времени от 1-й до 2-й операции составил 7,2 мес, так как при первом КТ-исследовании органов грудной клетки изменения в противоположном легком рентгенологом были интерпретированы как рубцовые. При контрольном КТ-исследовании был отмечен рост опухоли, после чего была выполнена вторая операция. При ПММРЛ период между операциями составил от 380 (1 год) до 1147 дней (3 года), в среднем —  $739,2 \pm 277,4$  дня.

В соответствии с локализацией опухолей, при ПМСРЛ первая и вторая операция у 3 пациентов была в объеме верхней лобэктомии, у 1 — нижней лобэктомии и у 1 — верхней лобэктомии и анатомической резекции верхней зоны левого легкого. У 1 больного с двусторонней нижней лобэктомией обе плевральные полости были тотально облитерированы и отмечалось врастание одной из опухолей в грудную стенку, по поводу чего была выполнена резекция грудной стенки. У 2 пациентов пневмолиз выполнялся только с одной стороны. Послеоперационный койко-день в этой группе составил после 1-й и 2-й операции 14 и 16,2 соответственно. Из послеоперационных осложнений у 1 пациента после пневмолиза отмечено замедленное расправление оставшегося оперированного легкого. Других хирургических осложнений в этой группе не зафиксировано. Однако у 1 пациента после последовательной верхней лобэктомии обоих легких с интервалом между операциями в 23 дня в раннем послеоперационном периоде после 2-й операции отмечалась выраженная дыхательная недостаточность, которая сохранялась и на момент выписки из стационара. Еще у 1 пациента после 2-й операции была отмечена ишемия миокарда, которую удалось купировать терапевтически.

При ПММРЛ первая и вторая операция у 2 пациентов были в объеме нижней лобэктомии, у 1 — верхней лобэктомии, у 1 — анатомической резекции SVI нижней доли и средней лобэктомии и у 1 пациентки — бронхопластической средней лобэктомии и нижней лобэктомии. Пневмолиз был только у 1 пациента. Других особенностей операций не отмечено. Осложнений в послеоперационном периоде в этой группе не зафиксировано. Послеоперационный койко-день после 1-й и 2-й операции составил  $16 \pm 2$  и  $14,6 \pm 2,2$  дня соответственно.

Достоверных отличий в длительности операции, кровопотере и послеоперационном койко-дне у пациентов в группах с ПМСРЛ и ПММРЛ не отмечено.

### Специальное лечение

При ПМСРЛ после окончания хирургического лечения 1 пациент получил послеоперационную дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) и 1 — адъювантную полихимиотерапию (ПХТ). Один пациент отказался от предложенных адъювантных ДЛТ и ПХТ.

При ПММРЛ послеоперационную ДЛТ получили 2 пациента после 1-й операции и 1 — после 2-й операции. Еще одному пациенту после 2-й операции была проведена адъювантная ПХТ.

### Отдаленные результаты

На январь 2019 г. были живы без местного и системного рецидива 2 пациента. Один пациент в группе ПМСРЛ жив 60,9 мес с момента установления диагноза и 53,7 мес после окончания лечения, 1 пациентка с ПММРЛ жива 119,6 мес после выявления 1 опухоли и 81,3 мес после хирургического лечения 2-й опухоли. При ПММРЛ и ПМСРЛ однолетняя безрецидивная выживаемость (БВ) составила 100% и 80%, двух- — 80% и 60%, трех- — 60% и 60%, четырех- — 60% и 20% соответственно. Пятилетняя БВ при ПММРЛ была 40%. При ПМСРЛ 1 пациент без рецидива болезни жив 4,5 года. Соответственно однолетняя общая выживаемость (ОВ) составила 100% и 100%, двух- — 80% и 80%, трех- — 80% и 60%, четырех- — 80% и 40%. Пяти- и шестилетняя ОВ при ПММРЛ была 60% и 20% соответственно. Кривые выживаемости пациентов с ПМСРЛ и ПММРЛ с момента установления диагноза (1-й операции) представлены на рисунке 1.

Промежуток времени от 1-й до 2-й операции в группе ПМСРЛ в среднем составил  $1,6 \pm 3,4$  мес, от 2-й операции до рецидива заболевания (у 4 па-

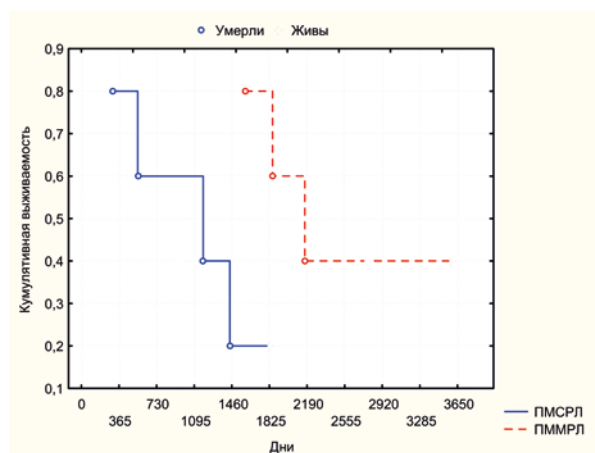


Рис. 1. Кривые выживаемости пациентов с ПМСРЛ и ПММРЛ.

Fig. 1. Survival curves of patients with PMSLC and PMLCD.

циентов) —  $32,9 \pm 19,2$  мес и от даты рецидива до смерти —  $7,6 \pm 6,5$  мес. График временных промежутков между датами 1-й и 2-й операции, датой рецидива и датой смерти или окончания наблюдения (случай № 2) представлен на рисунке 2.

У 4 пациентов с ПМСРЛ в сроки от 10,2 до 48,0 мес после установления диагноза была выявлена диссеминация РЛ в легкие и внутригрудные лимфоузлы. После выявления рецидива заболевания 3 пациентов (случаи № 1, 3, 4) прожили от 6,2 до 7 мес (см. рис. 2). Одному из них в связи с местным рецидивом заболевания были проведены курсы ДЛТ и ПХТ, двое других специального лечения не получали. У 2 пациентов специальное лечение рецидива РЛ не проводилось по причине тяжелого состояния и отказа от лечения. Один пациент (случай № 2) после выявления рецидива РЛ получил ПХТ и прожил 18,1 мес (см. рис. 2).

При ПММРЛ промежуток времени от 1-й до 2-й операции составил  $29,6 \pm 7,6$  мес, от 2-й операции до рецидива —  $50,1 \pm 25,5$  мес. График временных промежутков между датами 1-й и 2-й операции, датой рецидива и датой смерти или окончания наблюдения (случай № 1) представлен на рисунке 3.

У 2 пациентов с ПММРЛ (случаи № 1 и 4) промежуток времени от 2-й операции до рецидива составил  $32,9 \pm 19,2$  мес, а от даты рецидива до смерти —  $7,6 \pm 6,5$  мес (см. рис. 3). Одному из пациентов, в связи с диссеминацией в легкие, была назначена

монокимиотерапия. Однако через 17 дней с момента установления рецидива заболевания пациент умер. У 2 пациентов через 53,1 до 61,6 нед после 1-й операции и 16,1 и 35,8 нед после 2-й были выявлены метастазы в головной мозг (см. рис. 3). Первый пациент не получал специального лечения и умер через 4 мес после выявления метастазов. Второй пациент получил комплексное лечение (удаление метастаза, дистанционная лучевая терапия и несколько линий ПХТ) и прожил 35,9 мес после установления диагноза рецидива заболевания.

У 1 пациента (случай № 2) через 92,0 мес после выявления 1-й опухоли и через 53,7 мес после хирургического лечения 2-й опухоли был диагностирован рак пищевода, от которого пациент умер через 1 мес после установления диагноза (см. рис. 3).

В общем период от 2-й операции до рецидива в группе ПММРЛ был несколько больше, чем в группе с ПМСРЛ ( $50,1 \pm 25,5$  и  $32,9 \pm 19,2$  мес соответственно,  $p = 0,13$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Первые случаи двустороннего РЛ по результатам вскрытия были описаны А. Arnstein в 1913 г. и Н. Beyreuther в 1924 г. [12]. В начале XX в. эти случаи были крайне редки и рассматривались как казуистика. С ростом заболеваемости и улучшени-

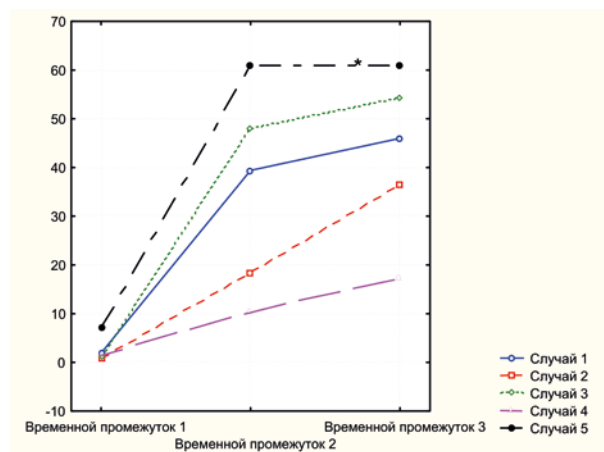


Рис. 2. Временные этапы в судьбе пациентов с ПМСРЛ. Временной промежуток 1 (мес) — время от 1-й до 2-й операции; временной промежуток 2 — время от 2-й операции до рецидива или окончания наблюдения; временной промежуток 3 — время от рецидива до смерти пациента или окончания наблюдения. \*Случай №5 — пациент жив без рецидива РЛ.

Fig. 2. Temporary stages in the fate of patients with PMSLC. Time period 1 (month) — time from 1<sup>st</sup> to 2<sup>nd</sup> operations; time period 2 — time from 2<sup>nd</sup> operation to relapse or to the end of observation; time period 3 — the time from relapse to the death of the patient or to the end of the observation. \*Case No. 5 — the patient is alive without relapse of LC.

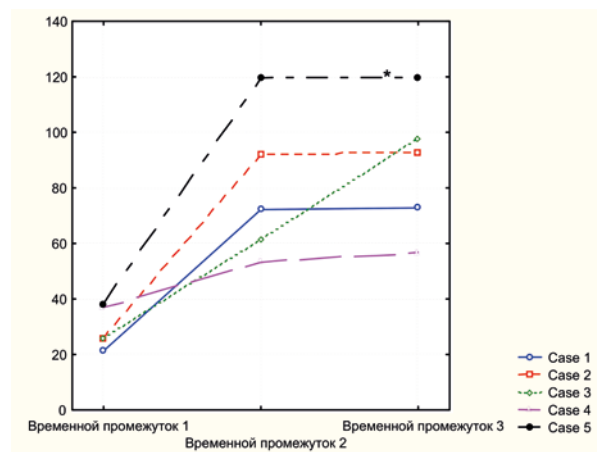


Рис. 3. Временные этапы в судьбе пациентов с ПММРЛ. Временной промежуток 1 (мес) — время от 1-й до 2-й операции; временной промежуток 2 — время от 2-й операции до рецидива или окончания наблюдения; временной промежуток 3 — время от рецидива до смерти пациента или окончания наблюдения. \*Случай №5 — пациент жив без рецидива РЛ.

Fig. 3. Temporary stages in the fate of patients with PMMLC. Time period 1 (month) — time from 1<sup>st</sup> to 2<sup>nd</sup> operations; time period 2 — time from 2<sup>nd</sup> operation to relapse or to the end of observation; time period 3 — the time from relapse to the death of the patient or to the end of the observation. \*Case No. 5 — the patient is alive without relapse of RLC.

ем качества диагностики и лечения РЛ данную патологию стали описывать чаще. В настоящее время двусторонний ПМРЛ составляет от 0,9 до 2,4% всех оперированных по поводу РЛ [12]. Несмотря на совершенствование методов инструментальной диагностики этой патологии, проблема интерпретации полученных данных не утратила своей актуальности. Основные сложности связаны с возможностью гипердиагностики метастатического поражения противоположного легкого как при ПМСРЛ, так и при ПММРЛ. В связи с описанными проблемами были разработаны диагностические критерии ПМРЛ, которые впервые были опубликованы N. Martini и M. Melamed в 1975 г. [13]. К ним авторы отнесли следующие: разная гистологическая структура опухолей, наличие предраковых изменений в окружающих тканях, отсутствие метастазов и инфильтрации средостения, разная плоидность ДНК опухоли. В 2009 г. А.Х. Трахтенберг и В.И. Чиссов сформулировали абсолютные и относительные критерии первичности РЛ при ПМЗО. К абсолютным (морфологическим) критериям они отнесли: разную гистологическую структуру опухолей, наличие при центральном РЛ на границе с опухолью изменений по типу метаплазии, дисплазии и рака *in situ*, развитие периферического рака в рубце легкого, более высокую степень дифференцировки 2-й опухоли при метакронном раке. К относительным критериям — лучистость контуров и втяжение плевры, характерные для периферического рака, большой интервал между выявлением метакронных опухолей легких, низкий риск метастазирования при излечении 1-й опухоли на ранней стадии, отсутствие метастатического поражения других органов и др. [12]. Учитывая объективные сложности в диагностике ППМЛ, ряд авторов считают, что каждый случай выявления 2-й опухоли в легком у пациентов с установленным диагнозом РЛ должен обсуждаться коллегиально с участием торакального хирурга-онколога, рентгенолога, гистолога и даже генетика [5]. Однако, учитывая отсутствие каких-либо конкретных клинических или рентгенологических особенностей, позволяющих отличить ПМРЛ от внутрилегочных метастазов, поиск способов их идентификации продолжается. В ряде современных исследований отмечено значение исследования профиля генных мутаций для дифференциальной диагностики первичных и метастатических опухолей [6, 11, 14–16]. Различный характер генетических мутаций в опухолях легких подтверждает их первичное, а не метастатическое происхождение.

К сожалению, стоит отметить, что, по нашим данным, в группах с ПМСРЛ и ПММРЛ только у 1 пациента обе опухоли в легких соответствовали стадии

T1–2N0M0, что свидетельствует о наличии проблем как в первичной диагностике РЛ, так и в диспансерном наблюдении этой категории пациентов. Об этом также свидетельствует позднее выявление рецидива РЛ (за несколько месяцев до смерти), несмотря на формальное соблюдение сроков и стандартов обследования. В связи с этим для своевременного выявления 2-й опухоли легкого или рецидива заболевания считаем необходимым более активное внедрение современных программ динамического наблюдения и комплексного обследования пациентов, перенесших операцию по поводу РЛ, с ежегодными КТ органов грудной клетки и фибробронхоскопией, что соответствует рекомендациям ряда отечественных и международных онкологических обществ [6, 7].

Следует отметить, что сложности представляют не только диагностика ПМЗО легких, но и выбор оптимальной тактики лечения. С учетом показателей госпитальной летальности и отдаленных результатов хирургического лечения пациентов, перенесших операции, в том числе как компонента комбинированного и комплексного лечения, установлена целесообразность выполнения двусторонних операций как при синхронном, так и при метакронном двустороннем РЛ. При отказе от хирургического лечения пациентов с ПММРЛ и ПМСРЛ отдаленные результаты были достоверно хуже [12, 17–20]. Объем операции и анестезиологическое пособие у этой категории пациентов необходимо планировать совместно с опытным анестезиологом. Следует коллегиально решать вопрос о функциональной операбельности пациента, обсуждать вопрос о выборе стороны 1-й операции при ПМСРЛ, предполагаемом и максимальном объеме вмешательства и другие технические моменты. Это связано с тем, что почти у половины пациентов с ПМРЛ двустороннее оперативное вмешательство или операция на втором легком невозможны из-за низких функциональных показателей [12].

Что касается этапности выполнения операции, то большинство клиник использует тактику последовательного выполнения операций, с перерывом между операциями в 3–4 нед [12, 17]. Первую операцию, как правило, начинают на стороне большего поражения или там, где имеются осложнения (распад, ателектаз, кровотечение, абсцедирование и др.) или же на стороне более агрессивного гистологического типа опухоли. В то же время ряд авторов предпочитают начинать оперативное лечение на стороне меньшего поражения, выполняя оптимально щадящую операцию, например, экономную анатомическую резекцию легкого с лимфодиссекцией корня и средостения, что позволяет в дальнейшем выпол-

нить безопасную контралатеральную резекцию легкого [17]. Такого же принципа следует придерживаться, если с одной стороны планируется выполнить пневмонэктомию. При этом стоит отметить, что большинство авторов рекомендуют избегать выполнения пневмонэктомии в данной группе пациентов из-за высокого риска развития тяжелых или даже смертельных осложнений [14, 18]. При благоприятных условиях возможно выполнение двусторонней стернотомии и одномоментной резекции обоих легких [12]. Однако полагаем, что при данном вмешательстве существуют некоторые сложности в лимфодиссекции трахеобронхиальной группы.

При анализе результатов лечения пациентов с ПМРЛ обращают на себя внимание отсутствие послеоперационной летальности и низкий процент послеоперационных осложнений, что свидетельствует об адекватном отборе пациентов для хирургического лечения и правильной тактике их ведения. Удовлетворительные ближайшие результаты лечения пациентов с ПМРЛ были отмечены и другими авторами [14, 20].

Что касается отдаленных результатов лечения, то, к сожалению, их следует признать недостаточно удовлетворительными. Мы полагаем, что основной причиной является поздняя диагностика РЛ. У большинства пациентов 1-я или 2-я опухоль была с метастазами в лимфоузлы корня или средостения. Ме-

жду тем, при своевременной диагностике 5-летняя выживаемость оперированных пациентов с ПМЗО легких составляет более 50%, а при I стадии РЛ — приближается к 100% [18–20].

## ВЫВОДЫ

1. Активная хирургическая тактика у пациентов с синхронным и метасинхронным двусторонним РЛ при нормальных функциональных показателях является оптимальной.

2. Короткий промежуток времени между датой диагностики рецидива заболевания РЛ и датой смерти пациента свидетельствует о его позднем выявлении и, следовательно, о низкой эффективности существующих алгоритмов диспансерного наблюдения данной группы больных РЛ.

3. Учитывая рост ПМРЛ, а также проблемы со своевременным выявлением 2-й локализации РЛ и рецидива заболевания необходимо более активное внедрение современных программ динамического наблюдения и комплексного обследования пациентов, перенесших операцию по поводу РЛ, с ежегодными КТ органов грудной клетки и фибробронхоскопией.

4. Целесообразно включить в стандарт молекулярно-генетическое исследование в этой группе пациентов для оценки риска ПМЗО.

## Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2018. Доступно по: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2013.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2013.pdf).
2. Wu SC, Lin ZQ, Xu CW, Koo KS, Huang OL, Xie DQ. Multiple primary lung cancers. *Chest*. 1987 Nov;92 (5):892–6. DOI: 10.1378/chest.92.5.892
3. Mathisen DJ, Jensik RJ, Faber LP, Kittle CF. Survival following resection for second and third primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984 Oct;88 (4):502–10.
4. Tsunetsuka Y, Matsumoto I, Tamura M, Oda M, Ohta Y, Shimizu J, et al. The results of therapy for bilateral multiple primary lung cancers: 30 years experience in a single centre. *Eur J Surg Oncol*. 2004 Sep;30 (7):781–5. DOI: 10.1016/j.ejso.2004.05.008
5. Dai L, Yang HL, Yan WP, Liang Z, Xiong HC, Kang XZ, et al. The equivalent efficacy of multiple operations for multiple primary lung cancer and a single operation for single primary lung cancer. *J Thorac Dis*. 2016 May;8 (5):855–61. DOI: 10.21037/jtd.2016.03.42
6. Romaszko AM, Doboszyńska A. Multiple primary lung cancer: A literature review. *Adv Clin Exp Med*. 2018 May;27 (5):725–730. DOI: 10.17219/acem/68631
7. Соколов В.В., Телегина Л.В., Пикин О.В., Волченко Н.Н., Рубцова Н.А. Современная эндобронхиальная хирургия

- при первично-множественном раке легкого. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2014;3 (6):46–50. DOI: 10.17116/oncolog2014646–50
8. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость). Практическая онкология. 2000;3:3–7.
9. Ольшанский В.О., Битюцкий П.Г., Трофимов Е.И. Рак органов головы и шеи при первично-множественных злокачественных опухолях. В кн. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга (ред). Первично-множественные злокачественные опухоли. М.: Медицина; 2000.
10. Pommier RF, Vetto JT, Lee JT, Johnston KM. Synchronous non-small cell lung cancer. *Am J Surg*. 1996; 171 (5):521–4.
11. Shen C, Wang X, Tian L, Zhou Y, Chen D, Du H, et al. «Different trend» in multiple primary lung cancer and intrapulmonary metastasis. *Eur J Med Res*. 2015 Feb; 20 (20):17. DOI: 10.1186/s40001–015–0109–5
12. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого. Руководство, атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
13. Martini N, Melamed M. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;70:606–12.
14. Liu M, He W, Yang J, Jiang G. Surgical treatment of synchronous multiple primary lung cancers: a retrospective

analysis of 122 patients. *J Thorac Dis.* 2016 Jun;8 (6):1197–204. DOI: 10.21037/jtd.2016.04.46

15. Goto T, Hirotsu Y, Mochizuki H, Nakagomi T, Shikata D, Yokoyama Y, et al. Mutational analysis of multiple lung cancers: Discrimination between primary and metastatic lung cancers by genomic profile. *Oncotarget.* 2017;8 (19):31133–31143. DOI: 10.18632/oncotarget.16096

16. Chen K, Chen W, Cai J, Yang F, Lou F, Wang X, et al. Favorable prognosis and high discrepancy of genetic features in surgical patients with multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Jan;155 (1):371–379.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.08.141

17. Trousse D, Barlesi F, Loundou A, Tasei AM, Daddoli C, Giudicelli R, et al. Synchronous multiple primary lung cancer: an increasing clinical occurrence requiring multidisciplinary man-

agement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 May;133 (5):1193–200. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.01.012

18. Koezuka S, Hata Y, Otsuka H, Makino T, Tochigi N, Shibuya K, et al. Metachronous second primary lung cancer surgically treated five years or more after the initial surgery. *Mol Clin Oncol.* 2015 Sep;3 (5):1025–1028. DOI: 10.3892/mco.2015.594

19. Zhao H, Yang H, Han K, Xu J, Yao F, Zhao Y, et al. Clinical outcomes of patients with metachronous second primary lung adenocarcinomas. *Onco Targets Ther.* 2017 Jan 10;10:295–302. DOI: 10.2147/OTT.S122908

20. Zhou H, Kang X, Dai L, Yan W, Yang Y, Lin Y, et al. Efficacy of repeated surgery is superior to that of non-surgery for recurrent/second primary lung cancer after initial operation for primary lung cancer. *Thorac Cancer.* 2018;9 (8):1062–1068. DOI: 10.1111/1759-7714.12790

## References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2017. Edited by Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Moscow, 2018. Available at: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2013.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2013.pdf). (In Russian).

2. Wu SC, Lin ZQ, Xu CW, Koo KS, Huang OL, Xie DQ. Multiple primary lung cancers. *Chest.* 1987 Nov;92 (5):892–6. DOI: 10.1378/chest.92.5.892

3. Mathisen DJ, Jensik RJ, Faber LP, Kittle CF. Survival following resection for second and third primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984 Oct;88 (4):502–10.

4. Tsunozuka Y, Matsumoto I, Tamura M, Oda M, Ohta Y, Shimizu J, et al. The results of therapy for bilateral multiple primary lung cancers: 30 years experience in a single centre. *Eur J Surg Oncol.* 2004 Sep;30 (7):781–5. DOI: 10.1016/j.ejso.2004.05.008

5. Dai L, Yang HL, Yan WP, Liang Z, Xiong HC, Kang XZ, et al. The equivalent efficacy of multiple operations for multiple primary lung cancer and a single operation for single primary lung cancer. *J Thorac Dis.* 2016 May;8 (5):855–61. DOI: 10.21037/jtd.2016.03.42

6. Romaszko AM, Doboszyńska A. Multiple primary lung cancer: A literature review. *Adv Clin Exp Med.* 2018 May;27 (5):725–730. DOI: 10.17219/acem/68631

7. Sokolov VV, Telegina LV, Pikin OV, Volchenko NN, Rubtsova NA. Current endobronchial surgery in multiple primary lung cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gerzena (P.A. Herzen Journal of Oncology).* 2014;3 (6):46–50. DOI: 10.17116/oncolg2014646–50 (In Russian).

8. Merabishvili VM, Dyatchenko OT. Statistics of lung cancer (morbidity, mortality, survival). *Prakticheskaya Onkologiya [Practical Oncology].* 2000;3:3–7. (In Russian).

9. Ol'shanskij VO, Bityuckij PG, Trofimov EI. Rak organov golovy i shei pri pervichno-mnozhestvennyh zlokachestvennyh opuholyah [Cancer of the head and neck organs in multiple primary malignant tumors]. In: Chissov VI, Trakhtenberg AKh, editors. *Pervichno-mnozhestvennye zlokachestvennye opuholi [Primary multiple tumors].* Moscow: "Meditsina" Publ.; 2000. (In Russian).

10. Pommier RF, Vetto JT, Lee JT, Johnston KM. Synchronous non-small cell lung cancer. *Am J Surg.* 1996; 171 (5):521–4.

11. Shen C, Wang X, Tian L, Zhou Y, Chen D, Du H, et al. "Different trend" in multiple primary lung cancer and intrapul-

monary metastasis. *Eur J Med Res.* 2015 Feb; 20 (20):17. DOI: 10.1186/s40001-015-0109-5

12. Trahtenberg AH, Chissov VI. Rak legkogo. Rukovodstvo, atlas. [Lung cancer]. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ.; 2009. (In Russian).

13. Martini N, Melamed M. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;70:606–12.

14. Liu M, He W, Yang J, Jiang G. Surgical treatment of synchronous multiple primary lung cancers: a retrospective analysis of 122 patients. *J Thorac Dis.* 2016 Jun;8 (6):1197–204. DOI: 10.21037/jtd.2016.04.46

15. Goto T, Hirotsu Y, Mochizuki H, Nakagomi T, Shikata D, Yokoyama Y, et al. Mutational analysis of multiple lung cancers: Discrimination between primary and metastatic lung cancers by genomic profile. *Oncotarget.* 2017;8 (19):31133–31143. DOI: 10.18632/oncotarget.16096

16. Chen K, Chen W, Cai J, Yang F, Lou F, Wang X, et al. Favorable prognosis and high discrepancy of genetic features in surgical patients with multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Jan;155 (1):371–379.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.08.141

17. Trousse D, Barlesi F, Loundou A, Tasei AM, Daddoli C, Giudicelli R, et al. Synchronous multiple primary lung cancer: an increasing clinical occurrence requiring multidisciplinary management. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 May;133 (5):1193–200. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.01.012

18. Koezuka S, Hata Y, Otsuka H, Makino T, Tochigi N, Shibuya K, et al. Metachronous second primary lung cancer surgically treated five years or more after the initial surgery. *Mol Clin Oncol.* 2015 Sep;3 (5):1025–1028. DOI: 10.3892/mco.2015.594

19. Zhao H, Yang H, Han K, Xu J, Yao F, Zhao Y, et al. Clinical outcomes of patients with metachronous second primary lung adenocarcinomas. *Onco Targets Ther.* 2017 Jan 10;10:295–302. DOI: 10.2147/OTT.S122908

20. Zhou H, Kang X, Dai L, Yan W, Yang Y, Lin Y, et al. Efficacy of repeated surgery is superior to that of non-surgery for recurrent/second primary lung cancer after initial operation for primary lung cancer. *Thorac Cancer.* 2018;9 (8):1062–1068. DOI: 10.1111/1759-7714.12790

#### Информация об авторах:

Калинин Евгений Анатольевич, хирург-онколог хирургического торакального отделения ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5329-3589>

Сеньчукова Марина Алексеевна, д. м.н., доцент, профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8371-740X>

Васюков Михаил Николаевич, к. м.н., хирург-онколог хирургического торакального отделения ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-047>

Самойлов Петр Владимирович, д. м.н., заведующий хирургическим торакальным отделением ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер». Митряков Станислав Олегович, хирург-онколог хирургического торакального отделения ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер». Пинчук Сергей Васильевич, к. м.н., хирург-онколог хирургического торакального отделения ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»

#### Information about authors:

Evgeniy A. Kalinin, surgeon thoracic surgery department, Orenburg Regional Clinical Oncology Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5329-3589>

Marina A. Senchukova, MD, PhD, DSc, associate professor, department of radiology, radiotherapy and oncology, Orenburg State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8371-740X>

Mikhail N. Vasukov, MD, PhD, surgeon thoracic surgery department, Orenburg Regional Clinical Oncology Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-047>

Petr V. Samoilov, MD, PhD, DSc, head of thoracic surgery department, Orenburg Regional Clinical Oncology Center

Stanislav O. Mityakov, oncology surgeon, thoracic surgery department, Orenburg Regional Clinical Oncology Center

Sergei V. Pinchuk, MD, PhD, oncology surgeon, thoracic surgery department, Orenburg Regional Clinical Oncology Center



## КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭКТОПИЧЕСКИХ ЖИРОВЫХ ДЕПО У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

А.Н.Коков, Н.К.Брель, В.Л.Масенко, О.В.Груздева, Ю.А.Дылева, Е.В.Белик, О.Л.Барбараш

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, Российская Федерация, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

### Резюме

**Цель исследования.** Комплексная количественная оценка эктопических жировых депо с использованием современных методов лучевой диагностики у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Пациенты и методы.** В исследование включено 76 пациентов с верифицированным диагнозом ИБС. Группу контроля составили 32 человека без клинических проявлений ИБС. Всем пациентам для оценки площади и объема висцеральной жировой ткани, а также измерения объема парааортальной жировой ткани на уровне брюшного отдела аорты выполнялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) на уровне LIII–LV позвонков. С целью визуализации и морфометрии перикоронарной и парааортальной жировой ткани на уровне грудного отдела аорты пациентам обеих групп выполнялась МСКТ-ангиография коронарных артерий с ЭКГ-синхронизацией. Для визуализации эпикардиального жирового депо с оценкой толщины слоя жировой ткани выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца.

**Результаты.** В ходе сравнительного анализа достоверно более высокие значения количественных показателей основных эктопических жировых депо были отмечены у пациентов с ИБС. Оценка распространенности ожирения, по данным индекса массы тела (ИМТ), в сравниваемых группах достоверных различий не показала. С учетом нормативных значений площади и объема висцеральной жировой ткани распространенность ожирения была достоверно выше в группе пациентов с ИБС ( $p = 0,041$  и  $p = 0,038$  соответственно). Проведенный корреляционный анализ показал взаимосвязь количественных показателей эктопических висцерального, парааортального и эпикардиального жировых депо. Причем в группе пациентов с ИБС были выявлены более сильные корреляционные связи ( $r = 0,71$ ;  $p = 0,013$  в группе с ИБС и  $r = 0,59$ ;  $p = 0,039$  в группе сравнения) между жировыми депо различной локализации.

**Заключение.** Современные методы лучевой диагностики позволяют проводить комплексную количественную оценку эктопических жировых депо. Достоверно более высокие показатели морфометрии изучаемых жировых депо у больных ИБС демонстрируют необходимость разработки унифицированного диагностического алгоритма для достоверной стратификации кардиометаболического риска.

### Ключевые слова:

эктопические жировые депо, висцеральная жировая ткань, эпикардиальная жировая ткань, перикоронарная жировая ткань, парааортальная жировая ткань, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Коков А.Н., Брель Н.К., Масенко В.Л., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Белик Е.В., Барбараш О.Л. Количественная оценка эктопических жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(3): 40–50. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-4

### Для корреспонденции

Брель Наталья Кирилловна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Адрес: 650002, Российская Федерация, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

E-mail: brel.n.k@mail.ru

**Информация о финансировании.** Работа поддержана грантом РНФ № 17-75-20026 «Молекулярные маркеры патологической активации жировой ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях».

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

Статья поступила 10.02.2019 г., принята к печати 08.08.2019 г.

## QUANTIFICATION OF ECTOPIC FAT DEPOTS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

A.N.Kokov, N.K.Brel, V.L.Masenko, O.V.Gruzdeva, Yu.A.Dyleva, E.V.Belik, O.L.Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6 Sosnoviy blvd, Kemerovo 650002, Russian Federation

### Abstract

**Purpose of the study.** A comprehensive quantification of ectopic fat depots using modern methods of radiation diagnosis in patients with ischemic heart disease.

**Patients and methods.** The study included 76 patients with a verified diagnosis of ischemic heart disease (IHD). The control group consisted of 32 people without clinical manifestations of IHD. All patients to assess the area and volume of visceral adipose tissue, as well as measuring the volume of paraaortic adipose tissue at the level of the abdominal aorta were performed multislice computed tomography (MSCT) at the level of L3–L5 vertebrae. In order to visualize and morphometry pericoronary and paraaortic adipose tissue at the level of the thoracic aorta, patients in both groups were performed MSCT angiography of the coronary arteries with ECG synchronization. To visualize the epicardial fat depot with an assessment of the thickness of the adipose tissue layer, magnetic resonance imaging (MRI) of the heart was performed.

**Results.** During the comparative analysis, significantly higher values of quantitative indicators of the main ectopic fat depots were noted in patients with coronary artery disease. Estimation of the prevalence of obesity according to BMI data in the compared groups showed no significant differences. Considering the standard values of the area and volume of visceral adipose tissue, the prevalence of obesity was significantly higher in the group of patients with IHD. Conducted correlation analysis showed the relationship of quantitative indicators of ectopic visceral, para-aortic and epicardial fat depots. Moreover, in the group of patients with IHD, stronger correlations were found between the fat depots of different localization ( $r = 0,71$ ,  $p = 0,013$  in group with IHD and  $r = 0,59$ ,  $p = 0,039$  in group without IHD).

**Conclusion.** Modern tomographic methods allow for a comprehensive quantification of ectopic fat depots. Significantly higher morphometry indices of the studied fat depots in patients with coronary artery disease demonstrate the need to develop a unified diagnostic algorithm for reliable stratification of cardiometabolic risk.

### Keywords:

ectopic fat depots, visceral adipose tissue, epicardial fat depo, pericoronary adipose tissue, paraaortic adipose tissue, multislice computed tomography, magnetic resonance imaging

### For citation

Kokov A.N., Brel N.K., Masenko V.L., Gruzdeva O.V., Dyleva Yu.A., Belik E.V., Barbarash O.L. Quantification of ectopic fat depots in patients with coronary heart disease. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(3): 40-50. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-4

### For correspondence

Natalia K. Brel, radiologist at the radiology department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases  
Address: 6 Sosnoviy blvd, Kemerovo 650002, Russian Federation  
E-mail: brel.n.k@mail.ru

**Information about funding.** This work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 17-75-20026 "Molecular Markers of Pathological Activation of Adipose Tissue in Cardiovascular Diseases".

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

В настоящее время болезни системы кровообращения занимают лидирующие позиции среди причин смертности во всем мире, в том числе и в нашей стране. По данным 2009 г., смертность россиян от болезней системы кровообращения в общей структуре составила 56,5% [1]. К сожалению, меры, направленные на первичную профилактику и лечение ишемической болезни сердца (ИБС), за минувшее десятилетие не позволили кардинальным образом изменить эту ситуацию. Во многом этому способствует высокая распространенность факторов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, таких как дислипидемия, артериальная гипертензия, малоподвижный образ жизни, курение, а также ожирение [2]. В последние десятилетия отмечается грозная тенденция к увеличению распространенности ожирения среди жителей планеты. В 2013 г. распространенность ожирения в некоторых странах Северной Африки и Ближнего Востока превысила 50% среди взрослого населения. Ситуация в Северной Америке и странах Западной Европы несколько лучше, но ненамного [3]. В Российской Федерации ожирение отмечается у 19% мужчин и почти у 33% женщин [4].

Антропометрические методы диагностики ожирения, такие как индекс массы тела (ИМТ), отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), позволяют установить факт избыточной массы тела, но не дают количественную оценку висцеральной, подкожной жировой ткани, эктопических жировых депо.

Кроме того, на основании данных метаанализа 58 проспективных исследований целесообразность использования ИМТ и ОТ/ОБ в оценке сердечно-сосудистого риска была поставлена под сомнение [5].

Изучение распределения жировой ткани в организме с позиции формирования эктопических жировых депо позволило по-новому взглянуть на проблему ожирения и его влияния на заболевания системы кровообращения. В настоящее время принято условное разделение эктопических жировых депо на две группы по механизму воздействия.

Первую группу представляют эктопические жировые депо, оказывающие системное воздействие. К этой группе относятся внутримышечная жировая ткань, избыточная висцеральная жировая ткань, а также жировые включения в гепатоцитах.

Вторая группа эктопических жировых депо характеризуется преимущественно локальным воздействием на окружающие структуры и представлена жировой тканью в проекции почечного синуса, периваскулярной жировой тканью, а также эпикардиальной, в том числе вокруг коронарных артерий (перикоронарная жировая ткань) [6].

Последние исследования доказали значительные эффекты, оказываемые на сосудистую стенку жировой тканью этой группы эктопических депо, обусловленные пара- и эндокринными свойствами жировой ткани, а также непосредственным механическим воздействием. Проведенные ранее исследования продемонстрировали взаимосвязь между увеличением количества периваскулярной жировой ткани с развитием атеросклероза, артериальной гипертензией и кальцинозом коронарных артерий [7]. Полученные данные указывают на необходимость количественной оценки эктопической жировой ткани как одного из компонентов кардиометаболического риска. В рамках таких исследований, как The Framingham Heart Study, а также The Heinz Nixdorf Recall Study, были отмечены корреляции между эктопическими жировыми депо различной локализации, а также обозначена их роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9]. Однако даже в рамках таких крупных исследований комплексная количественная оценка эктопических жировых депо не проводилась, а рассматривалось влияние жировых депо отдельных локализаций на роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

**Цель исследования** — комплексная количественная оценка эктопических жировых депо с использованием современных методов лучевой диагностики у пациентов с ИБС.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены две группы пациентов, находившихся на обследовании и лечении в клинике Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. В первую группу вошли 76 пациентов с верифицированной ИБС, стабильной стенокардией I–III функционального класса (ФК). Вторую группу пациентов составили 32 человека без клинических проявлений ИБС. Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту. Критериями исключения явились наличие острого коронарного синдрома, масса тела более 120 кг, наличие противопоказаний для проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) и внутривенного введения йодсодержащих контрастных агентов, а также отказ от исследования. Клинико-анамнестическая характеристика групп представлена в таблице 1.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Работа поддержана грантом РНФ

№ 17–75–20026 «Молекулярные маркеры патологической активации жировой ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях».

Всем пациентам выполнялась МРТ сердца на МР-томографе Exelart Atlas 1.5 T (Toshiba, Япония) с использованием стандартных быстрых T1-взвешенных импульсных последовательностей. Измерение толщины эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) осуществлялось на изображениях, ориентированных по короткой оси сердца, по передней стенке правого желудочка (ЭЖТ ПЖ, мм) и задней стенке левого желудочка (ЭЖТ ЛЖ, мм).

Для количественной оценки абдоминальной и парааортальной жировой ткани всем пациентам выполняли мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) на 64-срезовом томографе Siemens Somatom 64 (Siemens, ФРГ). Сканирование осуществлялось на уровне  $L_{III}-L_{IV}$  позвонков в краниокаудальном направлении. На уровне межпозвонкового диска  $L_{IV}-L_{V}$  в плотностном интервале от  $-160$  до  $-50$  HU производили измерение площади абдоминальной жировой ткани (АЖТ), а также отдельно рассчитывали показатели площади для ее висцерального (ВЖТ) и подкожного (ПЖТ) компонентов. Объем АЖТ, ВЖТ и ПЖТ оценивали в поперечном срезе толщиной 20 мм на уровне межпозвонкового диска  $L_{IV}-L_{V}$  [10].

Измерение объема парааортальной жировой ткани на уровне брюшного отдела аорты осуществ-

ляли на отрезке протяженностью  $70 \pm 1$  мм в краниальном направлении от уровня бифуркации брюшной аорты в плотностном окне от  $-160$  до  $-50$  HU.

Всем пациентам также выполнялась МСКТ ангиография коронарных артерий по стандартной методике с болюсным введением неионного гипоосмолярного контрастного препарата с содержанием йода 350 мг/мл. На основании полученных данных определяли толщину перикоронарной жировой ткани на уровне ствола левой коронарной артерии, на уровне проксимального и среднего сегментов передней нисходящей, огибающей и правой коронарной артерий. Объем парааортальной жировой ткани на уровне грудной аорты определяли на участке протяженностью  $70 \pm 1$  мм, верхней границей которого является уровень бифуркации ствола легочной артерии.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся при помощи программного пакета Statistica 6.0. Все количественные переменные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q25; Q75]). Сравнение проводилось с использованием теста Краскела–Уоллеса с последующим выявлением межгрупповых различий с помощью критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился по критерию Спирмена. Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения  $p < 0,05$ .

**Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика групп пациентов**  
**Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patient groups**

|                                                                                      | Группа ИБС/<br>IHD group,<br>$n = 76$ | Группа контроля/<br>Control group,<br>$n = 32$ | $p$   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------|-------|
| Возраст, лет, Me [Q25;Q75]<br>Age, years, Me [Q25; Q75]                              | 65 [58;68,5]                          | 51 [48;63]                                     | 0,064 |
| Мужчины/Men, $n$ (%)                                                                 | 52 (68)                               | 24 (75)                                        | 0,063 |
| ПИКС/PICS*, $n$ (%)                                                                  | 63 (82,9)                             | 0                                              | –     |
| Стенокардия ФК 2/Angina pectoris FC 2, $n$ (%)                                       | 29 (32,9)                             | 0                                              | –     |
| Стенокардия ФК 3/Angina pectoris FC 3, $n$ (%)                                       | 28 (31,8)                             | 0                                              | –     |
| Артериальная гипертензия/Arterial hypertension, $n$ (%)                              | 61 (80,2)                             | 13 (40,6)                                      | 0,047 |
| Курение/Smoking, $n$ (%)                                                             | 34 (44,7)                             | 9 (28,1)                                       | 0,041 |
| Сахарный диабет/Diabetes mellitus, $n$ (%)                                           | 17 (22,3)                             | 2 (6,3)                                        | 0,034 |
| Дислипидемия/Dyslipidemia, $n$ (%)                                                   | 60 (78,9)                             | 11(34,4)                                       | 0,029 |
| ИМТ**, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q25; Q75]<br>BMI**, kg/m <sup>2</sup> , Me [Q25; Q75] | 30,2 [25,7;31,8]                      | 29,3 [28,4;30,7]                               | 0,15  |
| ИМТ/BMI $\geq 30$ , $n$ (%)                                                          | 28 (36,8)                             | 9 (28,1)                                       | 0,073 |

Примечание: \*ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; \*\*ИМТ – индекс массы тела.

Note: \*PICS – postinfarction cardiosclerosis, \*\*BMI – body mass index.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В обеих группах пациентов преобладали лица мужского пола. В группе ИБС у большей части пациентов отмечалось наличие артериальной гипертензии, дислипидемии, а также постинфарктного кардиосклероза. Группа сравнения характеризовалась достоверно меньшей распространенностью нарушений липидного ( $p = 0,029$ ) и углеводного

( $p = 0,034$ ) обмена. Однако при оценке ИМТ в обеих группах ожирением страдали около трети обследуемых лиц, без достоверных межгрупповых различий по этому показателю. Факт курения табачных изделий пациентами отмечался в обеих группах, но среди больных ИБС курильщиков было достоверно больше ( $p = 0,041$ ).

Результаты количественной оценки жировой ткани изучаемых локализаций представлены в таблице 2.

**Таблица 2. Показатели жировой ткани у пациентов двух групп, Ме [Q25; Q75]**  
**Table 2. Adipose tissue parameters in patients of two groups, Me [Q25; Q75]**

|                                                                                          | Группа 1/<br>Group 1, n = 78 | Группа 2/<br>Group 2, n = 32 | p     |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|
| S АЖТ, см <sup>2</sup> /S ААТ, см <sup>2</sup>                                           | 446,4<br>[371,2;581,9]       | 414,9<br>[363,6;507,6]       | 0,056 |
| S ВЖТ, см <sup>2</sup> /S VAT, см <sup>2</sup>                                           | 170,8<br>[124,6;209,1]       | 127,8<br>[122,8;188,4]       | 0,041 |
| S ПЖТ, см <sup>2</sup> /S SAT, см <sup>2</sup>                                           | 261,7<br>[186,8;366,8]       | 250,6<br>[222,6;308,4]       | 0,061 |
| V АЖТ, см <sup>3</sup> /V ААТ см <sup>3</sup>                                            | 845,6<br>[667,2;1102]        | 764,9<br>[675,8;931,9]       | 0,058 |
| V ВЖТ, см <sup>3</sup> /V VAT, см <sup>3</sup>                                           | 322,3<br>[248,4;404,1]       | 238,1 [206; 358,4]           | 0,038 |
| V ПЖТ, см <sup>3</sup> /V SAT, см <sup>3</sup>                                           | 458,5<br>[354,9;647,1]       | 397,3<br>[338,2;421,5]       | 0,054 |
| Толщина перикоронарной жировой ткани/Thickness of pericoronary adipose tissue            |                              |                              |       |
| LM, мм/LM, mm                                                                            | 3,5 [3,05;4,3]               | 3,3 [2,8;3,7]                | 0,044 |
| LAD1, мм/ADA1, mm                                                                        | 4 [3,3;4,6]                  | 3,2 [2,6;3,9]                | 0,034 |
| LAD2, мм/ADA 2, mm                                                                       | 3,8 [3,1;4,7]                | 3,4 [3,1;4,2]                | 0,037 |
| CX1, мм/EA1, mm                                                                          | 3,4 [2,9;4,1]                | 2,9 [2,6;3,8]                | 0,057 |
| CX2, мм/EA2, mm                                                                          | 3,8 [3;5]                    | 3,4 [3,1;4,2]                | 0,062 |
| RCA1, мм/RCA1, mm                                                                        | 4,5 [3,6;5,6]                | 3,9 [3,5;4,4]                | 0,061 |
| RCA2, мм/RCA2, mm                                                                        | 4,7 [3,5;5,9]                | 4,1 [3,2;5,1]                | 0,049 |
| Толщина ЭЖТ ЛЖ, мм/Thickness of the EAT (LV), mm                                         | 3,2 [2,9;3,6]                | 2,9 [2,7;3,3]                | 0,041 |
| Толщина ЭЖТ ПЖ, мм/Thickness of EAT (RV), mm                                             | 3,6 [3,1;4,1]                | 3,1 [2,7;3,7]                | 0,038 |
| V парааортальной грудной ткани, см <sup>3</sup> /V paraaortic chest, cm <sup>3</sup>     | 7,8 [5,3;9,6]                | 6,7 [4,9;8,7]                | 0,043 |
| V парааортальной брюшной ткани, см <sup>3</sup> /V paraaortic abdominal, cm <sup>3</sup> | 12,4 [8,3;17,2]              | 10,9 [7,5;15,3]              | 0,036 |

Примечания: АЖТ – абдоминальная жировая ткань; ВЖТ – висцеральная жировая ткань; ПЖТ – подкожная жировая ткань; LM – ствол левой коронарной артерии; LAD – передняя нисходящая артерия (1 – проксимальная треть, 2 – средняя треть); CX – огибающая артерия (1 – проксимальная треть, 2 – средняя треть); RCA – правая коронарная артерия (1 – проксимальная треть, 2 – средняя треть); ЭЖТ ЛЖ – эпикардиальная жировая ткань по задней стенке левого желудочка; ЭЖТ ПЖ – эпикардиальная жировая ткань по передней стенке правого желудочка; S – площадь; V – объем.  
 Notes: AAT – abdominal adipose tissue; VAT – visceral adipose tissue; SAT – subcutaneous adipose tissue; LM – trunk of the left coronary artery; ADA – anterior descending artery (1 – proximal third, 2 – middle third); EA – envelope artery (1 – proximal third, 2 – middle third); RCA – right coronary artery (1 – proximal third, 2 – middle third); EAT (LV) – epicardial adipose tissue along the posterior wall of the left ventricle, EAT (RV) – epicardial adipose tissue along the anterior wall of the right ventricle; S – area; V – volume.

Результаты сравнительного анализа указывают на достоверные различия количественных показателей жировой ткани эпикардиальной локализации, а также периваскулярных эктопических жировых депо, располагающихся по ходу аорты, как грудного, так и абдоминального отделов. В отношении перикоронарной жировой ткани не удалось получить убедительных данных о значимом преобладании этого депо у больных ИБС в сравнении с группой контроля. Так, если в группе больных с верифицированным поражением коронарного русла вокруг ствола левой коронарной артерии и вдоль передней нисходящей артерии были отмечены достоверно более высокие значения толщины слоя жировой ткани, то по результатам морфометрии периваскулярного жира огибающей артерии подобные различия выявлены не были. Для правой коронарной артерии значимыми оказались различия толщины периваскулярного жирового слоя только на уровне средней трети.

Нами не было выявлено различий показателей площади и объема общей абдоминальной и подкожной жировой ткани. Однако отмечено, что количественные значения как площади, так и объема абдоминальной висцеральной жировой ткани у пациентов целевой выборки были достоверно выше аналогичных показателей группы сравнения. С учетом того, что исследуемые группы были сопоставимы как по абсолютным значениям ИМТ, так и по распространенности ожирения, верифицированного на основании данных измерения ИМТ в соответствии с критериями ВОЗ, полученные различия количественной оценки абдоминального жирового депо указывали на необходимость изучения распространенности ожирения в группах с использованием различных подходов.

Используя пороговые нормативные показатели количественной оценки площади —  $130 \text{ см}^2$  ВЖТ [11]

и ее объема —  $250 \text{ см}^3$  [12], нами была проведена оценка распространенности феномена ожирения среди пациентов группы ИБС и группы контроля. Результаты сравнительного анализа показателей распространенности ожирения по данным ИМТ и морфометрии ВЖТ в группах представлены на рисунке 1. На основании показателей ИМТ ожирение было выявлено только у 36,8% больных ИБС и у 28,1% лиц из группы сравнения. Более выраженная распространенность ожирения отмечена при использовании показателей площади и объема ВЖТ в обеих группах. Причем, если по распространенности ожирения по ИМТ достоверных различий между группами не было выявлено, то с использованием данных морфометрии ВЖТ отмечено достоверно большее количество лиц с ожирением в группе больных ИБС.

Для оценки взаимосвязи исследуемых количественных показателей был выполнен корреляционный анализ, в ходе которого для обеих групп отмечены определенные закономерности распределения жировых депо (табл. 3).

Как у больных ИБС, так и у лиц контрольной группы отмечена прямая связь между площадью ВЖТ и объемом парааортальной жировой ткани на уровне грудного и брюшного отделов аорты. Связь площади ВЖТ и толщины эпикардиальной клетчатки была менее убедительна у больных целевой группы, а в группе сравнения достоверность корреляции определялась только в отношении эпикардиального жира левых отделов сердца. Показатели волюметрического количественного метода оценки ВЖТ, в отличие от площади ВЖТ, имели достоверную сильную связь как с парааортальным компартментом жира, так и с эпикардиальным депо в обеих группах. Показатели площади общей абдоминальной жировой клетчатки коррелировали лишь с соответствующим региональным объемом парааортальной клетчатки.

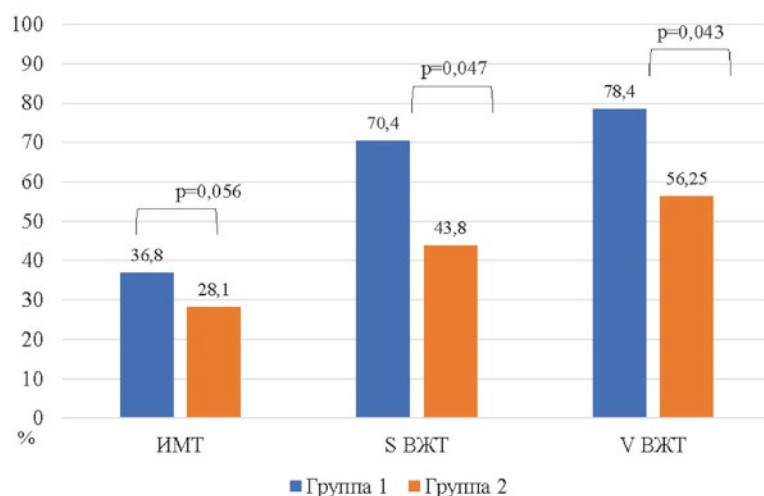


Рисунок. Распространенность феномена ожирения.

Figure. The prevalence of the obesity phenomenon.

Кроме того, в группе больных ИБС отмечены прямые связи между толщиной ЭЖТ на уровне задней стенки левого желудочка с толщиной перикоронарной жировой ткани на уровне ствола левой коронарной артерии ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,05$ ), передней нисходящей ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,05$ ) и огибающей ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,05$ ) артерий, а также между толщиной ЭЖТ по передней стенке правого желудочка и толщиной перикоронарной жировой ткани на уровне проксимальной ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,05$ ) и средней ( $r = 0,71$ ;  $p < 0,05$ ) третей правой коронарной артерии. Также у этих пациентов выявлены прямые связи между объемом парааортальной жировой ткани на уровне грудного отдела аорты и толщиной эпикардальной жировой ткани по задней стенке левого желудочка ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,05$ ) и по передней стенке правого желудочка ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ

В XX в. рост распространенности ожирения послужил основанием для ряда исследований, в ходе которых было доказано влияние ожирения на риск

развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Полученные данные стали основанием для разработки критериев ожирения как одного из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Первыми стали использоваться антропометрические методы диагностики, в частности определение ИМТ. Исследование K. Kilpeläinen et al. на основе случайной выборки показало, что распространенность ожирения, верифицированного на основании пороговой величины ИМТ, достигает примерно 30% европейской популяции [13]. Схожие данные были получены в нашем исследовании как у больных ИБС, так и в группе сравнения. Однако использование ИМТ в качестве критерия ожирения не позволяет достоверно оценить характер распределения жировой ткани в организме, а также соотношение ПЖТ и ВЖТ, выраженность эктопических жировых депо.

В настоящее время жировая ткань рассматривается с позиции органа с высокой пара- и эндокринной активностью. Вырабатываемые ею адипокины, цитокины, свободные жирные кислоты, а также газообразные вещества (оксид азота и сероводород)

**Таблица 3. Результаты корреляционного анализа показателей количественной оценки эктопических жировых депо**  
**Table 3. The results of the correlation analysis of indicators for the quantification of ectopic fat depots**

Группа 1/Group 1,  $n = 76$

|                                                 | Толщина ЭЖТ ЛЖ, мм<br>Thickness of EAT LV, mm |       | Толщина ЭЖТ ПЖ, мм<br>Thickness of EAT RV, mm |       | V парааортальной грудной, см <sup>3</sup><br>V paraaortic thoracic, cm <sup>3</sup> |       | V парааортальной брюшной, см <sup>3</sup><br>V paraaortic abdominal, cm <sup>3</sup> |       |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|                                                 | r                                             | p     | r                                             | p     | r                                                                                   | p     | r                                                                                    | p     |
| S АЖТ, см <sup>2</sup> / S ААТ, см <sup>2</sup> | 0,21                                          | 0,055 | 0,19                                          | 0,52  | 0,24                                                                                | 0,21  | 0,41                                                                                 | 0,021 |
| S ВЖТ, см <sup>2</sup> / S VAT, см <sup>2</sup> | 0,52                                          | 0,034 | 0,33                                          | 0,049 | 0,5                                                                                 | 0,17  | 0,53                                                                                 | 0,017 |
| S ПЖТ, см <sup>2</sup> / S SAT, см <sup>2</sup> | 0,17                                          | 0,25  | 0,22                                          | 0,13  | 0,18                                                                                | 0,056 | 0,15                                                                                 | 0,34  |
| V АЖТ, см <sup>3</sup> / V ААТ, см <sup>3</sup> | 0,24                                          | 0,058 | 0,23                                          | 0,059 | 0,22                                                                                | 0,24  | 0,59                                                                                 | 0,031 |
| V ВЖТ, см <sup>3</sup> / V VAT, см <sup>3</sup> | 0,61                                          | 0,025 | 0,49                                          | 0,034 | 0,66                                                                                | 0,034 | 0,71                                                                                 | 0,013 |
| V ПЖТ, см <sup>3</sup> / V SAT, см <sup>3</sup> | 0,18                                          | 0,062 | 0,16                                          | 0,17  | 0,18                                                                                | 0,11  | 0,22                                                                                 | 0,067 |
| Группа 2/Group 2, $n = 32$                      |                                               |       |                                               |       |                                                                                     |       |                                                                                      |       |
| S АЖТ, см <sup>2</sup> / S ААТ, см <sup>2</sup> | 0,12                                          | 0,058 | 0,14                                          | 0,13  | 0,11                                                                                | 0,32  | 0,37                                                                                 | 0,041 |
| S ВЖТ, см <sup>2</sup> / S VAT, см <sup>2</sup> | 0,44                                          | 0,021 | 0,22                                          | 0,16  | 0,47                                                                                | 0,047 | 0,38                                                                                 | 0,039 |
| S ПЖТ, см <sup>2</sup> / S SAT, см <sup>2</sup> | 0,23                                          | 0,13  | 0,17                                          | 0,075 | 0,18                                                                                | 0,1   | 0,16                                                                                 | 0,26  |
| V АЖТ, см <sup>3</sup> / V ААТ, см <sup>3</sup> | 0,15                                          | 0,17  | 0,12                                          | 0,078 | 0,16                                                                                | 0,059 | 0,14                                                                                 | 0,079 |
| V ВЖТ, см <sup>3</sup> / V VAT, см <sup>3</sup> | 0,51                                          | 0,048 | 0,34                                          | 0,046 | 0,53                                                                                | 0,036 | 0,59                                                                                 | 0,039 |
| V ПЖТ, см <sup>3</sup> / V SAT, см <sup>3</sup> | 0,16                                          | 0,065 | 0,17                                          | 0,073 | 0,16                                                                                | 0,063 | 0,15                                                                                 | 0,059 |

Примечание: S – площадь; V – объем; АЖТ – абдоминальная жировая ткань; ВЖТ – висцеральная жировая ткань; ПЖТ – подкожная жировая ткань.  
Notes: S – square; V – volume; ААТ – abdominal adipose tissue; VAT – visceral adipose tissue; SAT – subcutaneous adipose tissue.

оказывают как системное воздействие на организм, так и локальное воздействие на сосудистую стенку [14]. В ходе ряда крупных исследований было продемонстрировано влияние распределения жировой ткани в организме на риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [15]. Именно с позиции полученных данных о влиянии адипоцитов на нейрогуморальную регуляцию, провоспалительный ответ и течение атеросклероза феномен формирования эктопических жировых депо вызывает интерес в научном сообществе. Это обуславливает необходимость комплексного подхода в количественной оценке жировой ткани различной локализации. Развитие методов лучевой диагностики позволило исследователям перейти от антропометрической характеристики общей жировой массы организма к точной количественной оценке жировой ткани любой локализации.

ЭЖТ располагается между наружной поверхностью миокарда и внутренней поверхностью висцерального листка перикарда. Фенотипически ЭЖТ является смешанной и состоит из адипоцитов как белой, так и бурой жировой ткани. Таким образом, адипоциты белой жировой ткани в составе ЭЖТ делают ее идентичной жировой ткани абдоминальной локализации. Адипоциты бурой жировой ткани, в свою очередь, сближают ЭЖТ по фенотипу с периваскулярной жировой тканью. Изучение эпикардального жирового депо начиналось с разработки методики ее оценки с помощью трансторакальной эхокардиографии. Данная методика позволяет оценить толщину ЭЖТ по передней стенке правого желудочка. Проведенные исследования показывают наличие взаимосвязи толщины ЭЖТ с наличием и тяжестью ИБС [16]. Однако, несмотря на это, долгое время не существовало единых нормативных значений для толщины ЭЖТ. Исследования Т. Ю. Кузнецовой и соавт. позволили определить нормальные значения толщины ЭЖТ для лиц различных возрастных групп [17]. Тем не менее использование трансторакальной эхокардиографии не позволяет произвести оценку ЭЖТ, располагающейся по задней поверхности сердца, является операторзависимым методом диагностики. Полученные в нашем исследовании корреляции толщины ЭЖТ и толщины перикоронарной жировой ткани указывают на возможности количественной оценки ЭЖТ с использованием данных МРТ в оценке риска развития и прогрессирования ИБС.

Это позволит избежать лучевой нагрузки в сравнении с применением компьютерной томографии как метода оценки перикоронарной жировой ткани.

Периваскулярный компонент ЭЖТ по ходу коронарного сосудистого русла рассматривается как

отдельное эктопическое депо жировой ткани с регионарным и системным эффектом на сосудистую стенку. Проведенные ранее исследования выявили взаимосвязь толщины перикоронарной жировой ткани с развитием атеросклероза и стенозов коронарных артерий [18]. Однако, по данным сравнительного анализа, в рамках настоящей работы не было выявлено убедительных результатов достоверных различий толщины перикоронарной жировой ткани у больных с клиническим коронарным атеросклерозом и пациентов группы сравнения. Возможно, эти данные объясняются стандартизированным выбором места измерения толщины перикоронарной жировой ткани. В нашем исследовании измерение производилось не на уровне атеросклеротических изменений артерий, а в четко фиксированных точках на уровне проксимальной и средней трети каждой из артерий.

Говоря о периваскулярной жировой ткани, следует более детально рассмотреть парааортальное жировое депо. Жировая ткань данной локализации имеет ряд особенностей, обусловленных различием фенотипов на уровне грудного и брюшного отделов аорты. На уровне брюшного отдела аорты в основном она представлена белыми адипоцитами, что объединяет ее с ВЖТ. В нашем исследовании это нашло подтверждение в виде наличия достоверной корреляционной связи объема периаортальной жировой ткани и показателей площади ВЖТ в обеих группах пациентов. Следует отметить особенности получения точных данных количественной характеристики данного жирового депо, заключающиеся в технической сложности селективной оценки ВЖТ и непосредственно парааортальной жировой ткани. Нами был выбран относительно простой способ определения жировой ткани на парааортальном циркулярном участке толщиной 5 мм, внутренним контуром, которого является адвентициальная оболочка. Это позволило с большой долей вероятности исключить висцеральный абдоминальный жир.

В свою очередь, парааортальная жировая ткань на уровне грудного отдела аорты представлена преимущественно адипоцитами бурой жировой ткани, наряду с перикоронарной и ЭЖТ. Данная «родственность» описанных эктопических жировых депо нашла подтверждение в нашем исследовании в виде сильных прямых связей между объемом парааортальной жировой ткани на уровне грудного отдела аорты и толщиной ЭЖТ, по задней стенке левого желудочка и по передней стенке правого желудочка. В рамках The Framingham Heart Study отмечено, что лица с увеличением объема парааортальной жировой ткани на уровне грудного отдела аорты даже без признаков абдоминального висцерально-

го ожирения характеризуются более неблагоприятным кардиометаболическим профилем [19]. Эти данные подчеркивают системные эффекты жировой ткани данной локализации и свидетельствуют в пользу ее отличия от висцеральной абдоминальной жировой ткани.

АЖТ, в частности ее висцеральный компонент, является доказанным фактором кардиометаболического риска. На начальных этапах для количественной оценки ВЖТ использовались ультразвуковые методики. Вместе с тем развитие визуализирующих методик позволило возвести метод компьютерной томографии в ранг «золотого стандарта» количественной оценки висцеральной жировой ткани.

Одним из первых исследований, посвященных изучению жировой ткани с использованием компьютерной томографии, стала работа L. A. Sjoestrom et al., в рамках которой была продемонстрирована неэффективность антропометрических методов диагностики ожирения в сравнении с оценкой площади ВЖТ [11]. Данная методика позволяет достоверно разграничить подкожный и висцеральный компоненты АЖТ. В рамках нашего исследования не было выявлено достоверных различий показателей площади и объема как ПЖТ, так и общей жировой ткани на абдоминальном уровне в сравниваемых группах. Но при этом были выявлены достоверные различия по площади и объему висцерального компартмента абдоминального жира. Это в некоторой степени объясняет увеличение распространенности ожирения в группе ИБС за счет преобладания лиц с избыточным количеством именно висцерального, а не подкожного жира. Полученные результаты подтверждают постулат о необходимости индивидуального подхода в определении группы пациентов с висцеральным ожирением и свидетельствуют о высокой значимости количественной оценки ВЖТ с использованием томографических методик, применяющихся в стратификации кардиометаболического риска.

Результаты использования методики определения объема ВЖТ указывают на ее преимущества в сравнении с плоскостным определением площади ВЖТ [12]. Полученные данные об увеличении показателей распространенности ожирения по результатам волюметрического анализа демонстрируют эффективность данного подхода к количественной оценке ВЖТ как одного из доказанных факторов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

В рамках The Framingham Heart Study изучалась взаимосвязь эктопических депо между собой, а также с другими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Также была выявлена взаимосвязь между увеличением объема парааор-

тальной жировой ткани на уровне грудного отдела аорты с артериальной гипертензией, снижением уровня липопротеинов высокой плотности, курением у лиц как с ожирением, так и с нормальной массой тела [20]. Полученные нами данные также указывают на особенности жирового фенотипа пациентов с ИБС, у которых отмечены достоверно более высокие показатели жировой ткани преобладающего большинства эктопических жировых депо. Однако, несмотря на несомненную эффективность комплексного подхода к оценке локальных жировых депо, этот метод не может быть в полной мере реализован среди всех пациентов. Это обусловлено значительными временными и финансовыми затратами на проведение необходимых исследований, а также наличием индивидуальных противопоказаний к ряду используемых методик, например, введению йодсодержащего контрастного препарата для определения перикоронарной жировой ткани. В нашем исследовании объем висцеральной абдоминальной жировой ткани зарекомендовал себя как наиболее значимый показатель, отражающий не только количественные характеристики абдоминального жирового депо, но и, вследствие наличия сильной корреляционной связи, способный прогнозировать выраженность эпикардального и периваскулярного жировых эктопических депо. Безусловно, подобный метод верификации и количественной характеристики висцерального ожирения, представленный в данном исследовании, требует дальнейшего изучения с использованием более представительной выборки, а также проспективной оценки влияния полученных результатов на кардиометаболический риск.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение эктопических жировых депо позволяет по-новому взглянуть на факторы риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Современные методики лучевой диагностики дают исследователям мощный диагностический инструмент количественной характеристики жировой ткани. Результаты настоящего исследования указывают на достоверно более высокие показатели морфометрии жировых депо периаортальной, эпикардальной и висцеральной абдоминальной локализаций у больных ИБС. Однако отсутствие разработанного унифицированного алгоритма оценки жировой ткани различной локализации является существенной преградой на пути к достоверной стратификации кардиометаболического риска и требует дальнейших исследований в направлении комплексной оценки эктопических жировых депо.

## Список литературы

1. Шальнова С. А., Конради А. О., Карпов Ю. А., Концевая А. В., Деев А. Д., Капустина А. В., и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Российский кардиологический журнал. 2012;17 (5):6–11.
2. Jokinen E. Obesity and cardiovascular disease. *Minerva Pediatrica*. 2015 Feb;67 (1):25–32.
3. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2016 May 27;118 (11):1752–70. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306883
4. WHO Global Health Observatory Data Repository. Report [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2015 Feb 12]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/country-work/russian-federation2/>.
5. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011 Mar 26;377 (9771):1085–95. DOI: 10.1016/S0140-6736 (11)60105-0.
6. Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation*. 2011 Dec 13;124 (24):e837–41. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.077602.
7. Demircelik MB, Yilmaz OC, Gurel OM, Selcoki Y, Atar IA, Bozkurt A, et al. Epicardial adipose tissue and pericoronary fat thickness measured with 64-multidetector computed tomography: potential predictors of the severity of coronary artery disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014 Jun;69 (6):388–92. DOI: 10.6061/clinics/2014 (06)04
8. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, Kalsch H, Bauer M, Kara K, et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: The Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 2;61 (13):1388–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.062
9. Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, Massaro JM, Levy D, Long MT. Visceral and Intrahepatic Fat Are Associated with Cardiometabolic Risk Factors Above Other Ectopic Fat Depots: The Framingham Heart Study. *Am J Med*. 2018 Jun;131 (6):684–692.e12. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.02.002.
10. Коков А. Н., Брель Н. К., Масенко В. Л. Груздева О. В., Каретникова В. Н., Кашталап В. В., Барбараш О. Л. Количественная оценка висцерального жирового депо у больных ишемической болезнью сердца с использованием современных томографических методик. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6 (3):113–9.

## References

1. Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YuA, Kontsevaya AV, Deev AD, Kapustina AV, et al. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions — participants of the “Cardiovascular Disease Epidemiology in Russian Regions” study. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;17 (5):6–11. (In Russian).
2. Jokinen E. Obesity and cardiovascular disease. *Minerva Pediatrica*. 2015 Feb;67 (1):25–32.
3. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2016 May 27;118 (11):1752–70. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306883

11. Sjoestrom LA. Computed tomography based multicompartiment body composition technique and anthropometric predictions of lean body mass, total and subcutaneous adipose tissue. *Int J Obes*. 1991 Sep;15 Suppl 2:19–30.
12. Коков А. Н., Брель Н. К., Груздева О. В., Каретникова В. Н., Масенко В. Л., Герман А. И., и др. Мультиспиральная компьютерная томография в оценке ожирения больных ишемической болезнью сердца. РМЖ. 2018;1 (II):99–103.
13. Kilpeläinen K., Tuomi-Nikula A. Health indicators in Europe: availability and data needs. *Eur J Public Health*. 2012 Oct;22 (5):716–21. DOI: 10.1093/eurpub/ckr195
14. Gollasch M. Adipose-vascular coupling and potential therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2017 Jan 6;57:417–436. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010716-104542
15. Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Association between visceral and subcutaneous adipose depots and incident cardiovascular disease risk factors. *Circulation*. 2015 Oct 27;132 (17):1639–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015000
16. Sinha SK, Thakur R, Jha MJ, Goel A, Kumar V, Kumar A, et al. Epicardial Adipose Tissue Thickness and Its Association With the Presence and Severity of Coronary Artery Disease in Clinical Setting: A Cross-Sectional Observational Study. *J Clin Med Res*. 2016 May;8 (5):410–9. DOI: 10.14740/jocmr2468w
17. Кузнецова Т. Ю., Чумакова Г. А., Дружилов М. А., Веселовская Н. Г. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2017;22 (4):81–7. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-81-87
18. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, Kalsch H, Bauer M, Kara K, et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: The Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 2;61 (13):1388–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.062
19. Britton KA, Pedley A, Massaro JM, Corsini EM, Murabito JM, Hoffmann U, Fox CS. Prevalence, distribution, and risk factor correlates of high thoracic periaortic fat in The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2012 Dec;1 (6):e004200. doi: 10.1161/JAHA.112.004200.
20. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008 Feb 5;117 (5):605–13. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743062

4. WHO Global Health Observatory Data Repository. Report [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2015 Feb 12]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/country-work/russian-federation2/>.
5. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011 Mar 26;377 (9771):1085–95. DOI: 10.1016/S0140-6736 (11)60105-0.

6. Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation*. 2011 Dec 13;124 (24): e837–41. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.077602.
7. Demircelik MB, Yilmaz OC, Gurel OM, Selcoki Y, Atar IA, Bozkurt A, et al. Epicardial adipose tissue and pericoronary fat thickness measured with 64-multidetector computed tomography: potential predictors of the severity of coronary artery disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014 Jun;69 (6):388–92. DOI: 10.6061/clinics/2014 (06)04
8. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, Kalsch H, Bauer M, Kara K, et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: The Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 2;61 (13):1388–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.062
9. Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, Massaro JM, Levy D, Long MT. Visceral and Intrahepatic Fat Are Associated with Cardiometabolic Risk Factors Above Other Ectopic Fat Depots: The Framingham Heart Study. *Am J Med*. 2018 Jun;131 (6):684–692.e12. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.02.002.
10. Kokov AN, Brel NK, Masenko VL, Gruzdeva OV, Karetnikova VN, Kashtalov VV, Barbarash OL. quantitative assessment of visceral adipose depot in patients with ischemic heart disease by using of modern tomographic methods. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6 (3):113–9. (In Russian).
11. Sjostrom LA. Computed tomography based multicompartiment body composition technique and anthropometric predictions of lean body mass, total and subcutaneous adipose tissue. *Int J Obes*. 1991 Sep;15 Suppl 2:19–30.
12. Kokov AN, Brel NK, Gruzdeva OV, Karetnikova VN, Masenko VL, German AI, et al. Multispiral computerized tomography in estimation of obesity in patients with ischemic heart disease. *RMJ (Russian Medical Journal)*. 2018;1 (II):99–103. (In Russian).
13. Kilpeläinen K., Tuomi-Nikula A. Health indicators in Europe: availability and data needs. *Eur J Public Health*. 2012 Oct;22 (5):716–21. DOI: 10.1093/eurpub/ckr195
14. Gollasch M. Adipose-vascular coupling and potential therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2017 Jan 6;57:417–436. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010716-104542
15. Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Association between visceral and subcutaneous adipose depots and incident cardiovascular disease risk factors. *Circulation*. 2015 Oct 27;132 (17):1639–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015000
16. Sinha SK, Thakur R, Jha MJ, Goel A, Kumar V, Kumar A, et al. Epicardial Adipose Tissue Thickness and Its Association With the Presence and Severity of Coronary Artery Disease in Clinical Setting: A Cross-Sectional Observational Study. *J Clin Med Res*. 2016 May; 8 (5):410–9. DOI: 10.14740/jocmr2468w
17. Kuznetsova TYu, Chumakova GA, Druzhilov MA, Veselovskaya NG. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22 (4):81–7. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-81-87 (In Russian).
18. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, Kalsch H, Bauer M, Kara K, et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: The Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 2;61 (13):1388–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.062
19. Britton KA, Pedley A, Massaro JM, Corsini EM, Murabito JM, Hoffmann U, Fox CS. Prevalence, distribution, and risk factor correlates of high thoracic periaortic fat in The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2012 Dec;1 (6): e004200. doi: 10.1161/JAHA.112.004200.
20. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008 Feb 5;117 (5):605–13. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743062

#### Информация об авторах:

Кокков Александр Николаевич, к. м. н., заведующий лабораторией рентгеновской и томографической диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Брель Наталья Кирилловна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Масенко Владислава Леонидовна, к. м. н., врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, младший научный сотрудник лаборатории рентгеновской и томографической диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Груздева Ольга Викторовна, д. м. н., заведующая лабораторией исследования гомеостаза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Дылева Юлия Александровна, к. м. н., научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Белик Екатерина Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Барбараш Ольга Леонидовна, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

#### Information about authors:

Alexander N. Kokov, MD, PhD, head of the laboratory for radiology and tomography diagnosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases  
Natalia K. Brel, radiologist at the radiology department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Vladislava L. Masenko, MD, PhD, radiologist at the radiology department, assistant research fellow of the laboratory for radiology and tomography diagnosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Olga V. Gruzdeva, MD, PhD, DSc, head of the laboratory of homeostasis research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Yulia A. Dyleva, MD, PhD, assistant research fellow of the laboratory of homeostasis research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Ekaterina V. Belik, assistant research fellow of the laboratory of homeostasis research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Olga L. Barbarash, Member Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, professor, head of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases



## БИОМАРКЕРЫ, НЕОАНГИОГЕНЕЗ И ФАКТОРЫ РОСТА ПРИ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.М.Франциянц, О.И.Кит, В.И.Алейнов, И.А.Горошинская

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63

### Резюме

Рак поджелудочной железы – летальная злокачественная опухоль, характеризующаяся быстрой прогрессией, инвазивностью и резистентностью к противоопухолевому лечению. Актуальна разработка биомаркеров для ранней диагностики заболевания. Ангиогенез идентифицирован как ключевой фактор в ряде патологических состояний, включая рак. Центральная роль в ангиогенезе опухолей принадлежит проангиогенной сигнальной молекуле – фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторам. В этом обзоре мы также выделили двойную роль фактора роста-β (TGF-β) и перспективы терапевтических воздействий, влияющих на передачу сигналов TGF-β при раке поджелудочной железы. Растет интерес к инсулиноподобным факторам роста IGF-I и IGF-II при онкологических заболеваниях. Показана высоковыраженная экспрессия IGF-I и его рецептора на поверхности линий клеток рака поджелудочной железы, что инициирует трансдукцию внутриклеточных сигналов, связанную с пролиферацией, инвазией и экспрессией медиаторов ангиогенеза. Таким образом, исследование маркеров и факторов роста может быть новым, приемлемым для практики вариантом диагностики и лечения рака поджелудочной железы.

### Ключевые слова:

рак поджелудочной железы, биомаркеры, ангиогенез, VEGF, VEGFR, трансформирующий фактор роста-β, инсулиноподобный фактор роста

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Франциянц Е.М., Кит О.И., Алейнов В.И., Горошинская И.А. Биомаркеры, неоангиогенез и факторы роста при раке поджелудочной железы. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(3): 51-64. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-5

### Для корреспонденции

Горошинская Ирина Александровна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории 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: iagor17@mail.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>

**Информация о финансировании.** Данная работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России за 2018–2020 гг.

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

Статья поступила 29.04.2019 г., принята к печати 08.08.2019 г.

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-5

## BIOMARKERS, NEOANGIOGENESIS AND GROWTH FACTORS IN PANCREATIC CANCER

E.M.Frantsiyants, O.I.Kit, V.I.Aleynov, I.A.Goroshinskaya

Rostov Research Institute of Oncology (RRIO), 63, 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

### Abstract

Pancreatic cancer (PC) is a lethal malignant tumor characterized by a rapid progression, invasiveness and resistance to radiochemotherapy. The development of biomarkers for the early diagnosis of the disease is relevant. Angiogenesis has been identified as a key factor in a number of pathological conditions, including cancer. The proangiogenic signaling molecule – vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors play a central role in tumor angiogenesis. In this review, we also highlight the dual role of growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) and touch upon the prospects for therapeutic effects on targets associated with TGF- $\beta$  signaling in pancreatic cancer. A growing interest is attracted to the role of insulin-like growth factors IGF-I and IGF-II in cancer diseases. IGF-I and its receptor are highly expressed on the surface of pancreatic cancer cell lines that initiate the transduction of intracellular signals associated with the proliferation, invasion and expression of angiogenesis mediators. And so, the study of markers and growth factors may be a new, viable option for the diagnosis and treatment of pancreatic cancer.

### Keywords:

pancreatic cancer, biomarkers, angiogenesis, VEGF, VEGFR, transforming growth factor- $\beta$ , insulin-like growth factor

### For citation

Frantsiyants E.M., Kit O.I., Aleynov V.I., Goroshinskaya I.A. Biomarkers, neoangiogenesis and growth factors in pancreatic cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(3): 51-64. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-5

### For correspondence

Irina A. Goroshinskaya, PhD, DSc (Biology), Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Malignant Tumors Pathogenesis, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO)

Address: 63, 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: iagor17@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>

**Information about funding.** This work was carried out in the framework of the state task of the Rostov Research Institute of Oncology (RRIO) for 2018–2020.

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

The article was received 29.04.2019, accepted for publication 08.08.2019

Панкреатическая протоковая аденокарцинома является четвертой ведущей причиной смерти от рака как у мужчин, так и у женщин [1]. По данным мировой статистики, число новых случаев в 2016 г. составило 53 070, из которых 41 780 больных умерли в том же году. Кроме того, по оценкам, рак поджелудочной железы (РПЖ) является причиной смерти 227 000 человек в год во всем мире [2]. В России число больных РПЖ в 2016 г. достигло 18 517 человек, что составило 3,1% в структуре онкологической заболеваемости. При этом наблюдается ежегодный прирост новых случаев РПЖ, и в 2016 г. он составил 9072 больных, что на 36,2% превысило показатель 2006 г. Прирост смертности от РПЖ за период 2006–2016 гг. составил 22,6%, что уступает только опухолям центральной нервной системы (ЦНС) и предстательной железы у мужчин [3].

На начальной стадии панкреатическая аденокарцинома обычно протекает бессимптомно, и заболевание проявляется только после того, как опухоль вторгается в окружающие ткани или метастазирует в отдаленные органы [4]. На данный момент комбинированное лечение остается наилучшим вариантом для управления этим видом рака, и выживаемость может быть предсказана на основе патологических характеристик опухоли, таких как T, N и M, степень дифференцировки и статус края резекции [5]. Однако прогнозирование результатов лечения РПЖ представляется трудной задачей [6, 7]. Среди пациентов с метастатическим РПЖ комбинированная химиотерапия с фторурацилом, лейковорином, иринотеканом и оксалиплатином (FOLFIRINOX) приводит к более длительной общей выживаемости, чем терапия гемцитабином. Общая выживаемость через 3 года составила 63,4% в группе с модифицированным FOLFIRINOX и 48,6% в группе с гемцитабином [8, 9].

Существуют некоторые факторы риска, связанные с инициацией и развитием РПЖ. С хроническим панкреатитом связывают совокупный риск 4% через 20 лет. Диабет был недавно признан ранним предвестником РПЖ, поскольку заболевание наблюдалось примерно у 30% пациентов [10]. Кроме того, предполагается возможность связи этой неоплазии с некоторыми инфекционными заболеваниями, которые включают *Helicobacter pylori* (HR = 1,5), вирус гепатита В или вирус иммунодефицита человека [11, 12]. Увеличение смертности от РПЖ, наблюдаемое как в России, так и во всем мире, может быть обусловлено не только старением населения в последнее десятилетие [1], но и характерными для этого рака факторами риска. Первичными факторами риска развития РПЖ являются курение (HR = 1,74) и высокое потребление алко-

голя (HR = 1,1–1,5) [11, 12]. Другим фактором риска является ожирение, определяемое индексом массы тела > 30 (HR = 1,2–1,5) [13]. Выявлена корреляция с увеличением потребления поваренной соли ( $p = 0,009$  и  $p = 0,0001$  соответственно) и с копченой пищей ( $p < 0,01$ ). Отмечена также связь частоты РПЖ с воздействием кадмия, мышьяка и свинца [14]. Действительно, страны с самым высоким уровнем мышьяка (более 10 мкг/л, значения, рекомендованного Всемирной организацией здравоохранения) — это страны с наибольшей распространенностью указанной патологии. К ним относятся страны Балтии (особенно Финляндия) и страны Центральной и Восточной Европы, такие как Австрия, Чехия, Словакия и Венгрия [1].

Очевидно, что ранняя диагностика РПЖ в сочетании с возможностями современной химиотерапии может способствовать увеличению продолжительности жизни больных.

#### **Биомаркеры для раннего обнаружения рака поджелудочной железы**

Выявление и определение потенциальных биомаркеров, в том числе с помощью жидкостной биопсии, в качестве вспомогательных тестов для скрининга, диагностики и лечения РПЖ являются целями интенсивных исследований.

В настоящее время сывороточный антиген 19–9 (CA19–9) является единственным маркером, одобренным для использования в рутинной диагностике РПЖ [15]. Однако низкая положительная прогностическая ценность CA19–9 делает его непригодным для массового скрининга бессимптомных пациентов и приемлемым только для мониторинга ответа на лечение и в качестве маркера рецидива заболевания [16]. При исследовании панелей, включавших 477 метаболитов в образцах сыворотки и плазмы, были выявлены 9 метаболитов, 5 из которых относились к классу липидов, показавших (в дополнение к CA19–9) большую перспективность в отношении ранней диагностики аденокарциномы поджелудочной железы в общей популяции [17]. Хорошие результаты для обнаружения ранних стадий аденокарциномы протоков поджелудочной железы были получены при использовании в образцах плазмы белково-метаболической мультиплексной панели в комбинации с CA19–9, TIMP1 и LRG1 (белками, способными дополнять CA19–9 при дифференциальной диагностике больных с панкреатической карциномой и здоровых субъектов) [16]. Высокий уровень генетической мутации, связанной с аденокарциномой поджелудочной железы, сделал возможным обнаружение бесклеточной ДНК в системном кровообращении и применение ее определения в ка-

честве скринингового или диагностического теста. Однако F. Riva и соавт. обнаружили, что, несмотря на высокие показатели мутации KRAS в опухолевой ткани поджелудочной железы, концентрации циркулирующих опухолевых клеток или бесклеточной ДНК не обладали необходимым уровнем чувствительности или специфичности, чтобы их можно было использовать в качестве скрининговых тестов [18].

Недавнее исследование «случай–контроль» выявило повышенный уровень летучих органических соединений в альвеолярном воздухе у больных РПЖ по сравнению со здоровыми лицами при чувствительности и специфичности 100% и 84% соответственно [19]. Это еще один путь потенциального дальнейшего изучения в области разработки неинвазивного биомаркера РПЖ.

Мутантный P53 был обнаружен в панкреатическом соке лиц с инвазивным злокачественным новообразованием [20], и, по данным секвенирования, у больных РПЖ в нем с большей вероятностью, чем у здоровых лиц, обнаруживалась мутированная ДНК. Тем не менее только у немногих пациентов из тех, у кого в дальнейшем развилась инвазивная злокачественная опухоль, мутации ДНК в соке поджелудочной железы были обнаружены раньше, чем признаки инвазии, выявленные инструментальными методами [21].

Хотя продолжается поиск и растет предложение использования новых показателей в качестве биомаркеров для диагностики аденокарциномы поджелудочной железы, в недавнем обзоре сделан вывод о том, что отсутствие подтвержденного и специфического биомаркера для этого заболевания остается серьезной проблемой [22].

Важной также является разработка биомаркеров, позволяющих прогнозировать течение процесса и эффективность лечения у больных РПЖ. В недавно проведенных исследованиях найдены информативные лабораторные показатели для прогноза некоторых послеоперационных осложнений и направленности злокачественного процесса: баланс «плазминоген/плазмин» при угрозе острого послеоперационного панкреатита был в 4,5 раза ниже нормы (Пат. РФ 2616183); общий протеолиз при предрасположенности к кровотечениям из шва анастомоза — в 4,5 раза выше, чем у больных, не имеющих такой предрасположенности (Пат. РФ 2613308); баланс протромбокиназа/тромбокиназа (tPA-АГ/tPA-акт) у больных с тромбозами был почти в 4 раза ниже, чем у пациентов без тромбозов (Пат. РФ 2618402); активность альфа-2-макроглобулина у больных с последующей генерализацией процесса была в 2 раза выше нормы, а без генерализации — соответствовала норме (Пат. РФ 2612082) [23–26].

### Неоангиогенез и факторы роста при раке поджелудочной железы

Неоангиогенез — рост новых кровеносных сосудов — является центральным фактором роста опухоли и метастазирования [27]. В ходе этого процесса происходят деградация матриц, пролиферация эндотелиальных клеток, миграция, прорастание и рекрутирование иммунных клеток [28]. Рост новых кровеносных сосудов зависит от баланса между ангиогенными и антиангиогенными факторами, при этом активация ангиогенного переключателя происходит, когда проангиогенный стимул сильнее антиангиогенной резистентности. Микроокружение опухоли, находящейся в условиях гипоксии, вызывает высвобождение факторов роста, которые стимулируют эндотелиальные клетки сосудов к прорастанию и миграции, что, в свою очередь, вызывает высвобождение протеаз, усиливающих деградацию базальной мембраны кровеносных сосудов. Впоследствии создается обширная сеть сосудов, которые транспортируют питательные вещества и кислород для увеличения роста опухоли [29]. Сверхэкспрессия ангиогенных факторов часто связана с гиперваскулярной природой опухолевого ангиогенеза. Выстилка кровеносных и лимфатических сосудов состоит из эндотелиальных клеток (ЕС). Сосудистые и лимфатические ЕС, являясь универсальными и многофункциональными клетками, играют очень важную роль в ангиогенезе и лимфангиогенезе [30]. Регулирование ангиогенных и лимфангиогенных процессов зависит от гетерогенного поведения ЕС, которые проявляют сложные и разнообразные функции в разных микросредах [31]. Фактически эти процессы включают множество молекулярных регуляторов и сигнальных путей. Быстрый рост неопластических клеток в опухолевой массе вместе с избыточной экспрессией множественных проангиогенных факторов часто приводит к развитию сосудистой сети, которая проявляет многочисленные структурные и функциональные аномалии. Недавно сформированные кровеносные сосуды обычно проявляют нерегулярность в функциональной перфузии наряду с чрезмерным ветвлением и шунтами [32]. Кроме того, процесс, известный как сосудистая мимикрия, где опухолевые клетки могут быть включены в эндотелиальную стенку с последующей дифференцировкой опухолевых стволовых клеток в ЕС, играет важную роль в сосудистой системе опухоли [33]. Сосудистая сеть опухолей не имеет структурной организации в артериолы, капилляры и вены и имеет неравномерный кровоток к массе опухоли. Эти структурные аномалии приводят к образованию гипоксических областей внутри быстро растущих опухолей. Быстро пролиферирующие опухолевые клетки также могут

оказывать давление на сосудистую сеть опухоли, что приводит к генерации повышенного интерстициального давления [34]. В свою очередь, это ведет к сокращению кровоснабжения и удаления метаболитических отходов из массы опухоли, что усугубляет состояние гипоксии и ацидоза в микроокружении опухоли. Эти структурные аномалии ответственны за нарушение доставки противоопухолевых препаратов к массе опухоли, а также способствуют образованию клонов, устойчивых к химиотерапии и радиотерапии [35].

В дополнение к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF) другие ангиогенные факторы, в том числе фактор роста фибробластов (FGF), эпидермальный фактор роста человека (EGF), тромбозондин 1 (TSP-1), эндостатин и ангиобозин могут воздействовать на ЕС прямо или косвенно путем индукции экспрессии ангиогенных факторов [29]. Эти факторы ответственны за распространение, миграцию и выживание ЕС, но также за целостность и поддержание сосудистой сети [36, 37]. Ранее было описано участие эпигенетических механизмов в регуляции ангиогенеза [38]. МикроРНК (miRNAs) представляют собой небольшие, некодирующие РНК, которые контролируют несколько молекулярных путей через регуляцию экспрессии генов на посттранскрипционном уровне. Благодаря своим онкогенным и онкопрессорным свойствам miRNAs могут выступать в роли проангиогенных или антиангиогенных элементов во время формирования новой сосудистой сети крови. Участие эпигенетических механизмов в регуляции ангиогенеза хорошо описано для различных опухолей [39, 40]. Ключевую роль miRNAs играет и в ангиогенезе панкреатической протоковой аденокарциномы [41].

Факторы семейства VEGF являются наиболее важными проангиогенными факторами, которые усиливают рост опухоли [42]. Семейство VEGF состоит из семи лигандов, а именно VEGF-A, — B, — C, — D и -E, факторов роста плаценты (PlGF) —1 и —2 [43]. Рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-1, —2 и —3) являются основными трансмембранными рецепторными тирозинкиназами, которые способны образовывать гомодимеры и гетеродимеры [44]. Димеризация этих рецепторов сопровождается активацией рецептор-киназной активности, что приводит к аутофосфорилированию этих рецепторов [43]. Клеточная миграция, пролиферация, выживание и мобилизация эндотелиальных клеток-предшественников из костного мозга в периферическую циркуляцию включают VEGFR [43]. Регулируя проницаемость сосудов, эти рецепторы обладают способностью трансформировать сигналы в сосудистые трубки,

что приводит к отеку тканей [44]. VEGFR-1 работает как положительный регулятор ангиогенеза, а также способствует миграции макрофагов и моноцитов [45]. Кроме того, большинство биологических эффектов в ангиогенезе опосредуется VEGFR-2, другим рецептором для VEGF-A, который также опосредует микрососудистую проницаемость, пролиферацию эндотелиальных клеток, миграцию, инвазию и выживание [44]. VEGFR-2 считается самым ранним маркером роста эндотелиальных клеток, который непосредственно контролирует ангиогенез опухоли. Аутокринные и паракринные механизмы в процессах выживания и пролиферации раковых клеток опосредуются усилением сигнализации VEGF/VEGFR-2 [46]. VEGFR-3 связывается с VEGF-C и VEGF-D для улучшения миграции и пролиферации эндотелиальных клеток [47]. VEGFR-3 экспрессируется у человека с транзитным лимф-ангиогенезом и ремоделированием первичных сосудистых сетей во время эмбриогенеза, но слабо выражен в кровеносных сосудах во время ангиогенеза опухоли [48]. VEGFR-3 необходим для начальных этапов опосредованного VEGF-D развития лимфогенных метастазов, поскольку, как сообщается, лимфогенный метастаз менее зависит от опосредованного VEGFR-2 ангиогенеза. Антиангиогенными агентами и мишенями VEGF и его рецепторами при различных типах рака являются апатиниб, акситиниб и бевацизумаб [49, 50].

Трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ) представляет собой цитокин, который участвует как в физиологических, так и в патологических процессах, включая онкогенез. Во время прогрессирования опухоли передача сигналов TGF- $\beta$  регулирует иммунный и воспалительный ответ в микроокружении опухоли. Он также регулирует рост опухоли, эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) и стволовость раковых клеток в зависимости от стадии опухоли и типа клеток [51]. TGF- $\beta$ 1 является наиболее распространенной изоформой и синтезируется в неактивной форме (pre-proTGF- $\beta$ ), которая содержит сигнальный пептид, про-область и зрелую кодирующую область. Измененная экспрессия TGF- $\beta$  наблюдалась при некоторых онкологических заболеваниях [52]. Интересно, что TGF- $\beta$  играет двойную роль в развитии опухоли, выступая в роли как супрессора опухоли, так и промотора опухоли в зависимости от стадии. Во время инициации опухоли передача сигналов TGF- $\beta$  способствует остановке клеточного цикла и апоптозу, тем самым действуя в качестве супрессора опухоли. Напротив, было показано, что TGF- $\beta$  способствует пролиферации опухолевых клеток, EMT, а также фиброзу, воспалению и ангиогенезу во время прогрессирования опухоли [51, 52].

Повышенная регуляция экспрессии TGF- $\beta$  коррелирует с плохим прогнозом у пациентов с опухолями на поздней стадии. Накопление мутаций в компонентах сигнального пути TGF- $\beta$  во время прогрессирования опухоли может способствовать переключению функции TGF- $\beta$  с опухолевой супрессивной роли на опухолевое промотирование. Исследования показали, что повышенная экспрессия TGF- $\beta$  способствует прогрессированию РПЖ [53]. Низкие циркулирующие уровни TGF- $\beta$  были связаны с длительной выживаемостью у больных РПЖ [54]. Повышенная экспрессия T $\beta$ R1 и T $\beta$ R2 наблюдается у большинства подтипов РПЖ. Активация передачи сигналов TGF- $\beta$ -рецептора в клетках РПЖ приводила к увеличению фосфорилирования Smad3 и ядерной транслокации, что, в свою очередь, приводит к ингибированию роста клеток. Однако это также может привести к активации Smad7, которая противодействует Smad3, что приводит к активации VEGF-A, васкуляризации и метастазированию [55].

TGF- $\beta$ , по-видимому, играет двойную роль в прогрессировании РПЖ [56]. Сверхэкспрессия TGF- $\beta$  на ранней стадии была связана с уменьшением пролиферации опухолевых клеток и улучшением выживаемости [57]. Объяснить стадия-зависимые функции TGF- $\beta$  в клетках РПЖ могут мутации в белках пути TGF- $\beta$ . Мутации в Smad4 наблюдались примерно в 50% случаев РПЖ [58, 59]. Мутации в T $\beta$ RII были выявлены в 4–7% случаев РПЖ [58].

KRAS мутирует почти во всех РПЖ, что является одним из факторов канцерогенеза [60]. Однако одной только мутации KRAS недостаточно для злокачественной трансформации [61, 62]. Недавнее исследование продемонстрировало, что появление мутанта KRAS наряду с другими онкогенными эффектами, такими как Muc, способствует раннему прогрессированию РПЖ [63]. Дополнительные мутации в опухолевых супрессорах, таких как Smad4 и CDKN2A, необходимы для инициации этого рака [62]. Потеря функции Smad4 может способствовать KRAS-управляемой злокачественной трансформации клеток протоков поджелудочной железы [61]. Кроме того, инактивация белка ретинобластомы 1 превращает TGF- $\beta$  из опухолевого супрессора в протуморогенный фактор, который усиливает пролиферацию клеток РПЖ [64]. Rac1 может вызывать переключение в передаче сигналов TGF- $\beta$  путем антагонизма активации Smad2 и Smad3 в клетках РПЖ [65]. TGF- $\beta$  также регулирует взаимодействие между опухолевыми клетками и окружающей стромой, что может способствовать инициации РПЖ и метастазированию [66].

Таким образом, роль TGF- $\beta$  во время опухолевого генеза является сложной и несколько парадоксальной, поскольку в нормальных тканях и при ранних

стадиях рака он действует как супрессор опухоли, препятствуя прогрессированию эпителиального клеточного цикла и способствуя апоптозу, и только на поздних стадиях он функционирует как промотор путем усиления геномной нестабильности, иммунного уклонения, неоангиогенеза, подвижности клеток, инвазивности рака и метастазов. Это явление было названо «парадокс TGF- $\beta$ » и тесно связано с иницированием программ эпителиально-мезенхимного перехода во время прогрессирования опухоли [67, 68]. Под влиянием TGF- $\beta$ , экспрессия которого увеличивается при карциномах человека, особенно в отношении опухолей молочной железы и поджелудочной железы, опухолевые клетки приобретают множество фенотипов, которые наделяют эти клетки селективным преимуществом для роста карцином, включая повышенную подвижность; большую устойчивость к цитотоксическим агентам, химиотерапии и лучевой терапии. При этом наблюдается усиленное увеличение количества как иницирующих рак клеток, так и стволовых клеток [69]. Показано, TGF- $\beta$  играет критическую роль на разных стадиях во время инициации рака желудочно-кишечного тракта и метастазирования [70].

Инсулин и инсулиноподобный фактор роста (IGF) являются тесно связанными и консервативными системными факторами роста, которые вырабатываются различными органами. Инсулин вырабатывается  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, а лиганды IGF IGF-1 и IGF-2 вырабатываются печенью в ответ на стимуляцию гормоном роста (GH), который секретируется из передней доли гипофиза [71]. Рецепторы инсулина (IR) и IGF (IGFR) принадлежат к семейству рецепторных тирозинкиназ (RTK). Существуют два разных рецептора инсулина и два разных рецептора IGF, IR-A/IR-B и IGF-1R/IGF-2R соответственно. IGF-1R экспрессируется почти во всех тканях. Более того, обнаружено, что 40–90% IGF-1R на тканях являются гибридными рецепторами IGF-1R/IR. Такие гибридные рецепторы проявляют более высокую аффинность связывания с лигандами IGF по сравнению с инсулином [72]. IGF-2R экспрессируется повсеместно, и, тем не менее, активация рецептора IGF-2R не вызывает активации оси передачи сигналов инсулин/IGF [71]. IGF-2R может связываться только с IGF-2, но инсулин, IGF-1 и IGF-2 могут связываться с гибридными рецепторами IR, IGF-1R и IR/IGF-1R с различной аффинностью связывания [73]. Таким образом, перекрестные взаимодействия между осью передачи сигналов инсулина и IGF обозначают сложность этого сигнального пути и его многочисленные способы активации [74]. Известно, что IGF-1 и IGF-1R широко экспрессируются в ткани РПЖ, и было обнаружено,

что активированная передача сигналов инсулин/IGF регулирует базальную скорость роста раковых клеток. Фактически экспрессия IGF-1R коррелирует с более высоким уровнем роста опухоли, и было показано, что его коэкспрессия с рецептором эпидермального фактора роста — EGFR в значительной степени связана с плохой выживаемостью больных РПЖ [75]. Показано, что уровни мРНК и белка IGF-2R повышены в тканях РПЖ человека, особенно в ядре клеток протоковой аденокарциномы, по сравнению с нормальной тканью поджелудочной железы. IGF-2R может снижать биодоступность IGF-2 в кровообращении и ослаблять ось передачи сигналов инсулин/IGF [74].

Сигнальный путь IGF дополнительно состоит из шести IGF-связывающих белков (IGFBPs) и 10 связанных с IGFBP белков (IGFBP-rPs) [76]. В кровотоке IGFs обнаруживаются в белково-связанной форме с IGFBPs, что защищает лиганды от деградации и продлевает период полужизни и стабильность циркулирующих IGFs [76, 77]. Свободные IGFs обладают более высокой аффинностью связывания с IGFBP, чем с гибридными рецепторами IGF-1R, IR и IR/IGF-1R. Следовательно, распределение IGF в тканях и ослабление передачи сигналов инсулин/IGF регулируются IGFBP, которые определяют биодоступность IGF и способствуют ослаблению передачи сигналов этой оси [76–78]. В сыворотке и ткани поджелудочной железы больных раком IGFBP-1, IGFBP-3, IGF-1 и IGF1R сверхэкспрессированы [79]. При этом высокие уровни IGF-1 в сыворотке этих больных ассоциируются с высокими уровнями IGFBP-3 по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, повышение уровня IGFBP-3 в сыворотке, по-видимому, связано с риском смерти от РПЖ. В то же время показано, что высокие концентрации IGF-1 и низкие IGFBP-3 могут быть ассоциированы с повышенным риском развития РПЖ [80, 81]. Соответственно, у пациентов с высокой экспрессией IGF-1R и низкой экспрессией IGFBP-3 в поджелудочной железе диагностируется прогрессирующий рак и наблюдается общая плохая выживаемость [82]. Это наблюдение предполагает, что уровни экспрессии IGF-1 и IGFBP-3 могут изменять-

ся во время прогрессирования РПЖ. Но, что наиболее важно, повышенные уровни свободного IGF-1 вместе с экспрессией IGF-1R коррелируют с плохим прогнозом и выживаемостью. Кроме того, IGFBP-3 является одним из генов ответа p53 и участвует в апоптозе, вызванном p53, независимо от передачи сигналов IGF-1 [83]. Интересно, что p53 также может напрямую модулировать экспрессию IGF-1R путем регулирования промотора гена IGF-1R. Поэтому инактивация или измененная экспрессия супрессоров опухолей, таких как p53, может быть еще одной причиной сверхэкспрессии рецепторов IGF-1R в ткани РПЖ [83].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка биомаркеров, способствующих ранней диагностике злокачественных опухолей поджелудочной железы и позволяющих прогнозировать течение процесса и эффективность лечения у больных РПЖ, остается важной и нерешенной до настоящего времени задачей. Существующие исследования позволяют сделать вывод о том, что нарушение регуляции сигнального пути TGF- $\beta$  тесно связано с развитием и прогрессированием рака желудочно-кишечного тракта. Тем не менее еще многое предстоит узнать о биологии передачи сигналов TGF- $\beta$  в нормальных условиях и о том, как его дисфункция способствует развитию различных видов рака желудочно-кишечного тракта, в том числе и РПЖ. Очевидно также, что сигнальная ось инсулин/IGF-1R является одним из множества нерегулируемых путей при РПЖ. Железы, и ее роль в его прогрессировании, по-видимому, является многогранной. Тем не менее недостаточно изученными нишами являются роль передачи сигналов стромального инсулина/IGF-1 и вклад IGFBPs. Таким образом, нацеливание на стромальную активность этого пути может быть новым, приемлемым для практики вариантом в будущем лечении РПЖ, а также способствовать разработке перспективных биомаркеров для ранней диагностики и прогноза течения этой чрезвычайно агрессивной формы злокачественного заболевания.

## Список литературы

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018 Nov;103:356–387. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.07.005
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jan-Feb;66 (1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332
3. Злокачественные новообразования в России в 2016 го-

- ду (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М., 2018. Доступно по: <http://docplayer.ru/68451567-Zlokachestvennyye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2016-godu.html>. Дата обращения 09.04.2019.
4. Martinez-Users J, Li W, Cabeza-Morales M, Garcia-Foncillas J. Oxidative Stress: A New Target for Pancreatic Cancer Prognosis and Treatment. *J Clin Med*. 2017 Mar 9;6 (3). pii: E29. DOI: 10.3390/jcm6030029.

5. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2010 Apr 29;362 (17):1605–17. DOI: 10.1056/NEJMra0901557
6. Алибеков Р.А., Нарезкин Д.В., Сепреев О.А., Прохоренко Т.И., Жвитишвили И.Д. Ранние послеоперационные осложнения панкреатодуоденальных резекций. *Хирургия. Восточная Европа.* 2012;3 (3):321–2.
7. Кочатков А.В., Кубышкин В.А., Гуревич Л.Е., Буриев И.М., Балукова О.В., Савелов Н.А., и др. Прогнозирование течения рака поджелудочной железы: значение молекулярно-генетических нарушений в опухолевых клетках. *Анналы хирургической гепатологии.* 2007;12 (1):68–75.
8. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Dec 20;379 (25):2395–2406. DOI: 10.1056/NEJMoa1809775
9. Покатаев И.А., Алиева С.Б., Гладков О.А., Загайнов В.Е., Кудашкин Н.Е., Патютко Ю.И., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018;8 (3s2):401–13.
10. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom J, de Andrade M, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: Prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology.* 2008 Jan;134 (1):95–101. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.10.040
11. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: A summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol.* 2015 Feb;44 (1):186–98. DOI: 10.1093/ije/dyu240
12. Yeo TP. Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol.* 2015 Feb;42 (1):8–18. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.12.002
13. Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: Meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer.* 2012 Jan 31;106 (3):603–7. DOI: 10.1038/bjc.2011.585.
14. Amaral AF, Porta M, Silverman DT, Milne RL, Kogevinas M, Rothman N, et al. Pancreatic cancer risk and levels of trace elements. *Gut.* 2012 Nov;61 (11):1583–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301086
15. Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19–9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Feb;19 (2):182–6.
16. Fahrman JF, Bantis LE, Capello M, Scelo G, Dennison JB, Patel N, et al. A plasma-derived protein-metabolite multiplexed panel for early-stage pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2019 Apr 1;111 (4):372–379. DOI: 10.1093/jnci/djy126
17. Mayerle J, Kalthoff H, Reszka R, Kamlage B, Peter E, Schniewind B, et al. Metabolic biomarker signature to differentiate pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gut.* 2018 Jan;67 (1):128–137. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312432
18. Riva F, Dronov OI, Khomenko DI, Hugué F, Louvet C, Mariani P, et al. Clinical applications of circulating tumor DNA and circulating tumor cells in pancreatic cancer. *Mol Oncol.* 2016 Mar;10 (3):481–93. DOI: 10.1016/j.molonc.2016.01.006
19. Princivalle A, Monasta L, Butturini G, Bassi C, Perbellini L. Pancreatic ductal adenocarcinoma can be detected by analysis of volatile organic compounds (VOCs) in alveolar air. *BMC Cancer.* 2018 May 4;18 (1):529. DOI: 10.1186/s12885-018-4452-0
20. Kanda M, Sadakari Y, Borges M, Topazian M, Farrell J, Syngal S, et al. Mutant TP53 in duodenal samples of pancreatic juice from patients with pancreatic cancer or high-grade dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jun;11 (6):719–30.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.11.016.
21. Zamboni G, Hirabayashi K, Castelli P, Lennon AM. Precancerous lesions of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013 Apr;27 (2):299–322. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.04.001.
22. Zhou B, Xu JW, Cheng YG, Gao JY, Hu SY, Wang L, et al. Early detection of pancreatic cancer: Where are we now and where are we going? *Int J Cancer.* 2017 Jul 15;141 (2):231–241. DOI: 10.1002/ijc.30670
23. Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Мезенцев С.С., Газиев У.М., авторы; ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, патентообладатель. Способ прогнозирования направленности патологического процесса при раке головки поджелудочной железы. Патент Российской Федерации 2612082. 14 октября 2015; опубл. 2.03.2017, Бюл. № 7.
24. Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Колесников Е.Н., Газиев У.М., авторы; ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, патентообладатель. Способ прогнозирования предрасположенности к послеоперационному кровотечению при раке головки поджелудочной железы. Патент Российской Федерации 2613308. 23 ноября 2015; опубл. 15.03.2017, Бюл. № 8.
25. Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Колесников Е.Н., Газиев У.М., авторы; ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, патентообладатель. Способ прогнозирования развития острого послеоперационного панкреатита культи поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции у онкологических больных. Патент Российской Федерации 2616183. 16 ноября 2015; опубл. 13.04.2017, Бюл. № 11.
26. Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Мезенцев С.С., Газиев У.М., авторы; ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, патентообладатель. Способ прогнозирования развития острого послеоперационного панкреатита культи поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции у онкологических больных. Патент Российской Федерации 2618402. 23 ноября 2015; опубл. 03.05.2017, Бюл. № 13.
27. Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov.* 2007 Apr;6 (4):273–86. DOI: 10.1038/nrd2115
28. Davis GE, Senger DR. Endothelial extracellular matrix biosynthesis, remodeling, and functions during vascular morphogenesis and neovessel stabilization. *Circ Res.* 2005 Nov 25;97 (11):1093–107. DOI: 10.1161/01.RES.0000191547.64391.e3

29. Yehya A, Asif M, Petersen SH, Subramaniam AV, Kono K, Majid A, et al. Angiogenesis: managing the culprits behind tumorigenesis and metastasis. *Medicina* (Kaunas). 2018 Mar 25;54 (1). pii: E8. DOI: 10.3390/medicina54010008.
30. Monahan-Earley R, Dvorak A, Aird W. Evolutionary origins of the blood vascular system and endothelium. *J Thromb Haemost*. 2013;11 (1):46–66. DOI: 10.1111/jth.12253
31. Williams PA. Manipulating endothelial progenitor cell homing with sphingosine-1-phosphate for therapeutic angiogenesis [dissertation]. Davis, CA, USA: University of California; 2016.
32. Oon CE, Bridges E, Sheldon H, Sainson RCA, Jubb A, Turley H, et al. Role of Delta-like 4 in Jagged1-induced tumour angiogenesis and tumour growth. *Oncotarget*. 2017;8 (25):40115–31. DOI: 10.18632/oncotarget.16969
33. Eelen G, de Zeeuw P, Simons M, Carmeliet P. Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature. *Circ Res*. 2015;116 (7):1231–44. DOI: 10.1161/circresaha.116.302855
34. Klemm F, Joyce JA. Microenvironmental regulation of therapeutic response in cancer. *Trends Cell Biol*. 2015;25 (4):198–213. DOI: 10.1016/j.tcb.2014.11.006
35. Wang Z, Dabrosin C, Yin X, Fuster MM, Arreola A, Rathmell WK, et al. Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy. *Semin. Cancer Biol*. 2015;35 (Suppl): S224–S243. DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.01.001
36. Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8 (6):464–78. DOI: 10.1038/nrm2183
37. Gnudi L. Angiopoietins and diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 2016;59:1616–20. DOI: 10.1007/s00125–016–3995–3
38. Yang W, Lee DY, Ben-David Y. The roles of microRNAs in tumorigenesis and angiogenesis. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2011;3 (2):140–55.
39. Gallach S, Calabuig-Farinas S, Jantus-Lewintre E, Camps C. MicroRNAs: promising new antiangiogenic targets in cancer. *Biomed Res Int*. 2014;2014:878450. DOI: 10.1155/2014/878450
40. Danza K, De Summa S, Pinto R, Pilato B, Palumbo O, Merla G, et al. MiR-578 and miR-573 as potential players in BRCA-related breast cancer angiogenesis. *Oncotarget*. 2015 Jan 1;6 (1):471–83. DOI: 10.18632/oncotarget.2509
41. Brunetti O, Russo A, Scarpa A, Santini D, Reni M, Bittoni A, et al. MicroRNA in pancreatic adenocarcinoma: predictive/prognostic biomarkers or therapeutic targets? *Oncotarget*. 2015 Sep 15;6 (27):23323–41. DOI: 10.18632/oncotarget.4492
42. Yoo SY, Kwon SM. Angiogenesis and its therapeutic opportunities. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:127170. DOI: 10.1155/2013/127170
43. Nakayama M, Nakayama A, van Lessen M, Yamamoto H, Hoffmann S, Drexler HC, et al. Spatial regulation of VEGF receptor endocytosis in angiogenesis. *Nat Cell Biol*. 2013;15:249–60. DOI: 10.1038/ncb2679
44. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 10;23 (5):1011–27. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.081
45. Terme M, Pernot S, Marcheteau E, Sandoval F, Benhamou-da N, Colussi O, et al. VEGFA-VEGFR pathway blockade inhibits tumor-induced regulatory T-cell proliferation in colorectal cancer. *Cancer Res*. 2013 Jan 15;73 (2):539–49. DOI: 10.1158/0008–5472.CAN-12–2325
46. Kubatka P, Kapinová A, Kello M, Kruzliak P, Kajo K, Výbohová D, et al. Fruit peel polyphenols demonstrate substantial anti-tumour effects in the model of breast cancer. *Eur J Nutr*. 2016 Apr;55 (3):955–65. DOI: 10.1007/s00394–015–0910–5
47. Martins SF, Garcia EA, Luz MA, Pardal F, Rodrigues M, Longatto Filho A. Clinicopathological correlation and prognostic significance of VEGF-A, VEGF-C, VEGFR-2 and VEGFR-3 expression in colorectal cancer. *Cancer Genomics Proteomics*. 2013 Mar-Apr;10 (2):55–67
48. Matsumoto M, Roufail S, Inder R, Caesar C, Karnezis T, Shayan R, et al. Signaling for lymphangiogenesis via VEGFR-3 is required for the early events of metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2013 Aug;30 (6):819–32. DOI: 10.1007/s10585–013–9581-x
49. Li J, Qin S, Xu J, Xiong J, Wu C, Bai Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol*. 2016 May 1;34 (13):1448–54. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.5995
50. Siemann D, Chaplin D, Horsman M. Realizing the potential of vascular targeted therapy: The rationale for combining vascular disrupting agents and anti-angiogenic agents to treat cancer. *Cancer Invest*. 2017 Sep 14;35 (8):519–534. DOI: 10.1080/07357907.2017.1364745
51. David CJ, Massague J. Contextual determinants of TGFbeta action in development, immunity and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018 Jul;19 (7):419–435. DOI: 10.1038/s41580–018–0007–0
52. Colak S, Ten Dijke P. Targeting TGF-beta signaling in cancer. *Trends Cancer*. 2017;3 (1):56–71. DOI: 10.1016/j.trecan.2016.11.008.
53. Javle M, Li Y, Tan D, Dong X, Chang P, Kar S, et al. Biomarkers of TGF-beta signaling pathway and prognosis of pancreatic cancer. *PLoS One*. 2014 Jan 20;9 (1): e85942. DOI: 10.1371/journal.pone.0085942
54. Zhao J, Liang Y, Yin Q, Liu S, Wang Q, Tang Y, et al. Clinical and prognostic significance of serum transforming growth factor-beta1 levels in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Braz J Med Biol Res*. 2016;49 (8): e5485. DOI: 10.1590/1414–431X20165485
55. Zhang H, Liu C, Kong Y, Huang H, Wang C, Zhang H. TGFbeta signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Tumour Biol*. 2015 Mar;36 (3):1613–8. DOI: 10.1007/s13277–014–2757–4
56. Shen W, Tao GQ, Zhang Y, Cai B, Sun J, Tian ZQ. TGF-beta in pancreatic cancer initiation and progression: two sides of the same coin. *Cell Biosci*. 2017 Aug 7;7:39. DOI: 10.1186/s13578–017–0168–0
57. Glazer ES, Welsh E, Pimiento JM, Teer JK, Malafa MP. TGFβ1 overexpression is associated with improved survival and low tumor cell proliferation in patients with early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2017 Jan 3;8 (1):999–1006. DOI: 10.18632/oncotarget.13533

58. Lin X, Feng XH. Abrogation of transforming growth factor-beta signaling in pancreatic cancer. *World J Surg.* 2005;29 (3):312–6. DOI: 10.1007/s00268-004-7824-3.

59. Yang G, Yang X. Smad4-mediated TGF-beta signaling in tumorigenesis. *Int J Biol Sci.* 2010 Jan 1;6 (1):1–8. DOI: 10.7150/ijbs.6.1

60. Zeitouni D, Pylayeva-Gupta Y, Der CJ, Bryant KL. KRAS mutant pancreatic cancer: no lone path to an effective treatment. *Cancers (Basel).* 2016;8 (4):45. DOI: 10.3390/cancers8040045

61. Leung L, Radulovich N, Zhu CQ, Wang D, To C, Ibrahimov E, et al. Loss of canonical Smad4 signaling promotes KRAS driven malignant transformation of human pancreatic duct epithelial cells and metastasis. *PLoS One.* 2013 Dec 27;8 (12): e84366. DOI: 10.1371/journal.pone.0084366

62. Eser S, Schnieke A, Schneider G, Saur D. Oncogenic KRAS signalling in pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2014;111 (5):817–22. DOI: 10.1038/bjc.2014.215

63. Mueller S, Engleitner T, Maresch R, Zukowska M, Lange S, Kaltenbacher T, et al. Evolutionary routes and KRAS dosage define pancreatic cancer phenotypes. *Nature.* 2018;554 (7690):62–8. DOI: 10.1038/nature25459

64. Gore AJ, Deitz SL, Palam LR, Craven KE, Korc M. Pancreatic cancer-associated retinoblastoma 1 dysfunction enables TGF-beta to promote proliferation. *J Clin Invest.* 2014;124 (1):338–52. DOI: 10.1172/JCI71526

65. Ungefroren H, Groth S, Sebels S, Lehnert H, Gieseler F, Fandrich F. Differential roles of Smad2 and Smad3 in the regulation of TGF-beta1-mediated growth inhibition and cell migration in pancreatic ductal adenocarcinoma cells: control by Rac1. *Mol Cancer.* 2011;10:67. DOI: 10.1186/1476-4598-10-67

66. Pickup M, Novitskiy S, Moses HL. The roles of TGFbeta in the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer.* 2013;13 (11):788–99. DOI: 10.1038/nrc3603

67. Morrison CD, Parvani JG, Schiemann WP. The relevance of the TGF-beta Paradox to EMT-MET programs. *Cancer Lett.* 2013;341 (1):30–40. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.02.048

68. Zarzynska JM. Two faces of TGF-beta1 in breast cancer. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:141747. DOI: 10.1155/2014/141747

69. Melzer C, Hass R, von der Ohe J, Lehnert H, Ungefroren H. The role of TGF-β and its crosstalk with RAC1/RAC1b signaling in breast and pancreas carcinoma. *Cell communication and signaling. Cell Communication and Signaling.* 2017;15 (1):19. DOI: 10.1186/s12964-017-0175-0

70. Luo J, Chen XQ, Li P. The Role of TGF-β and Its Receptors in Gastrointestinal Cancers. *Transl Oncol.* 2019 Mar;12 (3):475–484. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.11.010

71. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer.* 2008;8 (12):915–28. DOI: 10.1038/nrc2536

72. Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor sig-

naling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Jan 1;6 (1). pii: a009191. DOI: 10.1101/cshperspect.a009191

73. Rajapaksha H, Forbes BE. Ligand-binding affinity at the insulin receptor Isoform-a and subsequent IR-A tyrosine Phosphorylation kinetics are important determinants of Mitogenic biological outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:107. DOI: 10.3389/fendo.2015.00107

74. Mutgan AC, Besikcioglu HE, Wang S, Friess H, Ceyhan GO, Demir IE. Insulin/IGF-driven cancer cell-stroma crosstalk as a novel therapeutic target in pancreatic cancer. *Mol Cancer.* 2018 Feb 23;17 (1):66. DOI: 10.1186/s12943-018-0806-0.

75. Valsecchi ME, McDonald M, Brody JR, Hyslop T, Freyding B, Yeo CJ, et al. Epidermal growth factor receptor and insulin like growth factor 1 receptor expression predict poor survival in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer.* 2012;118 (14):3484–93. DOI: 10.1002/cncr.26661

76. Brahmkhatri VP, Prasanna C, Atreya HS. Insulin-like growth factor system in cancer: novel targeted therapies. *Biomed Res Int.* 2015;2015:538019. DOI: 10.1155/2015/538019

77. Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev.* 2002;23 (6):824–54. DOI: 10.1210/er.2001-0033.

78. Baxter RC. IGF binding proteins in cancer: mechanistic and clinical insights. *Nat Rev Cancer.* 2014;14 (5):329–41. DOI: 10.1038/nrc3720.

79. Karna E, Surazynski A, Orlowski K, Laszkiewicz J, Puchalski Z, Nawrat P, et al. Serum and tissue level of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-I binding proteins as an index of pancreatitis and pancreatic cancer. *Int J Exp Pathol.* 2002;83 (5):239–45. DOI: 10.1046/j.1365-2613.2002.00237.x

80. Douglas JB, Silverman DT, Pollak MN, Tao Y, Soliman AS, Stolzenberg-Solomon RZ. Serum IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, and IGF-I/IGFBP-3 molar ratio and risk of pancreatic cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2010;19 (9):2298–306. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0400

81. Rohrmann S, Grote VA, Becker S, Rinaldi S, Tjonneland A, Roswall N, et al. Concentrations of IGF-I and IGFBP-3 and pancreatic cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Br J Cancer.* 2012;106 (5):1004–10. DOI: 10.1038/bjc.2012.19

82. Hirakawa T, Yashiro M, Murata A, Hirata K, Kimura K, Amano R, et al. IGF-1 receptor and IGF binding protein-3 might predict prognosis of patients with resectable pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 2013;13:392. DOI: 10.1186/1471-2407-13-392

83. Grimberg A, Liu B, Bannerman P, El-Deiry WS, Cohen P. IGFBP-3 mediates p53-induced apoptosis during serum starvation. *Int J Oncol.* 2002;21 (2):327–35.

## References

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* 2018 Nov;103:356–387. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.07.005
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016 Jan-Feb;66 (1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332
3. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Moscow,

2018. Available at: <http://docplayer.ru/68451567-Zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2016-godu.html>. Accessed 09.04.2019 (In Russian).
4. Martinez-Users J, Li W, Cabeza-Morales M, Garcia-Foncillas J. Oxidative Stress: A New Target for Pancreatic Cancer Prognosis and Treatment. *J Clin Med*. 2017 Mar 9;6 (3). pii: E29. DOI: 10.3390/jcm6030029
5. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362 (17):1605–17. DOI: 10.1056/NEJMra0901557
6. Alibegov RA, Narezkin DV, Sergeev OA, Prohorenko TI, Zhvitiashvili ID. Early postoperative complications of pancreatoduodenal resection. *Surgery. Eastern Europe*. 2012;3 (3):321–2. (In Russian).
7. Kochatkov AV, Kubyshev VA, Gurevich LE, Buriev IM, Balukova OV, Savelov NA, et al. Pancreatic Cancer Course Prognosis: Significance of Molecular-genetic Alterations in the Cancer Cells. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii (Annals of Surgical Hepatology)*. 2007;12 (1):68–75. (In Russian).
8. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 20;379 (25):2395–2406. DOI: 10.1056/NEJMoa1809775
9. Pokataev IA, Alieva SB, Gladkov OA, Zagajnov VE, Kudashkin NE, Patjutko Jul, et al. Practical recommendations for drug treatment of pancreatic cancer. *Malignant tumours*. 2018;8 (3s2):401–13. (In Russian).
10. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom J, de Andrade M, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: Prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology*. 2008 Jan;134 (1):95–101. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.10.040
11. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: A summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol*. 2015 Feb;44 (1):186–98. DOI: 10.1093/ije/dyu240
12. Yeo TP. Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol*. 2015 Feb;42 (1):8–18. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.12.002
13. Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: Meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer*. 2012 Jan 31;106 (3):603–7. DOI: 10.1038/bjc.2011.585
14. Amaral AF, Porta M, Silverman DT, Milne RL, Kogevinas M, Rothman N, et al. Pancreatic cancer risk and levels of trace elements. *Gut*. 2012 Nov;61 (11):1583–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2011–301086
15. Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19–9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Feb;19 (2):182–6.
16. Fahrman JF, Bantis LE, Capello M, Scelo G, Dennison JB, Patel N, et al. A plasma-derived protein-metabolite multiplexed panel for early-stage pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2019 Apr 1;111 (4):372–379. DOI: 10.1093/jnci/djy126
17. Mayerle J, Kalthoff H, Reszka R, Kamlage B, Peter E, Schniewind B, et al. Metabolic biomarker signature to differentiate pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gut*. 2018 Jan;67 (1):128–137. DOI: 10.1136/gutjnl-2016–312432
18. Riva F, Dronov OI, Khomenko DI, Hugué F, Louvet C, Mariani P, et al. Clinical applications of circulating tumor DNA and circulating tumor cells in pancreatic cancer. *Mol Oncol*. 2016 Mar;10 (3):481–93. DOI: 10.1016/j.molonc.2016.01.006
19. Princivalle A, Monasta L, Butturini G, Bassi C, Perbellini L. Pancreatic ductal adenocarcinoma can be detected by analysis of volatile organic compounds (VOCs) in alveolar air. *BMC Cancer*. 2018 May 4;18 (1):529. DOI: 10.1186/s12885–018–4452–0
20. Kanda M, Sadakari Y, Borges M, Topazian M, Farrell J, Syngal S, et al. Mutant TP53 in duodenal samples of pancreatic juice from patients with pancreatic cancer or high-grade dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jun;11 (6):719–30.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.11.016.
21. Zamboni G, Hirabayashi K, Castelli P, Lennon AM. Precancerous lesions of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013 Apr;27 (2):299–322. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.04.001.
22. Zhou B, Xu JW, Cheng YG, Gao JY, Hu SY, Wang L, et al. Early detection of pancreatic cancer: Where are we now and where are we going? *Int J Cancer*. 2017 Jul 15;141 (2):231–241. DOI: 10.1002/ijc.30670
23. Kit OI, Frantsiyants EM, Kozlova LS, Mezentssev SS, Gaziev UM, inventors; Rostov Research Institute of Oncology, assignee. Sposob prognozirovaniya napravlenosti patologicheskogo processa pri rake golovki podzheludochnoj zhelezy [A method for predicting the orientation of the pathological process in cancer of the pancreatic head] Russian Federation patent RU 2612082. 2015 Nov 14. (In Russian).
24. Kit OI, Frantsiyants EM, Kozlova LS, Kolesnikov EN, Gaziev UM, inventors; Rostov Research Institute of Oncology, assignee. Sposob prognozirovaniya predraspolozhennosti k posleoperacionnomu krovotечeniju pri rake golovki podzheludochnoj zhelezy [A method for predicting susceptibility to postoperative bleeding in cancer of the pancreatic head] Russian Federation patent RU 2613308. 2015 Nov 23. (In Russian).
25. Kit OI, Frantsiyants EM, Kozlova LS, Kolesnikov EN, Gaziev UM, inventors; Rostov Research Institute of Oncology, assignee. Sposob prognozirovaniya razvitiya ostrogo posleoperacionnogo pankreatita kul'ti podzheludochnoj zhelezy posle pankreatoduodenal'noj rezekcii u onkologicheskikh bol'nyh [A method for predicting the development of acute postoperative pancreatitis stump of the pancreas after pancreatoduodenal resection in cancer patients] Russian Federation patent RU 2616183. 2015 Nov 16. (In Russian).
26. Kit OI, Frantsiyants EM, Kozlova LS, Mezentssev SS, Gaziev UM, inventors; Rostov Research Institute of Oncology, assignee. Sposob prognozirovaniya razvitiya ostrogo posleoperacionnogo pankreatita kul'ti podzheludochnoj zhelezy posle pankreatoduodenal'noj rezekcii u onkologicheskikh bol'nyh [A method for predicting the development of acute postoperative pancreatitis stump of the pancreas after pancreatoduodenal resection in cancer patients] Russian Federation patent RU 2618402. 2015 Nov 23. (In Russian).

27. Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov.* 2007 Apr;6 (4):273–86. DOI: 10.1038/nrd2115
28. Davis GE, Senger DR. Endothelial extracellular matrix biosynthesis, remodeling, and functions during vascular morphogenesis and neovessel stabilization. *Circ Res.* 2005 Nov 25;97 (11):1093–107. DOI: 10.1161/01.RES.0000191547.64391.e3
29. Yehya A, Asif M, Petersen SH, Subramaniam AV, Kono K, Majid A, et al. Angiogenesis: managing the culprits behind tumorigenesis and metastasis. *Medicina (Kaunas).* 2018 Mar 25;54 (1). pii: E8. DOI: 10.3390/medicina54010008.
30. Monahan-Earley R, Dvorak A, Aird W. Evolutionary origins of the blood vascular system and endothelium. *J Thromb Haemost.* 2013;11 (1):46–66. DOI: 10.1111/jth.12253
31. Williams PA. Manipulating endothelial progenitor cell homing with sphingosine-1-phosphate for therapeutic angiogenesis [dissertation]. Davis, CA, USA: University of California; 2016.
32. Oon CE, Bridges E, Sheldon H, Sainson RCA, Jubb A, Turley H, et al. Role of Delta-like 4 in Jagged1-induced tumour angiogenesis and tumour growth. *Oncotarget.* 2017;8 (25):40115–31. DOI: 10.18632/oncotarget.16969
33. Eelen G, de Zeeuw P, Simons M, Carmeliet P. Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature. *Circ Res.* 2015;116 (7):1231–44. DOI: 10.1161/circresaha.116.302855
34. Klemm F, Joyce JA. Microenvironmental regulation of therapeutic response in cancer. *Trends Cell Biol.* 2015;25 (4):198–213. DOI: 10.1016/j.tcb.2014.11.006
35. Wang Z, Dabrosin C, Yin X, Fuster MM, Arreola A, Rathmell WK, et al. Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy. *Semin. Cancer Biol.* 2015;35 (Suppl): S224–S243. DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.01.001
36. Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8 (6):464–78. DOI: 10.1038/nrm2183
37. Gnudi L. Angiopietins and diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 2016;59:1616–20. DOI: 10.1007/s00125–016–3995–3
38. Yang W, Lee DY, Ben-David Y. The roles of microRNAs in tumorigenesis and angiogenesis. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2011;3 (2):140–55.
39. Gallach S, Calabuig-Farinas S, Jantus-Lewintre E, Camps C. MicroRNAs: promising new antiangiogenic targets in cancer. *Biomed Res Int.* 2014;2014:878450. DOI: 10.1155/2014/878450
40. Danza K, De Summa S, Pinto R, Pilato B, Palumbo O, Merla G, et al. MiR-578 and miR-573 as potential players in BRCA-related breast cancer angiogenesis. *Oncotarget.* 2015 Jan 1;6 (1):471–83. DOI: 10.18632/oncotarget.2509
41. Brunetti O, Russo A, Scarpa A, Santini D, Reni M, Bittoni A, et al. MicroRNA in pancreatic adenocarcinoma: predictive/prognostic biomarkers or therapeutic targets? *Oncotarget.* 2015 Sep 15;6 (27):23323–41. DOI: 10.18632/oncotarget.4492
42. Yoo SY, Kwon SM. Angiogenesis and its therapeutic opportunities. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:127170. DOI: 10.1155/2013/127170
43. Nakayama M, Nakayama A, van Lessen M, Yamamoto H, Hoffmann S, Drexler HC, et al. Spatial regulation of VEGF receptor endocytosis in angiogenesis. *Nat Cell Biol.* 2013;15:249–60. DOI: 10.1038/ncb2679
44. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol.* 2005 Feb 10;23 (5):1011–27. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.081
45. Terme M, Pernot S, Marcheteau E, Sandoval F, Benhamouda N, Colussi O, et al. VEGFA-VEGFR pathway blockade inhibits tumor-induced regulatory T-cell proliferation in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2013 Jan 15;73 (2):539–49. DOI: 10.1158/0008–5472.CAN-12–2325
46. Kubatka P, Kapinová A, Kello M, Kruzliak P, Kajo K, Výbohová D, et al. Fruit peel polyphenols demonstrate substantial anti-tumour effects in the model of breast cancer. *Eur J Nutr.* 2016 Apr;55 (3):955–65. DOI: 10.1007/s00394–015–0910–5
47. Martins SF, Garcia EA, Luz MA, Pardal F, Rodrigues M, Longatto Filho A. Clinicopathological correlation and prognostic significance of VEGF-A, VEGF-C, VEGFR-2 and VEGFR-3 expression in colorectal cancer. *Cancer Genomics Proteomics.* 2013 Mar-Apr;10 (2):55–67
48. Matsumoto M, Roufail S, Inder R, Caesar C, Karnezis T, Shayan R, et al. Signaling for lymphangiogenesis via VEGFR-3 is required for the early events of metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 2013 Aug;30 (6):819–32. DOI: 10.1007/s10585–013–9581-x
49. Li J, Qin S, Xu J, Xiong J, Wu C, Bai Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol.* 2016 May 1;34 (13):1448–54. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.5995
50. Siemann D, Chaplin D, Horsman M. Realizing the potential of vascular targeted therapy: The rationale for combining vascular disrupting agents and anti-angiogenic agents to treat cancer. *Cancer Invest.* 2017 Sep 14;35 (8):519–534. DOI: 10.1080/07357907.2017.1364745
51. David CJ, Massague J. Contextual determinants of TGFbeta action in development, immunity and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018 Jul;19 (7):419–435. DOI: 10.1038/s41580–018–0007–0
52. Colak S, Ten Dijke P. Targeting TGF-beta signaling in cancer. *Trends Cancer.* 2017;3 (1):56–71. DOI: 10.1016/j.trecan.2016.11.008.
53. Javle M, Li Y, Tan D, Dong X, Chang P, Kar S, et al. Biomarkers of TGF-beta signaling pathway and prognosis of pancreatic cancer. *PLoS One.* 2014 Jan 20;9 (1): e85942. DOI: 10.1371/journal.pone.0085942
54. Zhao J, Liang Y, Yin Q, Liu S, Wang Q, Tang Y, et al. Clinical and prognostic significance of serum transforming growth factor-beta1 levels in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Braz J Med Biol Res.* 2016;49 (8): e5485. DOI: 10.1590/1414–431X20165485
55. Zhang H, Liu C, Kong Y, Huang H, Wang C, Zhang H. TGFbeta signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Tumour Biol.* 2015 Mar;36 (3):1613–8. DOI: 10.1007/s13277–014–2757–4
56. Shen W, Tao GQ, Zhang Y, Cai B, Sun J, Tian ZQ. TGF-beta in pancreatic cancer initiation and progression: two sides of the

same coin. *Cell Biosci.* 2017 Aug 7;7:39. DOI: 10.1186/s13578-017-0168-0

57. Glazer ES, Welsh E, Pimiento JM, Teer JK, Malafa MP. TGF- $\beta$ 1 overexpression is associated with improved survival and low tumor cell proliferation in patients with early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget.* 2017 Jan 3;8 (1):999–1006. DOI: 10.18632/oncotarget.13533

58. Lin X, Feng XH. Abrogation of transforming growth factor-beta signaling in pancreatic cancer. *World J Surg.* 2005;29 (3):312–6. DOI: 10.1007/s00268-004-7824-3.

59. Yang G, Yang X. Smad4-mediated TGF-beta signaling in tumorigenesis. *Int J Biol Sci.* 2010 Jan 1;6 (1):1–8. DOI: 10.7150/ijbs.6.1

60. Zeitouni D, Pylyayeva-Gupta Y, Der CJ, Bryant KL. KRAS mutant pancreatic cancer: no lone path to an effective treatment. *Cancers (Basel).* 2016;8 (4):45. DOI: 10.3390/cancers8040045

61. Leung L, Radulovich N, Zhu CQ, Wang D, To C, Ibrahimov E, et al. Loss of canonical Smad4 signaling promotes KRAS driven malignant transformation of human pancreatic duct epithelial cells and metastasis. *PLoS One.* 2013 Dec 27;8 (12): e84366. DOI: 10.1371/journal.pone.0084366

62. Eser S, Schnieke A, Schneider G, Saur D. Oncogenic KRAS signalling in pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2014;111 (5):817–22. DOI: 10.1038/bjc.2014.215

63. Mueller S, Engleitner T, Maresch R, Zukowska M, Lange S, Kaltenbacher T, et al. Evolutionary routes and KRAS dosage define pancreatic cancer phenotypes. *Nature.* 2018;554 (7690):62–8. DOI: 10.1038/nature25459

64. Gore AJ, Deitz SL, Palam LR, Craven KE, Korc M. Pancreatic cancer-associated retinoblastoma 1 dysfunction enables TGF-beta to promote proliferation. *J Clin Invest.* 2014;124 (1):338–52. DOI: 10.1172/JCI71526

65. Ungefroren H, Groth S, Sebels S, Lehnert H, Gieseler F, Fandrich F. Differential roles of Smad2 and Smad3 in the regulation of TGF-beta1-mediated growth inhibition and cell migration in pancreatic ductal adenocarcinoma cells: control by Rac1. *Mol Cancer.* 2011;10:67. DOI: 10.1186/1476-4598-10-67

66. Pickup M, Novitskiy S, Moses HL. The roles of TGFbeta in the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer.* 2013;13 (11):788–99. DOI: 10.1038/nrc3603

67. Morrison CD, Parvani JG, Schiemann WP. The relevance of the TGF-beta Paradox to EMT-MET programs. *Cancer Lett.* 2013;341 (1):30–40. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.02.048

68. Zarzynska JM. Two faces of TGF-beta1 in breast cancer. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:141747. DOI: 10.1155/2014/141747

69. Melzer C, Hass R, von der Ohe J, Lehnert H, Ungefroren H. The role of TGF- $\beta$  and its crosstalk with RAC1/RAC1b signaling in breast and pancreas carcinoma. *Cell communication and signaling. Cell Communication and Signaling.* 2017;15 (1):19. DOI: 10.1186/s12964-017-0175-0

70. Luo J, Chen XQ, Li P. The Role of TGF- $\beta$  and Its Receptors in Gastrointestinal Cancers. *Transl Oncol.* 2019 Mar;12 (3):475–484. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.11.010

71. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer.* 2008;8 (12):915–28. DOI: 10.1038/nrc2536

72. Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Jan 1;6 (1). pii: a009191. DOI: 10.1101/cshperspect.a009191

73. Rajapaksha H, Forbes BE. Ligand-binding affinity at the insulin receptor Isoform-a and subsequent IR-A tyrosine Phosphorylation kinetics are important determinants of Mitogenic biological outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:107. DOI: 10.3389/fendo.2015.00107

74. Mutgan AC, Besikcioglu HE, Wang S, Friess H, Ceyhan GO, Demir IE. Insulin/IGF-driven cancer cell-stroma crosstalk as a novel therapeutic target in pancreatic cancer. *Mol Cancer.* 2018 Feb 23;17 (1):66. DOI: 10.1186/s12943-018-0806-0.

75. Valsecchi ME, McDonald M, Brody JR, Hyslop T, Freyding B, Yeo CJ, et al. Epidermal growth factor receptor and insulin like growth factor 1 receptor expression predict poor survival in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer.* 2012;118 (14):3484–93. DOI: 10.1002/cncr.26661

76. Brahmkhatri VP, Prasanna C, Atreya HS. Insulin-like growth factor system in cancer: novel targeted therapies. *Biomed Res Int.* 2015;2015:538019. DOI: 10.1155/2015/538019

77. Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev.* 2002;23 (6):824–54. DOI: 10.1210/er.2001-0033.

78. Baxter RC. IGF binding proteins in cancer: mechanistic and clinical insights. *Nat Rev Cancer.* 2014;14 (5):329–41. DOI: 10.1038/nrc3720.

79. Karna E, Surazynski A, Orlowski K, Laszkiewicz J, Puchalski Z, Nawrat P, et al. Serum and tissue level of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-I binding proteins as an index of pancreatitis and pancreatic cancer. *Int J Exp Pathol.* 2002;83 (5):239–45. DOI: 10.1046/j.1365-2613.2002.00237.x

80. Douglas JB, Silverman DT, Pollak MN, Tao Y, Soliman AS, Stolzenberg-Solomon RZ. Serum IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, and IGF-I/IGFBP-3 molar ratio and risk of pancreatic cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2010;19 (9):2298–306. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0400

81. Rohrmann S, Grote VA, Becker S, Rinaldi S, Tjonneland A, Roswall N, et al. Concentrations of IGF-I and IGFBP-3 and pancreatic cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Br J Cancer.* 2012;106 (5):1004–10. DOI: 10.1038/bjc.2012.19

82. Hirakawa T, Yashiro M, Murata A, Hirata K, Kimura K, Amano R, et al. IGF-1 receptor and IGF binding protein-3 might predict prognosis of patients with resectable pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 2013;13:392. DOI: 10.1186/1471-2407-13-392

83. Grimberg A, Liu B, Bannerman P, El-Deiry WS, Cohen P. IGFBP-3 mediates p53-induced apoptosis during serum starvation. *Int J Oncol.* 2002;21 (2):327–35.

---

#### Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна, д. б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, руководитель лаборатории патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Кит Олег Иванович, д. м.н., профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Алейнов Вячеслав Игоревич, аспирант ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Горошинская Ирина Александровна, д. б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>

#### 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>

Oleg I. Kit, MD, PhD, DSc, professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, General Director, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Vyacheslav I Aleynov, postgraduate, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO).

Irina A. Goroshinskaya, PhD, DSc (Biology), Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Malignant Tumors Pathogenesis, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>



## ПАХОВАЯ ГЕРНИОПЛАСТИКА И МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

Н.Г.Кульченко

Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

### Резюме

Паховая грыжа является распространенным заболеванием, затрагивающим около 5–10% населения. В России регистрируется 370 тыс. паховых герниопластик в год. С накоплением хирургического опыта в лечении грыж ненатяжными методиками количество их рецидивов снизилось до минимума. Однако стали преобладать другие осложнения грыж: инфицирование, болевые ощущения и парестезии в области мошонки, патоспермия. Мнение о негативном влиянии на сперматогенез как самого грыженосительства, так и хирургического вмешательства по поводу грыжи до сих пор является спорным. В статье представлен обзор современной зарубежной и российской литературы об ассоциации различных видов паховых герниопластик с патоспермией.

### Ключевые слова:

грыжи, паховая герниопластика, мужское бесплодие, функция яичка

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Кульченко Н.Г. Паховая герниопластика и мужское здоровье. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(3): 65–73. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-6

### Для корреспонденции

Кульченко Нина Геннадьевна, к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

E-mail: kle-kni@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

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

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

Статья поступила 16.05.2019 г., принята к печати 08.08.2019 г.

## REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-6

# INGUINAL HERNIA REPAIR AND MALE HEALTH

N.G.Kulchenko

Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaja str., Moscow 117198, Russian Federation

## Abstract

Inguinal hernia is a common disease affecting about 5-10% of the population. About 370 000 inguinal hernia repair per year is registered in Russia. Surgeons have reduced recurrence of hernias to a minimum after the widespread introduction of non-tension hernia repair. However, today other complications of inguinal hernias have become prevalent: infection, pain and paresthesia in the scrotum, pathospermia. Opinion about the negative impact on spermatogenesis of both herniation and surgery for hernia is still controversial. This article provides an overview of modern foreign and Russian literature on the association of different types of inguinal hernia repair with pathospermia.

## Keywords:

hernia, inguinal hernia repair, testicular function

## For citation

Kulchenko N.G. Inguinal hernia repair and male health. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(3): 65–73. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-6

## For correspondence

Nina G. Kulchenko, MD, PhD, urologist, senior lecturer of the department of histology, cytology and embryology, Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Address: 6 Miklukho-Maklaja str., Moscow 117198, Russian Federation

E-mail: kle-kni@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

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

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

The article was received 16.05.2019, accepted for publication 08.08.2019

Паховая грыжа является распространенным заболеванием, затрагивающим приблизительно 5–10% населения [1, 2]. Паховая герниопластика является наиболее часто выполняемой хирургической операцией в разных странах [2–8]. На сегодняшний день в США ежегодно регистрируется 800 тыс. герниопластик [1, 2, 5], в России — 370 тыс. [9, 10]. В ходе эволюции методов лечения паховых грыж было обнаружено, что использование сетчатых аллотрансплантатов имеет основополагающее значение для получения высокой эффективности и низкой частоты рецидивов. К преимуществам ненатяжной герниопластики в паховой области против пластики стенок пахового канала собственными тканями относятся короткий срок пребывания в стационаре, более низкие рецидивы, снижение послеоперационной боли. По данным современных авторов, при методике герниопластики ненатяжным способом частота рецидивов грыж на сегодняшний день составляет 0,5–5% [6, 10, 11]. Однако с накоплением хирургического опыта в лечении грыж ненатяжными методиками врачи стали отмечать, что при использовании протезов, изготовленных из полимерных материалов, могут наблюдаться следующие осложнения: свищи, инфицирование, экстррузия, болевые ощущения и парестезии в области мошонки [10, 12–14].

Большая часть опубликованных данных о паховых грыжах посвящена анализу частоты рецидивов, сравнению методик операций и скорости реабилитации пациентов [3, 7, 9, 11, 13]. Существуют данные, что у 5–10% мужчин после пластики паховых грыж присутствует хроническая боль, которая серьезно отражается на их повседневной жизни [15]. У 0,5% мужчин сохраняются персистирующие боли в паховой области после операции на протяжении 10 лет и более [16].

Несмотря на высокую частоту выполнения как открытой ненатяжной герниопластики, так и лапароскопической, до сих пор существует дискуссия о влиянии грыжи на функцию яичка. Существует мнение о негативном влиянии на сперматогенез как самого грыженосительства, так и хирургического вмешательства по поводу грыжи [6, 12, 17]. Также в литературе есть упоминание о травмах семявыносящего протока во время выполнения пластики пахового канала. По данным K. Rönkä et al., ятрогенные травмы органов мужской репродуктивной системы составляют пятую часть основных осложнений после паховой герниопластики [18].

#### Экспериментальные исследования

В изученных литературных источниках присутствует достаточное количество экспериментальных научных работ, которые демонстрируют ухудшение сперматогенеза после операций в паховой области.

C. Peiper et al. выполнили трансингвинальную предбрюшинную имплантацию полипропиленовой сетки 15 взрослым самцам свиней и кроликов [19]. Сначала авторы оценивали размер яичек, их температуру, перфузию семенного канатика. Далее после выведения животных из эксперимента проводилась гистологическая оценка сперматогенеза по десятибалльной шкале по Джонсену. Через 3 мес исследователи наблюдали типичную реакцию инородного тела на границе между сеткой и окружающей тканью, снижение температуры яичек, изменение артериальной перфузии и ухудшение сперматогенеза: при операции по Лихтенштейну — на 48,1%, при пластике местными тканями по Шолдайсу — на 63,8% [19]. На основании своих наблюдений авторы сделали вывод, что имплантация полипропиленовой сетки в паховой области вызывает ответную реакцию структур семенного канатика и эти процессы ухудшают сперматогенез [19].

Другие зарубежные исследователи оценили изменения в тканях семявыносящих протоков, придатков яичка и яичек крыс после длительного контакта полипропиленовой сетки с семенным канатиком [20]. Результаты этой работы показали, что достаточно кратковременного воздействия, например, фиксации семявыносящего протока с помощью хирургического пинцета в течение нескольких секунд, чтобы вызвать воспалительную реакцию, приводящую к сужению просвета семявыносящего протока. После укрепления задней стенки пахового канала полипропиленовой сеткой толщина стенки семявыносящего протока уменьшается до 0,177 мм через 90 дней и до 0,099 мм — через 120 дней; в контрольной группе просвет ductus deferens составил 0,298 мм ( $p < 0,05$ ) [20]. Особенность этой работы заключалась в том, что оценка репродуктивных органов проводилась в отдаленные послеоперационные сроки.

Однако результаты одной из работ российских авторов показали, что сама методика паховой герниопластики с применением в качестве аллопластических материалов полипропиленового и политетрафторэтиленового эндопротезов не оказывает негативного влияния на фертильность самцов белых крыс и не является эмбриотоксичной для полученного от них потомства [21]. Недостатком этой работы является то, что фертильность самцов авторы определяли биологическим методом, т.е. получением от них потомства. Гистологическое исследование репродуктивных органов в этой работе исследователи не проводили.

Несколько позже в России было выполнено крупное экспериментальное исследование под руководством профессора А. В. Протасова, в котором

оценивалось влияние разных сетчатых имплантов (материал: полиэстер и полипропилен) на репродуктивные органы крыс ( $n = 130$ ) после моделирования герниопластики [22]. Авторы проводили гистологическую и морфометрическую оценку ткани семенников, придатков семенника, семявыносящего протока через 3, 7, 14, 30, 90, 180 сут после операции. В экспериментальной группе, где использовался полипропиленовый имплант, в тканях яичка наблюдались следующие изменения: разобщение межканальцевых связей и частичная отслойка сперматогенного эпителия, утолщение белочной оболочки на 83%; в семявыносящем протоке: утолщение эпителия (на 53%) и соединительнотканной пластины (на 80%). При использовании полипропиленового импланта нарушение состояния сперматогенного эпителия, оболочек яичка и семявыносящего канальца было в 2 раза хуже [22]. Также авторы зафиксировали нарушения сперматогенеза не только в органе на стороне операции, но и в контралатеральном яичке [22].

#### Клинические исследования

На сегодняшний день сохранность мужской репродуктивной функции оценивают по показателям эякулята [23]. С целью изучения влияния грыжесечения в паховой области на мужское бесплодие используются также дополнительные критерии. Часть авторов оценивают функцию яичка по уровню его эндокринной функции, определяя уровень тестостерона, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ) [24, 25]. Другие исследователи применяют показатели УЗИ яичка: объем, уровень кровотока (пиковая систолическая скорость, индекс резистентности) [12, 26].

По мнению большинства авторов, паховая герниопластика существенно не влияет на показатели уровня половых гормонов [5, 24, 26].

А.Е. Климов и соавт. изучали влияние качества импланта (полипропилен/полиэстер) на изменение эндокринного статуса мужчины после перенесенной операции по поводу паховой грыжи в методике Лихтенштейна. Авторы зафиксировали, что качество материала, используемого для укрепления задней стенки пахового канала, не влияет значимым образом на изменение гормонального фона пациента [24].

В другой работе российских исследователей также было показано, что через 3 мес после герниопластики, выполненной традиционным или безнатяжным способом, уровень половых гормонов у мужчин существенно не отличается [22].

Однако существует несколько публикаций с противоположным мнением. При сравнении влияния методов грыжесечения на значения тестостерона в крови

у мужчин ( $n = 135$ ) репродуктивного возраста (18–40 лет) оказалось, что после хирургического лечения традиционными методами развивается снижение уровня тестостерона на  $2,8 \pm 1,9$  нмоль/л ( $p = 0,001$ ). А при пластике по Лихтенштейну показатели гормонов существенно не меняются ( $p = 0,4$ ) [27].

В исследовании A. N. Singh et al. было зафиксировано значительно уменьшение уровня тестостерона сыворотки крови ( $p = 0,02$ ) и одновременно увеличение показателей ФСГ и ЛГ ( $p < 0,001$ ) у пациентов с открытой ненатяжной герниопластикой [25].

В стремлении использовать малоинвазивные методики оценки сохранности яичка после герниопластики многие авторы используют УЗИ мошонки. После грыжесечения по Лихтенштейну замечены достоверное уменьшение объема яичек ( $p = 0,01$ ) и снижение тестикулярного кровотока ( $p = 0,048$ ) [25].

O. N. Dilek et al. провели проспективное рандомизированное клиническое исследование с целью изучения влияния протезных сеток на перфузию яичек [26]. Каждый пациент был рандомизирован в 1 из 2 групп: тотальная экстраперитонеальная герниопластика ( $n = 13$ , средний возраст  $46,7 \pm 1,6$  года) или герниопластика по Лихтенштейну ( $n = 13$ , средний возраст  $54,2 \pm 2,7$  года). УЗИ сосудов яичка проводили непосредственно перед операцией и повторяли через 3 мес с регистрацией показателей кровотока в тестикулярной артерии. После завершения своего наблюдения авторы не выявили статистически значимых различий между дооперационными и послеоперационными измерениями кровотока яичка ( $p > 0,05$ ). Поэтому был сделан вывод, что ни один из методов ненатяжной герниопластики не оказывает никакого влияния на кровоток в яичке [26]. Однако это исследование имеет ряд недостатков: малая группа пациентов ( $n = 26$ ), короткие сроки наблюдения, отсутствие промежуточного обследования пациентов в ранний послеоперационный период.

Другие авторы также провели проспективное рандомизированное клиническое исследование, где оценивали кровоток в яичках до операции, через 3 дня, через 6 мес после ненатяжной открытой или лапароскопической герниопластики [4]. Результаты этой работы свидетельствуют, что индекс резистентности (ИР) в обеих группах наблюдения статистически не отличался во всех периодах наблюдения: предоперационном, раннем и позднем послеоперационном ( $p > 0,05$ ) [4]. К сожалению, это исследование также ограничено малым количеством пациентов ( $n = 33$ ).

Позже P. Beddy et al. обследовали 37 мужчин в возрасте от 18 до 70 лет с паховой грыжей [1]. Авторы заметили, что у грыженосителей при УЗИ

яичка ИР повышен на стороне поражения (грыжи) по сравнению с нормальной стороной (0,601; 0,569;  $p < 0,001$ ). После герниопластики (при медиане наблюдения — 6,1 мес) ИР у всех пациентов нормализовался независимо от методики операции ненатяжной герниопластики по Лихтенштейну или лапароскопической экстраперитонеальным доступом. Авторы сделали вывод, что факт хирургического вмешательства в паховой области — герниопластика существенно не влияет на функцию яичка [1].

E. V. Lima Neto et al. на протяжении 6 мес наблюдения не выявили статистически достоверных изменений объема яичек ( $p = 0,197$ ) и артериального кровотока в них (систолическая скорость кровотока,  $p = 0,257$ ; диастолическая скорость кровотока,  $p = 0,554$ ; ИР,  $p = 0,998$ ) у пациентов, которым проводилось хирургическое лечение паховой грыжи с имплантацией полипропиленового протеза по методике Лихтенштейна ( $n = 39$ ) [28]. Однако авторы утверждают, что частота бесплодия среди больных, оперированных по поводу паховых грыж, выше, чем в общей популяции [28].

В поиске безопасной операции ученые продолжают оценивать влияние открытой и лапароскопической герниопластики на кровоснабжение яичка. S. Ersin et al. выявили изменения кровотока в яичке после лапароскопической и открытой ненатяжной герниопластики у мужчин в раннем послеоперационном периоде [29]. Но авторы отметили, что имплантация эндопротеза открытым доступом менее травматична, чем лапароскопический метод [29]. Основным недостатком этого исследования является отсутствие долгосрочного наблюдения пациентов.

Оценивая состояние функции яичка по косвенным признакам (уровень гормонов крови и степень перфузии), исследователи продолжают задавать вопрос о существовании влияния паховой герниопластики на репродуктивную функцию мужчин. Часть авторов считают, что при герниопластике существует риск травмы яичка (0,5%), приводящей к его атрофии [1]. Этот риск существенно увеличивается до 5% после реконструктивных операций по поводу рецидива грыжи [30]. Ишемический орхит и тестикулярная атрофия развиваются значительно чаще при широком рассечении пахового канала, мобилизации семенного канатика и яичка, что происходит во время операции грыж больших размеров [30, 31]. Также имеются данные, что у пациентов, перенесших паховую герниопластику, развивается патология семявыносящих протоков в виде их обструкции (0,3%) [1]. Односторонняя обструкция семявыносящего протока вследствие паховой грыжи отмечена у 6,65–26,7% бесплодных больных [20].

Некоторые хирурги предполагают, что полипропиленовая сетка, используемая для пластики задней стенки пахового канала, укрепляет переднюю брюшную стенку и образует новое внутреннее паховое кольцо [6, 19]. Однако полипропиленовая сетка индуцирует реакцию инородного тела, активацию макрофагов, с последующим образованием плотной рубцовой ткани в задней стенке пахового канала [32]. Это, безусловно, снижает риск рецидива грыжи, но развивающийся фиброз затрагивает окружающие мягкие ткани, в том числе и структуры семенного канатика, с последующим развитием обструктивного бесплодия [29]. Расположение полипропиленовой сетки вблизи семявыносящего протока индуцирует в нем воспалительный процесс и развитие фиброза [10, 20, 24]. По мнению немецких ученых, воспалительная реакция инородного тела является распространенным осложнением после имплантации биоматериала, связанной с хроническим воспалением, что обусловлено активацией клеток лейкоцитарного ряда, провоцирующих также и гранулематозные реакции [32]. После пластики пахового канала с применением сетчатого импланта возможно развитие мужского бесплодия иммунологической природы за счет выработки антиспермальных антител к своим собственным половым клеткам [24]. Было доказано, что в ответ на выраженную воспалительную реакцию с активацией макрофагов у пациентов после герниопластики в тканях семявыносящего протока (в непосредственной близости от сетчатых волокон имплантата) присутствует высокая концентрация CD68 +, CD14 + клеток, экспрессирующих HLA-DR, CD64 (FcγRI), IRF5 и CD86. Все это указывает на хроническое воспаление, поддерживаемое активацией макрофагов, особенно в ранние сроки после имплантации сетки, в течение периода до 90 дней [32].

По мнению итальянских исследователей, широкое распространение лапароскопических паховых герниопластик увеличило риск повреждения структур семенного канатика и развития бесплодия у пациентов молодого возраста [33].

По данным А. Е. Климова и соавт., применение полиэфировых эндопротезов в пластике паховой грыжи в 2% случаев приводит к снижению объема эякулята и концентрации сперматозоидов [24]. Однако авторы не получили достоверной разницы между группой пациентов с разными видами сетчатых имплантов (полипропиленовый/полиэфировый) [24].

В сравнительном анализе влияния методов герниотомии на репродуктивную функцию мужчин ( $n = 135$ ) в возрасте 18–40 лет, страдающих паховой грыжей, было показано, что через 4 и 12 мес у пациентов после открытой натяжной герниопластики

отмечаются уменьшение числа сперматозоидов и снижение их подвижности ( $p < 0,05$ ) [27]. Хирургическое лечение паховой грыжи ненатяжным способом по Лихтенштейну также приводит к ухудшению показателей эякулята на 15%, причем патоспермия сохраняется на протяжении всего периода наблюдения ( $p < 0,05$ ). Выполнение герниопластики лапароскопическим способом практически не ухудшает показатели сперматогенеза [27].

E. Ates et al. наблюдали клинический случай тотальной ишемии и некроза яичек в раннем послеоперационном периоде после пластики паховой грыжи проленовой сеткой [34].

D. Shin et al. сообщили о 14 случаях азооспермии среди пациентов, перенесших операции по методу Лихтенштейна, и пришли к выводу, что их бесплодие было связано с использованием полипропиленовых протезов, которые способствовали обструкции семявыносящих протоков [35]. Позже L. Wang зафиксировал, что из 11 случаев обструктивной азооспермии у 7 пациентов причиной отсутствия сперматозоидов в эякуляте является прооперированная двусторонняя паховая грыжа [36].

По данным Z. Dong et al., открытая или лапароскопическая безнатяжная герниопластика с использованием синтетических сеток не оказывает существенного влияния на мужскую фертильность [37]. Результаты популяционного исследования A. P. Kohl et al. не выявили достоверной разницы по количеству рожденных детей от мужчин с перенесенной герниопластикой и без нее [38].

Таким образом, анализ современных литературных данных демонстрирует противоречивые мнения о влиянии паховой герниопластики на мужское

здоровье. Часть авторов указывают на четкую взаимосвязь хирургического вмешательства (герниопластики) и мужского бесплодия [11, 29, 31, 35], другая часть авторов эту гипотезу не подтверждают [1, 27, 37, 38]. В изученной зарубежной и российской литературе нет официальных данных о распространенности бесплодия у мужчин после паховой герниопластики. Основная масса литературы содержит информацию об анализе патогенеза патоспермии у пациентов после герниопластики. Однако до сих пор нет стандартизированного подхода к профилактике и коррекции этого осложнения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопрос о влиянии ненатяжной паховой герниопластики с использованием сетчатых имплантов на репродуктивную систему мужчин на сегодняшний день остается дискуссионным и требует дальнейшего изучения. Несмотря на то что используемые сетчатые импланты (полипропиленовые/полиэстеровые) в герниопластике позиционируются как инертные материалы, существует определенный процент осложнений (серома, гематома, инфицирование) после ненатяжной герниопластики, которые могут спровоцировать развитие патоспермии. В большинстве литературных источников описаны клинические наблюдения, касающиеся раннего послеоперационного периода. Являются малоизученными последствия длительной имплантации (более 1 года) сетчатого биопротеза на окружающие мягкие ткани и репродуктивную систему при грыжесечении в паховой области у мужчин молодого возраста.

## Список литературы

1. Beddy P, Ridgway PF, Geoghegan T, Peirce C, Govender P, Keane FB. Inguinal hernia repair protects testicular function: a prospective study of open and laparoscopic herniorrhaphy. *J Am Coll Surg*. 2006 Jul;203 (1):17–23. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.04.013
2. Celik AS, Memmi N, Celebi F, Guzey D, Celik A, Kaplan R. Impact of slit and nonslit mesh technique on testicular perfusion and volume in the early and late postoperative period of the totally extraperitoneal preperitoneal technique in patients with inguinal hernia. *Am J Surg*. 2009 Aug;198 (2):287–91. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.11.038
3. Чистяков Д. Б., Мовчан К. Н., Яценко А. С. Опыт дифференцированного применения современных хирургических технологий лечения больных паховыми грыжами. Современные проблемы науки и образования. 2015;4:348.
4. Koksai N, Altinli E, Sumer A, Celik A, Onur E, Demir K, et al. Impact of herniorrhaphy technique on testicular perfusion: results of a prospective study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*.

- 2010 Jun;20 (3):186–9. DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181e19f0b
5. Huerta S. Inguinal hernia repair in centers of excellence. *Hernia*. 2019 Jul 5. DOI: 10.1007/s10029-019-01998-6
6. Бакиров И. С. Паховая грыжа и репродуктивная система мужчин. Креативная хирургия и онкология. 2013;1–2:45–48.
7. Furtado M, Claus CMP, Cavazzola LT, Malcher F, Bakonyi-Neto A, Saad-Hossne R. Systematization of laparoscopic inguinal hernia repair (TAPP) based on a new anatomical concept: inverted Y and five triangles. *Arq Bras Cir Dig*. 2019 Feb 7;32 (1): e1426. DOI: 10.1590/0102-672020180001e1426
8. Bittner R, Schwarz J. Inguinal hernia repair current surgical techniques. *Langenbecks Arch Surg*. 2012 Feb;397 (2):271–82. DOI: 10.1007/s00423-011-0875-7
9. Белоконев В. И., Гогия Б. Ш., Горский В. А., Ермаков Н. А., Ждановский В. В., Иванов И. С., и др. Паховые и послеоперационные грыжи. Национальные клинические рекомендации по герниологии. Серпухов, 2018; 101 с.

10. Крайнюков П. Е., Скоробогатов В. М., Черных В. Г., Кулюшина Е. А., Бондарева Н. В. Способ комбинированной аллопластики при косой паховой грыже. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. 2017;12 (4-2): 47-51.
11. Протасов А. В., Шухтин Н. Ю., Покручин Н. А., Паниченко В. Ф., Рогачев М. В. Применение современных материалов в хирургическом лечении паховых грыж. Клиническая практика. 2011;2 (6):32-6.
12. Ramadan SU, Gokhrman D, Tunebilek I, Ozer H, Kosar P, Kacar M. Does the presence of a mesh have effect on the testicular blood flow after surgical repair of indirect inguinal hernia? J Clin Ultrasound. 2009 Feb;37 (2):78-81. DOI: 10.1002/jcu.20516
13. Bulus H, Dogan M, Tas A, Agladioglu K. The effects of Lichtenstein tension-free mesh hernia repair on testicular arterial perfusion and sexual functions. Wien Klin Wochenschr. 2013 Feb;125 (3-4):96-9. DOI: 10.1007/s00508-013-0321-7
14. Tarchi P, Cosola D, Germani P, Troian M, De Manzini N. Self-adhesive mesh for Lichtenstein inguinal hernia repair. Experience of a single center. Minerva Chir. 2014 Jun;69 (3):167-76.
15. Schafer M. Chronic groin pain after open, transabdominal preperitoneal and totally extraperitoneal hernia repair. World J Surg. 2010 Apr;34 (4):697-8. DOI: 10.1007/s00268-010-0440-5.
16. Chastan P. Tension-free inguinal hernia repair: a retrospective study of 3000 cases in one center. Int Surg. 2005 Jan-Mar;90 (1):48-52.
17. Собенников И. С., Жиборев Б. Н., Котанс С. Я., Черенков А. А. Диагностика и лечение мужского бесплодия у больных распространенной патологией гениталий и паховой области. Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. 2017;25 (3):460-4. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20173460-468
18. Rönkä K, Vironen J, Kokki H, Liukkonen T, Paajanen H. Role of orchiectomy in severe testicular pain after inguinal hernia surgery: audit of the Finnish Patient Insurance Centre. Hernia. 2015 Feb;19 (1):53-9. DOI: 10.1007/s10029-013-1150-3.
19. Peiper C, Junge K, Klinge U, Strehlau E, Ottinger A, Schumpelick V. Is there a risk of infertility after inguinal mesh repair? experimental studies in the pig and the rabbit. Hernia. 2006 Mar;10 (1):7-12. DOI: 10.1007/s10029-005-0055-1
20. Maciel LC, Glina S, Palma PC, Nascimento LF, Netto NR. Histopathological alterations of the vas deferens in rats exposed to polypropylene mesh. BJU Int. 2007 Jul;100 (1):187-90. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06782.x
21. Визгалов С. А., Лис Р. Е., Поплавская Е. А. Влияние различных видов полимерных эндопротезов, применяемых для паховой герниопластики, на фертильность экспериментальных животных. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013;2 (42):32-5.
22. Протасов А. В., Михалева Л. М., Смирнова Э. Д., Блохин А. В., Шемятовский К. А. Влияние сетчатых имплантатов при герниопластике на состояние репродуктивной функции. Клиническая практика. 2014;2 (18):19-29.
23. Виноградов И. В., Виноградова Л. М., Базанов П. А., Юткин Е. В. Лечение мужского бесплодия, обусловленного высокой степенью фрагментации ДНК сперматозоидов. Проблемы репродукции. 2014;20 (3):67-72.
24. Климов А. Е., Попов В. С., Бархударов А. А., Юрий А. В. Выбор сетчатого имплантата для пластики Lichtenstein у мужчин репродуктивного возраста. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018;22 (3):249-57. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-249-257
25. Singh AN, Bansal VK, Misra MC, Kumar S, Rajeshwari S, Kumar A, et al. Testicular functions, chronic groin pain, and quality of life after laparoscopic and open mesh repair of inguinal hernia: a prospective randomized controlled trial. Surg Endosc. 2012 May;26 (5):1304-17. DOI: 10.1007/s00464-011-2029-y
26. Dilek ON, Yucel A, Akbulut G, Degirmenci B. Are there adverse effects of herniorrhaphy techniques on testicular perfusion? Evaluation by color Doppler ultrasonography. Urol Int. 2005;75 (2):167-9. DOI: 10.1159/000087172
27. Айтекова Ф. М. П., Аскерханов Г. Р. Влияние метода герниопластики на оксидативный тестостерон у пациентов мужского пола при паховых грыжах. Глобальный научный потенциал. 2014;2 (35):10-4.
28. Lima Neto EV, Goldenberg A, Jucá MJ. Prospective study on the effects of a polypropylene prosthesis on testicular volume and arterial flow in patients undergoing surgical correction for inguinal hernia. Acta Cir Bras. 2007 Jul-Aug;22 (4):266-71.
29. Ersin S, Aydin D, Makay O, Icoz G, Tamsel S, Sozbilen M, Killi R. Is testicular perfusion influenced during laparoscopic inguinal hernia surgery? Surg Endosc. 2006 Apr;20 (4):685-9. DOI: 10.1007/s00464-005-0210-x
30. Parra JA, Revuelta S, Gallego T. Prosthetic mesh used for inguinal and ventral hernia repair: normal appearance and complications in ultrasound and CT. Br J Radiol. 2004 Mar;77 (915):261-5. DOI: 10.1259/bjr/63333975
31. Протасов А. В., Покручин Н. А., Навид М. Н., Геворгян А. О., Бекмуратов Э. Т. Гигантская пахово-мошоночная грыжа. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2012;4:77-9.
32. Heymann F, von Trotha KT, Preisinger C, Lynen-Jansen P, Roeth AA, Geiger M, et al. Polypropylene mesh implantation for hernia repair causes myeloid cell-driven persistent inflammation. JCI Insight. 2019 Jan 24;4 (2). pii: 123862. DOI: 10.1172/jci.insight.123862
33. Gulino G, Antonucci M, Palermo G, Sasso F, Tienforti D, D'Addessi A, Bassi PF. Urological complications following inguinal hernioplasty. Arch Ital Urol Androl. 2012 Sep;84 (3):105-10
34. Ates E, Kazici HG, Amasyali AS. A rare complication of inguinal hernia repair: Total testicular ischemia and necrosis. Arch Ital Urol Androl. 2019 Mar 29;91 (1):46-48. DOI: 10.4081/aiua.2019.1.46
35. Shin D, Lipshultz LI, Goldstein M, Barme GA, Fuchs EF, Nagler HM, et al. Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia. Ann Surg. 2005 Apr;241 (4):553-8. DOI: 10.1097/01.sla.0000157318.13975.2a
36. Wang L, Liu ZY, Piao SG, Xu CL, Hou JG, Gao X, Sun YH. Surgical treatment of azoospermia caused by iatrogenic injury to bilater-

al vas deferens. Zhonghua Nan Ke Xue. 2016 Jul;22 (7):626–629.  
37. Dong Z, Kujawa SA, Wang C, Zhao H. Does the use of hernia mesh in surgical inguinal hernia repairs cause male infertility? A systematic review and descriptive analysis. *Reprod Health*.

## References

- Beddy P, Ridgway PF, Geoghegan T, Peirce C, Govender P, Keane FB. Inguinal hernia repair protects testicular function: a prospective study of open and laparoscopic herniorrhaphy. *J Am Coll Surg*. 2006 Jul;203 (1):17–23. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.04.013
- Celik AS, Memmi N, Celebi F, Guzey D, Celik A, Kaplan R. Impact of slit and nonslit mesh technique on testicular perfusion and volume in the early and late postoperative period of the totally extraperitoneal preperitoneal technique in patients with inguinal hernia. *Am J Surg*. 2009 Aug;198 (2):287–91. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.11.038
- Chistyakov DB, Movchan KN, Yaschenko AS. Experience differentiated application of modern surgical technologies for the treatment of patients with inguinal hernias. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;4:348. (In Russian).
- Koksai N, Altinli E, Sumer A, Celik A, Onur E, Demir K, et al. Impact of herniorrhaphy technique on testicular perfusion: results of a prospective study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2010 Jun;20 (3):186–9. DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181e19f0b
- Huerta S. Inguinal hernia repair in centers of excellence. *Hernia*. 2019 Jul 5. DOI: 10.1007/s10029-019-01998-6
- Bakirov IS. Inguinal hernia and the reproductive systems of men. *Creative Surgery and Oncology*. 2013;1–2:45–48. (In Russian).
- Furtado M, Claus CMP, Cavazzola LT, Malcher F, Bakonyi-Neto A, Saad-Hossne R. Systematization of laparoscopic inguinal hernia repair (TAPP) based on a new anatomical concept: inverted Y and five triangles. *Arq Bras Cir Dig*. 2019 Feb 7;32 (1): e1426. DOI: 10.1590/0102-672020180001e1426
- Bittner R, Schwarz J. Inguinal hernia repair current surgical techniques. *Langenbecks Arch Surg*. 2012 Feb;397 (2):271–82. DOI: 10.1007/s00423-011-0875-7
- Belokonev VI, Gogiya BSh, Gorskiy VA, Ermakov NA, Zhdanovskii VV, Ivanov IS, et al. Pakhovyie posleoperatsionnyye gryzhi [Inguinal and postoperative hernias]. *National clinical guidelines for hernia surgery*. Serpukhov, 2018; 101 p. (In Russian).
- Krajnjukov PE, Skorobogatov VM, Chernyh VG, Kuljushina EA, Bondareva NV. Method of combined alloplasty with oblique inguinal hernia. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2017;12 (4–2): 47–51. (In Russian).
- Protasov AV, Shuhtin NJu, Pokruchin NA, Panichenko VF, Rogatchyov MV. Modern materials application in surgery of inguinal hernias. *Clinical Practice*. 2011;2 (6):32–6. (In Russian).
- Ramadan SU, Gokhrman D, Tunebilek I, Ozer H, Kosar P, Kacar M. Does the presence of a mesh have effect on the testicular blood flow after surgical repair of indirect inguinal hernia? *J Clin Ultrasound*. 2009 Feb;37 (2):78–81. DOI: 10.1002/jcu.20516
- Bulus H, Dogan M, Tas A, Agladioglu K. The effects of Lichtenstein tension-free mesh hernia repair on testicular ar-

- terial perfusion and sexual functions. *Wien Klin Wochenschr*. 2013 Feb;125 (3–4):96–9. DOI: 10.1007/s00508-013-0321-7
- Tarchi P, Cosola D, Germani P, Troian M, De Manzini N. Self-adhesive mesh for Lichtenstein inguinal hernia repair. Experience of a single center. *Minerva Chir*. 2014 Jun;69 (3):167–76.
- Schafer M. Chronic groin pain after open, transabdominal preperitoneal and totally extraperitoneal hernia repair. *World J Surg*. 2010 Apr;34 (4):697–8. DOI: 10.1007/s00268-010-0440-5.
- Chastan P. Tension-free inguinal hernia repair: a retrospective study of 3000 cases in one center. *Int Surg*. 2005 Jan-Mar;90 (1):48–52.
- Sobennikov IS, Zhiborev BN, Kotans SYa, Cherenkov AA. Diagnosis and treatment of male infertility in patients with a common pathology of the genitals and inguinal region. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald/Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I. P. Pavlova*. 2017;25 (3):460–4. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20173460-468 (In Russian).
- Rönkä K, Vironen J, Kokki H, Liukkonen T, Paajanen H. Role of orchiectomy in severe testicular pain after inguinal hernia surgery: audit of the Finnish Patient Insurance Centre. *Hernia*. 2015 Feb;19 (1):53–9. DOI: 10.1007/s10029-013-1150-3.
- Peiper C, Junge K, Klinge U, Strehlau E, Ottinger A, Schumpelick V. Is there a risk of infertility after inguinal mesh repair? experimental studies in the pig and the rabbit. *Hernia*. 2006 Mar;10 (1):7–12. DOI: 10.1007/s10029-005-0055-1
- Maciel LC, Glina S, Palma PC, Nascimento LF, Netto NR. Histopathological alterations of the vas deferens in rats exposed to polypropylene mesh. *BJU Int*. 2007 Jul;100 (1):187–90. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06782.x
- Vizgalau SA, Lis RE, Paplauskaya EA. Influence of different kinds of polymeric endoprostheses, used for inguinal hernioplasty, on fertility of experimental animals. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2013;2 (42):32–5. (In Russian).
- Protasov AV, Mikhaleva LM, Smirnova ED, Blokhin AV, Shemaytovskiy KA. The impact of net implants for hernioplasty on the state of reproductive function. *Clinical Practice*. 2014;2 (18):19–2 (In Russian).
- Vinogradov IV, Vinogradova LM, Bazanov PA, Iutkin EV. Treatment of male infertility due to sperm DNA fragmentation. *Problemy reproduktivnoy (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2014;20 (3):67–72. (In Russian).
- Klimov AE, Popov VS, Barchudarov AA, Yuriy AV. Choice of mesh implants for Lichtenstein plastic of male in reproductive age. *Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine*. 2018;22 (3):249–57. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-249-257 (In Russian).
- Singh AN, Bansal VK, Misra MC, Kumar S, Rajeshwari S, Kumar

- A, et al. Testicular functions, chronic groin pain, and quality of life after laparoscopic and open mesh repair of inguinal hernia: a prospective randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2012 May;26 (5):1304–17. DOI: 10.1007/s00464-011-2029-y
26. Dilek ON, Yucel A, Akbulut G, Degirmenci B. Are there adverse effects of herniorrhaphy techniques on testicular perfusion? Evaluation by color Doppler ultrasonography. *Urol Int.* 2005;75 (2):167–9. DOI: 10.1159/000087172
27. Aytakova FM-P, Askerkhanov GR. The Influence of Different Types of Hernioplasty on Testosterone Level in Male Patients with Inguinal Hernia. *Global Scientific Potential.* 2014;2 (35):10–4. (In Russian).
28. Lima Neto EV, Goldenberg A, Jucá MJ. Prospective study on the effects of a polypropylene prosthesis on testicular volume and arterial flow in patients undergoing surgical correction for inguinal hernia. *Acta Cir Bras.* 2007 Jul-Aug;22 (4):266–71.
29. Ersin S, Aydin D, Makay O, Icoz G, Tamsel S, Sozbilen M, Killi R. Is testicular perfusion influenced during laparoscopic inguinal hernia surgery? *Surg Endosc.* 2006 Apr;20 (4):685–9. DOI: 10.1007/s00464-005-0210-x
30. Parra JA, Revuelta S, Gallego T. Prosthetic mesh used for inguinal and ventral hernia repair: normal appearance and complications in ultrasound and CT. *Br J Radiol.* 2004 Mar;77 (915):261–5. DOI: 10.1259/bjr/63333975
31. Protasov AV, Pokruchin NA, Navid MN, Gevorgian AO, Bekmuratov ÉT. The treatment of the giant scrotal hernia. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N. I. Pirogova (Journal Surgery named after N. I. Pirogov).* 2012;4:77–9. (In Russian).
32. Heymann F, von Trotha KT, Preisinger C, Lynen-Jansen P, Roeth AA, Geiger M, et al. Polypropylene mesh implantation for hernia repair causes myeloid cell-driven persistent inflammation. *JCI Insight.* 2019 Jan 24;4 (2). pii: 123862. DOI: 10.1172/jci.insight.123862
33. Gulino G, Antonucci M, Palermo G, Sasso F, Tienforti D, D'Adessi A, Bassi PF. Urological complications following inguinal hernioplasty. *Arch Ital Urol Androl.* 2012 Sep;84 (3):105–10
34. Ates E, Kazici HG, Amasyali AS. A rare complication of inguinal hernia repair: Total testicular ischemia and necrosis. *Arch Ital Urol Androl.* 2019 Mar 29;91 (1):46–48. DOI: 10.4081/aiua.2019.1.46
35. Shin D, Lipshultz LI, Goldstein M, Barme GA, Fuchs EF, Nagler HM, et al. Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia. *Ann Surg.* 2005 Apr;241 (4):553–8. DOI: 10.1097/01.sla.0000157318.13975.2a
36. Wang L, Liu ZY, Piao SG, Xu CL, Hou JG, Gao X, Sun YH. Surgical treatment of azoospermia caused by iatrogenic injury to bilateral vas deferens. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2016 Jul;22 (7):626–629.
37. Dong Z, Kujawa SA, Wang C, Zhao H. Does the use of hernia mesh in surgical inguinal hernia repairs cause male infertility? A systematic review and descriptive analysis. *Reprod Health.* 2018 Apr 23;15 (1):69. DOI: 10.1186/s12978-018-0510-y
38. Kohl AP, Andresen K, Rosenberg J. Male Fertility After Inguinal Hernia Mesh Repair A National Register Study. *Ann Surg.* 2018 Aug;268(2):374–378. DOI:10.1097/SLA.0000000000002423

#### Информация об авторе:

Кульченко Нина Геннадьевна, к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

#### Information about author:

Nina G. Kulchenko, MD, PhD, urologist, senior lecturer of the department of histology, cytology and embryology, Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>



## АУТОПЛАЗМА, ОБОГАЩЕННАЯ ТРОМБОЦИТАРНЫМИ ФАКТОРАМИ РОСТА, В ЛЕЧЕНИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ: ОБЗОР ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.Д.Каприн<sup>1,2</sup>, А.А.Костин<sup>1,3</sup>, М.В.Епифанова<sup>2,3</sup>, М.Е.Чалый<sup>4</sup>, Е.В.Гамеева<sup>5</sup>, С.А.Артеменко<sup>6</sup>

1. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
2. Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
3. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
4. Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119192, Российская Федерация, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10
5. 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
6. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

### Резюме

Эректильная дисфункция (ЭД) давно перестала быть только психосоциальной проблемой. Сегодня это маркер сердечно-сосудистых заболеваний. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (АОТ), является новым и многообещающим методом, заслуживающим внимания специалистов. В обзоре представлены существующие на данный момент доклинические и клинические исследования, опубликованные в базах данных PubMed, Cochrane Library, Clinicaltrials.gov, по применению АОТ в лечении ЭД. Имеющиеся данные доклинических и клинических исследований говорят об эффективности использования данной методики для лечения ЭД и отсутствии побочных эффектов. АОТ является патогенетически обоснованным методом лечения ЭД, который направлен на репарацию и регенерацию эндотелия, гладкомышечных клеток и соединительной ткани. Однако для формирования систематического обзора и метаанализа необходимо проведение большего числа крупных плацебо-контролируемых многоцентровых исследований.

### Ключевые слова:

аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста (АОТ), эректильная дисфункция (ЭД), сексуальная дисфункция, эректильная функция (ЭФ), факторы роста, клеточная терапия

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Каприн А.Д., Костин А.А., Епифанова М.В., Чалый М.Е., Гамеева Е.В., Артеменко С.А. Аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста, в лечении эректильной дисфункции: обзор доклинических и клинических исследований. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(3): 74-86. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-7

### Для корреспонденции

Епифанова Майя Владимировна, к.м.н., доцент кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доцент кафедры урологии с курсами онкоурологии, радиологии и андрологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»  
Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6  
E-mail: epifanova\_maya@mail.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8398-7255>

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

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

Статья поступила 22.03.2019 г., принята к печати 08.08.2019 г.

## REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-7

# PLATELET-RICH PLASMA THERAPY FOR ERECTILE DYSFUNCTION: A REVIEW OF PRECLINICAL AND CLINICAL STUDIES

A.D.Kaprin<sup>1,2</sup>, A.A.Kostin<sup>1,3</sup>, M.V.Epifanova<sup>2,3</sup>, M.E.Chalyy<sup>4</sup>, E.V.Gameeva<sup>5</sup>, S.A.Artemenko<sup>6</sup>

1. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga region, 249036, Russian Federation
2. Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaja str., Moscow 117198, Russian Federation
3. Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaja str., Moscow 117198, Russian Federation
4. Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University, 27/10 Lomonosovsky ave., Moscow 119192, Russian Federation
5. 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
6. I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation

## Abstract

Erectile dysfunction is no longer a psychosocial problem. Nowadays, it is a marker specific for the initial stages of cardiovascular diseases. Platelet-rich plasma (PRP) is a new and promising method, which totally deserves to be noted by specialists. To review currently existing pre-clinical and clinical studies concerning application of PRP in erectile dysfunction published in international sources such as PubMed, Cochrane Library, Clinicaltrials.gov. The current data of preclinical and clinical studies determine the absence of PRP side effects and the effectiveness for ED treatment. PRP-therapy is a pathogenetically substantiated method of treating erectile dysfunction. The therapy is designed for repair and regeneration of endothelium, smooth muscle cells, and connective tissue. However, large, placebo-controlled, multicenter studies are needed to creation a systematic review and meta-analysis.

## Keywords:

platelet-rich plasma (PRP), erectile dysfunction (ED), sexual dysfunction, erectile function, regenerative medicine, growth factors, cell therapy

## For citation

Kaprin A.D., Kostin A.A., Epifanova M.V., Chalyy M.E., Gameeva E.V., Artemenko S.A. Platelet-rich plasma therapy for erectile dysfunction: a review of preclinical and clinical studies. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(2): 74-86. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-7

## For correspondence

Maya V. Epifanova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Urology and Operative Nephrology with oncurology course, Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Associate Professor, Department of Urology with oncology, radiology and andrology courses, Continuing Medical Education of Peoples' Friendship University (RUDN University)  
Address: 6 Miklukho-Maklaja str., Moscow 117198, Russian Federation  
E-mail: epifanova\_maya@mail.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8398-7255>

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

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

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эректильная дисфункция (ЭД) представляет собой патологическое состояние, при котором мужчина не способен достичь и/или поддержать эрекцию, достаточную для проведения полноценного полового акта. Данный диагноз устанавливается при продолжительности вышеуказанных симптомов более 3 мес.

### Эпидемиология эректильной дисфункции

Согласно исследованиям, проведенным в начале 2000-х годов, распространенность ЭД по всему миру в различных возрастных группах составила от 32 до 80% [1].

Результаты исследований The Global Online Sexuality Survey демонстрируют тенденцию увеличения распространенности, а также «омоложение» ЭД в США. Так, в 2011 г., согласно интернет-опросу, общая распространенность составила 33,7%, средний возраст —  $52,38 \pm 14,5$  [2], а в 2015 г. — уже 55,4%, средний возраст  $44,4 \pm 15,8$  [3].

Согласно последнему эпидемиологическому исследованию, проведенному на территории России, из 1225 мужчин в возрасте от 20 до 75 лет только у 10% отсутствовали симптомы ЭД [4]. Ученые из Турции показали, что в возрасте 40–49 лет средняя распространенность ЭД составляет 17%, 35,5% — в 50–59 лет, 68,8% — в 60–69 лет и 82,9% — в возрасте старше 70 лет [5]. Другие статистические данные были получены исследователями Бостонского университета (Boston University School of Medicine): 22% — до 40 лет и 49% — до 70 лет [6].

Разницу в частоте встречаемости ЭД в возрастных группах можно объяснить уровнем жизни, качеством оказываемой медицинской помощи, многочисленными факторами риска возникновения ЭД: образ жизни, биохимические и физиологические факторы, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия, рак предстательной железы (РПЖ), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и прочие [7–9].

### Патогенез эректильной дисфункции

Почему же имеется прямая зависимость между старением мужчины и возрастанием процента распространенности ЭД? Есть мнение, что ассоциированный со старением организма человека апоптоз гладкой мускулатуры полового члена (ПЧ) генетически детерминирован. Виновником данного процесса считается оксидативный стресс (ОС) [10], который инициирует апоптоз и фиброз гладкомышечных клеток в ПЧ. Как результат — клиническое проявление ЭД с веноокклюзионным механизмом. Было выяснено, что потеря приблизительно 15% гладко-

мышечных клеток полового члена ведет к синдрому «венозной утечки» [11]. Проведены доклинические исследования по изучению возникновения синдрома «венозной утечки» на моделях кроликов с СД, атеросклерозом и ишемией ПЧ. При биопсии ПЧ во всех группах R. B. Moreland показал уменьшение количества гладкомышечных клеток по отношению к общей площади ткани и прямую корреляцию с тяжестью заболевания [12].

Оксидативный стресс может способствовать изменению гистологического строения тканей ПЧ и соотношения типов коллагена, а также уменьшению количества эластических волокон. В ПЧ имеется коллаген I, III и IV типов. В норме I и IV типы преобладают над III, а при старении прослеживается обратная зависимость [13]. Интересным представляются данные другого исследования, проведенного в 2011 г. [14]. В нем демонстрируются изменения, происходящие в кавернозных телах, на молекулярном уровне. A. Castela et al. [14] обнаружили, что с возрастом увеличивается и меняется экспрессия внутриклеточного сигнального медиатора митоген-активированной p42/44 киназы (p42/44 MAPK), являющегося вторичным мессенджером трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- $\beta$ 1). TGF- $\beta$ 1 потенциально влияет на чрезмерный синтез внеклеточного матрикса, отложение коллагена и фиброза ткани ПЧ у взрослых мужчин [14]. Таким образом, особый интерес представляет вопрос о патогенетическом методе лечения ЭД, обусловленной старением кавернозных тел ПЧ.

Хочется отметить, что желание заниматься сексом у мужчин не пропадает с возрастом [1]: 83% респондентов старших возрастных групп заявили, что заинтересованы в половой жизни и хотели бы восстановить эректильную функцию (ЭФ) [15]. Однако сохранение высокого уровня жизни пациента и психологического комфорта — не единственные причины начала терапии ЭД. По данным метаанализа, включившего 45 558 участников, мужчины с ЭД имели достоверно более высокий риск ( $p < 0,001$ ) развития коронарных событий, чем мужчины без ЭД в той же когорте [16]. Согласно клиническому исследованию команды Prostate Cancer Prevention Trial, на одного мужчину, страдающего ЭД, приходится в 2 раза больше кардиоваскулярных событий (в том числе смерти от инфаркта миокарда) в сравнении с теми, кто не страдает ЭД [17]. К таким же выводам пришли P. D. Loprinzi и A. Nooe в 2015 г. [18]. По мнению ученых, ЭД ассоциирована с повышенным риском преждевременной смерти. У более чем 70% мужчин, умерших преждевременно, в анамнезе имелся диагноз ЭД, в то время как только 30% не имели проблем с сексуальной функцией при жизни [18].

К сожалению, чаще всего пациенты не информированы о подобных потенциальных рисках данной патологии и в силу своих культурных, социальных, психологических особенностей и/или привычек оставляют данное заболевание без должного внимания, несмотря на желание вести полноценную и регулярную половую жизнь.

Исходя из вышесказанного, следует, что наряду с другими заболеваниями терапия ЭД является оправданной и необходимой не только для психологического, но и соматического здоровья мужчин любой возрастной группы.

В мире, помимо существующих трех линий терапии [7, 8], широкое применение в лечении ЭД нашли регенеративно-клеточные технологии. Использование данного направления позволяет стимулировать репаративные и регенеративные возможности самого организма. В частности, в качестве принципиально новой и патогенетически обоснованной методики лечения ЭД предложено использование аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (AOT) (англ. — Platelet-rich plasma (PRP)) [19].

#### **Аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста**

AOT называют аутологичную плазму крови, которая в своем составе имеет увеличенную, по сравнению с физиологической нормой, в 3–7 раз концентрацию тромбоцитов. Когда количество тромбоцитов в готовом клеточном продукте составляет более 1 000 000 ЕД/мкл [20] — AOT проявляет свои терапевтические эффекты [21].

AOT-терапия уже несколько десятилетий используется во многих отраслях медицины. Существующие протоколы приготовления клеточного продукта применяются в косметологии [22], офтальмологии [23], спортивной медицине [24], стоматологии [25], тканевой инженерии [26], для восстановления нервов и нервных стволов [27, 28], лечения осложнений СД 2 типа [29]. Многочисленные доклинические и клинические исследования показали, что AOT является безопасным и эффективным направлением регенеративной медицины [19, 30–34].

#### **Классификация AOT**

На сегодняшний день существуют несколько классификаций AOT: по скорости центрифугирования, использованию антикоагулянта, содержанию форменных элементов крови (ФЭК), количеству тромбоцитов, фибрина и т.д. [35]. Однако до сих пор остается актуальным принятие единой международной классификации. Наиболее популярной из всех существующих является классификация

AOT, принятая Dohan Ehrenfest в 2009 г., основанная на наличии или отсутствии ФЭК и структуре фибрина: Pure Platelet-Rich Plasma — P-PRP; Leukocyte- and Platelet-Rich Plasma — L-PRP; Pure Platelet-Rich Fibrin — P-PRF; Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin — L-PRF [35].

В состав AOT входит множество факторов роста. Наиболее изученными и значимыми для репаративных и регенеративных процессов являются фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [36], тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [37], фактор роста фибробластов (FGF) [38], эпидермальный фактор роста (EGF) [39], инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) [40], трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ 1) [41].

#### **Механизм действия AOT в месте введения**

Контакт тромбоцитов с обнаженным эндотелием в ранах или поврежденных тканях высвобождает факторы роста, работающие в синергизме с механизмами восстановления тканей, такими как хемотаксис, пролиферация клеток, ангиогенез, ремоделирование внеклеточного матрикса [42]. Исходя из этого, была сформулирована гипотеза о том, что повышение концентрации тромбоцитов в поврежденном месте приводит к высвобождению биологически активных факторов и, вследствие этого, улучшению процесса заживления [43]. Одновременно с вышеизложенными процессами в клетке происходит стимуляция транскрипции мРНК, активируются новые каскадные пути, которые стимулируют ангиогенез, эндотелизацию, образование коллагена и клеточную миграцию, что приводит к регенерации ткани [44].

Процессы васкулогенеза и ангиогенеза, имеющие принципиальное значение в восстановлении тканей, проходят под воздействием PDGF, VEGF, FGF, EGF, IGF-1, а также других факторов роста и медиаторов.

Все факторы роста семейства PDGF имеют проангиогенное действие. Однако именно PDGF-B является ключевым в развитии сердца и сосудов. PDGF-B начинает синтезироваться еще у эмбриона и стимулирует дифференцировку стволовых эмбриональных клеток в эндотелиальные через кальций-опосредованный синтез активных форм кислорода. Было также доказано, что бета-изомер не только напрямую стимулирует деление, миграцию эндотелиальных стволовых клеток и замыкание их в трубчатые структуры, будущие сосуды, но и опосредованно, за счет стимуляции секреции VEGF. Стабилизация новообразованных структур происходит за счет привлечения перicyтов и гладкомышечных клеток. Knockout-эксперимент на мышах доказал исключительную роль PDGF-B/PDGFR $\beta$  комплекса

в привлечении перicyтов, и при отсутствии секреции фактора роста или экспрессии его рецептора животные погибали перинатально от множественных сосудистых дефектов и аномалий, обнаруженных во многих внутренних органах при аутопсии [45]. Подводя итог, PDGF-В играет важную роль в поддержании стабильности образующихся сосудов за счет привлечения периваскулярных клеток, способных к синтезу PDGFR $\beta$ . Взаимодействие рецептора и его лиганда способствует индукции васкулогенеза и повышению скорости дифференцировки эндотелиальных клеток. Повышенная активность PDGFR $\beta$  также связана с экспрессией VEGF-A и VEGFR-2, совместное действие которых оказывает эффекты на прорастание и формирование сосудов, а также покрытие их перicyтами [37].

Эффект взаимодействия VEGFR-2 со своим лигандом представляется на сегодняшний день наиболее важным для VEGF-опосредованного митогенеза и проницаемости сосудистой стенки. Активация рецептора стимулирует продукцию факторов активации тромбоцитов (platelet activating factor — PAF) эндотелиальными клетками. PAF стимулирует их митоз и миграцию, повышает проницаемость сосудистой стенки, стимулирует адгезию и клеточный воспалительный ответ, а также влияет на экспрессию FGF [36]. Роль комплекса VEGFR-1-лиганд менее понятна. За счет слабой киназной активности, при активации данного рецептора не вызывается митогенный ответ эндотелиальных клеток, в связи с этим было выдвинуто предположение о том, что VEGFR-1 модулирует жизненный цикл эндотелиальных клеток. Также VEGFR-1 способствует миграции и активации мононуклеарных фагоцитов, оказывает негативный эффект на патологические процессы васкуляризации, деактивируя влияние VEGFR-2. Помимо этого, взаимодействие VEGF-A165 с VEGFR-1 дополнительно стимулирует хемотаксический ответ полиморфонуклеарных клеток [36]. Активация другого рецептора фактора роста эндотелия сосудов, VEGFR-3, приводит к митозу, миграции и дифференцировке эндотелиальных клеток. Однако только эндотелиальные клетки лимфатических сосудов продуцируют данный рецептор, поэтому его действие ограничено эндотелием лимфатической системой [36].

FGF привлекает моноциты/макрофаги в место повреждения, является мощным драйвером ангиогенеза и участвует в образовании сосудистых коллатералей. FGF оказывает стимулирующее действие на моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) и VEGF только в неэндотелиальных мезенхимальных стволовых клетках. Также известно, что FGF2 и FGF6 стимулируют регенерацию миоцитов. Миогенез и ангиогенез являются связанными со-

бытиями: ангиогенные факторы миоцитов (MDAF) имеют большую значимость для образования новых сосудов [38]. Функцию тирозин-независимого киназного рецептора для FGF выполняют синдеканы, которые относятся к трансмембранным гепарансульфат-протеогликанам (HSPGs). При взаимодействии комплекса лиганд–рецептор осуществляется стимуляция ангиогенеза [38].

Как показывают исследования, роль комплекса EGF-EGFR состоит в прямом или опосредованном привлечении клеток к месту повреждения и образовании формы будущих сосудов. В ответ на соединение фактора роста с рецептором также начинают продуцироваться проангиогенные молекулы VEGF и IL-8, которые способствуют клеточной миграции [39].

Вопрос о роли IGF-1 в регенерации сосудов оставался открытым до недавнего времени. Ученые не могли прийти к единому мнению: является ли данный фактор роста промотором ангиогенеза или это стабилизирующий новообразованные сосуды фактор, предотвращающий их регрессию. S. Jacobo et al. экспериментально было доказано, что промотором реакций васкулогенеза и ангиогенеза является VEGF, в то время как IGF-1 воздействует на образование сосудистой стенки, все четыре типа эндотелиальных клеток, периваскулярные клетки и соединительную ткань как фактор стабилизации. IGF-1 способствует образованию сосудистых трубочек и является антагонистом каскада реакций фактора регрессии — лизофосфатидной кислоты (lysophosphatidic acid) (LPA) [40].

Воздействие TGF- $\beta$ 1 на делящиеся клетки неоднозначно. Согласно одним источникам, данный фактор роста способствует чрезмерному производству и отложению внеклеточного матрикса, что ведет к фиброзу. По другим данным, TGF- $\beta$ 1 оказывает общее положительное действие и, помимо влияния на клеточную реорганизацию, стимулирует выживание эндотелиальных клеток при ангиогенезе. Последний эффект осуществляется посредством активации каскадов реакций, связанных с PI3K и p42/p44 MAPK, и регулируется по аутокринному механизму, включающему в себя синтез и секрецию TGF- $\beta$ 1 и активацию EGFR [41]. TGF- $\beta$ 1 способствует замыканию комплекса клеток в трубчатые структуры, это свойство фактора роста объясняется его антиапоптотическим действием. TGF- $\beta$ 1 влияет на эндотелиальные клетки на всем цикле их жизни, в том числе и на дифференцированные. Однако на зрелые клетки фактор роста оказывает даун-регуляцию их пролиферации, увеличивает толщину базальной мембраны и завершает морфологические преобразования клеток в капиллярах. Таким образом, TGF- $\beta$ 1 индуцирует ангиогенез, а также способствует выживанию эндотелиальных клеток [41].

### **АОТ в лечении эректильной дисфункции**

Основываясь на провоспалительных [46], регенеративных, репаративных, противовоспалительных [47], нейропротективных и нейротрофических [46, 48] свойствах АОТ, была выдвинута гипотеза, что данный клеточный продукт сможет повлиять на восстановление ЭФ у мужчин.

Влияния ангиогенных факторов роста на восстановление ЭД впервые были изучены на экспериментальных моделях D. Xie et al. в 2006 г. [49]. 2,5 мг рекомбинантного FGFb вводили интракавернозно кроликам с гиперлипидемией с интервалом в 3 нед, что вызывало повышение релаксации тел в ответ на химический стимул, а также способность синтезировать оксид азота (NO) нейрональной синтазой оксида азота (nNOS) [49]. В другом исследовании проводили интракавернозное введение FGFb кроликам с моделированной гиперлипидемией. При анализе гистологических срезов ПЧ было отмечено увеличение количества гладкомышечных клеток [50].

Подобные результаты получили ученые T. Suetomi et al. — интракавернозное введение рекомбинантного FGFb в микрокапсуле капсуле желатина, размером 35 мкм, крысам с СД оказывало протективное действие на ЭФ и увеличило количество гладкомышечных клеток [51].

Ученые из Китая в своем исследовании выяснили эффект АОТ на регенерацию и восстановление функции кавернозного нерва после его повреждения. Восемью крысам провели плацебо-операцию, 8 — билатеральное разрушение кавернозного нерва без лечения и 8 крыс сразу после рассечения нерва получили лечение АОТ. Спустя 3 мес для оценки эректильной функции было измерено интракавернозное давление: ЭФ в группе, получавшей лечение АОТ, и миелинизация аксонов кавернозного нерва группы были статистически выше, чем в группе, не получавшей лечение ( $p < 0,05$ ) [52].

Аналогичные доклинические исследования были проведены в Тайване группой ученых [48, 53]. В первом исследовании 24 крысы были поровну разделены на контрольную и две экспериментальные группы. Животным экспериментальных групп была проведена нервозрушающая операция: 8 крыс получили лечение АОТ сразу после повреждения кавернозного нерва. Спустя 4 нед у крыс, получавших лечение клеточным препаратом, интракавернозное давление (ICP) было на 1/3 выше, чем у животных другой экспериментальной группы ( $p < 0,05$ ). После лечения АОТ число миелинизированных аксонов кавернозного и дорсального нервов у животных было статистически выше, чем в группе, не получавшей лечение ( $p < 0,05$ ). Введение АОТ значительно снизило уровень апоптотических маркеров (TGF- $\beta$ 1,

TUNEL, PI) и, соответственно, апоптозных клеток и маркера фиброза кавернозного тела (TGF- $\beta$ 1) ( $p < 0,05$ ). Снижение процессов фиброза было также подтверждено гистологическим исследованием тканей ПЧ — в препаратах группы, получавшей лечение, наблюдалось отсутствие коллагена III типа и преобладание коллагена I типа. Факторы роста альфа-гранул тромбоцитов выступали акселераторами процессов репарации нерва за счет своего нейрорегенеративного и нейропротективного эффектов. В результате исследования интракавернозные инъекции АОТ способствовали восстановлению ЭФ после нервозрушающей операции [48].

Во втором исследовании ученых Y. N.Wu et al. [53] была оптимизирована технология приготовления АОТ с последующим изучением ее эффекта на восстановление ЭФ после билатерального повреждения нервов у крыс. Восемнадцать животных экспериментальных групп перенесли операцию по двустороннему разрушению кавернозного нерва, а 6 особей контрольной группы — плацебо-операцию. Исследование позволило выявить наиболее эффективные активаторы (Chitosan, Serotonin) и температуру инкубации, способствующую выбросу большего числа PDGF. Оценка ЭФ и эффективности лечения была проведена с помощью измерения интракавернозного давления и иммунофлуоресцентного окрашивания кавернозного и дорсального нервов. В группе, получавшей лечение оптимизированной АОТ, отмечены наиболее близкие к контрольной группе показатели ICP и количество nNOS [53].

В 2018 г. опубликована работа Chun Hou Liao et al. [54] по оценке влияния АОТ на восстановление ЭФ крыс со стрептозотоцин-индуцированным СД. Для его индукции 15 животным было введено 65 мг/кг стрептозотоцина интраперитонеально. Спустя 12 нед были оценены ICP и другие функциональные параметры ЭФ. После 4 нед лечения отмечено улучшение показателей ICP и гистологии ткани кавернозных тел. Ученые предполагают, что АОТ может стать альтернативным способом лечения ЭД, так как предотвращает атрофию гладкомышечных клеток кавернозных тел и способствует регенерации волокон кавернозного нерва [54].

АОТ обладает про-пролиферативным эффектом на клетки различных типов за счет содержащихся в ней факторов роста. Основываясь на этих данных, учеными из Германии [55] было проведено исследование влияния АОТ на пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток жировой ткани (ASC), HMEC кожи человека, их комбинации до и после воздействия на них рентгеновскими лучами. Известно, что ASC способны к миграции и могут дифференцироваться в эндотелиальные клетки. Более

того, они поддерживают ангиогенез и оптимизируют микроциркуляцию ткани. При добавлении АОТ в культуры клеток ASC было отмечено повышение их пролиферативной активности. Клеточный препарат также повлиял на скорость пролиферации после облучения 2 единицами Gy — культура клеток (ASC+HMEC) сохраняла способность к делению. Ученые также пришли к выводу, что совместное применение ASC и АОТ наиболее эффективно стимулирует рост и дифференцировку HMEC кожи, то есть восстановление эндотелия сосудов [55].

В Москве в 2013–2015 гг. проведено клиническое исследование по оценке безопасности и эффективности АОТ в лечении ЭД. Разработан протокол и оптимизирована технология получения клеточного продукта с количеством тромбоцитов до 2 436 000 ЕД/мкл. Был оценен количественный и качественный состав факторов роста в полученной неактивированной АОТ до/после заморозки (таблица). Средний возраст 75 мужчин составил  $43,7 \pm 13,1$  года. Пациенты были рандомно разделены на 3 группы: 30 получили интракавернозные инъекции АОТ, активированной 10% раствором  $\text{CaCl}_2$ , 30 — инъекции активированной АОТ в комбинации с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5), а 15 — неактивированную АОТ. Инъекции АОТ проводили трижды с интервалом в неделю. Оценка показателей ЭФ производилась на 0 и 28, 90, 180-й день после начала лечения. Улучшение показателей отмечалось с 28-го дня и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. В 1-й группе отмечено статистически значимое увеличение пиковой систолической скорости (PSV) ( $p = 0,005$ ) и индекса резистентности (RI) ( $p = 0,001$ ) при ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), показателей международного индекса эректильной функции-5 (МИЭФ-5) ( $p = 0,046$ ). По данным профиля половых отношений (SEP), количество пациентов, спо-

собных достичь минимальной эрекции ( $p = 0,001$ ) и сохранить эрекцию достаточно долго ( $p = 0,001$ ), за 180 дней статистически значимо возросло. PSV ( $p = 0,028$ ) и RI ( $p = 0,129$ ) во 2-й группе улучшились, как и результаты прохождения валидированного опросника МИЭФ-5 ( $p = 0,046$ ). При оценке по SEP отмечено статистически значимое увеличение в течение всего времени наблюдения способности достижения минимальной эрекции ( $p = 0,001$ ) и способности к сохранению эрекции достаточно долго ( $p = 0,058$ ). И в 3-й группе отмечалось увеличение PSV ( $p = 0,261$ ), RI ( $p = 0,872$ ), показателей МИЭФ-5 ( $p = 0,002$ ) и количества мужчин, способных к достижению минимальной эрекции ( $p = 0,001$ ) и ее сохранению достаточно долго ( $p = 0,058$ ). По данным аппарата АнгиоСкан-01, ЭФ была статистически значимо улучшена во всех группах к 6-й неделе ( $p = 0,018$ ) [19, 56–58].

Неактивированная АОТ содержит необходимое для терапевтического эффекта количество факторов роста. Криоконсервация позволяет увеличить их количество, не использовать активаторы и применять в течение курса лечения. Лечение было удовлетворительно перенесено всеми пациентами. Никто из мужчин не испытывал дискомфорта от инъекций и не сообщал о побочных явлениях и осложнениях. Полученные результаты свидетельствуют о безопасности и эффективности различных модификаций АОТ. При комбинированном применении АОТ и ингибиторов ФДЭ-5 пациенты отмечают более ранний эффект от проведенной процедуры. В случае неэффективности ингибиторов ФДЭ-5 в качестве альтернативного метода лечения может быть применена АОТ-терапия. Получен патент на способ лечения RU2514639 [19, 56, 58].

Терапевтическое действие однократной интракавернозной инъекции АОТ оценили ученые из США. По предварительным результатам, у 9 пациентов,

**Таблица. Концентрация факторов роста в неактивированной АОТ до/после заморозки ( $n = 12$ ) [58]**  
**Table. The concentration of growth factors in inactive status, AOD use before/after freezing ( $n = 12$ ) [58]**

| Факторы роста/<br>Growth factors | До заморозки/<br>Before freezing | 2 нед после заморозки/<br>2 weeks after freezing | 2 мес после заморозки/<br>2 months after freezing |
|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| FGF-acid                         | 1,85 (0,14–5)                    | 0,14 (0,14–5)                                    | 2,3 (0,68–9,7)                                    |
| FGF-basic                        | 0,14 (0,14–37)                   | 23,8 (0,28–70)                                   | 56 (11–120)                                       |
| PDGF-AA                          | 1133 (51–1500)                   | 1145 (900–1400)                                  | 1016 (423–1500)                                   |
| PDGF-BB                          | 2102 (1350–2500)                 | 4757 (3097–6000)                                 | 3194 (3078–7000)                                  |
| VEGF                             | 14,9 (7,1–30)                    | 29 (1,1–100)                                     | 29 (19–50)                                        |
| VEGF-D                           | 20,1 (15,4–30)                   | 35 (4,7–70)                                      | 29,4 (4,7–60)                                     |

средний возраст которых составил 56 (34–66) лет, отмечено увеличение показателей МИЭФ-5 с 15,6 (12–20) до 19,9 (11–27) ( $p = 0,157$ ). Несмотря на статистически незначимое увеличение, величина эффекта была значительной, Cohen's  $d = 0,793$ . Никаких побочных явлений или осложнений отмечено не было [34].

В 2017 г. С.С. Kumar [33] опубликовал работу по комбинированному применению АОТ и вакуумной помпы для пениса (VCD) с целью увеличения длины и толщины ПЧ. В течение 5 мес 1220 пациентов ежедневно использовали VCD и получали 5 инъекций АОТ с добавлением PGE-1. Побочные эффекты были незначимыми, осложнений отмечено не было. ПЧ увеличился на 35 мм за 5 мес, при этом уровень удовлетворения эректильной функцией составил 70%. Авторы пришли к выводу, что инъекции АОТ — это безопасный, дешевый и эффективный метод лечения [33].

В исследовании, проведенном учеными из ОАЭ, был оценен эффект интракавернозного введения 10 мл АОТ у 40 пациентов, медиана возраста которых составила 43 года (24–80 лет). В результате лечения у мужчин улучшилась ЭФ — 35 из них отмечали повышение твердости ПЧ при эрекции, а 29 заявили об улучшении качества полового акта. Об этом же свидетельствовало увеличение среднего результата прохождения опросника МИЭФ-5 с 13 до 17 баллов ( $p < 0,001$ ). На протяжении 13 нед после процедуры при обследовании не было выявлено побочных эффектов или ухудшения ЭФ. Безусловно, для стандартизации технологии приготовления клеточного препарата, дозы и количества инъекций требуется проведение большего числа исследований. Однако, исходя из полученных данных, авторы заключают, что интракавернозное введение АОТ — это безопасная и эффективная методика лечения ЭД у мужчин [59].

Американские ученые оценили безопасность и возможность использования PRFM (Platelet-rich fibrin matrix) для лечения частых урологических патологий — эректильной дисфункции, болезни Пейрони и недержания мочи. Медиана возраста 17 пациентов (16 мужчин и 1 женщина) составила 46 лет (27–61). Пациентам было сделано от 1 до 8 инъекций PRFM объемом 4–9 мл. Каждый мужчина в среднем получил 2,1 интракавернозную инъекцию. Побочных эффектов, ухудшения динамики заболевания на протяжении 15 мес исследования отмечено не было. Результаты прохождения опросника МИЭФ-5 у мужчин в среднем увеличились на 4,14 балла [60].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭД является довольно распространенной патологией, особенно среди мужчин старшей возрастной категории [5, 6]. Доказано, что наличие сексуальной дисфункции достоверно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых патологий и наступления преждевременной смерти [16–18]. В связи с отсутствием понимания базовых аспектов физиологии собственного организма, низкой сексуальной образованностью, а также табуированностью темы многие пациенты считают ЭД возрастной нормой и не обращаются за помощью к специалисту.

Несмотря на имеющиеся линии терапии и совершенствующиеся методы лечения ЭД, остается ряд пациентов, у которых подобранная терапия малоэффективна и/или не показана пациенту по объективным причинам [7, 8]. В связи с этим вопрос о поиске новых патогенетически обоснованных методах лечения остается открытым. Данные, собранные в настоящем литературном обзоре, демонстрируют развитие такого направления регенеративной медицины, как терапия аутоплазмой, обогащенной тромбоцитарными факторами роста [19]. АОТ реализует свой терапевтический потенциал и воздействует на основные звенья патогенеза ЭД посредством провоспалительного [46], регенеративного, репаративного, противовоспалительного [47], нейропротективного и нейротрофического [46, 48] эффектов факторов роста, входящих в ее состав. Следует учесть возможность прямой зависимости количества факторов роста, выделяемых из альфа-гранул, от концентрации тромбоцитов в готовом клеточном продукте [43, 58].

На сегодняшний день активно ведутся как доклинические, так и клинические работы по применению АОТ в лечении ЭД, с целью подтверждения ее безопасности и эффективности. Однако доступных данных на сегодняшний день недостаточно для формирования систематического обзора и метаанализа. В связи с этим необходимо проведение крупных, плацебо-контролируемых, многоцентровых исследований. Кроме того, полученная по различной технологии приготовления и хранения, виду и способу активации, кратности, объему и технике инъекции АОТ-терапия требует разработки и принятия единого международного протокола. Такая унификация позволит урологам по всему миру безопасно и с одинаковой эффективностью применять клеточный препарат в повседневной клинической практике.

## Список литературы

- Colson MH, Cuzin B, Faix A, Grellet L, Huyghes E. Erectile dysfunction: up-date data and clinical guidelines. *Rev Med Suisse*. 2019 Mar 13;15 (642):583–589. [Article in French].
- Shaeer O, Shaeer K. The Global Online Sexuality Survey (GOSS): the United States of America in 2011. Chapter I: erectile dysfunction among English-speakers. *J Sex Med*. 2012 Dec;9 (12):3018–27. DOI: 10.1111/j.1743–6109.2012.02976.x
- Shaeer O, Shaeer K, Fode M, Serefoglu E. The Global Online Sexuality Survey (GOSS) 2015. Erectile Dysfunction Among English-Speaking Internet Users in the United States. *Human Andrology*. 2017;7 (4):111–9.
- Пушкаръ Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х., Еркович А.А., Коган М.И., Павлов В.Н., Журавлев В.Н., Берников А.Н. Анализ результатов эпидемиологического исследования распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. *Урология*. 2012;6:5–9.
- Çayan S, Kendirci M, Yaman Ö, Aşçı R, Orhan İ, Usta MF, et al. Prevalence of erectile dysfunction in men over 40 years of age in Turkey: Results from the Turkish Society of Andrology Male Sexual Health Study Group. *Turk J Urol*. 2017 Jun;43 (2):122–129. DOI: 10.5152/tud.2017.24886
- Boston University School of Medicine and Sexual Medicine. Epidemiology of ED. Available at: <http://www.bumc.bu.edu/sexualmedicine/physicianinformation/epidemiology-of-ed/>
- Burnett AL, Nehra A, Breau RH, Culkin DJ, Faraday MM, Hakim LS, et al. Erectile Dysfunction: AUA Guideline. *J Urol*. 2018 Sep;200 (3):633–641. DOI: 10.1016/j.juro.2018.05.004
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978–94–92671–01–1.
- Pastuszak AW. Current Diagnosis and Management of Erectile Dysfunction. *Curr Sex Health Rep*. 2014 Sep;6 (3):164–176. DOI: 10.1007/s11930–014–0023–9
- Priviero FB, Toque HA, Nunes KP, Priolli DG, Teixeira CE, Webb RC. Impaired Corpus Cavernosum Relaxation Is Accompanied by Increased Oxidative Stress and Up-Regulation of the Rho-Kinase Pathway in Diabetic (Db/Db) Mice. *PLoS One*. 2016;11 (5): e0156030. Published 2016 May 26. DOI: 10.1371/journal.pone.0156030
- Nehra A, Goldstein I, Pabby A, Nugent M, Huang YH, de las Morenas A, et al. Mechanisms of venous leakage: a prospective clinicopathological correlation of corporeal function and structure. *J Urol*. 1996 Oct; 156 (4):1320–9.
- Moreland RB. Is there a role of hypoxemia in penile fibrosis: a viewpoint presented to the Society for the Study of Impotence. *Int J Impot Res*. 1998 Jun;10 (2):113–20.
- El-Sakka AI. Reversion of penile fibrosis: Current information and a new horizon. *Arab Journal of Urology*. 2011;9 (1):49–55. DOI: 10.1016/j.aju.2011.03.013
- Castela Â, Soares R, Rocha F, Vendeira P, Virag R, Costa C. Erectile tissue molecular alterations with aging—differential activation of the p42/44 MAP Kinase pathway. *Age*. 2011;33 (2):119–130. DOI: 10.1007/s11357–010–9167–3
- Lindau ST, Tang H, Gomero A, Vable A, Huang ES, Drum ML, et al. Sexuality among middle-aged and older adults with diagnosed and undiagnosed diabetes: a national, population-based study. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33 (10):2202–10. DOI: 10.2337/dc10–0524
- Guo W, Liao C, Zou Y, Li F, Li T, Zhou Q, et al. Erectile dysfunction and risk of clinical cardiovascular events: a meta-analysis of seven cohort studies. *J Sex Med*. 2010 Aug;7 (8):2805–16. DOI: 10.1111/j.1743–6109.2010.01792.x
- Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA*. 2005 Dec 21;294 (23):2996–3002. DOI: 10.1001/jama.294.23.2996
- Loprinzi PD and Nooe A. Erectile dysfunction and mortality in a national prospective cohort study. *J Sex Med*. 2015 Nov;12 (11):2130–3. DOI: 10.1111/jsm.13032
- Чалый М.Е., Григорян В.А., Епифанова М.В., Краснов А.О. Эффективность интракавернозного введения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении эректильной дисфункции. *Урология*. 2015;4:76–9.
- Kim DH, Je YJ, Kim CD, Lee YH, Seo YJ, Lee JH, Lee Y. Can Platelet-rich Plasma Be Used for Skin Rejuvenation? Evaluation of Effects of Platelet-rich Plasma on Human Dermal Fibroblast. *Ann Dermatol*. 2011 Nov;23 (4):424–31. DOI: 10.5021/ad.2011.23.4.424
- Lee JW, Kwon OH, Kim TK, Cho YK, Choi KY, Chung HY, et al. Platelet-Rich Plasma: Quantitative Assessment of Growth Factor Levels and Comparative Analysis of Activated and Inactivated Groups. *Arch Plast Surg*. 2013 Sep;40 (5):530–5. DOI: 10.5999/aps.2013.40.5.530.
- Cameli N, Mariano M, Cordone I, Abril E, Masi S, Foddai ML. Autologous Pure Platelet-Rich Plasma Dermal Injections for Facial Skin Rejuvenation: Clinical, Instrumental, and Flow Cytometry Assessment. *Dermatol Surg*. 2017 Jun;43 (6):826–835. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001083
- Anitua E, Muruzabal F, de la Fuente M, Merayo J, Durán J, Orive G. Plasma Rich in Growth Factors for the Treatment of Ocular Surface Diseases. *Curr Eye Res*. 2016 Jul;41 (7):875–82. DOI: 10.3109/02713683.2015.1104362.
- Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-Rich Plasma From Basic Science to Clinical Applications. *Am J Sports Med*. 2009 Nov;37 (11):2259–72. DOI: 10.1177/0363546509349921
- Daif ET. Effect of autologous platelet-rich plasma on bone regeneration in mandibular fractures. *Dent Traumatol*. 2013 Oct;29 (5):399–403. DOI: 10.1111/edt.12021.
- Sadeghi-Ataabadi M, Mostafavi-Pour Z, Vojdani Z, Sani M, Latifi M, Talaei-Khozani T. Fabrication and characterization of platelet-rich plasma scaffolds for tissue engineering applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017 Feb 1;71:372–380. DOI: 10.1016/j.msec.2016.10.001
- Anjayani S, Wirohadidjojo YW, Adam AM, Suwandi D, Seweng A, Amiruddin MD. Sensory improvement of leprosy peripheral neuropathy in patients treated with perineural injection of platelet-rich plasma. *Int J Dermatol*. 2014 Jan;53 (1):109–13. DOI: 10.1111/ijd.12162.

28. Teymur H, Tiftikcioglu YO, Cavusoglu T, Tiftikcioglu BI, Erbas O, Yigitturk G, Uyanikgil Y. Effect of platelet-rich plasma on reconstruction with nerve autografts. *Kaohsiung J Med Sci.* 2017 Feb;33 (2):69–77. DOI: 10.1016/j.kjms.2016.11.005
29. Ahmed M, Reffat SA, Hassan A, Eskander F. Platelet Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers. *Ann Vasc Surg.* 2017 Jan;38:206–211. DOI: 10.1016/j.avsg.2016.04.023
30. Patel AN, Selzman CH, Kumpati GS, McKellar SH, Bull DA. Evaluation of autologous platelet rich plasma for cardiac surgery: outcome analysis of 2000 patients. *J Cardiothorac Surg.* 2016 Apr 12;11 (1):62. DOI: 10.1186/s13019-016-0452-9
31. Taschieri S, Lolato A, Ofer M, Testori T, Francetti L, Del Fabbro M. Immediate post-extraction implants with or without pure platelet-rich plasma: a 5-year follow-up study. *Oral Maxillofac Surg.* 2017 Jun;21 (2):147–157. DOI: 10.1007/s10006-017-0609-2
32. Smith PA. Intra-articular autologous conditioned plasma injections provide safe and efficacious treatment for knee osteoarthritis An FDA-sanctioned, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Sports Med.* 2016 Apr;44 (4):884–91. DOI: 10.1177/0363546515624678
33. Kumar CS. Combined Treatment of Injecting Platelet Rich Plasma With Vacuum Pump for Penile Enlargement. *The Journal of Sexual Medicine.* 2017;14 (1) :S78.
34. Banno JJ, Kinnick TR, Roy L, Perito P, Antonini G, Banno D. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma (PRP) as a Supplemental Therapy for the Treatment of Erectile Dysfunction (ED): Initial Outcomes. *The Journal of Sexual Medicine.* 2017;14 (2) :e59-e60.
35. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009 Mar;27 (3):158–67. DOI: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009
36. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. *Pharmacol Rev.* 2004;56:549–580.
37. Raica M, Cimpean AM. Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)/PDGF Receptors (PDGFR) Axis as Target for Antitumor and Antiangiogenic Therapy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010 Mar 11;3 (3):572–599. DOI: 10.3390/ph3030572
38. Murakami M, Simons M. Fibroblast growth factor regulation of neovascularization. *Curr Opin Hematol.* 2008 May;15 (3):215–20. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3282f97d98
39. van Cruijsen H, Giaccone G, Hoekman K. Epidermal growth factor receptor and angiogenesis: Opportunities for combined anticancer strategies. *Int J Cancer.* 2005 Dec 20;117 (6):883–8. DOI: 10.1002/ijc.21479
40. Jacobo SM, Kazlauskas A. Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) Stabilizes Nascent Blood Vessels. *J Biol Chem.* 2015 Mar 6;290 (10):6349–60. DOI: 10.1074/jbc.M114.634154
41. Viñals F, Pouyssegur J. Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) Promotes Endothelial Cell Survival during In Vitro Angiogenesis via an Autocrine Mechanism Implicating TGF- $\alpha$  Signaling. *Mol Cell Biol.* 2001 Nov;21 (21):7218–30. DOI: 10.1128/MCB.21.21.7218–7230.2001
42. Sclafani AP. Applications of platelet-rich fibrin matrix in facial plastic surgery. *Facial Plast Surg.* 2009 Nov;25 (4):270–6. DOI: 10.1055/s-0029-1242033
43. Middleton KK, Barro V, Muller B, Terada S, Fu FH. Evaluation of the effects of platelet-rich plasma (PRP) therapy involved in the healing of sports-related soft tissue injuries. *Iowa Orthop J.* 2012;32:150–63.
44. Scarcia M, Maselli FP, Cardo G, Ludovico GM. The use of autologous platelet rich plasma gel in bulbar and penile buccal mucosa urethroplasty: Preliminary report of our first series. *Arch Ital Urol Androl.* 2016 Dec 30;88 (4):274–278. DOI: 10.4081/aiua.2016.4.274.
45. French WJ, Creemers EE, Tallquist MD. Platelet-derived growth factor receptors direct vascular development independent of vascular smooth muscle cell function. *Mol Cell Biol.* 2008 Sep;28 (18):5646–57. DOI: 10.1128/MCB.00441-08
46. Chen N-F, Sung C-S, Wen Z-H, Chen CH, Feng CW, Hung HC, et al. Therapeutic Effect of Platelet-Rich Plasma in Rat Spinal Cord Injuries. *Front Neurosci.* 2018 Apr 23;12:252. DOI: 10.3389/fnins.2018.00252
47. Zhang J, Middleton KK, Fu FH, Im H-J, Wang JH-C. HGF Mediates the Anti-inflammatory Effects of PRP on Injured Tendons. *PLoS One.* 2013 Jun 28;8 (6):e67303. DOI: 10.1371/journal.pone.0067303
48. Wu CC, Wu YN, Ho H.O., Chen KC, Sheu MT, Chiang HS. The neuroprotective effect of platelet-rich plasma on erectile function in bilateral cavernous nerve injury rat model. *J Sex Med.* 2012 Nov;9 (11):2838–48. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02881.x
49. Xie D, Pippen AM, Odronic SI, Annex BH, Donatucci CF. Intracavernosal basic fibroblast growth factor improves vasoreactivity in the hypercholesterolemic rabbit. *J Sex Med.* 2006 Mar;3 (2):223–32. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2005.00174.x
50. Dai Q, Silverstein AD, Davies MG, Hagen PO, Donatucci CF, Annex BH. Systemic basic fibroblast growth factor induces favorable histological changes in the corpus cavernosum of hypercholesterolemic rabbits. *J Urol.* 2003 Aug;170 (2 Pt 1):664–8. DOI: 10.1097/01.ju.0000065247.55066.ad
51. Suetomi T, Hisasue S, Sato Y, Tabata Y, Akaza H, Tsukamoto T. Effect of basic fibroblast growth factor incorporating gelatin microspheres on erectile function in the diabetic rat. *J Urol.* 2005 Apr;173 (4):1423–8. DOI: 10.1097/01.ju.0000149034.49289.2b
52. Ding XG, Li SW, Zheng XM, Hu LQ, Hu WL, Luo Y. The effect of platelet-rich plasma on cavernous nerve regeneration in a rat model. *Asian J Androl.* 2009 Mar;11 (2):215–21. DOI: 10.1038/aja.2008.37
53. Wu YN, Wu CC, Sheu MT, Chen KC, Ho HO, Chiang HS. Optimization of platelet-rich plasma and its effects on the recovery of erectile function after bilateral cavernous nerve injury in a rat model. *J Tissue Eng Regen Med.* 2016 Oct;10 (10):E294-E304. DOI: 10.1002/term.1806
54. ChunHou Liao, YiNo Wu, HanSun Chiang. MP43-09 Effects of platelet rich plasma on improving erectile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *The Journal of Urology.* 2018;199 (45).

55. Reinders Y, Felthaus O, Brockhoff G, Pohl F, Ahrens N, Prantl L, Haubner F. Impact of Platelet-Rich Plasma on Viability and Proliferation in Wound Healing Processes after External Radiation. *Int J Mol Sci*. 2017 Aug 22;18 (8). pii: E1819. DOI: 10.3390/ijms18081819

56. RF Patent No. 2514639 for invention «Method of treating erectile dysfunction» (Inventors: Chalyy M.E., Vilkin Y.F. Epifanova M.V.). Moscow. Granted March 5, 2014.

57. Глыбочко П.В., Чалый М.Е., Епифанова М.В., Ахведиани Н.Д., Краснов А.О. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, в лечении эректильной дисфункции. *Урология*. 2015;1:100–3. DOI: 10.18565/urol.2017.4.46–48

## References

1. Colson MH, Cuzin B, Faix A, Grellet L, Huyghes E. Erectile dysfunction: up-date data and clinical guidelines. *Rev Med Suisse*. 2019 Mar 13;15 (642):583–589. [Article in French].

2. Shaeer O, Shaeer K. The Global Online Sexuality Survey (GOSS): the United States of America in 2011. Chapter I: erectile dysfunction among English-speakers. *J Sex Med*. 2012 Dec;9 (12):3018–27. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02976.x

3. Shaeer O, Shaeer K, Fode M, Serefoglu E. The Global Online Sexuality Survey (GOSS) 2015. Erectile Dysfunction Among English-Speaking Internet Users in the United States. *Human Andrology*. 2017;7 (4):111–9.

4. Pushkar DYu, Kamalov AA, Al-Shukri SKh, Erkovich AA, Kogan MI, Pavlov VN, Zhuravlev VN, Bernikov AN. Analysis of the results of epidemiological study on prevalence of erectile dysfunction in the Russian Federation. *Urology*. 2012;6:5–9. (In Russian).

5. Çayan S, Kendirci M, Yaman Ö, Aşçı R, Orhan İ, Usta MF, et al. Prevalence of erectile dysfunction in men over 40 years of age in Turkey: Results from the Turkish Society of Andrology Male Sexual Health Study Group. *Turk J Urol*. 2017 Jun;43 (2):122–129. DOI: 10.5152/tud.2017.24886

6. Boston University School of Medicine and Sexual Medicine. Epidemiology of ED. Available at: <http://www.bumc.bu.edu/sexualmedicine/physicianinformation/epidemiology-of-ed/>

7. Burnett AL, Nehra A, Breau RH, Culkin DJ, Faraday MM, Hakim LS, et al. Erectile Dysfunction: AUA Guideline. *J Urol*. 2018 Sep;200 (3):633–641. DOI: 10.1016/j.juro.2018.05.004

8. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978–94–92671–01–1.

9. Pastuszak AW. Current Diagnosis and Management of Erectile Dysfunction. *Curr Sex Health Rep*. 2014 Sep;6 (3):164–176. DOI: 10.1007/s11930-014-0023-9

10. Priviero FB, Toque HA, Nunes KP, Priolli DG, Teixeira CE, Webb RC. Impaired Corpus Cavernosum Relaxation Is Accompanied by Increased Oxidative Stress and Up-Regulation of the Rho-Kinase Pathway in Diabetic (Db/Db) Mice. *PLoS One*. 2016;11 (5):e0156030. Published 2016 May 26. DOI: 10.1371/journal.pone.0156030

11. Nehra A, Goldstein I, Pabby A, Nugent M, Huang YH, de las Morenas A, et al. Mechanisms of venous leakage: a prospective clinicopathological correlation of corporeal function and struc-

ture. *J Urol*. 1996 Oct; 156 (4):1320–9.

12. Moreland RB. Is there a role of hypoxemia in penile \*brosis: a viewpoint presented to the Society for the Study of Impotence. *Int J Impot Res*. 1998 Jun;10 (2):113–20.

13. El-Sakka AI. Reversion of penile fibrosis: Current information and a new horizon. *Arab Journal of Urology*. 2011;9 (1):49–55. DOI: 10.1016/j.aju.2011.03.013

14. Castela Â, Soares R, Rocha F, Vendeira P, Virag R, Costa C. Erectile tissue molecular alterations with aging—differential activation of the p42/44 MAP Kinase pathway. *Age*. 2011;33 (2):119–130. DOI: 10.1007/s11357-010-9167-3

15. Lindau ST, Tang H, Gomero A, Vable A, Huang ES, Drum ML, et al. Sexuality among middle-aged and older adults with diagnosed and undiagnosed diabetes: a national, population-based study. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33 (10):2202–10. DOI: 10.2337/dc10-0524

16. Guo W, Liao C, Zou Y, Li F, Li T, Zhou Q, et al. Erectile dysfunction and risk of clinical cardiovascular events: a meta-analysis of seven cohort studies. *J Sex Med*. 2010 Aug;7 (8):2805–16. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01792.x

17. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA*. 2005 Dec 21;294 (23):2996–3002. DOI: 10.1001/jama.294.23.2996

18. Loprinzi PD and Noe A. Erectile dysfunction and mortality in a national prospective cohort study. *J Sex Med*. 2015 Nov;12 (11):2130–3. DOI: 10.1111/jsm.13032

19. Chalyj ME, Grigorjan VA, Epifanova MV, Krasnov AO. The effectiveness of intracavernous autologous platelet-rich plasma in the treatment of erectile dysfunction. *Urology*. 2015;4:76–9. (In Russian).

20. Kim DH, Je YJ, Kim CD, Lee YH, Seo YJ, Lee JH, Lee Y. Can Platelet-rich Plasma Be Used for Skin Rejuvenation? Evaluation of Effects of Platelet-rich Plasma on Human Dermal Fibroblast. *Ann Dermatol*. 2011 Nov;23 (4):424–31. DOI: 10.5021/ad.2011.23.4.424

21. Lee JW, Kwon OH, Kim TK, Cho YK, Choi KY, Chung HY, et al. Platelet-Rich Plasma: Quantitative Assessment of Growth Factor Levels and Comparative Analysis of Activated and Inactivated Groups. *Arch Plast Surg*. 2013 Sep;40 (5):530–5. DOI: 10.5999/aps.2013.40.5.530.

22. Cameli N, Mariano M, Cordone I, Abril E, Masi S, Fodai ML. Autologous Pure Platelet-Rich Plasma Dermal Injections for Facial Skin Rejuvenation: Clinical, Instrumental, and Flow Cytometry Assessment. *Dermatol Surg.* 2017 Jun;43 (6):826–835. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001083
23. Anitua E, Muruzabal F, de la Fuente M, Merayo J, Durán J, Orive G. Plasma Rich in Growth Factors for the Treatment of Ocular Surface Diseases. *Curr Eye Res.* 2016 Jul;41 (7):875–82. DOI: 10.3109/02713683.2015.1104362.
24. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-Rich Plasma From Basic Science to Clinical Applications. *Am J Sports Med.* 2009 Nov;37 (11):2259–72. DOI: 10.1177/0363546509349921
25. Daif ET. Effect of autologous platelet-rich plasma on bone regeneration in mandibular fractures. *Dent Traumatol.* 2013 Oct;29 (5):399–403. DOI: 10.1111/edt.12021.
26. Sadeghi-Ataabadi M, Mostafavi-Pour Z, Vojdani Z, Sani M, Latifi M, Talaie-Khozani T. Fabrication and characterization of platelet-rich plasma scaffolds for tissue engineering applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017 Feb 1;71:372–380. DOI: 10.1016/j.msec.2016.10.001
27. Anjayani S, Wirohadidjojo YW, Adam AM, Suwandi D, Seweng A, Amiruddin MD. Sensory improvement of leprosy peripheral neuropathy in patients treated with perineural injection of platelet-rich plasma. *Int J Dermatol.* 2014 Jan;53 (1):109–13. DOI: 10.1111/ijd.12162.
28. Teymur H, Tiftikcioglu YO, Cavusoglu T, Tiftikcioglu BI, Erbas O, Yigiturk G, Uyanikgil Y. Effect of platelet-rich plasma on reconstruction with nerve autografts. *Kaohsiung J Med Sci.* 2017 Feb;33 (2):69–77. DOI: 10.1016/j.kjms.2016.11.005
29. Ahmed M, Reffat SA, Hassan A, Eskander F. Platelet Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers. *Ann Vasc Surg.* 2017 Jan;38:206–211. DOI: 10.1016/j.avsg.2016.04.023
30. Patel AN, Selzman CH, Kumpati GS, McKellar SH, Bull DA. Evaluation of autologous platelet rich plasma for cardiac surgery: outcome analysis of 2000 patients. *J Cardiothorac Surg.* 2016 Apr 12;11 (1):62. DOI: 10.1186/s13019-016-0452-9
31. Taschieri S, Lolato A, Ofer M, Testori T, Francetti L, Del Fabro M. Immediate post-extraction implants with or without pure platelet-rich plasma: a 5-year follow-up study. *Oral Maxillofac Surg.* 2017 Jun;21 (2):147–157. DOI: 10.1007/s10006-017-0609-2
32. Smith PA. Intra-articular autologous conditioned plasma injections provide safe and efficacious treatment for knee osteoarthritis An FDA-sanctioned, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Sports Med.* 2016 Apr;44 (4):884–91. DOI: 10.1177/0363546515624678
33. Kumar CS. Combined Treatment of Injecting Platelet Rich Plasma With Vacuum Pump for Penile Enlargement. *The Journal of Sexual Medicine.* 2017;14 (1):S78.
34. Banno JJ, Kinnick TR, Roy L, Perito P, Antonini G, Banno D. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma (PRP) as a Supplemental Therapy for the Treatment of Erectile Dysfunction (ED): Initial Outcomes. *The Journal of Sexual Medicine.* 2017;14 (2):e59–e60.
35. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009 Mar;27 (3):158–67. DOI: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009
36. Hoebe A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. *Pharmacol Rev.* 2004;56:549–580.
37. Raica M, Cimpian AM. Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)/PDGF Receptors (PDGFR) Axis as Target for Antitumor and Antiangiogenic Therapy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010 Mar 11;3 (3):572–599. DOI: 10.3390/ph3030572
38. Murakami M, Simons M. Fibroblast growth factor regulation of neovascularization. *Curr Opin Hematol.* 2008 May;15 (3):215–20. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3282f97d98
39. van Cruysen H, Giaccone G, Hoekman K. Epidermal growth factor receptor and angiogenesis: Opportunities for combined anticancer strategies. *Int J Cancer.* 2005 Dec 20;117 (6):883–8. DOI: 10.1002/ijc.21479
40. Jacobo SM, Kazlauskas A. Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) Stabilizes Nascent Blood Vessels. *J Biol Chem.* 2015 Mar 6;290 (10):6349–60. DOI: 10.1074/jbc.M114.634154
41. Viñals F, Pouyssegur J. Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) Promotes Endothelial Cell Survival during In Vitro Angiogenesis via an Autocrine Mechanism Implicating TGF- $\alpha$  Signaling. *Mol Cell Biol.* 2001 Nov;21 (21):7218–30. DOI: 10.1128/MCB.21.21.7218–7230.2001
42. Sciafani AP. Applications of platelet-rich fibrin matrix in facial plastic surgery. *Facial Plast Surg.* 2009 Nov;25 (4):270–6. DOI: 10.1055/s-0029-1242033
43. Middleton KK, Barro V, Muller B, Terada S, Fu FH. Evaluation of the effects of platelet-rich plasma (PRP) therapy involved in the healing of sports-related soft tissue injuries. *Iowa Orthop J.* 2012;32:150–63.
44. Scarcia M, Maselli FP, Cardo G, Ludovico GM. The use of autologous platelet rich plasma gel in bulbar and penile buccal mucosa urethroplasty: Preliminary report of our first series. *Arch Ital Urol Androl.* 2016 Dec 30;88 (4):274–278. DOI: 10.4081/aiua.2016.4.274.
45. French WJ, Creemers EE, Tallquist MD. Platelet-derived growth factor receptors direct vascular development independent of vascular smooth muscle cell function. *Mol Cell Biol.* 2008 Sep;28 (18):5646–57. DOI: 10.1128/MCB.00441-08
46. Chen N-F, Sung C-S, Wen Z-H, Chen CH, Feng CW, Hung HC, et al. Therapeutic Effect of Platelet-Rich Plasma in Rat Spinal Cord Injuries. *Front Neurosci.* 2018 Apr 23;12:252. DOI: 10.3389/fnins.2018.00252
47. Zhang J, Middleton KK, Fu FH, Im H-J, Wang JH-C. HGF Mediates the Anti-inflammatory Effects of PRP on Injured Tendons. *PLoS One.* 2013 Jun 28;8 (6):e67303. DOI: 10.1371/journal.pone.0067303
48. Wu CC, Wu YN, Ho H. O., Chen KC, Sheu MT, Chiang HS. The neuroprotective effect of platelet-rich plasma on erectile function in bilateral cavernous nerve injury rat model. *J Sex Med.* 2012 Nov;9 (11):2838–48. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02881.x
49. Xie D, Phippen AM, Odronic SI, Annex BH, Donatucci CF. Intracav-

ernosal basic fibroblast growth factor improves vasoreactivity in the hypercholesterolemic rabbit. *J Sex Med.* 2006 Mar;3 (2):223–32. DOI: 10.1111/j.1743–6109.2005.00174.x

50. Dai Q, Silverstein AD, Davies MG, Hagen PO, Donatucci CF, Annex BH. Systemic basic fibroblast growth factor induces favorable histological changes in the corpus cavernosum of hypercholesterolemic rabbits. *J Urol.* 2003 Aug;170 (2 Pt 1):664–8. DOI: 10.1097/01.ju.0000065247.55066.ad

51. Suetomi T, Hisasue S, Sato Y, Tabata Y, Akaza H, Tsukamoto T. Effect of basic fibroblast growth factor incorporating gelatin microspheres on erectile function in the diabetic rat. *J Urol.* 2005 Apr;173 (4):1423–8. DOI: 10.1097/01.ju.0000149034.49289.2b

52. Ding XG, Li SW, Zheng XM, Hu LQ, Hu WL, Luo Y. The effect of platelet-rich plasma on cavernous nerve regeneration in a rat model. *Asian J Androl.* 2009 Mar;11 (2):215–21. DOI: 10.1038/aja.2008.37

53. Wu YN, Wu CC, Sheu MT, Chen KC, Ho HO, Chiang HS. Optimization of platelet-rich plasma and its effects on the recovery of erectile function after bilateral cavernous nerve injury in a rat model. *J Tissue Eng Regen Med.* 2016 Oct;10 (10):E294–E304. DOI: 10.1002/term.1806

54. ChunHou Liao, YiNo Wu, HanSun Chiang. MP43–09 Effects of platelet rich plasma on improving erectile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *The Journal of Urology.* 2018;199 (4S).

55. Reinders Y, Felthaus O, Brockhoff G, Pohl F, Ahrens N, Prantl L, Haubner F. Impact of Platelet-Rich Plasma on Viability and Proliferation in Wound Healing Processes after External Radiation. *Int J Mol Sci.* 2017 Aug 22;18 (8). pii: E1819. DOI: 10.3390/ijms18081819

56. RF Patent No. 2514639 for invention «Method of treating erectile dysfunction» (Inventors: Chalyy M.E., Vilkin Y.F. Epifanova M.V.). Moscow. Granted March 5, 2014.

57. Glybochko PV, Chaly ME, Yepifanova MV, Akhmediani ND, Krasnov AO. Application of autoplasm enriched with platelet derived growth factor in the treatment of erectile dysfunction. *Urology.* 2015;1:100–3. DOI: 10.18565/urol.2017.4.46–48 (In Russian).

58. Epifanova MV, Chaly ME, Krasnov AO. Investigation of mechanisms of action of growth factors of autologous platelet-rich plasma used to treat erectile dysfunction. *Urology.* 2017;4:46–8. (In Russian).

59. Alkhayal S, Lourdes M. Corporeal rejuvenation with platelet rich plasma as a treatment for erectile dysfunction. *Proceedings of the 21st World Meeting on Sexual Medicine.* July 2018. Volume 15, Issue 7, Supplement 3, Page S254

60. Matz EL, Pearlman AM, Terlecki RP. Safety and feasibility of platelet rich fibrin matrix injections for treatment of common urologic conditions. *Investig Clin Urol.* 2018 Jan;59 (1):61–65. DOI: 10.4111/icu.2018.59.1.61

#### Информация об авторах:

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>

Костин Андрей Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с курсами онкоурологии, радиологии и андрологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», первый заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Епифанова Майя Владимировна, к.м.н., доцент кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», доцент кафедры урологии с курсами онкоурологии, радиологии и андрологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов». ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8398-7255>

Чалый Михаил Евгеньевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова»

Гамеева Елена Владимировна, к.м.н., заместитель директора по лечебной работе Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Артеменко Сергей Алексеевич, студент 6-го курса Международной школы «Медицина Будущего» Научно-технологического парка биомедицины ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3630-9427>

#### Information about authors:

Andrey D. Kaprin, academician of RAS, MD, PhD, professor, head of the department of urology and operative nephrology with oncology course of the Medical Institute of Peoples' Friendship University (RUDN University), General Director of National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Andrey A. Kostin, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of urology with oncology, radiology and andrology courses of the Continuing Medical Education of Peoples' Friendship University (RUDN University), Deputy Director of National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Maya V. Epifanova, MD, PhD, associate professor at the department of urology and operative nephrology with oncology course of the Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), associate professor at the department of urology with oncology, radiology and andrology courses of the Continuing Medical Education of Peoples' Friendship University (RUDN University). ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8398-7255>

Michael E. Chalyy, MD, PhD, DSc, professor, leading researcher of Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University

Elena V. Gameeva, MD, PhD, deputy director for medical work, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Sergey A. Artemenko, sixth year student, International School «Medicine of the Future» of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3630-9427>



## ФИТОТЕРАПИЯ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.Г.Кульченко<sup>1</sup>, Е.В.Яценко<sup>2</sup>

1. Медицинский институт ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
2. Медицинский центр «МедиКос» ООО ПКФ «ДОММ», 140408, Российская Федерация, Московская область, г. Коломна, Парковый проезд, д. 5

### Резюме

В статье обсуждается эффективность фитотерапии при воспалительных заболеваниях предстательной железы. В данном обзоре литературы приведены клинические исследования успешного использования растительных компонентов в лечении и профилактике хронического простатита и купировании симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП). Биологические активные вещества корня крапивы, семян тыквы, пальмы сабаль и цинка весьма эффективны в терапии хронического простатита за счет противовоспалительного, антипролиферативного, антиандрогенного и антиоксидантного действий. Фитопрепараты, содержащие эти вещества, могут быть рекомендованы в качестве первой линии коррекции СНМП при хроническом простите категорий III и IV; в качестве общеукрепляющего средства для мужчин, ведущих малоподвижный образ жизни в возрасте старше 35 лет.

### Ключевые слова:

фитотерапия, хронический бактериальный простатит, экстракт корней крапивы, экстракт пальмы сабаль, экстракт семян тыквы, цинк, *Serenoa repens*, *Saw palmetto*, *Urtica dioica*, *Cucurbita moschata*, симптомы нижних мочевыводящих путей

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Кульченко Н.Г., Яценко Е.В. Фитотерапия при воспалительных заболеваниях предстательной железы. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(3): 87–97. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-8

### Для корреспонденции

Кульченко Нина Геннадьевна, к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»  
Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6  
E-mail: kle-kni@mail.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

**Информация о финансировании.** Исследование проведено при поддержке компании «Си Эс Си Лтд». Спонсоры исследования и третьи лица не принимали участие в обработке и анализе данных и написании настоящей статьи.

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

Статья поступила 01.06.2019 г., принята к печати 08.08.2019 г.

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-8

## PHYTOTHERAPY FOR INFLAMMATORY DISEASES OF THE PROSTATE

N.G.Kulchenko<sup>1</sup>, E.V.Yatsenko<sup>2</sup>

1. Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaja str., Moscow, 117198, Russian Federation
2. Medical Clinic "MediCos", 5 Parkovyi proezd, Moscow region, Kolomna, 140408, Russian Federation

### Abstract

The article discusses the effectiveness of herbal medicine in inflammatory diseases of the prostate. This literature review presents clinical studies of the successful use of herbal ingredients in the treatment of chronic prostatitis and relief of lower urinary tract symptoms (LUTS). Biological active substances of *Urtica dioica*, *Cucurbita moschata*, *Saw palmetto* (*Serenoa repens*), and zinc are effective in the treatment of chronic prostatitis due to anti-inflammatory, antiproliferative, antiandrogenic and antioxidant action. Phytopreparations containing these substances can be recommended as the first line of correction of LUTS in chronic prostate categories III and IV; as a general tonic for men leading a sedentary lifestyle over the age of 35 years.

### Keywords:

phytotherapy, chronic bacterial prostatitis, *Saw palmetto*, *Serenoa repens*, *Cucurbita moschata*, *Urtica dioica*, zinc, lower urinary tract symptoms (LUTS)

### For citation

Kulchenko N.G., Yatsenko E.V. Phytoterapy for inflammatory diseases of the prostate. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(3): 87-97. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-8

### For correspondence

Nina G. Kulchenko, MD, PhD, urologist, ultrasound medical specialist, senior lectures of the departments of histology, cytology and embryology, Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)  
Address: 6 Miklukho-Maklaja str., Moscow, 117198, Russian Federation  
E-mail: kle-kni@mail.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

**Information about funding.** The research was carried out with the support of the "CSC Ltd" company. The study sponsors and the third parties have not been involved in the processing and analysis of the data and the writing of this article.

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

The article was received 01.06.2019, accepted for publication 08.08.2019

Хронический простатит (ХП) является частым заболеванием в мужской популяции, его распространенность составляет 4,5–9%, с частотой рецидивов почти у каждого второго пациента [1, 2]. Рецидивы ХП часто встречаются, когда пациенты прекращают прием лекарственных препаратов [3].

Ежегодно в США почти 1,8 млн мужчин обращаются к специалисту с диагнозом «хронический простатит» [4]. В России болезни предстательной железы встречаются у каждого третьего мужчины, причем прирост общей заболеваемости по данной нозологии за последние 10 лет составил 28,7% [5].

В соответствии с классификацией Национального института здравоохранения США (NIH), простатит делится на несколько категорий [6].

Категория I: острый бактериальный простатит, обусловленный острой бактериальной инфекцией (определяющей симптомы простатита), системной инфекцией.

Категория II: хронический бактериальный простатит (ХБП), с продемонстрированной хронической бактериальной инфекцией предстательной железы с симптомами простатита или без них.

Категория III: хронический простатит/синдром хронической тазовой боли (СХТБ). В этом случае инфекционный агент простатита отсутствует, а заболевание сопровождается симптомами хронической тазовой боли и симптомами нижних мочевых путей (СНМП).

Категория IV: бессимптомный воспалительный простатит — воспаление в предстательной железе протекает без клинических проявлений, но визуализируется в третьей порции мочи, в секрете простаты, в эякуляте, в ткани железы при биопсии.

Данная классификация подчеркивает две основные причины возникновения простатита: инфекцию и конгестию. При этиологическом факторе инфекционного генеза ведущую роль занимает бактериальный компонент. К конгестивному простатиту может приводить и сидячий образ жизни, и половая абстиненция, и тазовая венозная болезнь и т. д. [7]. Очень часто при вялотекущем ХП наблюдается нарушение гемодинамики в микроциркуляторном русле предстательной железы, что сопровождается локальным стазом крови, развитием оксидативного стресса, формированием фиброза в паренхиме простаты и склонностью к рецидивирующему течению заболевания.

Особенностями клинического течения ХП являются: длительный болевой синдром, чувство дискомфорта в области промежности, боль в пояснично-крестцовой области, склонность к рецидивам. Кроме того, ХП сопровождается СНМП: частое мочеиспускание, ноктурия, дизурия различной степени выраженности [8]. Данные ретроспективных исследований демонстрируют, что наиболее распростра-

ненной локализацией боли при ХП является область промежности (63% пациентов), за которой следуют тестикулярная, лобковая и пенильная области [4]. При оценке симптомов ХП по шкале NIH-CPSI (шкала оценки симптомов ХП Национального института здоровья США) отмечено, что наибольшее влияние на качество жизни пациентов оказывают боль в урогенитальной области и мочевые симптомы [9]. Поэтому мужчины с ХП часто имеют низкое качество жизни [4].

В стандарты медикаментозного лечения ХБП входят спазмолитики, альфа-адреноблокаторы, антимикробные препараты, нестероидные противовоспалительные средства [10–13]. Однако использование лекарств этих фармакологических групп не всегда позволяет применять их длительно, в течение 6–8 нед. Многоцентровые клинические исследования показали, что лечебный эффект краткосрочного режима лечения ограничен или даже контрпродуктивен [11, 13].

Поэтому современная терапия ХП должна отвечать следующим условиям:

- максимальная эффективность;
- биодоступность и тропность к тканям предстательной железы;
- безопасность и отсутствие серьезных побочных действий;
- совместимость с другими препаратами;
- отсутствие привыкания организма;
- отсутствие ограничений длительности применения;
- высокий комплаенс.

Всем этим критериям соответствует медикаментозная терапия растительными препаратами. Многие авторы отмечают, что фитотерапия является альтернативой для лечения ХП категорий III и IV в качестве первичной терапии и простатита категорий I и II в сочетании с другими препаратами [14, 15]. В лечении ХП давно положительно зарекомендовали себя такие фитокомпоненты, как экстракт пальмы сабаль, кверцетин, цинк, экстракт корней крапивы, экстракт семян тыквы, вытяжка коры африканской сливы и т. д. [8, 16–18]. Все эти вещества могут использоваться в качестве монотерапии ХП и в различных сочетаниях. Однако научные данные и терапевтические обоснования существуют только для некоторых из них [19–21].

На этом фоне особенный интерес вызывают новые многокомпонентные фитопрепараты, активно воздействующие на функциональное состояние предстательной железы. К таким средствам относится биологически активная добавка «ЧИНЧ», состав которой представлен в таблице 1.

Экстракты указанных растений и цинк в фитопрепарате ЧИНЧ доказали свою эффективность в кор-

рекции заболеваний предстательной железы при многолетнем опыте применения.

**Экстракт пальмы ползучей.** Пальма сабаль (*Saw palmetto*, *Serenoa repens*, или пальметто) является наиболее часто используемым растением для лечения ХП [8, 19]. Известен антиандрогенный механизм действия экстракта *Serenoa repens* за счет ингибирования 5 $\alpha$ -редуктазы с последующим снижением продукции дигидротестостерона, что приводит к снижению пролиферации клеток ацинусов предстательной железы [22]. Американские исследователи доказали, что экстракт пальмы сабаль оказывает стойкий терапевтический эффект в купировании СНМП при ХП при длительном непрерывном применении [23]. Результаты метаанализа 12 исследований показали, что на фоне приема экстракта пальмы сабаль уровень никтурии снизился на 25% по сравнению с плацебо [24].

Также различные исследования показали антиоксидантные и противовоспалительные свойства экстракта [25, 26]. Так J. Colado-Velázquez et al. отметили, что экстракт пальмы сабаль обладает выраженным антиоксидантным эффектом за счет угнетения экспрессии генов провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), интерлейкинов (IL-1 $\beta$  и IL-6) и факторов роста: фибробластов (FGF) и эндотелия сосудов (VEGF) [25]. Также авторы зафиксировали, что антиоксидантные свойства экстракта усиливаются за счет противовоспалительного действия, поскольку он способен ингибировать продукцию метаболитов 5-липоксигеназы и лейкотриенов [25].

Современные исследования демонстрируют, что экстракт плодов пальмы сабаль содержит уникальный комплекс жирных кислот, способных поддерживать и стимулировать мужскую репродуктивную систему (табл. 2) [26].

В клиническом исследовании, посвященном изучению роли фитотерапевтических средств в лечении больных ХБП ( $n = 56$ ), экстракт *Saw Palmetto* использовался в течение 8 недель после основного курса антибактериальной терапии [8]. В результате в основной группе наблюдения авторы зафиксировали достоверное снижение болевого синдрома и улучшение качества мочеиспускания [8].

Также существует исследование, доказывающее влияние экстракта пальмы сабаль на снижение пролиферации клеток предстательной железы [19], что позволяет использовать этот фитокомпонент как для профилактики развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) у молодых мужчин с простатитом, так и для лечения СНМП при развившейся ДГПЖ и ХП у мужчин среднего и пожилого возраста. По мнению De Monte C. et al., экстракт пальметто индуцирует апоптоз, ингибирует секрецию IL-12, моноцитарного хемотаксического протеина (MCP-1) и, как следствие, вызывает снижение воспалительной реакции при хроническом простатите [19]. Авторы убеждены, что среди фитотерапевтических средств, используемых при лечении заболеваний предстательной железы, биоактивные вещества, извлеченные из плодов американской карликовой пальмы, являются наиболее распространенными благодаря их безопасности,

**Таблица 1. Основные компоненты препарата растительного происхождения «ЧИНЧ»**  
**Table 1. The main components of the herbal preparation "CHINCH"**

| Основное действие/<br>Basic effect                  | Основные компоненты/Basic components                    |                                                           |                                               |                                           |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                     | Экстракт пальмы ползучей 85* мг/<br>Saw palmetto 85* mg | Экстракт корней крапивы 100* мг/<br>Urtica dioica 100* mg | Семена тыквы 80* мг/Cucurbita moschata 80* mg | Цинка лактат 8* мг/<br>Zinc Lactate 8* mg |
| Антипролиферативное/<br>Antiproliferative           | +                                                       | +                                                         | +                                             |                                           |
| Противовоспалительное/<br>Anti-inflammatory         |                                                         | +                                                         | +                                             |                                           |
| Антибактериальное/<br>Antibacterial                 |                                                         | +                                                         |                                               |                                           |
| Усиление либидо/ Libido boost                       |                                                         | +                                                         |                                               | +                                         |
| Суточная доза компонентов/ Daily dose of components | 340                                                     | 400                                                       | 320                                           | 32                                        |

\*содержание в 1 капсуле ЧИНЧ. / \*content in 1 capsule of CHINCH.

профилю переносимости и клиническим преимуществам. Экстракт пальмы сабаль обладает низкой цитотоксичностью в отношении нормальных клеток, вызывает снижение клеточного роста при дозозависимом эффекте [19].

**Экстракт семян тыквы** богат маслами, аминокислотами, микроэлементами (марганец, калий, железо, фосфор), витаминами групп А, В, Е, D, РР. Он содержит биофлавоноиды, органический цинк, стерины, которые положительно влияют на половую систему у мужчин и нормализуют сексуальный тонус организма [27]. По мнению S. A. Tantawy et al., мас-

ло семян тыквы богато антиоксидантами [28]. Кроме того, было подтверждено, что липидстероидный экстракт также оказывает ингибирующее действие на 5- $\alpha$ -редуктазу в культивируемых фибробластах предстательной железы человека. Фармакологический механизм действия экстракта семян тыквы хорошо изучен: ингибирование 5- $\alpha$ -редуктазы блокирует метаболизм тестостерона в дигидротестостерон, что препятствует развитию гиперплазии предстательной железы [29]. Еще одним замечательным преимуществом экстракта семян тыквы является высокое содержание омега-6 (линолевой кислоты),

**Таблица 2. Содержание фитостеролов и жирных кислот в экстракте пальмы сабаль [26]**  
**Table 2. The content of phytosterols and fatty acids in the Sabal palm extract [26]**

| Наименование/Name                           | Вид/Kind                                                  | Механизм действия/Mechanism of action                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Каприновая кислота/<br>Capric acid          | Насыщенная<br>жирная кислота/<br>Saturated fatty acid     | Антиоксидантная и противовоспалительная активность; ингибирует продукцию активных форм кислорода и радикала оксида азота, транскрипционную активность ядерного фактора (NF- $\kappa$ B) и активность циклооксигеназы (ЦОГ-2), а также предотвращает экспрессию генов хемотаксиса моноцитов/<br>Antioxidant and anti-inflammatory activity; inhibits the production of reactive oxygen species and a nitric oxide radical, the transcriptional activity of nuclear factor (NF- $\kappa$ B) and cyclooxygenase (COX-2) activity, and also prevents the expression of monocyte chemotaxis genes |
| Лауриновая кислота/<br>Lauric acid          | Насыщенная<br>жирная кислота/<br>Saturated fatty acid     | Антиоксидантное и противовоспалительное действие, способность ингибировать фермент ЦОГ-2/<br>Antioxidant and anti-inflammatory effect, the ability to inhibit the COX-2 enzyme                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Каприловая кислота/<br>Caprylic acid        | Насыщенная<br>жирная кислота/<br>Saturated fatty acid     | Обладает антиоксидантным действием, а также ингибирует выработку хемокина IL-8/<br>Possesses an antioxidant effect and also inhibits the production of chemokine IL-8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Линолевая кислота/<br>Linoleic acid         | Ненасыщенная<br>жирная кислота/<br>Unsaturated fatty acid | Антиоксидантная активность: снижает экспрессию генов фактора NF- $\kappa$ B и продукцию iNOS, свободных радикалов; противовоспалительная активность – ингибирует фермент ЦОГ-2/<br>Antioxidant activity: reduces the expression of NF- $\kappa$ B factor genes and the production of iNOS, free radicals; anti-inflammatory activity - inhibits the COX-2 enzyme                                                                                                                                                                                                                             |
| Миристиновая<br>кислота/Myristic acid       | Насыщенная<br>жирная кислота/<br>Saturated fatty acid     | Мощный поглотитель оксида азота, супероксида, гидроксила и перекиси липидов/<br>Powerful absorber of nitric oxide, superoxide, hydroxyl and lipid peroxide                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Пальмитиновая<br>кислота/Palmitic acid      | Насыщенная<br>жирная кислота/<br>Saturated fatty acid     | Ингибирует выработку провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$ /<br>Inhibits the production of pro-inflammatory cytokine TNF- $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Олеиновая кислота/<br>Oleic acid            | Ненасыщенная<br>жирная кислота/<br>Unsaturated fatty acid | Мощный антиоксидант, способна ингибировать активацию фактора транскрипции NF- $\kappa$ B и продукцию свободных радикалов и активных форм кислорода; также обладает противовоспалительным действием, так как снижает экспрессию ЦОГ-2 и простагландинов E-2/<br>A powerful antioxidant capable of inhibiting the activation of the transcription factor NF- $\kappa$ B and the production of free radicals and reactive oxygen species; also has anti-inflammatory effect, as it reduces the expression of COX-2 and prostaglandins E-2                                                       |
| $\beta$ -ситостерин/<br>$\beta$ -sitosterol | Фитостерол/<br>Phytosterol                                | Антиоксидант: повышает активность ферментов супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы/<br>Antioxidant: increases the activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase enzymes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

которая является необходимой жирной кислотой. По наблюдениям S.A. Tantawy et al., этот растительный экстракт использовался в лечении заболеваний предстательной железы уже на протяжении нескольких столетий [28]. Кроме того, его терапевтическое действие было описано во многих учебниках и традиционных китайских медицинских рукописях [28].

Q. Guan et al. провели метаанализ рандомизированных исследований эффективности флавоноидов в лечении хронического простатита [30]. Оценка терапевтической эффективности экстракта семян тыквы строилась на основании анкетирования пациентов (NIH-CPSI). Авторы провели анализ 11 исследований с участием 975 пациентов (основная группа = 516, контрольная = 459). После завершения лечения были получены достоверные различия между группами. Так, общий балл по шкале NIH-CPSI в основной группе снизился на 6,96 единицы (95% ДИ –8,32~–5,60,  $p < 0,00001$ ). Этот метаанализ показывает, что экстракт семян тыквы способствует купированию СНМП и может использоваться в лечении заболеваний предстательной железы, а кратковременная терапия антибиотиками в сочетании с флавоноидами может быть оптимальным выбором для лечения ХБП. Кроме того, терапия флавоноидами имеет отличный профиль безопасности.

Одновременно другие китайские исследователи отметили улучшение качества мочеиспускания на фоне приема экстракта семян тыквы не только при ХБП, но и при СХТБ [16].

R.Damiano et al. выполнили метаанализ роли фитотерапевтических препаратов в лечении СНМП [20]. Авторы доказали, что экстракт семян тыквы обладает противовоспалительным и антиандрогенным (ингибирование  $5\alpha$ -редуктазы) свойствами, а также снижает пролиферацию клеток простаты. Во всех исследованиях было отмечено улучшение международных показателей простатической симптоматики (IPSS) и скорости потока мочи. В 4 исследованиях было отмечено достоверное улучшение качества жизни [20].

В другом исследовании экстракт семян тыквы использовали для фонофореза при лечении ХП категорий III и IV и купирования СНМП у 60 пациентов [28]. Через 3 недели лечения было продемонстрировано значительное снижение лейкоцитов в моче (–21%), показателей NIH-CPSI (–26,8%), остаточной мочи в мочевом пузыре (–31%) и улучшение скорости потока мочи (+8,95%) у пациентов основной группы ( $p < 0,05$ ). Авторы убеждены, что противовоспалительный, антиоксидантный, гиполипидемический эффекты экстракта семян тыквы связаны с высоким содержанием незаменимой омега-3 жирной кислоты, в частности  $\alpha$ -линоленовой кислоты [28].

По мнению M.J. Saavedra et al., семена тыквы являются потенциально хорошими источниками антиоксидантов, полезных для здоровья человека [17]. Кроме того, семена тыквы могут быть отличным источником биологически активных молекул и полиненасыщенных жирных кислот [17].

Исследование, проведенное H.Schilcher et al., показало, что употребление фитостерина, полученного из семян тыквы, за 3–4 дня до простатэктомии приводило к уменьшению содержания дигидротестостерона в ткани предстательной железы [31].

Позже было зафиксировано, что прием высокой дозы экстракта семян тыквы ингибирует рост простаты, тем самым блокируя ее гипертрофию [32].

**Экстракт корня крапивы** является ингибитором фермента ароматазы в ткани предстательной железы [33]. Ароматаза способствует преобразованию тестостерона в эстроген. N.Pigat et al. отметили, что использование корня крапивы жгучей приводит не только к ингибированию ароматазы, но и к угнетению лейкоцитарной эластазы, к снижению мембранной активности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы, которая может ограничивать метаболизм и рост клеток простаты, а также иммуномодулирующей активности [34].

В эксперименте на крысах было показано, что после перорального употребления экстракта корня крапивы уменьшается гиперплазия предстательной железы [33]. Клинические доказательства эффективности корня крапивы при лечении заболеваний простаты основаны на многочисленных открытых исследованиях [35]. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования демонстрируют, что метанольный экстракт корня крапивы эффективен в ликвидации СНМП [18].

M. R. Safarinejad et al. провели 6-месячное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное частичное перекрестное сравнительное исследование применения экстракта крапивы по сравнению с плацебо ( $n = 620$ ) [18]. Большинство мужчин (81%) сообщили об улучшении качества мочеиспускания на фоне приема экстракта крапивы по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ). И IPSS, и скорость потока мочи оказались выше в основной группе наблюдения по сравнению с плацебо. IPSS снизился с 19,8 до 11,8 балла в группе пациентов, употреблявших экстракт корня крапивы, и с 19,2 до 17,7 — в группе плацебо ( $p = 0,002$ ). Пиковые скорости потока мочи улучшились на 3,4 мл/с в группе плацебо и на 8,2 мл/с в основной группе пациентов ( $p < 0,05$ ) [18].

По данным P.J.Cheetham, экстракт корней крапивы возможно использовать в качестве первой линии лечения СНМП у мужчин при заболеваниях простаты [36].

**Цинк** является важным микроэлементом для живых организмов. Он необходим для активации более чем 300 ферментов в организме человека. Цинк также играет важную роль в репликации ДНК, транскрипции и синтезе белка, влияя на деление и дифференцировку клеток [37]. Сообщалось, что цинк связан со многими энзимами в организме и может предотвратить повреждение клеток путем активации антиоксидантной системы. Цинк является важным компонентом системы защиты от окислителей и функционирует на многих уровнях. Также было обнаружено, что он ингибирует образование активных форм кислорода и усиливает активность антиоксидантов. Доказано, что дефицит цинка увеличивает перекисное окисление липидов в различных тканях человека, в том числе и в предстательной железе [37].

Цинк является ключевым микроэлементом в нормальном метаболизме клеток предстательной железы. Он ингибирует действие фермента аконитазы, который окисляет цитрат в изоцитрат в митохондриях. Поэтому его присутствие в секреторных эпителиальных клетках периферической зоны акцинов предстательной железы позволяет продуцировать и секретировать высокий уровень цитрата, основного компонента секрета простаты [38]. Цинк играет важную роль в нормальном функционировании предстательной железы. Считается, что количество цинка, обеспечиваемого питьевой водой, является низким (<10%), в то же время содержание его в почве в настоящее время также низкое. На сегодняшний день именно биологические добавки являются основным источником цинка (приблизительно 90–95%) для населения [38]. Дефицит цинка в продуктах зарегистрирован в ряде европейских стран [39]. Почти у каждого второго мужчины суточное потребление цинка снижено и составляет 9,4 мг/день. Лишь у 5% лиц мужского пола суточное потребление цинка соответствует нормативным показателям — 15 мг/день. При этом лишь 3–8% человек используют цинк в виде добавок [39].

D.Cui et al. провели метаанализ 14 исследований, посвященных эффективности применения цинка в лечении СНМП (731 пациент с ХП и 574 здоровых мужчин) [40]. Результаты этого метаанализа показали, что концентрация цинка в секрете простаты и семенной плазме у больных ХП была значительно ниже, чем у здоровых людей (SMD [95% CI] –246,71 [–347,97, –145,44], –20,74 [–35,11, –6,37] соответственно [40].

D.Goodarzi et al. выполнили рандомизированное клиническое исследование на 120 пациентах с диагнозом ХП (IIIA NIH) [41]. Группа исследования получала перорально сульфат цинка 220 мг ежедневно в виде капсул. Снижение баллов и суббаллов было

более заметным после начала исследования, хотя различия не были статистически значимыми. Кроме того, различия в общем балле NIH-CPSI и домена боли на 12-й неделе наблюдения были статистически значимыми ( $p = 0,003$  и  $p = 0,02$  соответственно) [41]. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что добавки цинка могут помочь в лечении пациентов с хроническим простатитом NIH-IIIA, а также положительно влияют на либидо [41]. Это может быть связано с антибактериальными и иммуномодулирующими функциями органического цинка в организме.

Таким образом, фитотерапия с использованием растительных экстрактов (полученных из фруктов, семян, корней или коры) в качестве лекарственных средств зачастую может быть рекомендована в качестве первой линии терапии с целью укрепления мужского здоровья, лечения и профилактики воспалительных заболеваний предстательной железы. Их использование либо в качестве монотерапии, либо в сочетании с традиционными фармацевтическими методами лечения становится все более популярным во всем мире [36].

В последнее время появилась информация о комбинированном использовании растительных препаратов в лечении заболеваний предстательной железы. Сначала была доказана эффективность комбинации экстрактов пальмы сабаль и крапивы в устранении СНМП при заболеваниях предстательной железы экспериментальным путем [34]. Было продемонстрировано, что сочетание экстрактов пальмы сабаль и крапивы вызывает снижение пролиферации клеток простаты, что было оценено по более низкой экспрессии индекса пролиферативной активности (Ki-67). Параллельно это сопровождалось снижением воспалительной реакции, о чем свидетельствуют уменьшение инфильтрации клеток, экспрессирующих общий антиген лейкоцитов CD45, дозозависимое снижение массы простаты на фоне хорошей переносимости веществ [34].

Затем высокая эффективность комбинации экстрактов пальмы сабаль и крапивы была подтверждена немецкими исследователями [15]. U.Engelmann et al. выполнили клиническое плацебо-контролируемое исследование 140 мужчин [15]. В течение 60 недель рандомизированного лечения общий балл IPSS был снижен в среднем на 9 баллов на фоне лечения растительными препаратами (комбинация экстрактов пальмы сабаль и крапивы). Авторы не зафиксировали достоверную разницу между лечением растительными препаратами и блокаторами альфа-1-адренорецептора (тамсулозином).

Позже S.A.Tantawy et al. доказали клиническую безопасность и эффективность комбинации экс-

трактов семян тыквы и пальмы сабаль в лечении хронического простатита и ДГПЖ [28].

Натуральные продукты, полученные из растений и трав, веками использовались для лечения ряда патологий, включая заболевания предстательной железы. В последние годы фитотерапия стала более популярной из-за безопасности, эффективности и высокой комплаентности. Учитывая отсутствие доказанной эффективности традиционных методов лечения, пациенты все чаще вынуждены обращаться к фитотерапии и другим альтернативным методам лечения. Широкое разнообразие лекарственных растений побуждает к использованию фитокомплексов, таких как ЧИНЧ, в которых экстракты находятся в рациональных сочетаниях, способствующих потенцированию фармакологического эффекта.

На сегодняшний день ЧИНЧ по своему составу является уникальной комбинацией активных веществ, которые показаны для решения урологических проблем. Учитывая активные составляющие, его можно считать средством широкого спектра действия при

коррекции воспалительного процесса в предстательной железе. Содержание различных экстрактов в ЧИНЧ, обладающих однонаправленным механизмом действия на предстательную железу, позволяет потенцировать клинический эффект, не увеличивая исходной дозы препарата. Растительный состав фитосредства обеспечивает его длительное и безопасное применение у пациентов разных возрастов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фитопрепарат ЧИНЧ как уникальное средство воздействия на функциональное состояние предстательной железы может быть рекомендован:

- для коррекции СНМП при ХП категорий III и IV;
- в качестве общеукрепляющего и профилактического средства для мужчин, ведущих малоподвижный образ жизни в возрасте старше 35 лет;
- для улучшения общего состояния организма, ускорения процесса выздоровления и положительного влияния на эректильную функцию и либидо.

## Список литературы

1. Pirola GM, Verdacchi T, Rosadi S, Annino F, De Angelis M. Chronic prostatitis: current treatment options. *Res Rep Urol*. 2019 Jun 4;11:165–174. DOI: 10.2147/RRU.S194679
2. Clemens JQ, Meenan RT, O’Keeffe Rosetti MC, Kimes T, Calhoun EA. Prevalence of and risk factors for prostatitis: population based assessment using physician assigned diagnoses. *J Urol*. 2007 Oct;178 (4 Pt 1):1333–7. DOI: 10.1016/j.juro.2007.05.140
3. Nickel JC. Prostatitis. *Canadian Urological Association Journal*. 2011;5 (5):306–5. DOI: 10.5489/cuaj.11211
4. Pontari MA, Joyce GF, Wise M, McNaughton-Collins M. Urologic Diseases in America Project. Prostatitis. *J Urol*. 2007 Jun;177 (6):2050–7. DOI: 10.1016/j.juro.2007.01.128
5. Аполихин О.И., Комарова В.А., Никушина А.А., Сивков А.В. Болезни предстательной железы в Российской Федерации: статистические данные 2008–2017 гг. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019;2:4–13. DOI: 10.29188/2222–8543–2019–11–2–4–12
6. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA*. 1999 Jul 21;282 (3):236–7. DOI: 10.1001/jama.282.3.236
7. Виноградов И.В., Живулько А.Р., Королев С.В. Хронический простатит, патогенетические механизмы влияния на мужскую фертильность. *Вестник последипломного медицинского образования*. 2018;4:48–54
8. Stamatiou K, Pierris N. *Serenoa repens* extract additionally to quinolones in the treatment of chronic bacterial prostatitis. The preliminary results of a long term observational study. *Arch Ital Urol Androl*. 2013 Dec 31;85 (4):190–6. DOI: 10.4081/aiua.2013.4.190
9. Wagenlehner FM, van Till JW, Magri V, Perletti G, Houbiers JG, Weidner W, Nickel JC. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) symptom evaluation in multinational cohorts of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol*. 2013 May;63 (5):953–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.10.042
10. Каприн А.Д., Костин А.А., Попов С.В. Медикаментозная терапия хронического простатита. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2015;23 (17):1010–2
11. Weidner W. Treating chronic prostatitis: antibiotics no, alpha-blockers maybe. *Ann Intern Med*. 2004 Oct 19;141 (8):639–40. DOI: 10.7326/0003–4819–141–8–200410190–00012
12. Попов С.В., Мазо Е.Б. Этиотропная терапия хронического бактериального простатита. *Урология*. 2008;3:36–41
13. Cunha BA, Gran A, Raza M. Persistent extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-positive *Escherichia coli* chronic prostatitis successfully treated with a combination of fosfomycin and doxycycline. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Apr;45 (4):427–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.12.019
14. Magri V, Boltri M, Cai T, Colombo R, Cuzzocrea S, De Visschere P, et al. Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch Ital Urol Androl*. 2019 Jan 18;90 (4):227–248. DOI: 10.4081/aiua.2018.4.227
15. Engelmann U, Walther C, Bondarenko B, Funk P, Schlafke S. Efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract in lower urinary tract symptoms. A randomized, double-blind study versus tamsulosin. *Arzneimittelforschung*. 2006;56 (3):222–9. DOI: 10.1055/s-0031–1296714
16. Hu M, Wazir J, Ullah R, Wang W, Cui X, Tang M, Zhou X. Phytotherapy and physical therapy in the management of

chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *Int Urol Nephrol*. 2019 Jul;51 (7):1081–1088. doi: 10.1007/s11255-019-02161-x

17. Saavedra MJ, Aires A, Dias C, Almeida JA, De Vasconcelos MC, Santos P, Rosa EA. Evaluation of the potential of squash pumpkin by-products (seeds and shell) as sources of antioxidant and bioactive compounds. *J Food Sci Technol*. 2015 Feb;52 (2):1008–15. DOI: 10.1007/s13197-013-1089-5

18. Safarinejad MR. *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb Pharmacother*. 2005;5 (4):1–11

19. De Monte C, Carradori S, Granese A, Di Pierro GB, Leonardo C, De Nunzio C. Modern extraction techniques and their impact on the pharmacological profile of *Serenoa repens* extracts for the treatment of lower urinary tract symptoms. *BMC Urol*. 2014 Aug 11;14:63. DOI: 10.1186/1471-2490-14-63

20. Damiano R, Cai T, Fornara P, Franzese CA, Leonardi R, Mirone V. The role of *Cucurbita pepo* in the management of patients affected by lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: A narrative review. *Arch Ital Urol Androl*. 2016 Jul 4;88 (2):136–43. DOI: 10.4081/aiua.2016.2.136

21. Chrubasik JE, Roufogalis BD, Wagner H. A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles Part II: *Urtica radix*. *Phytomedicine*. 2007 Aug;14 (7–8):568–79. DOI: 10.1016/j.phymed.2007.03.014

22. Кульченко Н.Г. Оптимизация подходов консервативной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы ингибиторами 5-альфа-редуктазы. Клинико-морфологическое исследование. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2012;1:101–6

23. Yang J, Te AE. Saw palmetto and finasteride in the treatment of category-III prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Curr Urol Rep*. 2005 Jul;6 (4):290–5

24. Gordon AE, Shaughnessy AF. Saw palmetto for prostate disorders. *Am Fam Physician*. 2003 Mar 15;67 (6):1281–3

25. Colado-Velázquez J, Mailloux-Salinas P, Medina-Contreras JML, Cruz-Robles D, Bravo G. Effect of *Serenoa repens* on oxidative stress, inflammatory and growth factors in obese wistar rats with benign prostatic hyperplasia. *Phytother Res*. 2015 Oct;29 (10):1525–31. DOI: 10.1002/ptr.5406

26. Penugonda K, Lindshield B. Fatty acid and phytosterol content of commercial saw palmetto supplements. *Nutrients*. 2013 Sep 13;5 (9):3617–33. DOI: 10.3390/nu5093617

27. Procida G, Stancher B, Cateni F, Zacchigna M. Chemical composition and functional characterisation of commercial pumpkin seed oil. *J Sci Food Agric*. 2013 Mar 30;93 (5):1035–41. DOI: 10.1002/jsfa.5843

28. Tantawy SA, Elgohary HM, Kamel DM. Trans-perineal pumpkin seed oil phonophoresis as an adjunctive treatment for chronic

nonbacterial prostatitis. *Res Rep Urol*. 2018 Sep 18;10:95–101. DOI: 10.2147/RRU.S167896

29. Hong H, Kim CS, Maeng S. Effects of pumpkin seed oil and saw palmetto oil in Korean men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Nutr Res Pract*. 2009 Winter;3 (4):323–7. DOI: 10.4162/nrp.2009.3.4.323

30. Guan Q, Zheng Y, Wei X, Wang S, Su B, Yu S. The Effect of Flavonoids on Chronic Prostatitis: A Meta-analysis of Published Randomized Controlled Trials. *J Natl Med Assoc*. 2019 May 23. pii: S0027-9684 (19)30011-2. DOI: 10.1016/j.jnma.2019.04.007

31. Schilcher H, Dunzendorfer U, Ascali F. D7-Sterols: the prostatic principle of pumpkin seeds. *Urologe B*. 1987;27:316–319

32. Abdel-Rahman MK. Effect of pumpkin seed (*Cucurbita pepo* L) diets on benign prostatic hyperplasia (BPH): chemical and morphometric evaluation in rats. *World J Chem*. 2006;1 (1):33–40

33. Moradi HR, Erfani Majd N, Esmaeilzadeh S, Fatemi Tabatabaei SR. The histological and histometrical effects of *Urtica dioica* extract on rat's prostate hyperplasia. *Vet Res Forum*. 2015 Winter;6 (1):23–9

34. Pigat N, Reyes-Gomez E, Boutillon F, Palea S, Barry Delongchamps N, Koch E, Goffin V. Combined Sabal and *Urtica* Extracts (WS® 1541) Exert Anti-proliferative and Anti-inflammatory Effects in a Mouse Model of Benign Prostate Hyperplasia. *Front Pharmacol*. 2019 Mar 29;10:311. DOI: 10.3389/fphar.2019.00311

35. Dhouibi R, Affes H, Ben Salem M, Hammami S, Sahnoun Z, Zeghal KM, Ksouda K. Screening of pharmacological uses of *Urtica dioica* and others benefits. *Prog Biophys Mol Biol*. 2019 Jun 1. pii: S0079-6107 (19)30098-7. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2019.05.008

36. Cheetham PJ. Role of complimentary therapy for male LUTS. *Curr Urol Rep*. 2013 Dec;14 (6):606–13. DOI: 10.1007/s11934-013-0372-3

37. Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *J Nutr*. 2000 May;130(5SSuppl):1447S-54S. DOI:10.1093/jn/130.5.1447S

38. Costello LC, Franklin RB. A comprehensive review of the role of zinc in normal prostate function and metabolism; and its implications in prostate cancer. *Arch Biochem Biophys*. 2016 Dec 1;611:100–112. DOI: 10.1016/j.abb.2016.04.014

39. Flynn A, Hirvonen T, Mensink GB, Ocké MC, Serra-Majem L, Stos K, et al. Intake of selected nutrients from foods, from fortification and from supplements in various European countries. *Food Nutr Res*. 2009 Nov 12;53. DOI: 10.3402/fnr.v53i0.2038

40. Cui D, Han G, Shang Y, Mu L, Long Q, Du Y. The effect of chronic prostatitis on zinc concentration of prostatic fluid and seminal plasma: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2015;31 (9):1763–9. DOI: 10.1185/03007995.2015.1072707

41. Goodarzi D, Cyrus A, Baghinia MR, Kazemifar AM, Shirincar M. The efficacy of zinc for treatment of chronic prostatitis. *Acta Med Indones*. 2013 Oct;45 (4):259–64

## References

1. Pirola GM, Verdacchi T, Rosadi S, Annino F, De Angelis M. Chronic prostatitis: current treatment options. *Res Rep Urol*. 2019 Jun 4;11:165–174. DOI: 10.2147/RRU.S194679

2. Clemens JQ, Meenan RT, O'Keeffe Rosetti MC, Kimes T, Calhoun EA. Prevalence of and risk factors for prostatitis: population based assessment using physician assigned diagnoses. *J Urol*.

- 2007 Oct;178 (4 Pt 1):1333–7. DOI: 10.1016/j.juro.2007.05.140
3. Nickel JC. Prostatitis. Canadian Urological Association Journal. 2011;5 (5):306–5. DOI: 10.5489/cuaj.11211
4. Pontari MA, Joyce GF, Wise M, McNaughton-Collins M. Urologic Diseases in America Project. Prostatitis. J Urol. 2007 Jun;177 (6):2050–7. DOI: 10.1016/j.juro.2007.01.128
5. Apolihin OI, Komarova VA, Nikushina AA, Sivkov AV. Prostate diseases in the Russian Federation: statistical data for 2008–2017. Experimental and Clinical Urology. 2019;2:4–13. DOI: 10.29188/2222–8543–2019–11–2–4–12 (In Russian)
6. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA. 1999 Jul 21;282 (3):236–7. DOI: 10.1001/jama.282.3.236
7. Vinogradov IV, Zhivulko AR, Korolev SV. Chronic prostatitis, pathogenetic mechanisms of influence on male fertility. Journal of Postgraduate Medical Education. 2018;4:48–54. (In Russian)
8. Stamatiou K, Pierris N. Serenoa repens extract additionally to quinolones in the treatment of chronic bacterial prostatitis. The preliminary results of a long term observational study. Arch Ital Urol Androl. 2013 Dec 31;85 (4):190–6. DOI: 10.4081/aiua.2013.4.190
9. Wagenlehner FM, van Till JW, Magri V, Perletti G, Houbiers JG, Weidner W, Nickel JC. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) symptom evaluation in multinational cohorts of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Eur Urol. 2013 May;63 (5):953–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.10.042
10. Kaprin AD, Kostin AA, Popov SV. Medikamentoznaya terapiya khronicheskogo prostatita. RMJ (Russian Medical Journal). 2015;23 (17):1010–2. (In Russian)
11. Weidner W. Treating chronic prostatitis: antibiotics no, alpha-blockers maybe. Ann Intern Med. 2004 Oct 19;141 (8):639–40. DOI: 10.7326/0003–4819–141–8–200410190–00012
12. Popov SV, Mazo EB. Etiotropic therapy of chronic bacterial prostatitis. Urology. 2008;3:36–41. (In Russian)
13. Cunha BA, Gran A, Raza M. Persistent extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-positive *Escherichia coli* chronic prostatitis successfully treated with a combination of fosfomycin and doxycycline. Int J Antimicrob Agents. 2015 Apr;45 (4):427–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.12.019
14. Magri V, Boltri M, Cai T, Colombo R, Cuzzocrea S, De Visschere P, et al. Multidisciplinary approach to prostatitis. Arch Ital Urol Androl. 2019 Jan 18;90 (4):227–248. DOI: 10.4081/aiua.2018.4.227
15. Engelmann U, Walther C, Bondarenko B, Funk P, Schlafke S. Efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract in lower urinary tract symptoms. A randomized, double-blind study versus tamsulosin. Arzneimittelforschung. 2006;56 (3):222–9. DOI: 10.1055/s-0031–1296714
16. Hu M, Wazir J, Ullah R, Wang W, Cui X, Tang M, Zhou X. Phytotherapy and physical therapy in the management of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. Int Urol Nephrol. 2019 Jul;51 (7):1081–1088. doi: 10.1007/s11255–019–02161-x
17. Saavedra MJ, Aires A, Dias C, Almeida JA, De Vasconcelos MC, Santos P, Rosa EA. Evaluation of the potential of squash pumpkin by-products (seeds and shell) as sources of antioxidant and bio-active compounds. J Food Sci Technol. 2015 Feb;52 (2):1008–15. DOI: 10.1007/s13197–013–1089–5
18. Safarinejad MR. Urtica dioica for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. J Herb Pharmacother. 2005;5 (4):1–11
19. De Monte C, Carradori S, Granese A, Di Pierro GB, Leonardo C, De Nunzio C. Modern extraction techniques and their impact on the pharmacological profile of *Serenoa repens* extracts for the treatment of lower urinary tract symptoms. BMC Urol. 2014 Aug 11;14:63. DOI: 10.1186/1471–2490–14–63
20. Damiano R, Cai T, Fornara P, Franzese CA, Leonardi R, Mirone V. The role of *Cucurbita pepo* in the management of patients affected by lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: A narrative review. Arch Ital Urol Androl. 2016 Jul 4;88 (2):136–43. DOI: 10.4081/aiua.2016.2.136
21. Chrubasik JE, Roufogalis BD, Wagner H. A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles Part II: *Urtica radix*. Phytomedicine. 2007 Aug;14 (7–8):568–79. DOI: 10.1016/j.phymed.2007.03.014
22. Kulchenko NG. Optimizing the conservative therapy of benign prostatic hyperplasia by inhibitors of 5 $\alpha$ -reductase. Clinical and morphological study. Kursk scientific and practical bulletin «Man and his health». 2012;1:101–6. (In Russian)
23. Yang J, Te AE. Saw palmetto and finasteride in the treatment of category-III prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Curr Urol Rep. 2005 Jul;6 (4):290–5
24. Gordon AE, Shaughnessy AF. Saw palmetto for prostate disorders. Am Fam Physician. 2003 Mar 15;67 (6):1281–3
25. Colado-Velázquez J, Mailloux-Salinas P, Medina-Contreras JML, Cruz-Robles D, Bravo G. Effect of *Serenoa repens* on oxidative stress, inflammatory and growth factors in obese wistar rats with benign prostatic hyperplasia. Phytother Res. 2015 Oct;29 (10):1525–31. DOI: 10.1002/ptr.5406
26. Penugonda K, Lindshield B. Fatty acid and phytosterol content of commercial saw palmetto supplements. Nutrients. 2013 Sep 13;5 (9):3617–33. DOI: 10.3390/nu5093617
27. Procida G, Stancher B, Cateni F, Zacchigna M. Chemical composition and functional characterisation of commercial pumpkin seed oil. J Sci Food Agric. 2013 Mar 30;93 (5):1035–41. DOI: 10.1002/jsfa.5843
28. Tantawy SA, Elgohary HM, Kamel DM. Trans-perineal pumpkin seed oil phonophoresis as an adjunctive treatment for chronic nonbacterial prostatitis. Res Rep Urol. 2018 Sep 18;10:95–101. DOI: 10.2147/RRU.S167896
29. Hong H, Kim CS, Maeng S. Effects of pumpkin seed oil and saw palmetto oil in Korean men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. Nutr Res Pract. 2009 Winter;3 (4):323–7. DOI: 10.4162/nrp.2009.3.4.323
30. Guan Q, Zheng Y, Wei X, Wang S, Su B, Yu S. The Effect of Flavonoids on Chronic Prostatitis: A Meta-analysis of Published Randomized Controlled Trials. J Natl Med Assoc. 2019 May 23. pii: S0027–9684 (19)30011–2. DOI: 10.1016/j.jnma.2019.04.007

31. Schilcher H, Dunzendorfer U, Ascali F. D7-Sterols: the prostatic principle of pumpkin seeds. *Urologe B*. 1987;27:316–319
32. Abdel-Rahman MK. Effect of pumpkin seed (*Cucurbita pepo* L) diets on benign prostatic hyperplasia (BPH): chemical and morphometric evaluation in rats. *World J Chem*. 2006;1 (1):33–40
33. Moradi HR, Erfani Majd N, Esmaeilzadeh S, Fatemi Tabatabaei SR. The histological and histometrical effects of *Urtica dioica* extract on rat's prostate hyperplasia. *Vet Res Forum*. 2015 Winter;6 (1):23–9
34. Pigat N, Reyes-Gomez E, Boutillon F, Palea S, Barry Delongchamps N, Koch E, Goffin V. Combined *Sabal* and *Urtica* Extracts (WS® 1541) Exert Anti-proliferative and Anti-inflammatory Effects in a Mouse Model of Benign Prostate Hyperplasia. *Front Pharmacol*. 2019 Mar 29;10:311. DOI: 10.3389/fphar.2019.00311
35. Dhouibi R, Affes H, Ben Salem M, Hammami S, Sahnoun Z, Zeghal KM, Ksouda K. Screening of pharmacological uses of *Urtica dioica* and others benefits. *Prog Biophys Mol Biol*. 2019 Jun 1. pii: S0079–6107 (19)30098–7. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2019.05.008
36. Cheetham PJ. Role of complimentary therapy for male LUTS. *Curr Urol Rep*. 2013 Dec;14 (6):606–13. DOI: 10.1007/s11934–013–0372–3
37. Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *J Nutr*. 2000 May;130(5SSuppl):1447S–54S. DOI: 10.1093/jn/130.5.1447S
38. Costello LC, Franklin RB. A comprehensive review of the role of zinc in normal prostate function and metabolism; and its implications in prostate cancer. *Arch Biochem Biophys*. 2016 Dec 1;611:100–112. DOI: 10.1016/j.abb.2016.04.014
39. Flynn A, Hirvonen T, Mensink GB, Ocké MC, Serra-Majem L, Stos K, et al. Intake of selected nutrients from foods, from fortification and from supplements in various European countries. *Food Nutr Res*. 2009 Nov 12;53. DOI: 10.3402/fnr.v53i0.2038
40. Cui D, Han G, Shang Y, Mu L, Long Q, Du Y. The effect of chronic prostatitis on zinc concentration of prostatic fluid and seminal plasma: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2015;31 (9):1763–9. DOI: 10.1185/03007995.2015.1072707
41. Goodarzi D, Cyrus A, Baghinia MR, Kazemifar AM, Shirincar M. The efficacy of zinc for treatment of chronic prostatitis. *Acta Med Indones*. 2013 Oct;45 (4):259–64

#### Информация об авторах:

Кульченко Нина Геннадьевна, к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

Яценко Екатерина Васильевна, к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, заместитель главного врача по медицинской части Медицинского центра «МедиКос» ООО ПКФ «ДОММ». ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7255-6679>

#### Information about authors:

Nina G. Kulchenko, MD, PhD, urologist, ultrasound medical specialist, senior lectures of the departments of histology, cytology and embryology, Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

Ekaterina V. Yatsenko, MD, PhD, urologist, ultrasound medical specialist, deputy chief physician of Medical Clinic "MediCos". ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7255-6679>



## ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ МОДУЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЕВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ВЕРТЛУЖНОЙ ВПАДИНЫ

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

Существуют различные методики восстановления целостности тазового кольца после выполненных операций у больных с опухолевым поражением костей таза, позволяющие сохранить конечность с хорошими онкологическими и функциональными результатами. Новым этапом в развитии органосохраняющего лечения в этой группе пациентов является применение модульных эндопротезов на основе конической ножки. Развитие послеоперационных осложнений приводит к неудовлетворительному результату лечения, несмотря на радикально проведенную операцию и технически правильно установленный эндопротез. Это, в свою очередь, приводит к повторным хирургическим вмешательствам, а именно удалению металлоконструкции либо выполнению калечащей операции.

**Цель исследования.** Проанализировать послеоперационные осложнения и методы их лечения, возникшие у пациентов после модульного эндопротезирования вертлужной впадины.

**Пациенты и методы.** С 2011 по 2018 гг. хирургическое лечение в объеме эндопротезирования с использованием модульной металлоконструкции на основе конической ножки выполнено у 30 больных. Мужчин было 13 (43%), женщин — 17 (57%). Средний возраст составил 45 лет (23–63 лет). Первичные злокачественные опухоли костей таза были у 19 (63%) больных, у 5 (17%) была гигантоклеточная опухоль. Два (7%) пациента были с солитарными метастазами рака почки, 1 (3%) — с синовиальной саркомой, 3 (7%) — с рецидивами после ранее проведенного хирургического лечения.

**Результаты.** Средний срок наблюдения составил 36 мес. Прогрессирование болезни в сроки от 6 до 40 мес выявлено у 10 больных (33%), 8 (27%) из которых умерли, остальные 22 (67%) живы без признаков прогрессирования. В послеоперационном периоде у 11 (37%) больных развились осложнения с превалированием (до 30%) инфекционных. Среднее значение функционального результата по шкале MSTS составило 59%.

**Заключение.** Применение модульных протезов на основе конической ножки у больных с опухолями костей таза позволяет выполнить сохранные операции с удовлетворительным функциональным и онкологическим результатом. Полученный в нашем исследовании результат сопоставим с данными мировой литературы.

### Ключевые слова:

саркомы, кости таза, осложнения, хирургическое лечение

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Илуридзе Г.Д., Карпенко В.Ю., Державин В.А., Бухаров А.В. Хирургические осложнения после модульного эндопротезирования у пациентов с опухолевым поражением вертлужной впадины. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(3): 98-107. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-9

### 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 24.05.2019 г., принята к печати 08.08.2019 г.

## SURGICAL COMPLICATIONS AFTER MODULAR ENDOPROSTHETICS IN PATIENTS WITH ACETABULAR TUMOR

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

There are various methods of restoring the integrity of the pelvic ring, after surgery in patients with tumor lesions of the pelvic bones, allowing to keep the limb with good oncological and functional results. A new stage in the development of organ conservation treatment in this group of patients is the use of modular endoprostheses based on the conical leg. The development of postoperative complications leads to an unsatisfactory result of treatment, despite the radical surgery and technically correct endoprosthesis. This, in turn, leads to repeated surgical interventions, namely to remove metal structures, or to perform a crippling operation.

**Purpose.** To analyze postoperative complications and methods of their treatment in patients after modular endoprosthesis replacement of the acetabulum.

**Patients and methods.** From 2011 to 2018, surgical treatment of endoprosthesis using modular metal structures based on a conical leg was performed in 30 patients. There were 13 men (43%) and 17 women (57%). The median age was 45 years (23–63 years). Primary malignant tumors of pelvic bones were in 19 (63%) patients, 5 (17%) had a giant cell tumor. Two (7%) patients had solitary metastases of kidney cancer and one (3%) with synovial sarcoma, and 3 (7%) had relapses after previous surgical treatment.

**Results.** The average follow-up period was 36 months. Progression of the disease in terms of 6 to 40 months was revealed in 10 patients (33%), 8 (27%) of which died, the remaining 22 (67%) are alive with no signs of progression. In the postoperative period, 11 (37%) patients developed complications with predominance (up to 30%) of infectious. The average functional result on the MSTs scale was 59%.

**Conclusion.** The use of modular prostheses on the basis of a conical leg in patients with tumors of the pelvic bones allow to perform safe operations with a satisfactory functional and oncological result. The result obtained in our study is comparable with the data of world literature.

### Keywords:

sarcomas, pelvic bones, complications, surgical treatment

### For citation

Iluridze G.D., Karpenko V.Yu., Derzhavin V.A., Bukharov A.V. Surgical complications after modular endoprosthetics in patients with acetabular tumor. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(3): 98–107. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-9

### For correspondence

Georgii D. Iluridze, oncologist, 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 24.05.2019, accepted for publication 08.08.2019

В структуре онкологических заболеваний опухолевое поражение костей и мягких тканей встречается крайне редко и не превышает 1–3% [1]. В 2017 г. в России частота заболеваемости опухолями костей составила 0,99 на 100 тыс. населения, а злокачественными новообразованиями мягких тканей — 2,53 на 100 тыс. населения [2]. Согласно данным литературы, в костях таза локализуется 10–15% всех первичных злокачественных опухолей костей [3].

Наиболее часто встречаемыми морфологическими формами опухолей этой анатомической области являются остеосаркома (35%), хондросаркома (26%), саркома Юинга (16%) [4, 5].

Совершенствование методик хирургического лечения и внедрение новых противоопухолевых лекарственных препаратов для уменьшения размера опухоли способствуют ее отграничению псевдокапсулой и трансформации в резектабельное состояние, что позволило увеличить количество органосохраняющих операций у пациентов с опухолевым поражением костей. Химиотерапия как часть комплексного лечения значительно улучшает 5 летнюю выживаемость у больных с локализованным процессом (с 20% до 60%) [6].

Новым этапом в развитии органосохраняющего лечения данной группы пациентов стали модульные системы эндопротезирования вертлужной впадины на основе конической ножки [7].

Учитывая сложную анатомическую структуру таза, реконструкция тазового кольца после удаления опухоли является сложной задачей для хирурга. Развитие послеоперационных осложнений приводит к неудовлетворительному функциональному результату, несмотря на радикально проведенную операцию и технически правильно установленный эндопротез [8].

К послеоперационным осложнениям у пациентов после реконструктивных операций по поводу опухолей костей таза относятся: 1) хирургические (инфекционные, гематома в области операции, тромбоз сосудов); 2) ортопедические (нестабильность узлов и расшатывание ножек эндопротеза, парапротезные переломы); 3) онкологические (рецидив опухоли в области операции) [9].

Zeifang F. et al. предложили собственную классификацию осложнений после реконструктивных операций по поводу опухолевого поражения костей таза, включающую в себя 5 типов:

тип А — местные раневые осложнения (раневые инфекции, свищи, серомы, нарушение заживления ран, некроз кожи и инфицированные гематомы);

тип В — механические осложнения (парапротезные переломы, механическое нарушение работы узлов и вывих имплантата, псевдоартроз);

тип С — системные осложнения (тромбоэмболия легочной артерии, сердечно-сосудистая недостаточность, тромбоз, инфекционные осложнения в области установки катетера);

тип D — прочие осложнения (неврологические нарушения, укорочение конечности, лимфатический отек, пролежни, язвы);

тип E — местный рецидив опухоли.

Неврологические нарушения вследствие выполненной радикальной резекции опухоли как осложнение не расцениваются [10].

В настоящее время наиболее современную классификацию послеоперационных осложнений предложили E. R. Henderson et al. в 2014 г. Авторы разделили все осложнения на 3 группы и 6 типов:

группа 1 — механические (тип 1 — дефицит и некроз мягких тканей в зоне операции, ведущие к вывиху эндопротеза либо асептической несостоятельности послеоперационной раны (тип 1а — ограничение функции оперированной конечности вследствие дефицита мышечно-связочного аппарата; тип 1b — асептическая несостоятельность послеоперационной раны); тип 2 — асептическая нестабильность металлоконструкции (тип 2а — менее 2 лет с момента операции; тип 2b — более 2 лет с момента операции); тип 3 — перипротезные переломы и механическое нарушение работы узлов эндопротеза (тип 3а — механическое нарушение работы узлов эндопротеза; тип 3b — перипротезные переломы));

группа 2 — немеханические (тип 4 — инфекционные (тип 4а — менее 2 лет с момента операции; тип 4b — более 2 лет с момента операции); тип 5 — прогрессирование заболевания в виде местного рецидива с вовлечением металлоконструкции (тип 5а — местный рецидив мягких тканей; тип 5b — местный рецидив в области оперированной кости));

группа 3 — педиатрические осложнения (тип 6 — отсутствие роста оперированной конечности и дисплазия суставов (тип 6а — отсутствие роста оперированной конечности; тип 6b — дисплазия сустава в зоне имплантации эндопротеза)) [11].

По данным De Paolis et al., 45 пациентам с опухолевым поражением параацетабулярной зоны было выполнено хирургическое лечение с использованием модульного эндопротеза и у 33 больных (73%) дополнительно использовался костный аллогraft. 16 (36%) пациентов умерли по причине прогрессирования заболевания. Местный рецидив был у 15 (33%) исследуемых, из них 6 была выполнена ампутация, 3 — проведено химиолучевое лечение, 3 — повторное хирургическое лечение и 1 пациента было выполнено удаление рецидива с реконструкцией седловидным эндопротезом. Инфекционные осложнения отмечались у 6 (13%) больных,

причем 3 было выполнено удаление эндопротеза вместе с аллогraftом, 2 — ампутация и 1 — открытая санация операционной раны. Механические осложнения диагностированы у 6 (13%) больных, у 4 из которых отмечены перипротезные переломы, у 2 — нестабильность узлов эндопротеза, в связи с чем всем им выполнено реэндопротезирование. Функциональный результат составил 77% [12].

Irene Barrientos-Ruiz et al. в период с 2008 по 2013 гг. выполнили 14 операций с использованием модульной металлоконструкции на конической ножке. В исследовании у 4 больных (28,5%) отмечены инфекционные осложнения: у 2 пациентов развилась поверхностная инфекция, купированная консервативным путем; у остальных 2 исследуемых — глубокая инфекция ложа эндопротеза. Всем больным проводилось консервативное лечение, а одному пациенту потребовалось выполнение повторного хирургического лечения в объеме санации и транспозиции мышечного лоскута. Ни в одном случае эндопротез не был удален. Функциональный результат составил 63% [13].

M.P.A. Bus et al. разработали новую модификацию эндопротезов на основе конической ножки Lumic. Главным отличием нового эндопротеза была модульность конструкции. Основой металлоимпланта является коническая ножка, которая имплантируется в оставшуюся после удаления опухоли часть подвздошной кости или боковые массы крестца. К ножке фиксируется чашка импланта, а затем в нее погружается головка эндопротеза тазобедренного сустава. Благодаря модульности конструк-

ции, интраоперационно возможен подбор модулей 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. В период с 2008 по 2014 гг. были прооперированы 47 пациентов с опухолевым поражением параацетабулярной области. Инфекционные осложнения диагностированы у 13 (28%) больных. У 9 пациентов осложнения купированы консервативным путем (антибактериальная терапия, санационные перевязки), а у 4 больных был удален металлоимплант. У 6 (13%) был диагностирован однократный эпизод вывиха ножки эндопротеза, у 4 (9%) — картина вывиха повторялась неоднократно. Средняя оценка функционального результата MSTs составила 70% [8].

**Цель исследования** — проанализировать послеоперационные осложнения и методы их лечения, возникшие у пациентов после модульного эндопротезирования вертлужной впадины.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с 2011 по 2018 гг. 30 больным было выполнено хирургическое лечение в объеме параацетабулярной резекции с реконструкцией вертлужной впадины модульным эндопротезом. Мужчин было 13 (43%), женщин — 17 (57%). Средний возраст составил 45 лет (23–63 лет).

Первичные злокачественные опухоли костей диагностированы у 19 (63%) больных: хондросар-

**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 Enneking/Affected area by Enneking |    |        |          | Стадия заболевания/<br>Stage of the disease | Общее количество пациентов, n (30) = 100%<br>Total number of 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%)                                                                             |
| ЗФГ/MFH                                                    |                                                      |    |        | 1        | IVa – 1                                     | 1 (3%)                                                                              |
| Синовиальная саркома/Synovial sarcoma                      |                                                      |    |        | 1        | IIb – 1                                     | 1 (3%)                                                                              |
| Метастаз рака почки/Kidney cancer metastasis               |                                                      |    | 2      |          |                                             | 2 (7%)                                                                              |
| ГКО/T-bills                                                |                                                      |    | 2      | 3        | -                                           | 5 (17%)                                                                             |
| Рецидив хондросаркомы/<br>Chondrosarcoma Relapse           | 1                                                    |    | 1      | 1        | -                                           | 3 (10%)                                                                             |

кома — у 15 (50%) пациентов; остеосаркома — у 3 (10%) больных и злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ) 2 у 1 (3%) исследуемого.

Среди первичных костных сарком наиболее часто диагностировалась IIb стадия — у 13 (43%) пациентов.

У 1 (3%) больного отмечалась местнораспространенная синовиальная саркома мягких тканей IIb ст.

Среди пограничных костных опухолей у 5 (17%) больных диагностирована гигантоклеточная опухоль (ГКО).

У 2 (7%) пациентов были солитарные метастазы рака почки в кости таза.

Трое больных (10%) были с рецидивами хондросаркомы после ранее проведенного хирургического лечения.

Наиболее часто опухоль локализовалась в зоне Р (I–II–III) — в 19 (63%) случаях (табл. 1).

У больных с опухолями высокой степени злокачественности GII–III перед операцией проводилась неоадьювантная полихимиотерапия, на фоне которой была достигнута положительная динамика либо стабилизация опухолевого процесса по критериям RECIST 1.1. После операции проводилась адьювантная лекарственная терапия в зависимости от степени лечебного патоморфоза опухоли по результатам планового морфологического исследования. Пациентам с низкоккачественными типами опухолей G-I, ГКО и больным с солитарными метастазами рака почки выполнялось только хирургическое лечение. Далее они находились под строгим динамическим наблюдением.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Онкологические результаты

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 — без признаков прогрессирования. За время наблюдения у 3 пациентов с хондросаркомой был диагностирован рецидив опухоли 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 выявлено дальнейшее прогрессирование в виде метастатического поражения легких. На момент исследования 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 одного

(3%) пациента было сочетанное поражение легких и костей. Всем назначалось 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. В период наблюдения умерли 8 (26,6%) больных в срок от 3 до 88 мес. Общая двухлетняя выживаемость при первичных злокачественных опухолях костей таза составила 73%.

### Хирургические результаты

Средняя продолжительность операций составила 310 мин (145–520 мин), объем интраоперационной кровопотери 5520 мл (600–20 000 мл). Передний доступ был реализован при проведении операций у 24 (80%) пациентов. У 6 (20%) больных операция выполнялась комбинированным доступом. В большинстве операций (95%) проводилось использование системы интраоперационного кровосбережения типа CellSaver. Пяти пациентам перед операцией выполнена селективная эмболизация артерий, питающих опухоль, что позволило сократить интраоперационную кровопотерю.

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 отмечался положительный край резекции с индексом R1.

### Осложнения

В нашем исследовании послеоперационные осложнения диагностированы у 11 (37%) больных. Все осложнения были поделены на 4 группы:

- 1 — раневые (краевой некроз, глубокая инфекция);
- 2 — механические (вывих головки эндопротеза);
- 3 — системные (ТЭЛА — тромбоэмболия ветвей легочной артерии);
- 4 — общие (лимфостаз, денервация конечности на стороне операции) (табл. 2).

Инфекционные осложнения составили 47%, механические — 21%, а общие — 32% всех осложнений. Комбинация осложнений были у 6 (20%) больных. Всего же у 11 больных возникло 19 осложнений (табл. 2).

Механические осложнения в виде вывиха головки бедренного компонента эндопротеза были у 4 (13,3%) больных. У одного пациента вправление вывиха было произведено открытым способом в условиях операционной через 2 мес после операции. Трем пациентам вправление выполнено по месту жительства закрытым способом, при этом у одного

пациента вывих носил рецидивирующий характер: через 12 и через 14 мес после эндопротезирования.

Раневые осложнения были у 9 (30%) пациентов. Некроз краев послеоперационной раны был у 5 (17%) и глубокое инфицирование ложа эндопротеза — у 4 (13%) больных. Всем пациентам с глубоким инфицированием выполнены операции в объеме ревизии, санации послеоперационной раны и удаления металлоконструкции. Одной больной потребовалось выполнение межподвздошно-брюшного вычленения ввиду неэффективности антибактериальной терапии и резистентности возбудителя к проводимой терапии. Пациентам с краевым некрозом выполнена некрэктомия с последующим наложением вторичных швов.

Общие осложнения выявлены у 3 (10%) больных. Возможно, причиной этих осложнений явились интраоперационное пересечение и перевязка бедренной вены. Клинически значимый лимфостаз нижней конечности после операции отмечен у 3 (10%) пациентов. Во всех случаях проводилось консервативное лечение, включающее антикоагулянтную, противоотечную терапию и использование компрессионного трикотажа, что позволило в сроки от 1 до 3 мес добиться положительного лечебного эффекта. Дополнительно у 2 (7%) из них в раннем послеоперационном периоде диагностирован неврологический дефицит (снижение чувствительной и двигательной функции) по топике седалищного нерва на оперированной конечности. Причиной этого осложнения, по нашему мнению, является интраоперационная контузия седалищного нерва, так

как у всех этих больных проводилась мобилизация седалищного нерва от опухоли. Лечение этой категории больных заключалось в назначении ноотропных и антихолинэстеразных препаратов, улучшающих нервно-мышечную передачу, и проведении комплекса реабилитационных мероприятий. У 1 пациентки неврологический дефицит был купирован в течение 14 дней с начала терапии, а у другой — спустя 3 мес после операции.

Системные осложнения, в частности тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА) с последующим развитием пневмонии, отмечены у 1 (3%) пациентки. Больной проведено консервативное лечение с положительным эффектом.

Из 30 больных после реконструктивного хирургического лечения с использованием модульных эндопротезов, 8 (27%) выполнены повторные операции. И если в 3 случаях лечение выполнено в связи с рецидивом заболевания, то в 5 (16,6%) случаях хирургические вмешательства выполнены по поводу осложнений: 1 — межподвздошно-брюшное вычленение, 3 — ревизия и санация с удалением металлоконструкции и одно открытое вправление вывиха головки эндопротеза.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Выполнение органосохраняющего хирургического лечения пациентам с местнораспространенными опухолями параацетабулярной области является одной из наиболее трудоемких задач в онкологической ортопедии. Техническую слож-

**Таблица 2. Характеристика пациентов в зависимости от типа выявленного осложнения**  
**Table 2. Patient characteristics based on the type of complication identified**

| №  | Раневые/Wound                        |                                        | Механические/<br>Mechanical | Системные/<br>Systeme | Общие/General              |                            |
|----|--------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------------|
|    | краевой некроз/<br>marginal necrosis | глубокая<br>инфекция/deep<br>infection | вывих/<br>dislocation       | ТЭЛА                  | лимфостаз/<br>lymphostasis | лимфостаз/<br>lymphostasis |
| 1  | +                                    |                                        | +                           |                       |                            |                            |
| 2  |                                      | +                                      |                             |                       |                            |                            |
| 3  | +                                    |                                        | +                           |                       |                            |                            |
| 4  |                                      |                                        |                             | +                     |                            |                            |
| 5  |                                      | +                                      |                             |                       |                            |                            |
| 6  | +                                    |                                        | +                           |                       |                            |                            |
| 7  | +                                    |                                        |                             |                       | +                          | +                          |
| 8  | +                                    |                                        |                             |                       | +                          | +                          |
| 9  |                                      | +                                      |                             |                       | +                          |                            |
| 10 |                                      |                                        | +                           |                       |                            |                            |
| 11 |                                      | +                                      |                             |                       |                            |                            |

ность таких операций определяют топографо-анатомическое положение этой анатомической зоны, часто выраженное местное распространение опухоли с формированием мягкотканного компонента, необходимость сохранения статико-динамической функции тазобедренного сустава, продолжительность операции и высокая частота развития послеоперационных осложнений [14]. С начала развития органосохраняющей онкохирургии тазового кольца разработано и применяется достаточное количество разных реконструктивных методик этого лечения. Все они могут обеспечить радикальное удаление опухоли не хуже, чем при межподвздошно-брюшном вычленении, однако невысокие послеоперационные функциональные результаты, а также частое развитие послеоперационных осложнений, независимо от типа выполняемой операции, не позволяют определить задачу лечения больных с опухолевым поражением костей таза как решенную [15, 16, 17].

Все современные хирургические техники реконструкции тазового кольца используют инородные для организма больного компоненты, такие как аллографты, эндопротезы или другие металлоимпланты для обеспечения фиксации, что не может не сказываться на частоте развития послеоперационных осложнений [3, 18]. Наиболее частым типом этих осложнений являются инфекционные [19, 20].

Частота развития инфекционных осложнений после реконструктивных операций по поводу опухолевого поражения параацетабулярной зоны составляет от 14,3% до 47%, при этом у 88,9% больных развитие глубокого инфицирования металлоимпланта или аллографта приводит к выполнению ревизионных операций с возможным удалением эндопротеза [21, 22, 23]. В исследовании Barrientos-Ruiz I. et al. у пациентов после реконструктивных операций по поводу опухолевого поражения костей таза инфекционные осложнения были в 4 случаях (29%) из 14, однако ни в одном случае удаления протезов не потребовалось [12]. Согласно Issa S. P. et al., у 8 (33%) пациентов после реконструкции вертлужной впадины модульным эндопротезом в послеоперационном периоде были инфекционные осложнения, 2 из них потребовалось удаление металлоконструкции [24]. По данным M. P. A. Bus et al., инфекционные осложнения были в 13 (28%) случаях. У 9 пациентов осложнения купированы консервативным путем (антибактериальная терапия, санационные перевязки), а в 4 случаях эндопротез удален [8].

В нашем исследовании инфекционные осложнения составили 47%. Ревизионные операции с удале-

нием металлоимпланта потребовалось выполнить у 4 (44,4%) из этих пациентов.

Вторым наиболее часто встречающимся осложнением большинства хирургических методик с использованием металлоимплантов является асептическая механическая нестабильность. К таким осложнениям относят нестабильность, вывихи и переломы имплантов, а также перипротезные переломы.

Большой объем резекции тканей и возникающий вследствие этого дефицит мягких тканей зачастую приводят к нестабильности конструкции эндопротеза и развитию вывиха головки [17, 18]. Неправильно выбранный размер эндопротеза может привести к латеральному смещению центра тяжести узла и, как следствие, — смещению головки бедренного компонента при осевой нагрузке. Этот вид осложнений диагностируется, по разным данным, от 3% до 17% случаев [21, 22, 27]. Внедрение чашки с двойной мобильностью снизило риск данного осложнения с 39% до 4% за счет возможности комбинированного движения узлов эндопротеза, что ведет к значительному уменьшению риска вывиха протеза. Также чашка покрыта гидроксиапатитом, что обеспечивает лучшую костную интеграцию [8, 25, 26]. В ходе нашего исследования вывих головки эндопротеза диагностирован у 4 (13,3%) больных, что сопоставимо с общемировыми данными Bus, Menendes, Fisher, Jaiswal [3, 7, 8, 15].

Общие осложнения (лимфостаз, денервация конечности на стороне операции, тромбоз) после выполнения обширных резекций костей таза с использованием модульных эндопротезов были описаны разными авторами. В исследовании M. De Paolis et al. у 2 (4%) пациентов после операции выявлен неврологический дефицит по топике седалищного нерва, причиной которого явилась контузия нервного ствола во время операции. У 3 (7%) пациентов диагностирован венозный тромбоз [12]. По данным A. Hillmann et al., только у одного больного после операции отмечен неврологический дефицит по топике седалищного нерва [27]. С. Hipfl et al. также сообщают о 3 (16%) пациентах, погибших в послеоперационном периоде от причин, не связанных с основным заболеванием. Один — от инфаркта миокарда, второй — от синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, а третий — от сепсиса, причину которого автор не указывает [25].

В нашем исследовании осложнения, не связанные с раной и металлоимплантом, были у 3 (10%) больных. У 2 (7%) из них дополнительно в послеоперационном периоде выявлен парез седалищного нерва, у 1 (3%) диагностирована ТЭЛА, по поводу которых проведены лечебные мероприятия с положительным лечебным эффектом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время разработаны и внедрены в клиническую практику различные техники органосохраняющего лечения пациентов с опухолевым поражением параацетабулярной области. Преимуществом модульных эндопротезов на конической ножке является возможность интраоперационно собрать эндопротез, максимально удовлетворяющий анатомическим особенностям любого пациента, сократив время операции, тем самым уменьшить риск развития осложнений в послеоперационном периоде. Ввиду технической сложности, возникновение послеоперационных осложнений является характерной чертой реконструктивных операций

у пациентов с опухолевым поражением костей таза. Особенно подвержены риску пациенты с большими и объемными опухолями, вовлекающими более одного сегмента таза.

Несмотря на их возникновение, модульные эндопротезы, по нашему мнению и мнению отечественных и зарубежных специалистов, являются перспективной методикой, так как демонстрируют хороший функциональный и онкологический результат. Накопление клинического опыта с последующим анализом причин и путей коррекции осложнений позволит еще более улучшить эту методику и разработать клинические рекомендации по профилактике осложнений в послеоперационном периоде.

## Список литературы

1. 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
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России; 2018. С. 14–158. Доступно по: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2017.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf)
3. 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
4. Dorfman HD, Czerniak B. Bone cancers. Cancer. 1995 Jan 1;75 (1 Suppl):203–10. DOI: 10.1002/1097-0142 (19950101)75:1+<203::aid-cnrc2820751308>3.0.co;2-v
5. Kindblom L. G. Bone Tumors: Epidemiology, Classification, Pathology. In: Imagine of Bone Tumors and Tumor-Like Lesions. Techniques and Applications. A. Mark Davies, Murali Sundaram, Steven L. J. James (eds). Berlin: Springer, Heidelberg, 2009. DOI: 10.1007/978-3-540-77984-1
6. Феденко А. А., Бохан А. Ю., Горбунова В. А., Махсон А. Н., Тепляков В. В. Практические рекомендации по лечению первичных злокачественных опухолей костей (остеосаркомы, саркомы Юинга). Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018;8 (352):227–39.
7. 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: early results. J Bone Joint Surg Br. 2011 May;93 (5):684–8. DOI: 10.1302/0301-620X.93B5.25608
8. Bus MP, Szafranski A, Sellevold S, Goryn T, Jutte PC, Bramer JA, 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
9. Алиев М. Д., Соколовский В. А., Дмитриева Н. В., Синюкова Г. Т., Сычева Л. Ю., Амирасланов А. А., Мистакопуло Н. Ф. Осложнения после эндопротезирования крупных суставов. Методы лечения. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2003;14 (2–1):35–9.
10. Zeifang F, Buchner M, Zahlten-Hinguranage A, Bernd L, Sabo D. Complications following operative treatment of primary malignant bone tumours in the pelvis. Eur J Surg Oncol. 2004 Oct;30 (8):893–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2004.05.023
11. Henderson ER, O'Connor MI, Ruggieri P, Windhager R, Funovics PT, Gibbons CL, et al. Classification of failure of limb salvage after reconstructive surgery for bone tumours. Bone Joint J. 2014 Nov;96-B (11):1436–40. DOI: 10.1302/0301-620X.96B11.34747
12. 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
13. 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
14. Hoffmann C, Goshager 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
15. 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
16. Abudu A, Grimer RJ, Cannon SR, Carter SR, Sneath RS. Reconstruction of the hemipelvis after the excision of malignant tumours. Complications and functional outcome of prostheses. J Bone Joint Surg Br. 1997 Sep;79 (5):773–9

17. Ozaki T, Hillmann A, Bettin D, Wuisman P, Winkelmann W. High complication rates with pelvic allografts. Experience of 22 sarcoma resections. *Acta Orthop Scand*. 1996 Aug;67 (4):333–8.
18. Severyns M, Briand S, Waast D, Touchais S, Hamel A, Gouin F. Postoperative infections after limb-sparing surgery for primary bone tumors of the pelvis: Incidence, characterization and functional impact. *Surg Oncol*. 2017 Jun;26 (2):171–177. DOI: 10.1016/j.suronc.2017.03.005
19. Shin KH, Rougraff BT, Simon MA. Oncologic outcomes of primary bone sarcomas of the pelvis. *Clin Orthop Relat Res*. 1994 Jul; (304):207–17.
20. Angelini A, Drago G, Trovarelli G, Calabrò T, Ruggieri P. Infection after surgical resection for pelvic bone tumors: an analysis of 270 patients from one institution. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Jan;472 (1):349–59. DOI: 10.1007/s11999-013-3250-x
21. Jansen JA, van de Sandle MA, Dijkstra PD. Poor Long-term Clinical Results of Saddle Prosthesis After Resection of Periacetabular Tumors. *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Jan;471 (1):324–31. DOI: 10.1007/s11999-012-2631-x.
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

## References

1. Karpenko VU, Derzhavin VA, Shchupak MU, Zheravin AA, Bukharov 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).
2. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Incidence of malignant neoplasms in the population of Russia. 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, pp. 14–158. Available at: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2017.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf) (In Russian).
3. 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
4. Dorfman HD, Czerniak B. Bone cancers. *Cancer*. 1995 Jan 1;75 (1 Suppl):203–10. DOI: 10.1002/1097-0142 (19950101)75:1+<203::aid-cnrc2820751308>3.0.co;2-v
5. Lars Gunnar Kindblom. Bone Tumors: Epidemiology, Classification, Pathology. In: *Imaging of Bone Tumors and Tumor-Like Lesions. Techniques and Applications*. A. Mark Davies, Murali Sundaram, Steven L.J. James (eds). Springer, Berlin, Heidelberg, 2009. DOI: 10.1007/978-3-540-77984-1
6. Fedenko AA, Bohyan AY, Gorbunova VA, Makhson AN, Teplyakov VV. Practical recommendations for the treatment of primary malignant bone tumors (osteosarcomas, Ewing's sarcoma). *Malignant tumors: Practical Recommendations RUSSCO*. 2018;8 (3S2):227–39. (In Russian).

23. Jeys LM, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. Post operative infection and increased survival in osteosarcoma patients: are they associated? *Ann Surg Oncol*. 2007 Oct;14 (10):2887–95. DOI: 10.1245/s10434-007-9483-8
24. Issa SP, Biau D, Babinet A, Dumaine V, Le Hanneur M, Anract P. Pelvic reconstructions following peri-acetabular bone tumor resections using a cementless ice-cream cone prosthesis with dual mobility cup. *Int Orthop*. 2018 Aug;42 (8):1987–1997. DOI: 10.1007/s00264-018-3785-2
25. Hipfl C, Stihsen C, Puchner SE, Kaider A, Dominkus M, Funovics PT, Windhager R. Pelvic reconstruction following resection of malignant bone tumours using a stemmed acetabular pedestal cup. *Bone Joint J*. 2017 Jun;99-B (6):841–848. DOI: 10.1302/0301-620X.99B6.BJJ-2016-0944.R1
26. Ferreira A, Prudhon JL, Verdier R, Puch JM, Descamps L, Dehri G, et al. Contemporary dual-mobility cup regional and private register: methodology and results. *Int Orthop*. 2017 Mar;41 (3):439–445. DOI: 10.1007/s00264-017-3405-6
27. Hillmann A, Hoffmann C, Gosheger G, Rödl R, Winkelmann W, Ozaki T. Tumors of the pelvis: complications after reconstruction. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2003 Sep;123 (7):340–4. DOI: 10.1007/s00402-003-0543-7
7. 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: early results. *J Bone Joint Surg Br*. 2011 May;93 (5):684–8. DOI: 10.1302/0301-620X.93B5.25608
8. Bus MP, Szafranski A, Sellevold S, Goryn T, Jutte PC, Bramer JA, 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
9. Aliev MD, Sokolovsky VA, Dmitrieva NV, Sinyukova GT, Sycheva LY, Amiraslanov AA, Mistakopulo NF. Complications in endoprosthetics of patients with bone tumors. *Journal of N. N. Blokhin RCRC*. 2003;14 (2–1):35–9
10. Zeifang F, Buchner M, Zahlten-Hinguranage A, Bernd L, Sabo D. Complications following operative treatment of primary malignant bone tumours in the pelvis. *Eur J Surg Oncol*. 2004 Oct;30 (8):893–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2004.05.023
11. Henderson ER, O'Connor MI, Ruggieri P, Windhager R, Funovics PT, Gibbons CL, et al. Classification of failure of limb salvage after reconstructive surgery for bone tumours. *Bone Joint J*. 2014 Nov;96-B (11):1436–40. DOI: 10.1302/0301-620X.96B11.34747
12. 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
13. 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
14. 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

15. 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

16. Abudu A, Grimer RJ, Cannon SR, Carter SR, Sneath RS. Reconstruction of the hemipelvis after the excision of malignant tumours. Complications and functional outcome of prostheses. *J Bone Joint Surg Br.* 1997 Sep;79 (5):773–9

17. Ozaki T, Hillmann A, Bettin D, Wuisman P, Winkelmann W. High complication rates with pelvic allografts. Experience of 22 sarcoma resections. *Acta Orthop Scand.* 1996 Aug;67 (4):333–8.

18. Severyns M, Briand S, Waast D, Touchais S, Hamel A, Guoin F. Post-operative infections after limb-sparing surgery for primary bone tumors of the pelvis: Incidence, characterization and functional impact. *Surg Oncol.* 2017 Jun;26 (2):171–177. DOI: 10.1016/j.suronc.2017.03.005

19. Shin KH, Rougraff BT, Simon MA. Oncologic outcomes of primary bone sarcomas of the pelvis. *Clin Orthop Relat Res.* 1994 Jul; (304):207–17.

20. Angelini A, Drago G, Trovarelli G, Calabrò T, Ruggieri P. Infection after surgical resection for pelvic bone tumors: an analysis of 270 patients from one institution. *Clin Orthop Relat Res.* 2014 Jan;472 (1):349–59. DOI: 10.1007/s11999-013-3250-x

21. Jansen JA, van de Sande MA, Dijkstra PD. Poor Long-term Clinical Results of Saddle Prosthesis After Resection of Periacetabular Tumors. *Clin Orthop Relat Res.* 2013 Jan;471 (1):324–31. DOI: 10.1007/s11999-012-2631-x.

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. Jeys LM, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. Post operative infection and increased survival in osteosarcoma patients: are they associated? *Ann Surg Oncol.* 2007 Oct;14 (10):2887–95. DOI: 10.1245/s10434-007-9483-8

24. Issa SP, Biau D, Babinet A, Dumaine V, Le Hanneur M, Anract P. Pelvic reconstructions following peri-acetabular bone tumor resections using a cementless ice-cream cone prosthesis with dual mobility cup. *Int Orthop.* 2018 Aug;42 (8):1987–1997. DOI: 10.1007/s00264-018-3785-2

25. Hipfl C, Stihsen C, Puchner SE, Kaider A, Dominkus M, Funovics PT, Windhager R. Pelvic reconstruction following resection of malignant bone tumours using a stemmed acetabular pedestal cup. *Bone Joint J.* 2017 Jun;99-B (6):841–848. DOI: 10.1302/0301-620X.99B6.BJJ-2016-0944.R1

26. Ferreira A, Prudhon JL, Verdier R, Puch JM, Descamps L, Dehri G, et al. Contemporary dual- mobility cup regional and private register: methodology and results. *Int Orthop.* 2017 Mar;41 (3):439–445. DOI: 10.1007/s00264-017-3405-6

27. Hillmann A, Hoffmann C, Gosheger G, Rödl R, Winkelmann W, Ozaki T. Tumors of the pelvis: complications after reconstruction. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2003 Sep;123 (7):340–4. DOI: 10.1007/s00402-003-0543-7

#### 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. ORCID <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 oncoorthopedical 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 oncoorthopedical 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 oncoorthopedical 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 oncoorthopedical 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>



## ВЛИЯНИЕ НУТРИТИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА НА ЭТАПЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

А.Д.Сергиенко, В.Э.Хороненко, Е.В.Гамеева, А.Б.Рябов, В.М.Хомяков

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

**Цель исследования.** Определить влияние нутритивной недостаточности и нутритивной терапии на качество жизни больных раком желудка на этапе хирургического лечения.

**Пациенты и методы.** В торакоабдоминальном отделении МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2017 по 2019 гг. проведена оценка качества жизни на этапах хирургического лечения злокачественных новообразований желудка 62 пациентов (36 мужчин и 26 женщин) в возрасте от 34 до 79 лет (средний возраст  $61,9 \pm 9,55$ ). На амбулаторном этапе пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й (основной) группе пациенты в течение 10 сут перед госпитализацией получали нутритивную поддержку специализированными смесями, во 2-й (контрольной) группе пациентам было предложено соблюдать высокобелковую диету без добавления специализированных смесей. Оценка качества жизни проводилась на основании данных анкеты-опросника EORTC-QLQ-C30, которую пациенты получали в день госпитализации. Повторная процедура заполнения пациентами анкеты-опросника EORTC-QLQ-C30 проводилась перед выпиской из стационара, что давало возможность оценить динамику показателей качества жизни исследуемых больных. Группы исследования были сопоставимы по социальным и медицинским показателям.

**Результаты.** Анализ результатов опроса показал, что «общее состояние здоровья» в исследуемых группах на этапе госпитализации в стационар оценивается выше среднего. Также в обеих группах отмечается положительная динамика значений вышеуказанного показателя перед выпиской из стационара. У пациентов 1-й группы, получавших специализированные питательные смеси, в оценке качества жизни при поступлении и перед выпиской из стационара появляется статистическая значимость отличий. Таким образом, можно утверждать, что нутритивная терапия оказала значимое позитивное влияние на качество жизни по показателю «общее состояние здоровья», в отличие от контрольной группы больных, которые не получали специализированной нутритивной терапии. Отмечена общая тенденция к увеличению показателей качества жизни при поступлении и перед выпиской по всем шкалам анкеты-опросника в группах, что является положительной оценкой пациентами своего состояния после предоставления им медицинских услуг. При этом дискомфорт от сопутствующих заболеванию симптомов снижается, что подтверждается результатами оценки по шкалам. Статистически значимые отличия в оценке симптоматики имеют место в основной группе исследования. Пациенты, получавшие нутритивную терапию, отмечали снижение болевых ощущений, улучшение процессов усвоения пищи, а также улучшение самочувствия, физического состояния, повышение общего тонуса и энергии, прилив сил и ощущение бодрости. По шкале «снижение аппетита» показатели больных основной группы сократились более чем в 3 раза, то есть в процессе лечения их аппетит значительно улучшился. Улучшение аппетита у больных основной группы привело к улучшению работы желудочно-кишечного тракта в целом. Больные этой группы отметили улучшение процессов пищеварения и дефекации.

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что качество жизни больных раком желудка во многом зависит от наличия у них нутритивной недостаточности, а нутритивная терапия на этапах хирургического лечения, в свою очередь, способна значимо улучшить его результаты, в том числе в аспекте восприятия их самим больным. Использование общего опросника EORTC QLQ-C30 является одним из доступных методов оценки качества жизни у больных раком желудка.

### Ключевые слова:

нутритивная недостаточность, нутритивная терапия, качество жизни, рак желудка, EORTC-QLQ-C30, анкета-опросник

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Сергиенко А.Д., Хороненко В.Э., Гамеева Е.В., Рябов А.Б., Хомяков В.М. Влияние нутритивной терапии на показатели качества жизни больных раком желудка на этапе хирургического лечения. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(3): 108-114. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-10

### Для корреспонденции

Сергиенко Александра Дмитриевна, аспирант торакоабдоминального отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии 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: sergienko.ad.91@gmail.com  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8973-0055>

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

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

Статья поступила 05.07.2019 г., принята к печати 08.08.2019 г.

## THE EFFECT OF NUTRITIONAL THERAPY ON QUALITY OF LIFE INDICATORS FOR PATIENTS WITH GASTRIC CANCER AT THE STAGE OF SURGICAL TREATMENT

A.D.Sergienko, V.E.Khoronenko, E.V.Gameeva, A.B.Ryabov, V.M.Khomyakov

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

**Purpose of the study.** To determine the effect of nutritional deficiency and nutritional therapy on the quality of life of patients with gastric cancer at the stage of surgical treatment.

**Patients and methods.** In Thoracoabdominal Department of P. Herzen Moscow Oncology Research Institute within 2017–2019 the quality of life at the stage of surgical treatment of gastric malignant neoplasms was evaluated in 62 patients (36 men and 26 women) aged 34 to 79 years (mean age  $61.9 \pm 9.55$ ). At the outpatient stage, patients were divided into 2 groups: in the 1st (main) group, patients received nutritive support with specialized mixtures for 10 days before hospitalization, in the 2nd (control) group, patients were asked to follow a high-protein diet without adding specialized mixtures. The quality of life assessment was carried out on the basis of the EORTC-QLQ-C30 Questionnaire, which patients received on the day of hospitalization. Patients repeatedly filled in EORTC-QLQ-C30 Questionnaire before discharge from the hospital, which allowed to assess the dynamics of the quality of life indicators of the studied patients. The study groups were comparable in social and medical indicators.

**Results.** The analysis of the survey results showed that the “general state of health” in the studied groups at the stage of hospitalization is estimated Above average. Also, in both groups there is a positive dynamics in the values of the above indicator before discharge. Patients of the 1st group who received specialized nutritional mixtures, developed the statistical significance of the differences in the assessment of the quality of life upon admission and before discharge.

Thus, it can be argued that nutritional therapy had a significant positive impact on the quality of life in terms of “general health”, in contrast to the control group of patients who did not receive specialized nutritional therapy. There was a general tendency toward an increase in the quality of life indicators at admission and before discharge on all scores of the questionnaire in groups. This is a positive assessment by patients of their condition after providing them with medical services. In this case, the discomfort from the symptoms accompanying the disease is reduced, which is confirmed by the scoring results. Statistically significant differences in the assessment of symptoms occur in the study group. Patients having received nutritional therapy noted a decrease in pain, an improvement in the processes of assimilation of food, as well as an improvement in well-being, physical condition, an increase in general tone and energy, a surge of strength and a sense of vitality. In “decreased appetite” score the indices of patients in the main group decreased by more than 3 times, i.e. their appetite improved significantly under treatment. Improving appetite in patients of the main group led to an improvement in the functioning of the gastrointestinal tract as a whole. Patients in this group noted an improvement in digestion and bowel movements.

**Conclusion** The study showed that the quality of life of patients with gastric cancer largely depends on their nutritional deficiency, and nutritional therapy at the stages of surgical treatment, in turn, can significantly improve its results, including in the aspect of their perception by patients. Using the general EORTC QLQ-C30 questionnaire is one of the available methods for assessing the quality of life in patients with gastric cancer.

### Keywords:

malnutrition, nutritional therapy, quality of life, gastric cancer, EORTC-QLQ-C30, questionnaire

### For citation

Sergienko A.D., Khoronenko V.E., Gameeva E.V., Ryabov A.B., Khomyakov V.M. The effect of nutritional therapy on quality of life indicators for patients with gastric cancer at the stage of surgical treatment. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(3): 108-114. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-10

### For correspondence

Aleksandra D. Sergienko, postgraduate student, thoracoabdominal unit, department of thoracoabdominal oncological 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: sergienko.ad.91@gmail.com  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8973-0055>

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

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

The article was received 05.07.2019, accepted for publication 08.08.2019

Понятие качества жизни является производным более общего и фундаментального понятия адаптации. Качество жизни обуславливается способностью человека адаптироваться к новым условиям. Для пациента онкологического профиля возможности адаптации определяются резервами его организма, заложенными на клеточном, гомеостатическом, молекулярном, поведенческом, психическом и других уровнях и являются следствием взаимной работы функциональных систем: кровообращения, дыхания, потоотделения, пищеварения, поведения и прочих [1]. На основе гуморальных, нервных и информационных механизмов организм объединяет множество взаимодействующих функциональных систем для поддержания гомеостаза и обеспечения адаптации к окружающей среде. Системообразующим фактором и приоритетной задачей компоновки функциональных систем является полезный приспособительный результат.

Медицинское исследование фокусируется на оценке врачом функциональных систем человека. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «здоровье является состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней и физических дефектов». При этом даже если человек попадает под определение здорового, его собственная оценка своего состояния может быть совершенно иной. В основе оценки может быть интуитивное восприятие человеком своей дезадаптации. Поэтому для полноценной оценки состояния человека необходимо включать в исследования мнение самого человека, его субъективное восприятие. Одним из наиболее подходящих критериев, используемых в том числе в медицине, является оценка качества жизни.

Первые упоминания об оценке качества жизни относятся к 1947 г., когда D. A. Karnofsky предложил использовать шкалу оценки состояния онкологических больных в период проведения химиотерапии [2].

По определению ВОЗ, качество жизни определяется как «индивидуальное соотношение положения индивидуума в обществе (с учетом культуры и системы ценностей этого общества) с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью неустойчивости» [3].

Теоретические и методологические подходы к определению качества жизни описывают две основные тенденции: объективную, включающую физическое состояние, эмоциональное состояние, материальный и социальный статус, трудоустройство, и субъективную, отражающую восприятие и ощущения человека, в том числе удовлетворенность жизнедеятельностью в ситуации болезни [4].

Особое внимание при оценке качества жизни исследователи уделяют субъективной оценке пациента, его отношению к заболеванию. Совокупность представлений и ощущений пациента, касающихся заболевания, составляет внутреннюю картину болезни [5]. Влияние заболевания на психику человека и его последующая реакция на болезнь находятся во взаимодействии [6].

Основными инструментами при изучении качества жизни являются опросники.

Как и при других заболеваниях, при раке желудка происходит взаимодействие факторов болезни с личностью больного. Развитие онкологического заболевания с ограничением функциональных возможностей, угрозой инвалидизации и риском летального исхода оказывает выраженное влияние на психику пациента, обуславливая высокий уровень тревожности и депрессивные тенденции. При этом общая оценка качества жизни больных нередко коррелирует со стадией заболевания и тяжестью симптомов.

Оценку качества жизни при раке желудка нередко соотносят с факторами, способствующими успешному проведению медицинских манипуляций и сокращению периода реабилитации. Одним из факторов, способных повлиять на оценку пациентом своего состояния, является нутритивная недостаточность. Известно, что недостаточность питания влияет на развитие послеоперационных осложнений как инфекционного, так и неинфекционного характера, нарушает структуру и функции желудочно-кишечного тракта, может приводить к увеличению длительности пребывания в стационаре и, как следствие, увеличение прямых и косвенных затрат на лечение. Все вышесказанное диктует необходимость применения специализированной нутритивной терапии на всех этапах обследования и лечения больного. В данном исследовании рассматривается влияние нутритивной терапии на оценку пациентом своего качества жизни в процессе подготовки к операции, хирургического лечения, а также в период реабилитации.

**Цель исследования:** определить влияние нутритивной недостаточности и нутритивной терапии на качество жизни больных раком желудка на этапе хирургического лечения.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в торакоабдоминальном отделении МНИОИ им. П. А. Герцена в период с 2017 по 2019 гг. Проведена оценка качества жизни на этапах хирургического лечения 62 пациентов со злокачественными новообразованиями желудка

(36 мужчин и 26 женщин) в возрасте от 34 до 79 лет (средний возраст  $61,9 \pm 9,55$ ). На амбулаторном этапе с помощью рандомизации методом случайных чисел пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й (основной) группе пациенты в течение 10 сут перед госпитализацией получали дополнительную энтеральную сиппинговую поддержку специализированными смесями в объеме 250 мл смеси ежедневно (600 ккал и 36 г белка в сутки), во 2-й (контрольной) группе пациентам было предложено соблюдать высокобелковую диету без добавления смесей для нутритивной поддержки. Протоколы исследования были одобрены на заседании этического комитета МНИОИ им. П. А. Герцена № 183 от 02.06.2017.

Нутритивный статус всех пациентов оценивался в момент первичного обращения в учреждение. Группы сопоставимы по нутритивному статусу пациентов согласно шкале GLIM ( $p = 0,157$ ). Основными объемами выполняемых хирургических вмешательств были: гастрэктомия, дистальная и проксимальная субтотальные резекции желудка, дополненные во всех случаях лимфаденэктомией Д2. По объемам хирургического вмешательства ( $p = 0,510$ ) и характеру сопутствующей патологии ( $p = 0,352$ ) группы были также сопоставимы.

Оценка качества жизни проводилась на основании данных анкеты-опросника EORTC-QLQ-C30, которую пациенты получали в день госпитализации. Многофакторная анкета-опросник EORTC-QLQ-C30 разработана Европейской организацией исследования и лечения рака (EORTC), включает 30 вопросов и оценивает общее субъективное со-

стояние здоровья на основании функциональных шкал благополучия — физическое, ролевое, когнитивное, эмоциональное и социальное, а также шкал симптоматики — слабость, тошнота/рвота, боль, одышка, нарушение сна, снижение аппетита, запор, диарея и другие, в частности финансовые затруднения. Каждая из шкал включает различный набор вопросов, ни один из которых не повторяется в других шкалах. Во всех шкалах ответы имеют одинаковый диапазон значений от 1 до 4. Высокий ранг ответа в соответствующей шкале (4 балла) отражает наиболее высокую оценку, а низкий ранг (1 балл) — самую низкую оценку состояния здоровья по данному признаку. Интегративный показатель качества жизни представляется в баллах. Суммарные показатели с помощью формул переводятся в проценты, таким образом, каждая шкала имеет диапазон от 0 до 100% (от очень низкого/плохого до очень высокого/хорошего).

Повторная процедура заполнения пациентами анкеты-опросника EORTC-QLQ-C30 проводилась перед выпиской из стационара, что давало возможность оценить динамику показателей качества жизни исследуемых больных.

Группы исследования были сопоставимы по социальным и медицинским показателям. Характеристики исследуемых групп представлены в таблице 1.

Инфекционные осложнения в послеоперационном периоде в группе исследования зарегистрированы в 5 случаях, в контрольной группе — в 4 случаях, различия статистически недостоверны ( $p = 0,132$ ). Средняя продолжительность послеоперационного периода составила  $15,2 \pm 6,4$  сут в обе-

**Таблица 1. Характеристика больных исследуемых групп**  
**Table 1. Characteristics of patients in the study groups**

| Группы исследования/<br>Study groups              | Гендерный состав/<br>Gender      | Образование/<br>Education                                              | Средний<br>возраст, лет/<br>Mean age<br>(years) | Стадия<br>заболевания/<br>Stage of the disease                                                         | Снижение массы<br>тела, %/<br>% weight loss |
|---------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Основная/<br>Main group – 1<br>( $n = 37$ )       | 25 мужчин/men<br>12 женщин/women | Высшее/higher – 30<br>Средне-<br>специальное/<br>Secondary special – 7 | $62,0 \pm 9,0$<br>года/years                    | Ia ст. – 3<br>Ib ст. – 4<br>IIa ст. – 6<br>IIb ст. – 4<br>IIIa ст. – 7<br>IIIb ст. – 6<br>IIIc ст. – 7 | $8,87 \pm 4,76\%$                           |
| Контрольная/<br>Control group – 2<br>( $n = 25$ ) | 11 мужчин/men<br>14 женщин/women | Высшее/higher – 19<br>Средне-<br>специальное/<br>Secondary special – 6 | $61,8 \pm 10,6$<br>года/years                   | Ia ст. – 1<br>Ib ст. – 3<br>IIa ст. – 3<br>IIb ст. – 2<br>IIIa ст. – 4<br>IIIb ст. – 8<br>IIIc ст. – 4 | $9,2 \pm 6,03\%$                            |

Примечание: стадия заболевания приведена по международной классификации TNM (7-е издание, 2010 г.)

Note: the stage of the disease is given according to the international classification of TNM (7th edition, 2010).

их группах ( $15 \pm 5,2$  сут — в основной группе,  $14,4 \pm 5,5$  сут — в контрольной), различия по группам также статистически недостоверны ( $p = 0,214$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ результатов опроса больных раком желудка ( $n = 62$ ) по анкете EORTC-QLQ-C30 показал, что «общее состояние здоровья» в исследуемых группах на этапе госпитализации в стационар оценивается выше среднего (табл. 2). Также в обеих группах отмечается положительная динамика значений вышеуказанного интегративного показателя перед выпиской из стационара.

Однако у пациентов 1-й группы ( $n = 37$ ), получавших специализированные питательные смеси, в оценке качества жизни при поступлении — 62,12 и перед выпиской из стационара — 76,51 появляется статистическая значимость от-

личий. Таким образом, можно утверждать, что нутритивная терапия оказала значимое позитивное влияние на качество жизни по показателю «общее состояние здоровья», в отличие от контрольной группы больных ( $n = 25$ ), которые не получали специализированной нутритивной терапии.

Оценка качества жизни по функциональным шкалам показала сопоставимые результаты в группах сравнения, и в целом эти показатели имели положительную динамику на этапах лечения.

Отмечена общая тенденция к увеличению показателей качества жизни при поступлении и перед выпиской по всем шкалам анкеты-опросника EORTC-QLQ-C30 в группах, что является положительной оценкой пациентами своего состояния после предоставления им медицинских услуг.

Повторная оценка проводилась на этапе послеоперационной реабилитации. Из данных таблицы 2 видно, что показатели качества жизни возрастают на эта-

**Таблица 2. Сравнительная оценка качества жизни больных раком желудка по данным опросника EORTC-QLQ-C30**  
**Table 2. Comparative assessment of the quality of life of patients with gastric cancer according to the EORTC-QLQ-C30 questionnaire**

| Шкала Score                                         | Основная группа/Main group ( $n = 37$ ) |                       |                | Контрольная группа/Control group ( $n = 25$ ) |                       |             |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------|----------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-------------|
|                                                     | поступление/<br>admission               | выписка/<br>discharge | $p$            | поступление/<br>admission                     | выписка/<br>discharge | $p$         |
| Общее состояние здоровья/<br>General health         | 62,12                                   | 76,51                 | $p \leq 0,001$ | 61,08                                         | 68,86                 | $p = 0,257$ |
| Физическое благополучие/<br>Physical well-being     | 83,94                                   | 87,28                 | $p = 0,253$    | 82,78                                         | 85,44                 | $p = 0,156$ |
| Рольное благополучие/Role<br>welfare                | 73,49                                   | 84,10                 | $p = 0,074$    | 75,11                                         | 82,09                 | $p = 0,298$ |
| Когнитивное благополучие/<br>Cognitive well-being   | 70,22                                   | 76,90                 | $p = 0,395$    | 68,15                                         | 75,39                 | $p = 0,176$ |
| Эмоциональное благополучие/<br>Emotional well-being | 86,36                                   | 88,94                 | $p = 0,150$    | 86,78                                         | 87,01                 | $p = 0,238$ |
| Социальное благополучие/Social<br>well-being        | 81,07                                   | 90,46                 | $p = 0,100$    | 80,12                                         | 89,13                 | $p = 0,223$ |
| Слабость/Weakness                                   | 39,90                                   | 21,72                 | $p \leq 0,001$ | 40,35                                         | 37,14                 | $p = 0,301$ |
| Тошнота/рвота/Nausea, vomiting                      | 10,61                                   | 3,04                  | $p = 0,115$    | 12,78                                         | 7,45                  | $p = 0,182$ |
| Боль/Pain                                           | 25,75                                   | 17,43                 | $p \leq 0,02$  | 25,44                                         | 19,92                 | $p = 0,101$ |
| Одышка/Dyspnea                                      | 19,69                                   | 13,63                 | $p = 0,162$    | 18,03                                         | 14,31                 | $p = 0,183$ |
| Нарушение сна/Sleep disturbance                     | 25,75                                   | 19,70                 | $p = 0,358$    | 25,64                                         | 19,13                 | $p = 0,289$ |
| Снижение аппетита/Decreased<br>appetite             | 22,78                                   | 6,07                  | $p \leq 0,01$  | 23,11                                         | 14,94                 | $p = 0,214$ |
| Констипация/Constipation                            | 39,39                                   | 22,72                 | $p \leq 0,01$  | 41,55                                         | 38,14                 | $p = 0,168$ |
| Диарея/Diarrhea                                     | 4,54                                    | 3,03                  | $p = 0,576$    | 5,06                                          | 2,85                  | $p = 0,251$ |
| Финансовые затруднения/<br>Financial difficulties   | 34,84                                   | 27,28                 | $p = 0,170$    | 34,32                                         | 28,61                 | $p = 0,181$ |

Примечание: статистически достоверная разница получена в основной группе по следующим показателям: общее состояние здоровья, слабость, боль, снижение аппетита, констипация.

Note: a statistically significant difference was obtained in the main group according to the following indicators: general health, weakness, pain, loss of appetite, constipation.

пе послеоперационной реабилитации, что может быть обусловлено тем, что операция воспринимается пациентами как рубеж, после которого болезнь должна отступить [7]. При этом дискомфорт от сопутствующих заболеванию симптомов снижается, что подтверждается результатами оценки по шкалам симптоматики EORTC-QLQ-C30 в исследуемых группах. Статистически значимые отличия в оценке симптоматики имеют место в основной группе исследования. Пациенты, получавшие нутритивную терапию, отмечали снижение болевых ощущений, улучшение процессов усвоения пищи, а также улучшение самочувствия, физического состояния, повышение общего тонуса и энергии, прилив сил и ощущение бодрости.

Следует отдельно отметить существенные отличия в оценке качества жизни по шкале «снижение аппетита». Здесь показатели больных основной группы сократились более чем в 3 раза — с 22,78 до 6,07, то есть в процессе лечения их аппетит значительно улучшился. Учитывая отсутствие значимых различий в группе сравнения по данному показателю, можем предположить, что прием специализированного питания способствует восстановлению аппетита.

Улучшение аппетита у больных основной группы привело к улучшению работы желудочно-кишечного тракта в целом. Больные этой группы отметили улучшение процессов пищеварения и дефекации — 39,39 и 22,72 соответственно ( $p < 0,01$ ).

Принимая во внимание тот факт, что послеоперационное ведение пациентов обеих групп

в послеоперационном периоде осуществлялось согласно единому протоколу и, соответственно, не отличалось по группам, говорит о влиянии нутритивной поддержки, проведенной на предоперационном этапе, на течение раннего послеоперационного периода. Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии нутритивной терапии на этапах хирургического лечения больных раком желудка, прежде всего сказывающемся на процессах пищеварения, восстановления и поддержания энергетического баланса. Последние, в свою очередь, вносят существенный вклад в общую оценку больными результатов лечения и качества жизни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что качество жизни больных раком желудка во многом зависит от наличия у них нутритивной недостаточности, а нутритивная терапия на этапах хирургического лечения способна значимо улучшить его результаты, в том числе в аспекте восприятия их самим больным.

Использование общего опросника EORTC QLQ-C30 с симптоматическими шкалами и отдельными показателями является одним из доступных методов оценки качества жизни у больных раком желудка, позволяющим оценить эффективность проводимой нутритивной поддержки в аспекте изменения качества жизни пациентов.

## Список литературы

1. Лысенков С. П., Ожева Р.Ш., Шарипов Р.Г. Критерии качества жизни в оценке уровня здоровья. Фундаментальные исследования. 2011;9—3:435—8.
2. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярский И. В. Изучение качества жизни в педиатрии. М.: Союз педиатров России; 2010. 380 с.
3. Бримкулов Н. Н., Сенкевич Н. Ю., Калиева А. Д. Применение опросника SF-36 для оценки качества жизни. Центральнo-Азиатский медицинский журнал. 1998;4:236—41.
4. Вассерман Л. И., Громов С. А., Михайлов В. А., Лынный С. Д., Флерова И. Л. Концепции реабилитации и качества жизни: преемственность и различия в современных подходах. Психосоциальная реабилитация и качество жизни. СПб., 2001. С. 103—15.

## References

1. Lysenkov SP, Ozheva RS, Sharipov RG. Quality of life criteria in health esmation. Fundamental Research. 2011;9—3:435—8. (In Russian).
2. Baranov AA, Al'bitskii VYu, Vinyarskii IV. Study of quality of life in Pediatrics. Moscow, The Union of pediatricians of Russia; 2010, 380 p. (In Russian).

5. Сизова Л. В. Оценка качества жизни в современной медицине. Научно-практическая ревматология. 2003;2:38—46.
6. Онущенко И. А., Петрова Н. Н., Васильев В. В. и др. Качество жизни больных остеоартрозом. Сборник материалов юбилейной конференции, посвященной 15-летию НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН. Волгоград; 2000. с. 105—106.
7. Virizuela JA, Cambor-Álvarez M, Luengo-Pérez LM, Grande E, Álvarez-Hernández J, Sendrós-Madroño MJ. Nutritional support and parenteral nutrition in cancer patients: an expert consensus report. Clin Transl Oncol. 2018 May;20 (5):619—629. DOI: 10.1007/s12094-017-1757-4

3. Brimkulov NN, Senkevich NYu, Kalieva AD. Primenenie oprosnika SF-36 dlya otsenki kachestva zhizni. Tsentral'noaziatskii meditsinskii zhurnal. 1998;4:236—41. (In Russian).
4. Vasserman LI, Gromov SA, Mikhailov VA, Lyyannik SD, Flerova IL. The concepts of rehabilitation and quality of life: continuity

and differences in modern approaches. Psychosocial rehabilitation and quality of life. St. Petersburg, 2001, pp. 103–15. (In Russian).

5. Sisova LV. Patient quality of life assessment in modern medicine. Rheumatology Science and Practice. 2003;2:38–46. (In Russian).

6. Onushchenko IA, Petrova NN, Vasil'ev VV, et al. Quality of life for patients with osteoarthritis. The collection of materials of the anniversary conference dedicated to the 15th anniversary of the

Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology RAMS. Volgograd, 2000, pp.105–106. (In Russian).

7. Virizuela JA, Cambor-Álvarez M, Luengo-Pérez LM, Grande E, Álvarez-Hernández J, Sendrós-Madroño MJ. Nutritional support and parenteral nutrition in cancer patients: an expert consensus report. Clin Transl Oncol. 2018 May;20 (5):619–629. DOI: 10.1007/s12094-017-1757-4

#### Информация об авторах:

Сергиенко Александра Дмитриевна, аспирант торакоабдоминального отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8973-0055>

Хороненко Виктория Эдуардовна, д. м.н., руководитель отдела анестезиологии и реанимации Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Гамеева Елена Владимировна, к. м.н., заместитель директора по лечебной работе 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

Хомяков Владимир Михайлович, к. м.н., руководитель торакоабдоминального хирургического отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

#### Information about authors:

Aleksandra D. Sergienko, postgraduate student, thoracoabdominal unit, department of thoracoabdominal oncological surgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8973-0055>

Viktoriya E. Khoronenko, MD, PhD, DSc, head of anesthesiology and resuscitation department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Elena V. Gameeva, MD, PhD, deputy director for medical work, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — 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 the department of thoracoabdominal oncological surgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Vladimir M. Khomyakov, MD, PhD, head of the thoracoabdominal surgical unit, department of thoracoabdominal cancer surgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation



## ОПТИМАЛЬНАЯ ЛЕЧЕБНАЯ СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Л.В.Болотина<sup>1</sup>, С.А.Кравцов<sup>2</sup>, Т.В.Устинова<sup>1</sup>, Е.Ю.Карпенко<sup>1</sup>, А.Л.Корниецкая<sup>1</sup>,  
А.А.Пайчадзе<sup>1</sup>, В.Н.Галкин<sup>2</sup>, А.Д.Каприн<sup>1</sup>, А.А.Феденко<sup>1</sup>

1. 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
2. ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, 105005, Российская Федерация, г. Москва, ул. Бауманская, д. 17/1

### Резюме

Лечение распространенных форм плоскоклеточного рака органов, локализующихся на голове и шее, не подлежащих хирургическому лечению, ограничено использованием химиолучевой терапии с платиновыми производными или лекарственной терапии платиносодержащими режимами. При прогрессии заболевания назначались малоэффективные цитостатики 2-й линии, принципиально не меняющие течение опухолевого процесса. Внедрение в клиническую практику препаратов оригинального механизма действия позволило существенно увеличить эффективность лекарственной терапии при прогрессировании после платиносодержащей химиотерапии. В статье представлены два клинических наблюдения, демонстрирующих актуальность стратегии использования ингибиторов контрольных точек иммунного ответа после препаратов платины.

### Ключевые слова:

плоскоклеточный рак головы и шеи, платиносодержащая химиотерапия, иммуноонкологические препараты, лекарственная терапия 2-й линии, экспрессия PD-L1

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Болотина Л.В., Кравцов С.А., Устинова Т.В., Карпенко Е.Ю., Корниецкая А.Л., Пайчадзе А.А., Галкин В.Н., Каприн А.Д., Феденко А.А. Оптимальная лечебная стратегия терапии больных с прогрессирующим плоскоклеточным раком органов головы и шеи. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(3): 115-128. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-11

### Для корреспонденции

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., руководитель отделения химиотерапии 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: lbolotina@yandex.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>

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

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

Статья поступила 05.07.2019 г., принята к печати 08.08.2019 г.

## OPTIMAL TREATMENT STRATEGY FOR PATIENTS WITH PROGRESSIVE SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK

L.V.Bolotina<sup>1</sup>, C.A.Kravtsov<sup>2</sup>, T.V.Ustinova<sup>1</sup>, E.Yu.Karpenko<sup>1</sup>, A.L.Kornietskaya<sup>1</sup>,  
A.A.Paichadze<sup>1</sup>, V.N.Galkin<sup>2</sup>, A.D.Kaprin<sup>1</sup>, A.A.Fedenko<sup>1</sup>

1. 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
2. City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow Department of Health, 17/1 Baumanskaya str., Moscow 105005, Russian Federation

### Abstract

The treatment of common forms of squamous cell carcinoma of the organs located on the head and neck that are not subject to surgical treatment is limited to the use of chemoradiotherapy with platinum derivatives or drug therapy with platinum-containing regimens. With the progression of the disease, ineffective 2-line cytostatics were prescribed that did not fundamentally change the course of the tumor process. The introduction into clinical practice of drugs of the original mechanism of action has significantly increased the effectiveness of drug therapy during progression after platinum-containing chemotherapy. The article presents two clinical observations that demonstrate the relevance of the strategy of using inhibitors of immune response control points after platinum preparations.

### Keywords:

squamous cell carcinoma of the head and neck, platinum-containing chemotherapy, immuno-oncological drugs, 2-line drug therapy, expression of PD-L1

### For citation

Bolotina L.V., Kravtsov C.A., Ustinova T.V., Karpenk E.Yu., Kornietskaya A.L., Paichadze A.A., Galkin V.N., Kaprin A.D., Fedenko A.A. Optimal treatment strategy for patients with progressive squamous cell carcinoma of the head and neck. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(3): 115-128. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-11

### For correspondence

Larisa V. Bolotina, MD, PhD, DSc, head of chemotherapy 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, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation  
E-mail: lbolotina@yandex.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>

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

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

The article was received 05.07.2019, accepted for publication 08.08.2019

Несмотря на то что на последних международных конгрессах доложены результаты исследований, продемонстрировавших преимущество добавления иммуноонкологических препаратов в режимы 1-й линии терапии распространенного плоскоклеточного рака органов головы и шеи, способных изменить клиническую практику, в настоящее время использование препаратов данной группы в большинстве стран, в том числе и в России, одобрено лишь при прогрессии опухоли после платиносодержащих режимов лечения [1, 2]. Наиболее оптимальным вариантом стартового лечения рассматривается комбинация из исследования EXTREME (цетуксимаб, цисплатин/карбоплатин, 5-ФУ), с продолжением поддерживающей терапии цетуксимабом после завершения 6 циклов цитостатической терапии [1, 2]. Пожалуй, весьма сомнительным представляется применение данного режима лечения в качестве 1-й линии терапии у больных с прогрессией заболевания в ближайшие полгода после завершения локального лечения с применением платины (химиолучевой терапии). Для этой категории пациентов, как и для тех, которые получали лекарственную терапию как 1-ю линию, но у них наступило прогрессирование, возможности последующего лечения были крайне малы. Спектр активных цитостатиков при прогрессировании заболевания ограничен препаратами таксанового ряда и метотрексатом, которые не давали возможности рассчитывать на увеличение показателя продолжительности жизни [3–5]. Попытки использования таргетных препаратов ингибиторов тирозинкиназ, в частности афатиниба, хоть и позволили превзойти показатель медианы времени без прогрессирования (ВБП) в сравнении с метотрексатом, но медиана общей выживаемости (ОВ) оказалась схожей, однако явились поводом для внесения афатиниба в рекомендации NCCN как возможного варианта 2-й линии лечения [6]. Хочется подчеркнуть, что полученные J. P. Machiels результаты лишь подтвердили крайне низкую эффективность любых лекарственных препаратов у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи при прогрессировании после платиновых производных. Так, медиана ВБП составила 2,6 мес при применении афатиниба и 1,7 мес на фоне метотрексата (HR 0,80, 0,65–0,98;  $p = 0,03$ ), а медиана ОВ — 6,8 мес и 6,0 мес соответственно (HR 0,96, 0,77–1,19;  $p = 0,70$ ).

С момента выявления новых мишеней и разработки препаратов иного противоопухолевого действия, а также установления факта высокой мутационной нагрузки, характерного для опухолей головы и шеи, были изучены возможности применения ингибиторов контрольных точек иммунного

ответа у этой категории пациентов. Часто развитие плоскоклеточного рака органов, локализующихся на голове и шее (ПРГШ), связывают с курением и употреблением алкоголя. Эти факторы рассматриваются как значимо влияющие на повышение мутационной нагрузки опухоли. Помимо этого, для ПРГШ характерно создание высоко иммуносупрессивного микроокружения. Дополнительно была подтверждена роль онкогенных вирусов в развитии опухолей, в первую очередь у лиц молодого возраста, женщин, а также пациентов, не употребляющих табак и алкоголь (HPV-16, EBV) [7–9]. Фактически это два разных типа опухолей, первый из которых (ассоциированный с табаком и алкоголем) имеет исходно весьма неблагоприятный прогноз с развитием рецидива болезни или появлением отдаленных метастазов примерно у половины больных [9]. Второй вариант — HPV-ассоциированные раки орофарингеальной зоны — в экономически развитых странах в настоящее время имеют темпы роста, характерные для эпидемии. Для данного типа ПРГШ характерно обширное локальное распространение, массивное поражение лимфоколлекторов, быстрые темпы роста, но при этом высокий уровень ответа на консервативное лечение [8]. Было отмечено, что общим для этих двух типов опухолей является наличие у 10–40% больных оккультных метастазов в лимфоузлах при клиническом и инструментальном заключении об отсутствии их вовлечения [10, 11]. Рациональность смены стратегии с применением при прогрессировании после цитостатиков иммуноонкологических препаратов теоретически поддерживается представлениями о том, что использование цитостатических агентов, приводя к гибели опухолевые клетки, увеличивает презентацию антигенов, губит иммуносупрессивные миелоидные клетки, а также, возможно, приводит к повышению экспрессии PD-L1.

Из проведенных в предшествующие годы исследований известен факт, что у пациентов с признаками иммуносупрессии злокачественные новообразования различных локализаций развиваются чаще и хуже отвечают на противоопухолевое лечение [12–14]. Взаимодействия между иммунной системой и опухолью при ПРГШ изучены не полностью, а результаты различных исследований зачастую весьма противоречивы. Так, 10 лет назад D. Pretscher и соавт. было показано, что инфильтрация лимфоузлов лимфоцитами является прогностическим фактором для рака ротоглотки и гортаноглотки. В то же время лимфоидная инфильтрация первичной опухоли у этих же больных не имела прогностического значения [15]. При опухолях полости рта перитуморальная инфильтрация CD8 Т-лимфоцитами имела

связь с метастатическим поражением лимфоузлов, размером первичной опухоли и клинической стадией процесса [16]. Также нет однозначного понимания роли экспрессии лиганда PD-L1 при различных видах ПРГШ. Одно из исследований определяет экспрессию данного биомаркера как фактор благоприятного прогноза при HPV-ассоциированном раке ротоглотки [17]. В других исследованиях как для рака ротоглотки, так и для опухолей полости рта уровень экспрессии не имел прогностической значимости или соотносился с появлением отдаленных метастазов, но не с возникновением локального рецидива и общей выживаемостью [16, 18]. В абстракте, представленном на конгрессе ASCO в 2017 г., были опубликованы результаты ОВ у больных ПРГШ в зависимости от уровня экспрессии лиганда [19]. Авторами было продемонстрировано отсутствие каких-либо различий в данном показателе у больных с высокой экспрессией в сравнении с низкой или ее полным отсутствием. Медиана ОВ составила соответственно 8,2 мес (95% CI 5,3–14,7) и 8,8 мес (95% CI, 6,8–10,8),  $P = 0,94$ . Однако большинство исследователей склоняются к тому, что высокий уровень экспрессии PD-L1 может предсказывать ответ на терапию анти-PD или анти-PD-L1 агентами [20–22]. Так, в ранних исследованиях 1b фазы с пембролизумабом оказалось, что при высоком уровне экспрессии на лечение ответили 46% больных в сравнении с 11% при низком. Ответы регистрировались как у больных с HPV-позитивными, так и HPV-негативными опухолями [21]. Близкие результаты были представлены Segal с коллегами, которые продемонстрировали ответ на PD-L1 ингибитор в неоперабельной популяции больных ПРГШ на уровне 14%, в то время как у подгруппы больных с экспрессией рецептора объективный ответ был зарегистрирован у половины (50%) [22].

Как уже упоминалось, высокая мутационная нагрузка, связанная с курением, экспрессия HPV-ассоциированных антигенов, а также более высокая инфильтрация опухоли цитотоксическими лимфоцитами при HPV-инфекции повышают иммуногенность ПРГШ, давая основания рассчитывать на потенциальную эффективность препаратов из группы ингибиторов точек иммунного контроля, позволяющих клеткам иммунной системы легче распознавать злокачественные клетки. Дополнительно, ориентируясь на результаты проведенных исследований, можно предполагать и более благоприятный профиль безопасности препаратов данной группы в сравнении с цитостатиками, что делает их использование еще более привлекательным для реальной клинической практики.

Ключевыми для возможностей сегодняшне-

го применения ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов с прогрессирующим ПРГШ являются два исследования — CheckMate 141 и KEYNOTE-040. Первое из них посвящено изучению применения ниволумаба в сравнении с любым альтернативным вариантом терапии 2-й линии (метотрексат, доцетаксел или цетуксимаб). Первичной целью являлась сравнительная оценка ОВ. Исследование оказалось успешным, было продемонстрировано достоверное увеличение ОВ (7,5 мес vs 5,1 мес,  $p = 0,01$ ) [23]. При увеличении сроков наблюдения было показано, что практически в 3 раза больше больных из группы ниволумаба оставались живы к 2-летнему рубежу [24]. Также в этой группе в 2 раза чаще регистрировался объективный ответ на лечение, и медиана длительности достигнутого ответа была в 2 раза больше (13,3% vs 5,8% и 9,7 мес vs 4,0 мес). Но, пожалуй, самыми интригующими оказались сведения об общей выживаемости при достижении объективного ответа. Так, в этой подгруппе 86% больных пережили 1,5 года. В группе сравнения даже при достижении объективного ответа к этому сроку оставались живы лишь 38%. Удивительно, но уровень экспрессии PD-L1 в данном исследовании не коррелировал с ОВ. Преимущество от монотерапии ниволумабом имели в том числе больные с отсутствием PD-L1 (6,5 мес vs 5,5 мес, HR 0,73). Также более высокая эффективность ниволумаба в сравнении с цитостатиками или цетуксимабом была зафиксирована независимо от наличия или отсутствия HPV-инфекции. Дальнейший анализ полученных результатов позволил выявить другую закономерность эффективности ниволумаба, в частности предпочтительность пациентов цетуксимабом. У больных без предшествующего использования цетуксимаба препарат оказывался эффективнее альтернативного лечения во всех подгруппах независимо от экспрессии PD-L1 и наличия вируса. Напротив, в группе больных, ранее получавших цетуксимаб, преимущества отмечены лишь у пациентов с наличием экспрессии PD-L1 и отсутствием HPV-инфекции.

Второй препарат данной группы — пембролизумаб — был исследован у аналогичной популяции больных. Препаратами сравнения являлись те же лекарственные средства (метотрексат, доцетаксел, цетуксимаб), и основной конечной точкой вновь была выбрана ОВ [25]. В исследовании исходно был заложен последующий анализ эффекта терапии в зависимости от уровня экспрессии PD-L1. И, в отличие от CheckMate 141, было отмечено достоверное преимущество от применения монотерапии пембролизумабом лишь у больных с экспрессией PD-L1. Причем при повышении экспрессии эффек-

тивность терапии увеличивалась. Медианы ОВ для общей популяции,  $CPS \geq 1\%$  и  $TPS \geq 50\%$  составили 8,4 мес, 8,7 мес и 11,6 мес соответственно. В такой же зависимости от уровня PD-L1 находились медиана ВБП и общая частота ответа на лечение (2,1 мес, 2,2 мес, 3,5 мес и 14,6%, 17,3% и 26,6% соответственно).

С момента одобрения ниволумаба в 2017 г. для применения у больных ПРГШ, прогрессирующих после или на фоне платиносодержащей терапии, сложился четкий алгоритм преимущественной последовательности использования лекарственных средств [2, 26]. Так, для 1-й линии характерно назначение режимов на основе платиновых производных, оптимально с добавлением цетуксимаба и его дальнейшего поддерживающего введения. В качестве 2-й линии терапии рекомендуется назначение ниволумаба или пембролизумаба, при прогрессии на которых в случае сохранного общего состояния пациента могут использоваться любые препараты, которые не применялись ранее (таксаны, гемцитабин, капецитабин и т.д.)

Для иллюстрации эффективности препаратов иммунологической направленности при прогрессировании после платиносодержащих вариантов консервативного лечения приводим несколько клинических наблюдений.

#### Клиническое наблюдение 1

Больной К., 62 лет, обратился в Городскую клиническую онкологическую больницу № 1 ДЗ г. Москвы,

где при обследовании установлен диагноз: Рак гортаноглотки Т3N1M0. Гистологическое исследование № 2051–52 (гортаноглотка) — плоскоклеточный неороговевающий рак. На консилиуме выработан, а в последующем реализован план комбинированного консервативного лечения с проведением 2 курсов полихимиотерапии (ПХТ) (с 06.07.17 фторурацил + цисплатин) и дистанционной гамма-терапии (ДГТ) суммарной очаговой дозой (СОД) 70 Гр (завершена в октябре 2017 г.). В результате зафиксирована полная регрессия первичного очага, однако сохранялся остаточный метастаз в подчелюстной области слева (частичная регрессия — 60%). От предложенного хирургического вмешательства пациент отказался, избрана тактика активного наблюдения. При очередном обследовании в феврале 2018 г. отмечено увеличение лимфоузла подчелюстной области слева, а также выявлен рак слизистой преддверия левой половины полости носа Т1N1M0.

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в феврале 2018 г.: ткани полости рта, языка и ротоглотки структурны. Отмечается увеличение границ и уплотнение тканей правого густовидного синуса, без признаков патологического накопления контрастного препарата (КП). В тканях гортаноглотки и гортани объемные образования не визуализируются. В подчелюстной области слева определяется конгломерат, неоднородно накапливающий КП, размером  $29 \times 26 \times 23$  мм, вовлекающий прилежащий контур и структуру подчелюстной слюнной железы, клетчатка инфильтративно уплот-

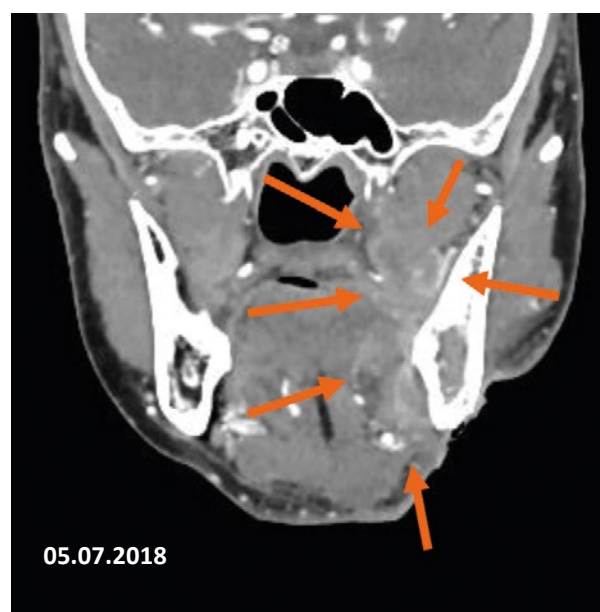


Рис. 1. КТ-граммы больного К. до начала терапии ниволумабом, фронтальная проекция. Стрелками указаны границы опухоли.

Fig. 1. CT scans of patient K. before starting nivolumab therapy, frontal projection. Arrows indicate the tumor boundaries.

нена. УЗИ гортаноглотки, лимфоузлов шеи: в подчелюстной области слева определяется гетерогенное узловое образование в виде конгломерата  $23 \times 17 \times 19$  мм. В проекции гортаноглотки — без очаговых изменений. Эхографическая картина метастазов в мягких тканях подчелюстной области слева. Та-

ким образом, был сформулирован окончательный диагноз: ПМСР: 1. Рак гортаноглотки Т3N1M0. Состояние после 2 курсов ПХТ (06.07.17 фторурацил + цисплатин), ДГТ СОД 70 Гр (завершена в октябре 2017 г.). Регрессия первичного очага. Остаточный метастаз подчелюстной области слева. 2. Рак сли-

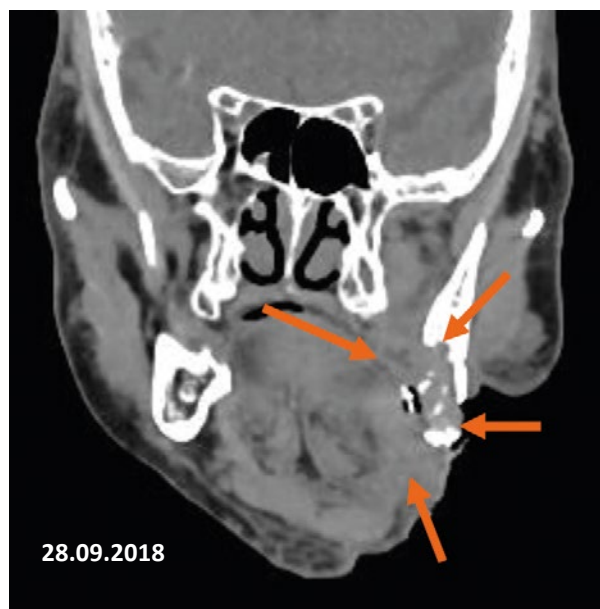
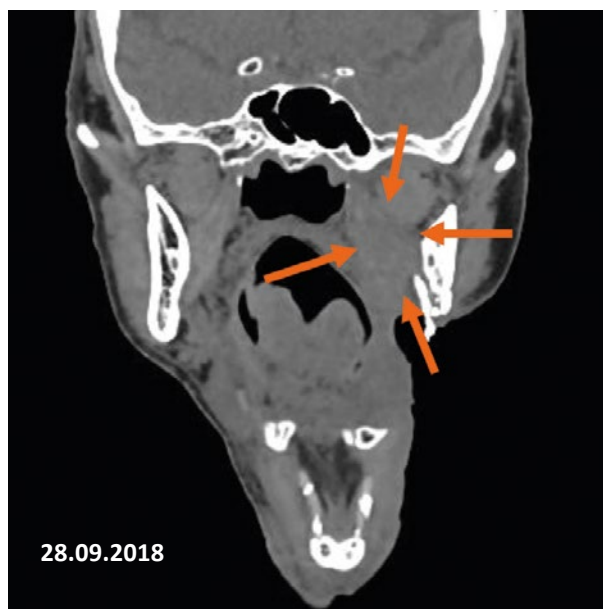


Рис. 2. КТ-граммы больного К. через 2,5 месяца терапии ниволумабом. Положительная динамика, фронтальная проекция. Стрелками указаны границы опухоли.

Fig. 2. CT scans of patient K. after 2.5 months of nivolumab therapy. Positive dynamics, frontal projection. Arrows indicate the tumor boundaries.

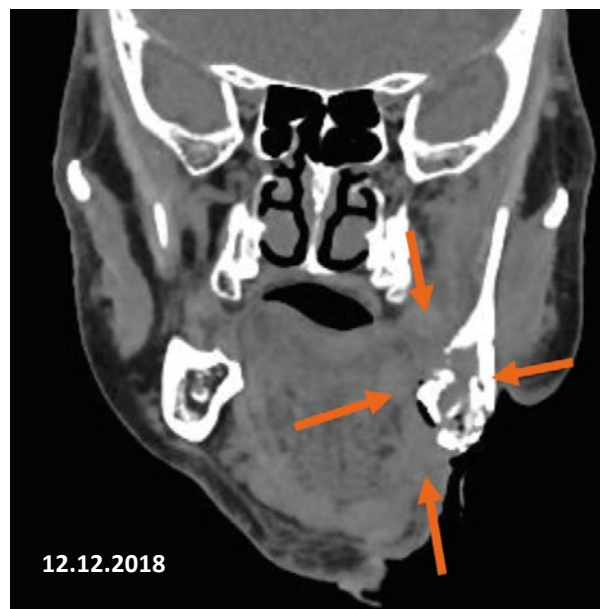
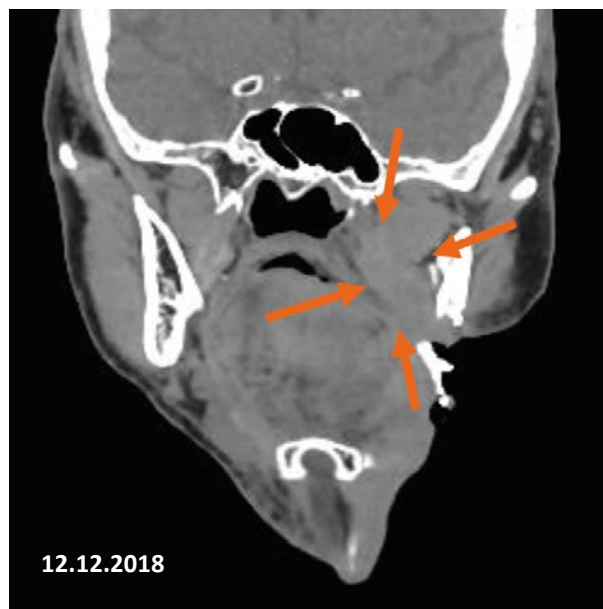


Рис. 3. КТ-граммы больного К. через 5 месяцев терапии ниволумабом. Нарастающая положительная динамика. Регрессия на 50%, фронтальная проекция. Стрелками указаны границы опухоли.

Fig. 3. CT scans of patient K. after 5 months of nivolumab therapy. Increasing positive dynamics. 50% regression, frontal projection. Arrows indicate the tumor boundaries.

зистой преддверия левой половины полости носа T1N1M0. 27.02.2018 проведено хирургическое лечение: лимфаденэктомия шейная расширенная с фрагментарной резекцией внутренней яремной вены, кивательной мышцы, нижней челюсти и мягких тканей подчелюстной области с реконструктивно-пластическим компонентом. Ринотомия. Септэктомия. Реконструкция покровных тканей носа перемещенным кожно-жировым лоскутом. Плановое гистологическое исследование № 8204–23 (27.02.18): в шейных лимфатических узлах — вы-

сокодифференцированный плоскоклеточный рак с минимальным лечебным патоморфозом и экстранодальным распространением. В мягких тканях лица — высокодифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак слизистой оболочки преддверия полости носа. В краях резекции без опухолевого роста. Проводилось динамическое наблюдение, при котором в июле 2018 г. выявлены парафарингеальные метастазы плоскоклеточного рака с распространением к основанию черепа (рис. 1).

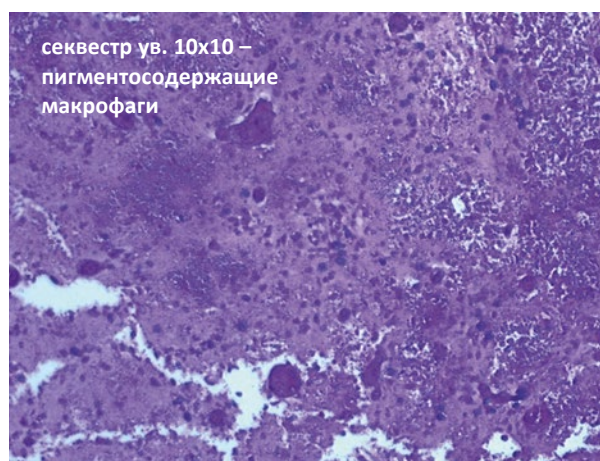
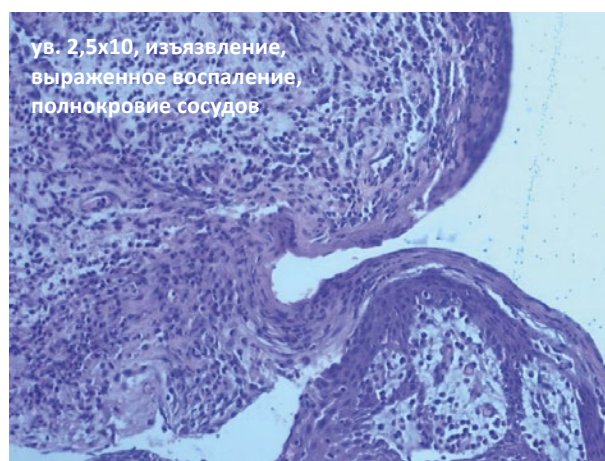


Рис. 4. Гистопрепараты удаленного секвестра нижней челюсти больного К., окраска гематоксилин-эозином.

Fig. 4. Histological preparations of the removed sequestration of the lower jaw of patient K, hematoxylin eosin staining.



Рис. 5. МРТ больного К. Через 10 месяцев терапии ниволумабом — полная резорбция опухоли.

Fig. 5. MRI of patient K. After 10 months of treatment with nivolumab, complete tumor resorption.



Рис. 6. Больной К. Внешний вид через 12 месяцев после начала иммунотерапии. Отсутствие тризма.

Fig. 6. Patient K. Appearance 12 months after the start of immunotherapy. The lack of trismus.

Учитывая предшествующее лечение с включением цисплатина, пациенту с 1 августа 2018 г. начата иммунотерапия ниволумабом 3 мг/кг в/в каждые 2 нед. При первой оценке эффекта через 2,5 мес зафиксирована регрессия опухоли (рис. 2). Через 5 мес лечения отмечена регрессия опухоли на 50% (рис. 3). Клинически диагностировано формирование секвестра, в связи с чем 27.12.2018 выполнена секвестрэктомия нижней челюсти слева, биопсия мягких тканей парафарингеальной области слева. При гистологическом исследовании № 11588–93: хронический воспалительный процесс нижней челюсти и окружающих тканей. Без признаков наличия опухоли (рис. 4).

Учитывая отсутствие токсических реакций, нарастающий положительный эффект, продолжена терапия ниволумабом в фиксированной дозе 240 мг в/в каждые 2 нед. При очередном обследовании в апреле 2019 г. документирована полная регрессия опухоли, которая подтверждена при контрольной КТ в июне 2019 г. (рис. 5). В настоящее время продолжается проведение иммунотерапии, пациент ведет активный образ жизни, за последние 2 мес прибавил в весе 2 кг. Питается естественным путем, тризма нет (рис. 6). Эстетический результат лечения пациент и его родственники оценивают как хороший (рис. 7).

Данное клиническое наблюдение является яркой иллюстрацией необходимости своевременного

назначения современных лекарственных средств, имеющих оригинальный механизм действия и способных оказать эффект в случае, казалось бы, весьма ограниченных лечебных возможностей.

## Клиническое наблюдение 2

Второе клиническое наблюдение касается еще более молодого пациента М., 1972 г.р., которому в ноябре 2017 г. в онкологическом диспансере (ОД) по месту жительства установлен диагноз: Рак дна полости рта IV стадии cT4N3M0, гистологическое заключение — плоскоклеточный рак G2. Лечение начато с проведения 2 курсов химиотерапии комбинацией цисплатина и доцетаксела с декабря 2017 г. На фоне проводимого лечения субъективно отметил увеличение размеров образования, в связи с чем обратился на консультацию в МНИОИ.

На момент обращения по данным УЗИ (25.01.2018): в подчелюстных областях, преимущественно справа, определяется объемное образование гетерогенной структуры с неровным нечетким контуром ориентировочными размерами 132 × 68 × 68 мм, распространяющееся на подбородочную область, нижнюю челюсть с признаками ее деструкции, дно полости рта, на основание и подвижную часть языка, вовлекающее правую лицевую артерию. В правой подчелюстной области (группа IIB) определяется гетерогенный измененный лимфоузел 22 × 17 мм. Аналогичный лимфоузел определяется в левой подчелюстной области (группа IIB) размерами 36 × 18 × 36 мм.

MPT от 25.01.2018: в подчелюстных и подбородочных областях с обеих сторон выявляются опухолевые конгломераты с вовлечением мягких тканей дна ротовой полости, передней трети языка, ветви нижней челюсти справа. Правая подчелюстная слюнная железа на фоне опухоли не дифференцируется, левая железа компримирована. Общие размеры опухоли 110 × 92 мм (в правой подчелюстной области конгломерат 90 × 66 мм, в левой — 60 × 38 мм, по нижней поверхности языка в области уздечки 21 × 28 мм). Мягкие ткани ротовой полости деформированы и компримированы опухолью. В верхней трети шеи справа по ходу сосудистого пучка визуализируется увеличенный неоднородный лимфоузел 26 × 22 мм, слева — аналогичный узел 31 × 23 мм. Отдельно расположенные измененные подбородочные лимфоузлы до 10 мм (рис. 8).

Прогрессирование процесса сопровождалось увеличением размеров первичной опухоли с угрозой развития кровотечения. В связи с осложненным течением заболевания 12.03.2018 в МНИОИ выполнена химиоэмболизация правой наружной коронарной артерии с введением цисплатина



Рис. 7. Больной К. Эстетический результат лечения через 2 года от начала лечения.

Fig. 7. Patient K. The ethetic result of treatment after 2 years from the start of treatment.

и 5-фторурацила. Эффект от проведенной процедуры выражался лишь в виде ликвидации угрозы развития фатального кровотечения, однако продолжало отмечаться увеличение объема опухолевого поражения.

МРТ от 04.04.2018: в сравнении с МРТ от 25.01.2019 отмечается отрицательная динамика за счет увеличения аксиальных размеров опухолевых конгломератов в подчелюстных областях с двух сторон и подбородочной области с распространением и вовлечением мягких тканей дна ротовой полости, уздечки и передней трети языка до  $117 \times 100$  мм, в правой подчелюстной области конгломерат  $98 \times 66$  мм, в левой подчелюстной области —  $56 \times 39$  мм, в мягких тканях дна ротовой полости справа —  $66 \times 27$  мм, по нижней поверхности языка в области уздечки —  $23 \times 36$  мм. Ветвь нижней челюсти вовлечена в процесс с признаками контактной деструкции. Появилась зона деструкции альвеолярной дуги нижней челюсти на уровне подбородочного выступа (3.1, 3.2, 3.3, 4.1, 4.2 зубы). Правая подчелюстная слюнная железа на фоне опухоли не дифференцируется, левая железа компримирована. Мягкие ткани ротовой полости, язык деформированы опухолью и отечны. В верхней трети шеи справа по ходу сосудистого пучка визуализируется увеличенный неоднородный лимфоузел  $26 \times 22$  мм (без динамики), слева — аналогичный узел  $31 \times 23$  мм. Отдельно расположенные измененные подбородочные лимфоузлы до 10 мм.

С учетом предлеченности цисплатином и сохранным общим состоянием пациента (функциональный статус ECOG 1) с апреля 2018 г. назначена иммунотерапия ниволумабом 3 мг/кг внутривенно каждые 2 нед. При обследовании через 3 мес лечения зафиксирована положительная динамика процесса.

УЗИ 13.07.2018: в подчелюстной области справа с распространением на мягкие ткани дна полости рта и корня языка визуализируется инфильтрат без четких контуров неправильной формы размерами  $68 \times 39 \times 45$  мм. В проекции инфильтрата отдельно определяются две зоны  $18 \times 14 \times 15$  мм и  $14 \times 9 \times 11$  мм, более вероятно, измененные лимфоузлы (I группа). Справа лимфоузлы II группы  $26 \times 15 \times 26$  мм и  $12 \times 14$  мм. В средней трети шеи справа (III группа) определяется суспензионный узел  $9 \times 5$  мм. В левой подчелюстной области (II группа) визуализируется аналогичный лимфоузел  $25 \times 10 \times 19$  мм. Заключение: картина положительной динамики со стороны первичной опухоли (уменьшение размеров, изменение эхоструктуры) и со стороны лимфоузлов с обеих сторон (II группа) (уменьшение размеров, изменение эхоструктуры, начинает прослеживаться центр); дополнительно суспензионный узел на шее справа (III группа).

МРТ от 12.07.2018: в сравнении с МРТ от 04.04.2018 отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров опухолевых конгломератов в подчелюстных областях с двух сторон и подбородочной области. В настоящее время изменения представлены увеличенными лимфоузлами в правой подчелюстной области  $17 \times 12$  мм (ранее  $98 \times 66$  мм), в левой подчелюстной области —  $10 \times 10$  мм (ранее  $56 \times 39$  мм), в мягких тканях ротовой области справа не визуализируется (ранее  $66 \times 27$  мм), по нижней поверхности языка, в области уздечки не визуализируется (ранее  $23 \times 36$  мм). Ветвь нижней челюсти справа вовлечена в процесс, с контактной деструкцией. После введения контрастного вещества выявляется зона его активного накопления без четких контуров в правой подчелюстной области размерами  $61 \times 27$  мм без ограничения диффузии. Сохраняется зона деструкции альвеолярной дуги нижней челюсти справа на уровне подбородочного выступа. В верхней трети шеи справа по ходу сосудистого пучка сохраняется увеличенный лимфоузел размерами  $27 \times 17$  мм (ранее  $27 \times 28$  мм), слева аналогичный узел размерами  $19 \times 15$  мм (ранее  $30 \times 24$  мм), отдельно расположенные подбородочные лимфоузлы до 7 мм (ранее 10 мм). Заключение: положительная динамика.

Учитывая достигнутый эффект, отсутствие каких-либо токсических реакций, пациенту продолжено лечение ниволумабом в фиксированной дозе

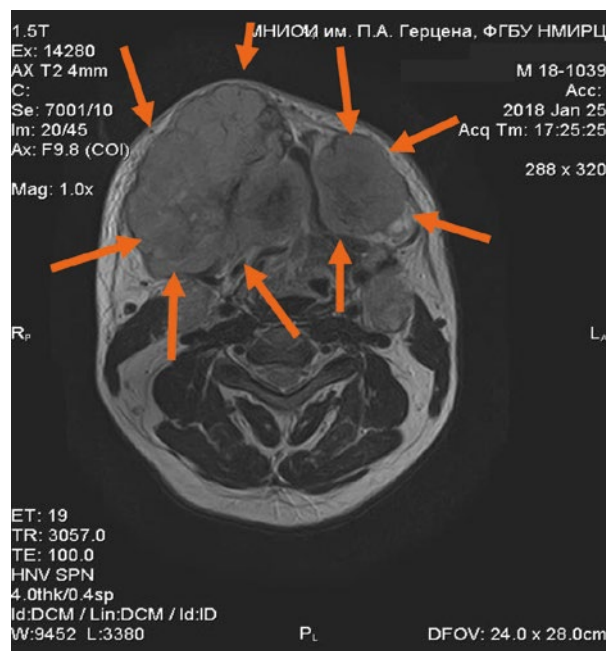


Рис. 8. МРТ больного М. до начала терапии ниволумабом, фронтальная проекция. Стрелками указаны границы опухоли.

Fig. 8. MRI of patient M. before starting nivolumab therapy, frontal projection. Arrows indicate the tumor boundaries.

240 мг каждые 2 нед. При очередном обследовании в ноябре 2018 г. зафиксирован очевидный ответ на терапию.

УЗИ от 14.11.2018: в подчелюстной области справа визуализируются два сливающихся узла общими размерами 24 × 26 мм. Описанные ранее суспензионный узел в средней трети шеи справа имеет неизмененную структуру размерами 6 × 3 мм. В подчелюстной области слева и по ходу сосудов шеи справа патологические образования не определяются. В верхней и средней третях шеи слева — единичные гиперплазированные лимфоузлы размерами 11 × 6 мм и 18 × 8 мм. Заключение: картина положительной динамики — дальнейшее уменьшение размеров первичной опухоли. Все лимфоузлы значительно уменьшились, по структуре гиперплазированные.

MPT от 14.11.2018: в сравнении с MPT от 12.07.2018 отмечается дальнейшая положительная динамика в виде уменьшения размеров пораженных лимфоузлов в подчелюстных областях с двух сторон и подбородочной области: в правой подчелюстной области размерами 11 × 9 мм (ранее 17 × 12 мм), в левой подчелюстной области — 10 мм (без динамики), в мягких тканях дна ротовой полости справа и по нижней поверхности языка, в области уздечки не визуализируется. Ветвь нижней челюсти справа с участком контактной деструкции; зона интенсивного контрастирования без четких контуров

в правой подчелюстной области уменьшилась в размерах до 56 × 17 мм (ранее 61 × 27 мм), без признаков ограничения диффузии. Сохраняется зона деструкции альвеолярной дуги нижней челюсти справа на уровне подбородочного выступа. В верхней трети шеи справа по ходу сосудистого пучка сохраняется увеличенный лимфоузел размерами 26 × 17 мм (без динамики), слева аналогичный узел размерами 11 × 6 мм (ранее 19 × 15 мм), отдельно расположенные подбородочные лимфоузлы до 7 мм (без динамики). Заключение: положительная динамика за счет уменьшения размеров (рис. 9).

Пациенту продолжена терапия ниволумабом с контрольными обследованиями каждые 3 мес.

MPT лицевого отдела черепа с контрастированием от 14.05.2019: в сравнении с MPT от 26.03.19 — картина стабильна. Ранее выявленные измененные лимфоузлы шеи прежних размеров и структуры: в верхней трети шеи справа наибольший узел размерами 34 × 22 мм, в средней трети — 23 × 16 мм. Ранее выявленные два узловых образования правой подчелюстной области, визуализируемые на фоне массивной зоны уплотнения размерами 50 × 17 мм (без динамики), прежними размерами 11 × 8 мм и 7 мм. В ветви нижней челюсти справа отека костного мозга не выявлено. Сохраняется зона деструкции альвеолярной дуги нижней челюсти на уровне подбородочного выступа. В мягких тканях дна ротовой полости, в том числе справа и по нижней поверхности языка, в области уздечки дополнительные образования и участки инфильтрации не визуализируются.

Данное клиническое наблюдение позволяет еще раз обратить внимание на особенности оценки ответа на проводимое лечение препаратами этой группы. В частности, при первом обследовании через 3 мес по данным УЗИ отмечено появление «новых» очагов на шее справа. Из опубликованных ранее исследований известно, что при проведении иммунотерапии опухолевые очаги могут уменьшаться в размерах, что соответствует общепринятому объективному ответу на проводимое лечение. Может наблюдаться их увеличение, что при проведении стандартной химиотерапии было бы отражением прогрессирования процесса, однако при использовании иммунологических препаратов связано с инфильтрацией опухоли лимфоцитами и получило название «псевдопрогрессирования» [27]. Более того, при констатации частичного ответа или стабилизации процесса допускается появление новых очагов [28, 29]. Все это потребовало даже введения особых критериев оценки эффективности иммунотерапии, о чем необходимо помнить во избежание преждевременной отмены лечения.

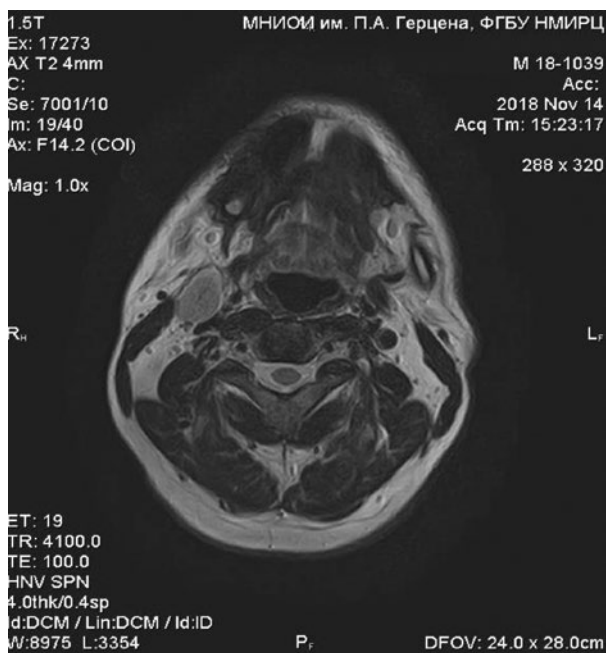


Рис. 9. МРТ больного М. через 6 месяцев терапии ниволумабом, фронтальная проекция.

Fig. 9. MRI of patient M. after 6 months of nivolumab therapy, frontal projection.

В заключение хочется вновь подчеркнуть, что иммунная система играет важную роль в развитии ПРГШ, и выявление иммунологических маркеров может играть предсказывающую роль и помогать определять наиболее оптимальную лечебную стратегию. Полученные позитивные результаты исследования KN 048 позволили передвинуть ингибиторы контрольных точек иммунного ответа в 1-ю линию лечения, что в настоящее время уже получило одобрение FDA [30]. Однако остаются вопросы для после-

дующих исследований: является ли PD- L1 наилучшим маркером для предсказания чувствительности опухоли к данному виду лечения; какие препараты более эффективны — PD- или PD-L1-ингибиторы; какова роль лиганда PD-L2 и взаимодействия между двумя видами лигандов? Ответы хотя бы на некоторые из этих вопросов, вероятнее всего, помогут более точно определить популяцию больных, которые получают максимальную пользу от применения иммуноонкологических препаратов.

### Список литературы

1. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008 Sep 11;359 (11):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656
2. Болотина Л. В., Владимирова Л. Ю., Деньгина Н. В., Новик А. В., Романов И. С. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли. 2017;7 (3 S2):66–76. DOI: 10.18027/2224–5057–2017–7-3s2–66–76
3. Grose WE, Lehane DE, Dixon DO, Fletcher WS, Stuckey WJ. Comparison of methotrexate and cisplatin for patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck region: a southwest oncology group study. *Cancer Treat Rep*. 1985 Jun;69 (6):577–81.
4. Williams SD, Velez-Garcia E, Essessee I, Ratkin G, Birch R, Einhorn LH. Chemotherapy for head and neck cancer: comparison of cisplatin + vinblastine + bleomycin versus methotrexate. *Cancer*. 1986 Jan 1;57 (1):18–23. DOI: 10.1002/1097–0142 (19860101)57:1<18:: aid-cnrc2820570106>3.0.co;2-v
5. Forastiere A, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck. A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1992 Aug;10 (8):1245–51. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.8.1245
6. Machiels JP, Haddad RI, Fayette J, Licitra LF, Tahara M, Vermorken JB, et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 May;16 (5):583–94. DOI: 10.1016/S1470–2045 (15)70124–5.
7. Franceschi S, Munoz N, Bosch XF, Snijders PJ, Walboomers JM. Human papillomavirus and cancers of the upper aerodigestive tract: a review of epidemiological and experimental evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996 Jul;5 (7):567–75.
8. Ang KK, Sturgis EM. Human papillomavirus as a marker of the natural history and response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Radiat Oncol*. 2012 Apr;22 (2):128–42. DOI: 10.1016/j.semradonc.2011.12.004.
9. Raab-Traub N. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC. *Semin Cancer Biol*. 2002 Dec;12 (6):431–41.
10. Amini A, Jasem J, Jones BL, Robin TP, McDermott JD, Bhatia S, et al: Predictors of overall survival in human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer using the National Cancer Data Base. *Oral Oncol*. 2016 May;56:1–7. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.02.011
11. Kuo P, Mehra S, Sosa JA, Roman SA, Husain ZA, Burtneess BA, et al. Proposing prognostic thresholds for lymph node yield in clinically lymph node-negative and lymph node-positive cancers of the oral cavity. *Cancer*. 2016 Dec 1;122 (23):3624–3631. DOI: 10.1002/cncr.30227
12. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011 Nov 2;306 (17):1891–901. DOI: 10.1001/jama.2011.1592.
13. Deeb R, Sharma S, Mahan M, Al-Khudari S, Hall F, Yoshida A, Schweitzer V. Head and neck cancer in transplant recipients. *Laryngoscope*. 2012 Jul;122 (7):1566–9. DOI: 10.1002/lary.23328
14. Kruse ALD, Gratz KW. Oral carcinoma after hematopoietic stem cell transplantation — a new classification based on a literature review over 30 years. *Head Neck Oncol*. 2009 Jul 22;1:29. DOI: 10.1186/1758–3284–1-29.
15. Pretscher D, Distel LV, Grabenbauer GG, Wittlinger M, Buettner M, Niedobitek G. Distribution of immune cells in head and neck cancer: CD8+ T cells and CD20+ B cells in metastatic lymph nodes are associated with favourable outcome in patients with oro- and hypopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer*. 2009 Aug 22;9:292. DOI: 10.1186/1471–2407–9-292
16. Cho Y-A, Yoon H-J, Lee J-I, Hong S-P, Hong S-D. Relationship between the expressions of PD-L1 and tumor-infiltrating lymphocytes in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2011 Dec;47 (12):1148–53. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.007
17. Badoual C, Hans S, Merillon N, Van Ryswick C, Ravel P, Benhamouda N, et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res*. 2013 Jan 1;73 (1):128–38. DOI: 10.1158/0008–5472.CAN-12–2606.
18. Ukpo OC, Thorstad WL, Lewis JS. B7-H1 expression model for immune evasion in human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2013 Jun;7 (2):113–21. DOI: 10.1007/s12105–012–0406-z.
19. ASCO 2017: Abstracts Head and Neck Pai et al. #6040

20.Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28;366 (26):2443–54. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690.

21.Seiwert T, Burtneß B, Weiss J, Gluck I, Eder JP, Pai SI, et al. A phase Ib study of MK-3475 in patients with human papillomavirus (HPV)-associated and non-HPV-associated head and neck (H/N) cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32 (5S) (suppl; abstr 6011).

22.Segal NH, Antonia SJ, Brahmer JR, Maio M, Blake-Haskins A, Li X, et al. Preliminary data from a multi-arm expansion study of MEDI4736, an anti- PD-L1 antibody. *J Clin Oncol*. 2014;32 (5s) (suppl; abstr 3002).

23.Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375 (19):1856–1867. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252

24.Robert L, Ferris et al. Presented at ASTRO, Feb 2017, abstract LBA10.

25.Cohen EE, et al. ESMO 2017 (Abstract LBA45).

26.NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Head and Neck Cancers. Version 2.2018.

27.Ribas A, et al. Do We Need a Different Set of Response Assessment Criteria for Tumor Immunotherapy? *Clin Cancer Res*. 2009 Dec 1;15 (23):7116–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2376.

28.Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009 Dec 1;15 (23):7412–20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1624

29.Lynch T, et al. Overall survival and progression free survival results for a randomized phase 2 trial of Ipilimumab and Paclitaxel/Carboplatin in first-line stage IIIB/IV NSCLC. Presented at: ESMO, 2010; poster 375PD.

30.Rischin D, Harrington KJ, Greil R, Soulieres D, Tahara M, de Castro G. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEY-NOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol*. 2019; 37 (suppl; abstr 6000).

## References

1. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweck i A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008 Sep 11;359 (11):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656

2. Bolotina LV, Vladimirova LYu, Dengina NV, Novik AV, Romanov IS. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the head and neck. *Malignant Tumours*. 2017;7 (3 S2):66–76. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-66-76 (In Russian).

3. Grose WE, Lehane DE, Dixon DO, Fletcher WS, Stuckey WJ. Comparison of methotrexate and cisplatin for patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck region: a southwest oncology group study. *Cancer Treat Rep*. 1985 Jun;69 (6):577–81.

4. Williams SD, Velez-Garcia E, Essessee I, Ratkin G, Birch R, Einhorn LH. Chemotherapy for head and neck cancer: comparison of cisplatin + vinblastine + bleomycin versus methotrexate. *Cancer*. 1986 Jan 1;57 (1):18–23. DOI:10.1002/1097-0142 (19860101)57:1<18::aid-cnrcr2820570106>3.0.co;2-v,

5. Forastiere A, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck. A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1992 Aug;10 (8):1245–51. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.8.1245

6. Machiels JP, Haddad RI, Fayette J, Licitra LF, Tahara M, Vermorken JB, et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 May;16 (5):583–94. DOI: 10.1016/S1470-2045 (15)70124-5.

7. Franceschi S, Munoz N, Bosch XF, Snijders PJ, Walboomers JM. Human papillomavirus and cancers of the upper aerodigestive tract: a review of epidemiological and experimental evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996 Jul;5 (7):567–75.

8. Ang KK, Sturgis EM. Human papillomavirus as a marker of the natural history and response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Radiat Oncol*. 2012 Apr;22 (2):128–42. DOI: 10.1016/j.semradi.2011.12.004.

9. Raab-Traub N. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC. *Semin Cancer Biol*. 2002 Dec;12 (6):431–41.

10. Amini A, Jasem J, Jones BL, Robin TP, McDermott JD, Bhatia S, et al. Predictors of overall survival in human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer using the National Cancer Data Base. *Oral Oncol*. 2016 May;56:1–7. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.02.011

11. Kuo P, Mehra S, Sosa JA, Roman SA, Husain ZA, Burtneß BA, et al. Proposing prognostic thresholds for lymph node yield in clinically lymph node-negative and lymph node-positive cancers of the oral cavity. *Cancer*. 2016 Dec 1;122 (23):3624–3631. DOI: 10.1002/cncr.30227

12.Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011 Nov 2;306 (17):1891–901. DOI: 10.1001/jama.2011.1592.

13.Deeb R, Sharma S, Mahan M, Al-Khudari S, Hall F, Yoshida A, Schweitzer V. Head and neck cancer in transplant recipients. *Laryngoscope*. 2012 Jul;122 (7):1566–9. DOI: 10.1002/lary.23328

14.Kruse ALD, Gratz KW. Oral carcinoma after hematopoietic stem cell transplantation — a new classification based on a literature review over 30 years. *Head Neck Oncol*. 2009 Jul 22;1:29. DOI: 10.1186/1758-3284-1-29.

15.Pretschner D, Distel LV, Grabenbauer GG, Wittlinger M,

- Buettner M, Niedobitek G. Distribution of immune cells in head and neck cancer: CD8+ T cells and CD20+ B cells in metastatic lymph nodes are associated with favourable outcome in patients with oro- and hypopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer*. 2009 Aug 22;9:292. DOI: 10.1186/1471-2407-9-292
- 16.Cho Y-A, Yoon H-J, Lee J-I, Hong S-P, Hong S-D. Relationship between the expressions of PD-L1 and tumor-infiltrating lymphocytes in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2011 Dec;47 (12):1148–53. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.007
- 17.Badoual C, Hans S, Merillon N, Van Ryswick C, Ravel P, Benhamouda N, et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res*. 2013 Jan 1;73 (1):128–38. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2606.
- 18.Ukpo OC, Thorstad WL, Lewis JS. B7-H1 expression model for immune evasion in human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2013 Jun;7 (2):113–21. DOI: 10.1007/s12105-012-0406-z.
- 19.ASCO 2017: Abstracts Head and Neck Pai et al. #6040
- 20.Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28;366 (26):2443–54. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690.
- 21.Seiwert T, Burtneß B, Weiss J, Gluck I, Eder JP, Pai SI, et al. A phase Ib study of MK-3475 in patients with human papillomavirus (HPV)-associated and non-HPV-associated head and neck (H/N) cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32 (5S) (suppl; abstr 6011).
- 22.Segal NH, Antonia SJ, Brahmer JR, Maio M, Blake-Haskins A, Li X, et al. Preliminary data from a multi-arm expansion study of MEDI4736, an anti- PD-L1 antibody. *J Clin Oncol*. 2014;32 (5S) (suppl; abstr 3002).
- 23.Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375 (19):1856–1867. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252
- 24.Robert L, Ferris et al. Presented at ASTRO, Feb 2017, abstract LBA10.
- 25.Cohen EE, et al. ESMO 2017 (Abstract LBA45).
- 26.NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Head and Neck Cancers. Version 2.2018.
- 27.Ribas A, et al. Do We Need a Different Set of Response Assessment Criteria for Tumor Immunotherapy? *Clin Cancer Res*. 2009 Dec 1;15 (23):7116–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2376.
- 28.Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009 Dec 1;15 (23):7412–20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1624
- 29.Lynch T, et al. Overall survival and progression free survival results for a randomized phase 2 trial of Ipilimumab and Paclitaxel/Carboplatin in first-line stage IIIB/IV NSCLC. Presented at: ESMO, 2010; poster 375PD.
- 30.Rischin D, Harrington KJ, Greil R, Soulieres D, Tahara M, de Castro G. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEY-NOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol*. 2019; 37 (suppl; abstr 6000).

#### Информация об авторах:

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., руководитель отделения химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кравцов Сергей Анатольевич, д.м.н., заведующий отделением хирургии опухолей головы и шеи ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы

Устинова Татьяна Васильевна, врач-онколог отделения химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>

Карпенко Елена Юрьевна, младший научный сотрудник отделения химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Корниенко Анна Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>

Пайчадзе Анна Александровна, к.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы

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>

Феденко Александр Александрович, д.м.н., руководитель отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

#### Information about authors:

Larisa V. Bolotina, MD, PhD, DSc, head of chemotherapy department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>

Sergey A. Kravtsov, MD, PhD, DSc, head of the head and neck tumor surgery department, City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow Department of Health  
Tatyana V. Ustinova, oncologist, chemotherapy department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>

Elena Yu. Karpenko, junior researcher, chemotherapy department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Anna L. Kornetskaya, MD, PhD, senior researcher, department of chemotherapy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>

Anna A. Paichadze, MD, PhD, researcher, department of chemotherapy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Vsevolod N. Galkin, MD, PhD, DSc, professor, head physician, City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow Health Department

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. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Aleksandr A. Fedenko, MD, PhD, DSc, head of tumor drug treatment department, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation



## КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ГЕРМИНОГЕННОЙ ОПУХОЛЬЮ ЯИЧКА С ПРИЗНАКАМИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Т.В.Устинова<sup>1</sup>, Л.В.Болотина<sup>1</sup>, А.А.Феденко<sup>1</sup>, Г.С.Геворгян<sup>1</sup>, А.А.Пайчадзе<sup>1</sup>, А.Л.Корниецкая<sup>1</sup>,  
Н.В.Воробьев<sup>1</sup>, К.М.Нюшко<sup>1</sup>, А.С.Калпинский<sup>1</sup>, А.А.Качмазов<sup>1</sup>, К.М.Исаева<sup>2</sup>

1. 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
2. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

### Резюме

Рак яичка является редкой злокачественной опухолью. В структуре общей онкологической заболеваемости данная нозология составляет около 1–1,5% случаев. Среди данной патологии около 90–95% приходится на герминогенные опухоли яичка. В настоящее время рак яичка является потенциально излечимой солидной опухолью с 10-летней выживаемостью более 95% при своевременной постановке диагноза и правильном лечении. В связи с этим ранняя диагностика и лечение данной патологии являются актуальными задачами на сегодняшний день. В данной статье представлено клиническое наблюдение лечения пациента с герминогенной опухолью яичка. Представленный клинический случай демонстрирует успешное проведение неоадьювантной химиотерапии и дальнейшей орхифунгулэктомии при наличии отдаленных метастазов именно при несеминомной форме герминогенной опухоли яичка. Подход к лечению пациентов с опухолью яичка должен быть индивидуальным и учитывать как потенциальный выигрыш, так и потенциальные риски проводимого лечения.

### Ключевые слова:

рак яичка, неоадьювантная химиотерапия, орхифунгулэктомия, герминогенные опухоли яичка, несеминома, лечебный патоморфоз

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Устинова Т.В., Болотина Л.В., Феденко А.А., Геворгян Г.С., Пайчадзе А.А., Корниецкая А.Л., Воробьев Н.В., Нюшко К.М., Калпинский А.С., Качмазов А.А., Исаева К.М. Комбинированное лечение пациента с герминогенной опухолью яичка с признаками полиорганной недостаточности. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(3): 129–137. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-12

### Для корреспонденции

Устинова Татьяна Васильевна, врач-онколог отделения химиотерапии 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: t.v.rafeenko@gmail.com  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>

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

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

Статья поступила 07.06.2019 г., принята к печати 08.08.2019 г.

## COMBINED TREATMENT OF A PATIENT WITH A TESTICULAR GERM CELL TUMOR WITH SIGNS OF MULTIPLE ORGAN FAILURE

T.V.Ustinova<sup>1</sup>, L.V.Bolotina<sup>1</sup>, A.A.Fedenko<sup>1</sup>, H.S.Gevorgyan<sup>1</sup>, A.A.Paichadze<sup>1</sup>, A.L.Kornietskaya<sup>1</sup>, N.V.Vorobyev<sup>1</sup>, K.M.Nushko<sup>1</sup>, A.S.Kalpinskiy<sup>1</sup>, A.A.Kachmazov<sup>1</sup>, K.M.Isaeva<sup>2</sup>

1. 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
2. I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation

### Abstract

Testicular cancer is a rare malignant tumor. In the structure of general cancer incidence, this nosology accounts for about 1–1.5% of cases. Among this pathology, about 90–95% is due to testicular germ cell tumors. Currently, testicular cancer is a potentially treatable solid tumor with a 10-year survival rate of more than 95% upon timely diagnosis and proper treatment. In this regard, early diagnosis and treatment of this pathology is an urgent task today. The article presents a clinical observation of the treatment of a patient with a testicular germ cell tumor. The presented clinical case demonstrates the successful conduct of neoadjuvant chemotherapy and further orchifuniculectomy in the presence of distant metastases namely in case of a non-seminomic form of a testicular germ cell tumor. The approach to treating patients with testicular tumors must be individualized and take into account both the potential gain and the potential risks of the treatment being performed.

### Keywords:

testicular cancer, neoadjuvant chemotherapy, orchifuniculectomy, testicular germ cell tumors, neseminoma, therapeutic pathomorphosis

### For citation

Ustinova T.V., Bolotina L.V., Fedenko A.A., Gevorgyan H.S., Paichadze A.A., Kornietskaya A.L., Vorobyev N.V., Nushko K.M., Kalpinskiy A.S., Kachmazov A.A., Isaeva K.M. Combined treatment of a patient with a testicular germ cell tumor with signs of multiple organ failure. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(3): 129–137. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-12

### For correspondence

Tatyana V. Ustinova, oncologist, chemotherapy 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: t.v.rafeyenko@gmail.com  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>

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

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

The article was received 07.06.2019, accepted for publication 08.08.2019

Рак яичка (РЯ) является редкой злокачественной опухолью. В структуре общей онкологической заболеваемости он составляет около 1–1,5% случаев. Среди данной патологии около 90–95% приходится на герминогенные опухоли яичка (ГОЯ). Уровни заболеваемости и смертности отличаются в различных географических районах: во многих странах это наиболее распространенная опухоль среди мужчин в возрасте от 15 до 40 лет [1]. Самые высокие показатели в Северной и Западной Европе, Северной Америке и Австралии, а самые низкие — в Южной Европе, Центральной Америке и, наконец, в Азии и Африке [2]. В 2017 г. в России выявлено 1670 новых случаев РЯ [3]. Стандартизованный показатель заболеваемости в 2015 г. на 100 тысяч мужского населения в России соответствовал 2,07. При среднегодовом темпе прироста 1,89% прирост заболеваемости РЯ с 2007 по 2017 гг. достиг 21,07% [3]. Необходимо отметить, что за последние 40 лет заболеваемость увеличилась во всем мире [2].

В настоящее время РЯ является потенциально излечимой солидной опухолью с 10-летней выживаемостью более 95% при своевременной постановке диагноза и правильном лечении [4]. В связи с этим ранняя диагностика и лечение данной патологии являются актуальными задачами на сегодняшний день. ГОЯ чувствительны к химиотерапии, включающей в себя препараты платины [5].

#### Описание клинического случая

Пациент М., 1991 г. р. (21 год), обратился в 2013 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена с диагнозом: рак правого яичка IIIC стадии cTxN3M1bS3 (метастазы в легких, по плевре, лимфоузлах средостения, надключичных лимфоузлах, печени, лимфоузлах забрюшинного пространства с вовлечением головки поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, магистральных сосудов).

Из анамнеза: известно, что в январе 2013 г. после травмы мошонки появилась припухлость правого яичка. В марте 2013 г. отметил быстрый рост образования и появление болей в спине. Консультирован урологом поликлиники по месту жительства, где при дообследовании выявлено опухолевое образование правого яичка.

При комплексном обследовании: по данным ультразвукового исследования надключичных областей, брюшной полости, забрюшинного пространства, мошонки, паховых областей: в надключичных областях определяются измененные лимфоузлы, справа размерами 12 × 6,0 мм, слева — 20 × 11 мм, в забрюшинном пространстве справа определялось опухолевое образование размерами 114 × 96 мм, которое оттесняло правую долю печени и правую почку. Чашечно-лоханочная система обеих почек расширена, левый мочеточник прослеживался до нижней трети, где входил в опухолевый конгломерат малого таза. Правый мочеточник также вовлечен в опухолевый процесс. От уровня почечных сосудов и ниже определялся диффузный опухолевый инфильтрат, окружающий и полностью вовлекающий аорту и нижнюю полую вену. Инфильтрат прилежал и подрастал к головке поджелудочной железы. В полости малого таза определялась опухоль размерами 180 × 125 мм. В обеих паховых областях визуализировались измененные лимфоузлы размерами до 35 × 10 мм справа и 18 × 10 мм слева (рис. 1). По данным спиральной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК), брюшной полости (ОБП) и малого таза (ОМТ) и наружных половых органов в легочной ткани визуализировались множественные узловые образования количеством более 30 в каждом легком (измеряемые справа: SII, прилегая к междолевой борозде, до 21 × 11 мм, в SIV — до 12 мм, в SX — до 10 мм, также множественные очаги определялись по плевре с обеих сторон (до 6 мм) и в лимфоузлах средосте-

**Таблица. Динамика опухолевых маркеров на фоне лечения**  
**Table. Dynamics of tumor markers in the course of the treatment**

| Маркеры/Markers                   | Перед началом первого курса<br>ПХТ/Before the 1st course of PCT | После проведения 4 курсов<br>ПХТ/After 4 courses of PCT | На 8-е сутки после операции/On<br>the 8 <sup>th</sup> day after surgical operation |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| ЛДГ, Ед/л<br>LDH, U/l             | 2535                                                            | 198                                                     | 144                                                                                |
| β-ХГЧ, мЕд/мл<br>Beta-HCG, mIU/ml | 8                                                               | 1,20                                                    | 1,20                                                                               |
| АФП, Ед/мл<br>AFP, U/ml           | 49989,84                                                        | 20,78 Ед/мл                                             | 4,66                                                                               |

Примечание. ПХТ — полихимиотерапия; АФП — α-фетопротеин; ХГЧ — хорионический гонадотропин человека; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

ния (верхний левый паравезикальный лимфоузел до 9 мм, бифуркационный — до 28 × 27 мм, пара-аортальные — до 7 мм, левый надключичный — до 7 мм, правый — до 11 × 7 мм). В паренхиме печени визуализировались множественные узловые образования диаметром до 39 мм. При исследовании мошонки правое яичко и правая половина мошонки были представлены опухолевым конгломератом размерами до 150 × 150 мм (рис. 2).

Опухолевые маркеры на момент поступления в стационар представлены в таблице.

Взята биопсия образования забрюшинного пространства. По данным планового морфологического исследования, опухолевая ткань по своему морфологическому строению соответствовала эмбриональному раку.

Пациент госпитализирован в отделение химиотерапии с жалобами на выраженную общую слабость, затрудненное мочеиспускание, увеличение размеров живота и мошонки в объеме, отек нижних конечностей, одышку при незначительной физической нагрузке. При поступлении состояние тяжелое



Рис. 1. Компьютерная томография органов малого таза до начала ПХТ: определяется лимфатический узел справа (стрелка).

Fig. 1. CT of pelvic organs before PCT: lymph node on the right (arrow) is determined.



Рис. 2. КТ наружных половых органов до начала ПХТ: опухолевый узел в правом яичке (стрелка).

Fig. 2. CT of the external genitals before PCT: tumor node in the right testicle (arrow).



Рис. 3. Компьютерная томография органов брюшной полости после 1 курса ПХТ по схеме EP: уменьшение опухолевых очагов на 40% по системе RECIST по сравнению с исследованием до начала лекарственного лечения (апрель 2013 г.).

Fig. 3. CT of abdominal organs after 1 course of PCT according to the EP scheme: reduction of tumor foci by 40% according to the RECIST system compared to the study before the beginning of drug treatment (April 2013).



Рис. 4. Компьютерная томография органов брюшной полости после завершения 4 курсов ПХТ: уменьшение опухолевых очагов на 35% по системе RECIST по сравнению с исследованием после 1 курса ПХТ по схеме EP (август 2013 г.).

Fig. 4. CT of abdominal organs after completion of 4 courses of PCT: reduction of tumor foci by 35% in the RECIST system compared with the study after 1 course of PCT under the EP scheme (August 2013).

(ECOG 3). При пальпации в гипогастральной области определялось неподвижное опухолевое образование диаметром около 18–20 см. В забрюшинном пространстве пальпировалось малоподвижное опухолевое образование до 10 см в диаметре, каменистой плотности, болезненное при пальпации. Мошонка значительно увеличена в размерах за счет наличия объемного образования правого яичка, размером 15–17 см.

У больного отмечались явления острой почечной недостаточности (ОПН), олигурии на фоне повышенных уровней мочевины (18 ммоль/л) и креатинина (142 мкм/л) вследствие пострентальной обструкции обоих мочеточников опухолевым конгломератом, гипоальбуминемия, гиперкалиемия, метаболический алкалоз, анасарка, в связи с чем были наложены пункционные нефростомы с обеих сторон. Несмотря на тяжесть состояния пациента, с учетом молодого возраста, потенциальной резектабельности опухоли на фоне химиотерапии, коллегиально по витальным показателям принято решение о проведении курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме EP с редукцией доз цитостатиков: цисплатин 20 мг в/в капельно в 1–3-й день, этопозид 100 мг в/в капельно в 1–3-й день (с исключением блеомицина). Лечение начато в отделении реанимации на фоне терапии, направленной на профилактику синдрома лизиса опухоли, после купирования явлений ОПН, олигурии, гиперурикемии, гипоальбуминемии, гиперкалиемии, метаболического алкалоза, анасарки. После 1 курса ПХТ клинически и по данным лабора-

торных и инструментальных методов исследования (КТ ОБП) (рис. 3) отмечалась положительная динамика в виде уменьшения в размерах метастазов в печени, нормализации размеров печени, исчезновения отека обеих нижних конечностей, уменьшения отека мошонки, восстановления естественного пассажа мочи (убраны нефростомы), нормализации почечных и печеночных показателей, снижения ЛДГ и мочевой кислоты. После проведения 1 курса ПХТ по схеме EP отмечено улучшение функционального статуса пациента (ECOG 1). Учитывая положительную динамику, общее удовлетворительное состояние, пациенту рекомендовано продолжить лекарственное лечение в стандартном режиме: 4 курса ПХТ по схеме BEP (блеомицин 30 мг в/в в 1-й, 3-й и 5-й дни, этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й дни, цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–5-й дни, каждые 3 нед). После завершения полного объема химиотерапии клинически отмечалась картина положительной динамики. При контрольной спиральной КТ ОГК, ОБП, ОМТ: в легочной ткани ранее выявленные множественные очаги уменьшились количественно и в размерах, сохранялись единичные очаги в SIII до 6 мм (ранее 12 мм), в базальных отделах SV — до 4 мм (ранее 13 мм), в SX — до 6 мм (ранее 12 мм); справа в SII — до 3 мм (ранее 8 мм). По большой междолевой плевре справа сохранялся очаг уплотнения размерами 7 × 3 мм (ранее 20 × 13 мм). В клетчатке средостения визуализировались единичные лимфоузлы: бифуркационный 11 × 6 мм (ранее 28 × 27 мм), паратрахеальный 13 × 6 мм (ранее 12 ×

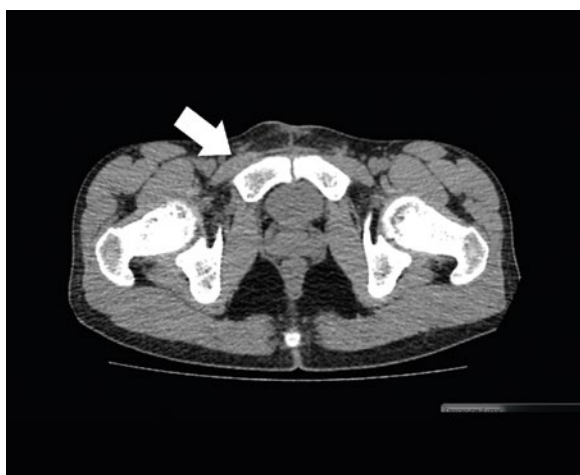


Рис. 5. Компьютерная томография органов малого таза после завершения ПХТ: уменьшение лимфатических узлов.

Fig. 5. CT of pelvic organs after PCT: lymph node reduction.



Рис. 6. Компьютерная томография наружных половых органов после завершения ПХТ: уменьшение опухолевого узла в правом яичке.

Fig. 6. CT of external genitals after PCT: reduction of the tumor site in the right testicle.

6 мм). В надключичных областях сохранялись лимфатические узлы, справа размерами 10 × 5,0 мм, слева — 17 × 11 мм. В паренхиме печени определялись гиподенсивные образования, которые уменьшились в размерах и количестве: в SVIII — до 14 × 13 мм, в SVII — субкапсулярно 16 × 11 мм, в SIV — 11 × 9 мм, SV — 9 мм, SVI — 9 мм (рис. 4). В паховых областях отмечалась картина положительной динамики в виде уменьшения размеров лимфатических узлов до 6 × 2 мм справа и 5 × 14 мм слева (рис. 5). Ранее определявшееся в малом тазу образование размерами 180 × 125 мм на момент исследования не визуализировалось. При исследовании мошонки отмечалось уменьшение опухолевого образования до 50 × 30 мм (рис. 6). Опухолевые маркеры на момент завершения 4 курса ПХТ достигли следующих значений (таблица).

В августе 2013 г. больному 2-м этапом комбинированного лечения было выполнено хирургическое вмешательство в объеме парааортальной лимфаденэктомии, тазовой лимфаденэктомии справа, орхфуникулэктомии справа, атипичной резекции печени.

При морфологическом исследовании послеоперационного материала в удаленном яичке — картина выраженного (3–4 степени) лечебного патоморфоза карциномы яичка, представленной эмбриональным раком. В придатке — аналогичная картина. В метастатических лимфатических узлах — картина лечебного патоморфоза 4-й степени.

Послеоперационный период протекал гладко, без особенностей. Опухолевые маркеры на 8-е сутки после операции достигли нормальных значений (см. таблицу). Учитывая распространенность опухолевого процесса, результаты гистологического исследования, радикальность выполненного вмешательства, больному было рекомендовано строгое динамическое наблюдение, которое осуществлялось регулярно, согласно установленным стандартным срокам. При последнем обращении в центр в марте 2019 г. данных за прогрессирование процесса не получено. Медиана периода наблюдения за данным пациентом составляет 72 мес.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В России и за рубежом золотым стандартом лечения распространенных форм РЯ является хирургическое удаление с последующей химиотерапией по схеме BEP. В некоторых случаях, когда диагностика первичного опухолевого очага затруднена из-за большого объема опухоли, а наличие отдаленных метастазов заметно ухудшает качество жизни пациента, возможно проведение неоадьювантной химиотерапии с последующим оперативным вме-

шательством. Современные технологии позволяют визуализировать большинство пораженных участков и верифицировать диагноз, что значительно облегчает оценку степени онкологического процесса и его стадирование.

Впервые важность неоадьювантной химиотерапии с последующей орхфуникулэктомией нашла свое отражение в публикации в журнале *Cancer* в 1995 г. коллектива авторов во главе с членом австралийской Королевской коллегии врачей P. D. Simmonds [6]. Объектами изучения стали 24 пациента, которым выполнили оперативное лечение после химиотерапии. По данным гистологического исследования, во всех случаях были обнаружены участки фиброза, у 3 пациентов были обнаружены герминогенные опухоли яичка, у 6 — зрелые тератомы и у 1 пациента — рак *in situ* [6]. В связи с тем, что неинвазивные методы диагностики не позволяют с достаточной достоверностью отличить участки фиброза от опухолевых очагов, авторы пришли к выводу, что орхфуникулэктомия оправдана у пациентов с первичной опухолью яичка [6].

D. Ondrus и соавт. в 2001 г. опубликовали результаты лечения пациентов с распространенным РЯ, которым на первом этапе проводилась неоадьювантная химиотерапия [7]. Целью данной работы явилась оценка преимуществ неоадьювантной химиотерапии с последующей орхфуникулэктомией у больных распространенным опухолевым процессом. В исследование были включены 36 пациентов: 11 пациентов с IIC стадией, 2 — с IIB стадией, 2 — с III стадией за счет поражения лимфатических узлов средостения, у 16 других также были диагностированы легочные метастазы, а 5 пациентов были исключительно с метастазами в легких. У 12 (33%) пациентов при проведении повторных КТ метастатические очаги не визуализировались. Остаточная опухолевая ткань наблюдалась у 24 (67%) пациентов. Отсроченная орхфуникулэктомия выполнялась одновременно с хирургическим удалением остаточной опухолевой ткани у 24 (67%) пациентов и в качестве отдельной процедуры у 12 (33%) пациентов. При плановом гистологическом исследовании: остаточная опухолевая ткань в образце яичка была обнаружена у 3 (8%) пациентов, некротическая или фиброзная ткань — у 18 (50%), зрелая тератома — у 15 (42%) пациентов. Авторы пришли к выводу, что неоадьювантная химиотерапия имеет явное преимущество в случаях, когда объем и локализация метастатических очагов являются жизнеугрожающими для пациента [7].

Год спустя в *BJU International* появилась статья о значимости последующей орхфуникулэктомии [8]. T. R. Geldart и соавт. установили, что в 40% случаев

после неoadъювантной химиотерапии в ткани яичка обнаруживается остаточная опухолевая ткань, которая может инициировать рецидив в будущем. Таким образом, авторы считают оправданным выполнение орхфуникулэктомии, когда это возможно, пациентам с метастатическим РЯ после проведенной неoadъювантной химиотерапии [8].

В 2007 г. был проведен анализ корреляции результатов биопсии и гистологической картины опухоли после неoadъювантной химиотерапии V. A. C. Ramani в журнале *Clinical Oncology* [9]. Выборка включала 33 пациента с отдаленными метастазами, из которых 23 (70%) больных были с верифицированной опухолью, а 10 (30%) — с диагнозом, поставленным на основании повышенного уровня специфических онкомаркеров. После проведенного лекарственного лечения всем пациентам на втором этапе выполнялась орхфуникулэктомия. По данным гистологического заключения, у всех пациентов с семиномой в тканях яичка была обнаружена только фиброзная ткань, в то время как у 9 (52,9%) из 17 пациентов с несеминомной герминогенной опухолью после орхфуникулэктомии определялась остаточная опухолевая ткань. В трех случаях послеоперационно была выявлена жизнеспособная инвазивная семинома. У 12 (36%) пациентов после неoadъювантной химиотерапии по поводу метастатического рака яичка определялась остаточная опухолевая ткань. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что целесообразно просто наблюдать за пациентами с семиномой, а не приступать к отсроченной орхфуникулэктомии [9].

Имеется ряд работ, посвященных лечению пациентов с несеминомными ГОЯ с большой распро-

страненностью опухолевого процесса. В работе, выполненной А. А. Трякиным и соавт., были проанализированы результаты лечения 265 пациентов с ГОЯ с неблагоприятным прогнозом. Среди данной группы пациентов у 63 имелись крайне высокие уровни опухолевых маркеров или большой объем распространенности опухолевого процесса. 45 (71%) больным проводился первый курс химиотерапии в полных дозах, остальным 18 (29%) пациентам дозы препаратов редуцировали на 40–60%. Во второй группе при восстановлении лабораторных показателей, улучшении общего статуса пациентов последующие курсы ХТ проводились в полных дозах. В результате проведенной работы показано, что редукция доз цитостатиков на первом курсе химиотерапии не приводит к снижению ее эффективности. Так, 5-летняя общая выживаемость у пациентов, которым проводили курсы полных и редуцированных доз цитостатиков, на первом курсе составила 52% [10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном клиническом наблюдении иллюстрируется успешное проведение неoadъювантной химиотерапии и дальнейшей орхфуникулэктомии при наличии отдаленных метастазов именно при несеминомной форме ГОЯ. Несмотря на стандарты оказания медицинской помощи пациентам с герминогенными опухолями яичка, необходимо отметить, что подход к каждому пациенту должен быть индивидуальным и учитывать как потенциальный выигрыш, так и потенциальные риски проводимого лечения.

## Список литературы

1. Chia VM, Quraishi SM, Devesa SS, Purdue MP, Cook MB, McGlynn KA. International trends in the incidence of testicular cancer, 1973–2002. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 May;19 (5):1151–9. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0031
2. Boccellino M, Vanacore D, Zappavigna S, Cavaliere C, Rossetti S, D'Aniello C, et al. Testicular cancer from diagnosis to epigenetic factors. *Oncotarget*. 2017 Sep 18;8 (61):104654–104663. DOI: 10.18632/oncotarget.20992
3. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018, 250 с. Доступно по: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2017.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf)
4. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol*. 2007 Sep;8 (9):784–96. DOI: 10.1016/S1470-2045 (07)70246-2
5. Masters J, Köberle B. Curing metastatic cancer: lessons from testicular germ-cell tumours. *Nat Rev Cancer*. 2003 Jul;3 (7):517–25. DOI: 10.1038/nrc1120
6. Simmonds PD, Mead GM, Lee AH, Theaker JM, Dewbury K, Smart CJ. Orchiectomy after chemotherapy in patients with metastatic testicular cancer. Is it indicated? *Cancer*. 1995 Feb 15;75 (4):1018–24. DOI: 10.1002/1097-0142 (19950215)75:4<1018::aid-cnrc2820750418>3.0.co;2-y
7. Ondrus D, Hornák M, Breza J, Mat'oska J, Schnorrer M, Belan V, Kausitz J. Delayed orchiectomy after chemotherapy in patients with advanced testicular cancer. *Int Urol Nephrol*. 2001;32 (4):665–7.
8. Geldart TR, Simmonds PD, Mead GM. Orchiectomy after chemotherapy for patients with metastatic testicular germ cell cancer. *BJU Int*. 2002 Sep;90 (4):451–5.
9. Ramani VA, Grey BR, Addla SK, Dunham MP, Sangar VK, Clarke NW. Histological Outcome of Delayed Orchidectomy after

Primary Chemotherapy for Metastatic Germ Cell Tumour of the Testis. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2008 Apr;20 (3):247–52. DOI: 10.1016/j.clon.2007.11.009

10. Трякин А. А., Федянин М. Ю., Буланов А. А., Матвеев В. Б., Сергеев Ю. С., Файнштейн И. А., и др. Лечение больных несе-

миночными герминогенными опухолями неблагоприятной прогностической группы с большой распространенностью опухолевого процесса. Злокачественные опухоли. 2017;7 (3):23–30. DOI: 10.18027/2224–5057–2017–7–3–23–29

## References

1. Chia VM, Quraishi SM, Devesa SS, Purdue MP, Cook MB, McGlynn KA. International trends in the incidence of testicular cancer, 1973–2002. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 May;19 (5):1151–9. DOI: 10.1158/1055–9965.EPI-10–0031
2. Boccellino M, Vanacore D, Zappavigna S, Cavaliere C, Rossetti S, D'Aniello C, et al. Testicular cancer from diagnosis to epigenetic factors. Oncotarget. 2017 Sep 18;8 (61):104654–104663. DOI: 10.18632/oncotarget.20992
3. Malignant neoplasms in Russia in 2017. Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. 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, 250 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).
4. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EUROCARE-4 data. Lancet Oncol. 2007 Sep;8 (9):784–96. DOI: 10.1016/S1470–2045 (07)70246–2
5. Masters J, Köberle B. Curing metastatic cancer: lessons from testicular germ-cell tumours. Nat Rev Cancer. 2003 Jul;3 (7):517–25. DOI: 10.1038/nrc1120

6. Simmonds PD, Mead GM, Lee AH, Theaker JM, Dewbury K, Smart CJ. Orchiectomy after chemotherapy in patients with metastatic testicular cancer. Is it indicated? Cancer. 1995 Feb 15;75 (4):1018–24. DOI: 10.1002/1097–0142 (19950215)75:4<1018::aid-cnrc2820750418>3.0.co;2-y
7. Ondrus D, Hornák M, Breza J, Mat'oska J, Schnorrer M, Belan V, Kausitz J. Delayed orchiectomy after chemotherapy in patients with advanced testicular cancer. Int Urol Nephrol. 2001;32 (4):665–7.
8. Geldart TR, Simmonds PD, Mead GM. Orchiectomy after chemotherapy for patients with metastatic testicular germ cell cancer. BJU Int. 2002 Sep;90 (4):451–5.
9. Ramani VA, Grey BR, Addla SK, Dunham MP, Sangar VK, Clarke NW. Histological Outcome of Delayed Orchiectomy after Primary Chemotherapy for Metastatic Germ Cell Tumour of the Testis. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2008 Apr;20 (3):247–52. DOI: 10.1016/j.clon.2007.11.009
10. Tryakin AA, Fedyanin MY, Bulanov AA, Matveev VB, Sergeev JuS, Fainstein IA, et al. Treatment of patients with poor risk nonseminomatous germ cell tumors at advanced stages. Malignant Tumours. 2017;7 (3):23–30. DOI: 10.18027/2224–5057–2017–7–3–23–29 (In Russian).

## Информация об авторах:

Устинова Татьяна Васильевна, врач-онколог отделения химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000–0002–2061–0522>

Болотина Лариса Владимировна, д. м. н., руководитель отделения химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000–0003–4879–2687>

Феденко Александр Александрович, д. м. н., руководитель отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Геворгян Грант Суменович, врач-уролог отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <http://orcid.org/0000–0001–8264–9871>

Пайчадзе Анна Александровна, к. м. н., научный сотрудник отделения химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Корниещкая Анна Леонидовна, к. м. н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Воробьев Николай Владимирович, к. м. н., руководитель отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Нюшко Кирилл Михайлович, к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000–0002–4171–6211>

Калпинский Алексей Сергеевич, к. м. н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000–0002–2209–3020>

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

Исаева Кумсият Магомедсаидовна, ординатор ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

**Information about authors:**

Tatyana V. Ustinova, oncologist, chemotherapy department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>

Larisa V. Bolotina, MD, PhD, DSc, head of chemotherapy 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 <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>

Aleksandr A. Fedenko, MD, PhD, DSc, head of tumor drug treatment department, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Hrant S. Gevorgyan, urologist, 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. ORCID <http://orcid.org/0000-0001-8264-9871>

Anna A. Paichadze, MD, PhD, researcher, department of chemotherapy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Anna L. Kornetskaya, MD, PhD, senior researcher, department of chemotherapy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Nikolai V. Vorobev, MD, PhD, urologist, head, 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

Kirill M. Nyushko, MD, PhD, leading researcher, 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. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

Alexey S. Kalpinskiy, MD, PhD, senior researcher, 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. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

Andrey A. Kachmazov, junior researcher, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Kumsiyat M. Isaeva, resident, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)



## ИННОВАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КАК ЧАСТЬ ЕЕ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ПОЛИТИКИ

В.А.Козлов<sup>1</sup>, Б.А.Поляков<sup>2</sup>, Д.Л.Мушников<sup>2</sup>, М.И.Стойловский<sup>1</sup>, Д.В.Дрожжин<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

Новая экономическая политика России основана на инновациях и инвестициях. Перед выбором инновационных изменений обязательна оценка инновационного потенциала организации. В инновационном потенциале медицинского учреждения можно выделить 3 основных компонента: инновационный потенциал медицинского персонала, инновационность материально-технической базы, инновационность технологий (медико-организационных, лечебно-диагностических). Аудит инновационного потенциала медицинской организации является обязательным условием формирования грамотной экономической политики, т.е. стратегии хозяйственной деятельности, приоритетных инвестиций. Однако исследований по комплексной оценке состояния инновационного потенциала медицинских организаций онкологического профиля не проводилось.

**Цель исследования.** Изучить состояние инновационного потенциала медицинской организации как часть ее экономической политики на примере медицинской помощи онкологического профиля.

**Материалы и методы.** База исследования — ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» Департамента здравоохранения Ивановской области. Программа исследования предусматривала использование социологического, экспертного, математико-статистического и аналитического методов. Единицы наблюдения: медицинский работник (врач, средний медицинский работник) и материально-технические ресурсы ОБУЗ ИвООД. Исследование проводилось в 2018 г. Методология интегральной оценки инновационного потенциала медицинской организации включает количественную оценку каждого компонента потенциала по соответствующей методике.

**Результаты.** Отмечено снижение инновационного потенциала медицинской организации онкологического профиля по всем его компонентам, в том числе: по кадровому компоненту на 9,0%, по материально-техническому компоненту на 11,0%, технологическому компоненту на 6,8%. Снижение инновационного потенциала медицинских работников связано с низкой оценкой таких его параметров, как использование источников информации для саморазвития, способность адаптироваться к нововведениям и занятие научно-исследовательской деятельностью. Снижение инновационности материально-технической базы организации связано с такими показателями, как научно-технический уровень оборудования, коэффициент накопления основных фондов, коэффициент износа оборудования, коэффициент включенности оборудования в стандарт помощи. Снижение инновационности по технологическому компоненту связано с неполной реализацией таких качеств медицинских услуг, как действенность, адекватность, межличностное взаимодействие, уникальность, удобство.

**Заключение.** Результаты исследования показали, что требуются изменение инновационной политики медицинских организаций, перевод ее с экстенсивного на интенсивный стратегический вектор развития, использование свободных финансовых средств для закупки оборудования нового поколения, обучения медицинского персонала современным технологиям работы.

### Ключевые слова:

инновационный потенциал медицинской организации, политика здравоохранения, онкологическая помощь

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Козлов В.А., Поляков Б.А., Мушников Д.Л., Стойловский М.И., Дрожжин Д.В. Инновационный потенциал медицинской организации как часть ее экономической политики. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(3): 138-145. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-13

### 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 09.03.2019 г., принята к печати 08.08.2019 г.

## INNOVATIVE POTENTIAL OF A MEDICAL ORGANIZATION, AS PART OF ITS ECONOMIC POLICY

V.A.Kozlov<sup>1</sup>, B.A.Polyakov<sup>2</sup>, D.L.Mushnikov<sup>2</sup>, M.I.Stoylovskiy<sup>1</sup>, D.V.Drozhzhin<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

The new economic policy of Russia is based on innovation and investment. Before choosing innovative changes, it is mandatory to assess the innovative potential of the organization. can distinguish Three main components can be distinguished in the innovative potential of a medical institution: innovative potential of medical personnel, innovation of facilities and resources, technology innovation (medico-institutional, therapeutic and diagnostic technologies). An audit of the innovative potential of a medical organization is a prerequisite for the formation of a competent economic policy, i.e. business strategies, priority investments. However, studies on a comprehensive assessment of the state of innovative potential of oncological medical organizations have not been conducted yet.

**Objective.** To study the state of innovative potential of a medical organization, as part of its economic policy, using the example of cancer care.

**Materials and methods.** The base of the research is the Higher Educational Institution "Ivanovo Regional Oncology Dispensary", Department of Health, Ivanovo Region. The research program provided for the use of sociological, expert, mathematical-statistical and analytical methods. Units of observation: medical worker (doctor, paramedical worker) and material and technical resources of "Ivanovo Regional Oncology Dispensary". The study was conducted in 2018. The integral estimation methodology of a medical organization's innovation potential includes a quantitative assessment of each component of the potential according to the appropriate methodology.

**Results.** Decline of the innovative capacity medical organization oncological profile on all of its components including: a personnel component at 9.0%, logistical component to 11.0%, technological component at 6.8%. Reduced innovative capacity of health workers is associated with low estimation of its parameters such as: the use of information sources for self-development, the ability to adapt to innovation and research activity. A decrease in the innovative potential of an oncological medical organization was noted in all its components, including: the personnel component by 9.0%, the material and technical component by 11.0%, the technological component by 6.8%. The decline in the innovative potential of health workers is associated with a low assessment of its parameters such as the use of information sources for self-development, the ability to adapt to innovation and research activities.

The decrease in the innovation of the organization's facilities and resources is associated with such indicators as: the scientific and technical level of equipment, the coefficient of accumulation of fixed assets, the coefficient of depreciation of equipment, the coefficient of inclusion of equipment in the standard of assistance. The decrease in innovation in the technological component is associated with the incomplete implementation of such quality attributes of medical services as: efficiency, adequacy, interpersonal interaction, uniqueness, convenience.

**Conclusion.** The results of the study showed that a change in the innovative policy of medical organizations is required, its transfer from an extensive to an intensive strategic vector of development, the use of free financial resources for the purchase of new generation equipment, and the training of medical personnel in modern work technologies.

### Keywords:

the innovation potential of a organization, health policy, oncologic assistance

### For citation

Kozlov V.A., Polyakov B.A., Mushnikov D.L., Stoylovskiy M.I., Drozhzhin D.V. Innovative potential of a medical organization, as part of its economic policy. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(3): 138-145. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-13

### 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.

Новая экономическая политика государства, которая озвучена в программных заявлениях Президента и Председателя Правительства России, основанная на инновациях и инвестициях, должна найти свое отражение в экономической политике конкретных организаций, в том числе и здравоохранения, которое находится в состоянии системной модернизации. Перед выбором инновационных изменений обязательна оценка инновационного потенциала организации, ее инновационной культуры [1–3]. Инновационный потенциал организации — это ее способность к исполнению инновационной цели, то есть мера готовности к реализации программы (проекта) инновационных стратегических изменений [4]. В инновационном потенциале медицинского учреждения можно выделить 3 основных компонента: инновационный потенциал медицинского персонала, инновационность материально-технической базы, инновационность технологий (медико-организационных, лечебно-диагностических технологий) [5]. Аудит инновационного потенциала медицинской организации является обязательным условием формирования грамотной экономической политики, т.е. стратегии хозяйственной деятельности, приоритетных инвестиций [6]. Степень реализованности инновационного потенциала медицинской организации определяет направление и возможности реализации ее экономической политики, т.е. путь экстенсивного или интенсивного развития, стратегию выживания или стратегию лидерства [7]. Однако исследований по комплексной оценке состояния инновационного потенциала медицинских организаций онкологического профиля не проводилось.

**Цель исследования** — изучить состояние инновационного потенциала медицинской организации как часть ее экономической политики на примере медицинской помощи онкологического профиля.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

База исследования — специализированная лечебно-профилактическая медицинская организация — ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» Департамента здравоохранения Ивановской области (ОБУЗ ИвООД), стационар. Исследование проводилось в 2018 г. Программа исследования предусматривала использование социологического, экспертного, математико-статистического и аналитического методов. Единицы наблюдения: медицинский работник (врач, средний медицинский работник), материально-технические ресурсы ОБУЗ ИвООД, случай оказания медицинской помощи в стационаре ОБУЗ ИвООД.

В исследовании использована оригинальная методика интегральной оценки инновационного потенциала медицинской организации [8], включающая три ее компонента: инновационный потенциал медицинского персонала [9], инновационность материально-технической базы [10], инновационность технологий [11]. В таблице 1 представлена методическая основа изучения и оценки инновационного потенциала медицинской организации.

Алгоритм интегральной оценки инновационного потенциала медицинской организации включал в себя несколько этапов: 1. проведение опроса по анкете, экспертная оценка случаев оказания медицинской помощи, экспертная оценка состояния материально-технической базы; 2. балльная оценка по шкале: 3 балла — высокий (благополучный) уровень показателя, 2 балла — средний уровень, 1 балл — низкий (неблагополучный) уровень и расчет соответствующих показателей по формулам; 3. расчет интегрального показателя. Методика сбора информации организована по типу мониторинга в течение 2018 г., проводилось сравнение фактических значений показателей с базовыми.

При изучении инновационного потенциала медицинских работников объектом исследования явились врачи и медсестры, работающие в стационаре диспансера. Опрошено 190 медицинских работников, в том числе 76 врачей (40,0%) и 114 (60,0%) средних медицинских работников. Средний возраст врачебного персонала составил  $41,5 \pm 11,5$  года, среднего персонала —  $39,5 \pm 12,5$  года. Выборка формировалась по принципу основного массива, т.е. в исследовании участвовали 95% численного состава отделений. Программа сбора материала предусматривала использование методов опроса по пакету тестовых и анкетных методик, а также экспертной оценки. Проведен анализ влияния на уровень инновационного потенциала медицинского персонала ряда факторов: пола, возраста, уровня квалификации, отношения к категории врачебного или сестринского персонала, технической насыщенности технологии профессиональной деятельности.

Для статистической обработки данных использовали программу Statistica 10.0. Достоверность различий показателей в исследуемых группах определялась по t-критерию Стьюдента. Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 5%, достоверность различий показателей отмечали как  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Успех любой организации во многом определяется ее человеческим потенциалом. Особенно это

**Таблица 1. Методическая основа изучения и оценки инновационного потенциала медицинской организации**  
**Table 1. Methodological basis for the study and assessment of a medical organization's innovative potential**

| Метод изучения, источник информации, объем/Method of study, source of information, capacity                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Методика расчета. Оптимальное значение в баллах/Calculation Methodology. Optimal score                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Инновационный потенциал медицинских работников/Medical workers' innovative potential</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Метод опроса. Анкета из 5 вопросов. Объем – 190 медицинских работников/<br>Polling method. Profile of 5 questions. Capacity - 190 medical workers.                                                                                                                                                                                                                                   | $IPp = Kv + Konf + Lit + lact + Vn,$ <p>где Kv – квалификация; Konf – участие в научно-практических конференциях; Lit – анализ современных источников по вопросам инноваций (информационная активность); lact – широта использования информационного поля; Vn – инновационные внедрения.<br/> Оптимальное значение – 15 баллов. Коэффициент соответствия (KC) = <math>IPp</math> фактическое (баллы)/<math>IPp</math> оптимальное (баллы)<br/> <math>IPp = Kv + Konf + Lit + lact + Vn</math>, where:<br/> Kv – qualification; Konf – participation in scientific conferences; Lit – analysis of modern sources on innovation issues (information activity); lact – the scope of the information field use; Vn – innovative implementations.<br/> The optimal value is 15 points. Conformity coefficient (COP) = <math>IPp</math> actual (points) / <math>IPp</math> optimal (points)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Инновационность материально-технической базы/Facilities and resources innovation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Экспертный метод. Карта экспертной оценки по 14 параметрам. Отчет организации – форма №30/<br>Expert method. Map of expert assessment on 14 parameters. Organization Report - Form No. 30.                                                                                                                                                                                           | $IBaz = A + S + D + F + G + H + J + K + L + Z + X + - C + V + N,$ <p>где A – коэффициент лицензионной оценки; S – коэффициент научно-технического уровня оборудования; D – коэффициент износа оборудования; F – коэффициент использования оборудования при двухсменном нормативном режиме; G – удельный вес активной части основных фондов; H – фондовооруженность труда персонала; J – фондоотдача; K – фондоемкость; L – коэффициент выбытия основных фондов; Z – коэффициент обновления основных фондов; X – коэффициент накопления основных фондов; C – коэффициент включенности оборудования в стандарт помощи; V – коэффициент вовлеченности оборудования; N – коэффициент эффективности использования коечного фонда.<br/> Оптимальное значение – 42 балла. Коэффициент соответствия (KC) = <math>IBaz</math> фактическое (баллы)/<math>IBaz</math> оптимальное (баллы)<br/> <math>IBaz = A + S + D + F + G + H + J + K + L + Z + X + - C + V + N</math>, where<br/> A – license assessment coefficient; S – coefficient of scientific and technical level of equipment; D is the wear rate of equipment; F is the coefficient of use of equipment with a two-shift regulatory regime; G – the proportion of the active part of fixed assets; H – capital-labor ratio of staff; J – capital productivity; K – capital intensity; L – is the coefficient of disposal of fixed assets; Z – is the coefficient of renewal of fixed assets; X – is the coefficient of accumulation of fixed assets; C – is the coefficient of equipment inclusion in the standard of care; V – coefficient of equipment involvement; N – is the coefficient of efficiency of using the hospital bed.<br/> The optimal value is 42 points. Conformity coefficient (COP) = <math>IBaz</math> actual (points) / <math>IBaz</math> optimal (points)</p> |
| <b>Инновационность технологий/Technological innovation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Экспертный метод. Карта экспертной оценки качества организации и оказания медицинской помощи по 17 параметрам – свойствам качества медицинской помощи. Объем – 125 случаев<br>Expert method. Map of expert assessment of the quality of organization and provision of medical care according to 17 parameters – the properties of the quality of medical care. Capacity – 125 cases. | $Itech = S1 + S2 + S3 + S4 + S5 + S6 + S7 + S8 + S9 + S10 + S11 + S12 + S13 + S14 + S15 + S16 + S17,$ <p>где S – свойства качества медицинской помощи: S1 – безопасность; S2 – доступность; S3 – достаточность; S4 – межличностное взаимодействие; S5 – действенность; S6 – адекватность; S7 – научно-технический уровень; S8 – результативность; S9 – эффективность; S10 – удовлетворенность пациента; S11 – оптимальность; S12 – удобство; S13 – уникальность; S14 – экономичность; S15 – преемственность; S16 – профессиональная компетентность; S17 – своевременность.<br/> Оптимальное значение – 51 балл. Коэффициент соответствия (KC) = <math>Itech</math> фактическое (баллы)/<math>Itech</math> оптимальное (баллы)<br/> <math>Itech = S1 + S2 + S3 + S4 + S5 + S6 + S7 + S8 + S9 + S10 + S11 + S12 + S13 + S14 + S15 + S16 + S17</math>, where the properties of the medical care quality: S1 – safety; S2 – availability; S3 – sufficiency; S4 – interpersonal interaction; S5 – effectiveness; S6 – adequacy; S7 – scientific and technical level; S8 – performance; S9 – efficiency; S10 – patient satisfaction; S11 – optimality; S12 – convenience; S13 – uniqueness; S14 – profitability; S15 – continuity; S16 – professional competence; S17 – timeliness.<br/> The optimal value is 51 points. Conformity coefficient (COP) = <math>Itech</math> actual (points) / <math>Itech</math> optimal (points)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

**Таблица 1. Методическая основа изучения и оценки инновационного потенциала медицинской организации**  
**Table 1. Methodological basis for the study and assessment of a medical organization's innovative potential**

| Метод изучения, источник информации, объем/Method of study, source of information, capacity                                                                                                                                                                                             | Методика расчета. Оптимальное значение в баллах/Calculation Methodology. Optimal score                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Результаты оценки инновационности материально-технической базы, инновационности технологий и инновационного потенциала медицинских работников<br>The results of the innovative facilities and resources, innovative technologies and innovative potential of medical workers evaluation | Интегральный индекс реализации инновационного потенциала медицинской организации (IP) = $\sum P_i f / 200$ , где $\sum P_i f$ – сумма балльных оценок по компонентам потенциала фактическая. Вычисляется суммированием балльных оценок, полученных по каждому компоненту. Уровень реализации инновационного потенциала организации на уровне ниже 74% соответствует низкому, 75–94% – среднему, 95% и выше – высокому уровням.<br>The integral index of the realization of a medical organization's innovative potential (IP) = $\sum P_i f / 200$ , where $\sum P_i f$ is the actual score for the potential components. It is obtained by summing up the scores obtained for each component. The level of realization of an organization's innovative potential below 74% corresponds to a low level, 75–94% to an average level, 95% and above to a high level. |

важно для инновационной деятельности, успешно-го внедрения инноваций в практику медицинских организаций. Анализ инновационного потенциала медицинских работников стационарных отделений диспансера показал, что его средняя оценка составила 14,6 балла, т.е. он реализован на 91%, в том числе у врачей — на 97,0%, у средних медицинских работников — на 86,0% ( $p < 0,05$ ) (рисунок).

Средний медицинский персонал имеет более низкий уровень инновационной культуры, чем врач-ебный, при том, что в последние годы отмечается в целом рост инновационной деятельности в сестринском деле как в России, так и в Ивановской области. Установлено, что медицинские работники, имеющие первую и высшую квалификационные категории, достоверно чаще, чем их не аттестованные

на категорию коллеги, имели высокий уровень реализации инновационного потенциала (96,0% против 72,0%) ( $p < 0,05$ ). Молодые медицинские работники (до 45 лет) имели более высокие оценки инновационного потенциала (культуры), чем их старшие коллеги (94,0% против 87,0%) ( $p < 0,05$ ). Отмечено также, что медицинские работники женского пола менее восприимчивы к инновациям и имеют более низкий инновационный потенциал, чем мужчины (88,0% против 95,0%) ( $p < 0,05$ ). Доля медицинских работников с высокой оценкой инновационного потенциала была достоверно выше среди тех, чья профессиональная деятельность связана с большой технической насыщенностью, т.е. использованием медицинской техники в работе, чем среди медицинских работников, не связанных с техникой (соответственно 96,0% против 87,0% реализации инновационного потенциала) ( $p < 0,05$ ).

Установлено, что в целом посещают и активно участвуют в научно-практических конференциях, посвященных новым подходам и технологиям оказания медицинской помощи, регулярно — 15,7% медицинских работников, не посещают — 23,1%, иногда посещают и не участвуют — 63,2% (КС = 2,0), в том числе среди врачей соответственно — 18,0%, 15,0%, 77,0%, среди средних медицинских работников соответственно — 14,0%, 32,0%, 54,0% ( $p < 0,05$ ). Определено, что не знакомятся с новой медицинской литературой (в электронной или печатной форме) 6,5% медицинских работников, делают это иногда — 88,7% и только 4,7% — регулярно (КС = 2,2), в том числе среди врачей соответственно — 1,0%, 92,0%, 7,0%, среди средних медицинских работников соответственно — 19,0%, 79,0%, 2,0% ( $p < 0,05$ ). По числу использования источников новой информации для саморазвития респонденты распределились следующим образом: постоянно используют один источник информации — 72,0% работников, два источника — 27,3%, все виды источников —



Рисунок. Уровень реализации инновационного потенциала медицинских работников ОБУЗ ИвООД.

Figure. Implenetation level of medical workers' innovative potential Ivanovo Regional Oncology Dispensary.

1,7% (КС = 1,8) в том числе среди врачей соответственно — 55,0%, 25,0%, 30,0%, среди средних медицинских работников соответственно — 74,0%, 22,0%, 4,0% ( $p < 0,05$ ). На вопрос «Сколько у Вас имеется рационализаторских предложений и научных статей?» получены отрицательные ответы от 97,6% респондентов, имеется одно рацпредложение (статья) у 2,4% работников, 2 и более — нет (КС = 1,5), в том числе среди врачей соответственно — 92,0% и 7,0%, среди средних медицинских работников соответственно — 99,0% и 1,0% ( $p < 0,05$ ).

Обеспечение активной инновационной деятельности в медицинской организации может быть при условии наличия персонала, который готов к активному восприятию новшеств, привержен инновациям. Установлено, что есть такие способности только у 23,0% персонала (КС = 1,7), в том числе среди врачей — 47,0%, среди средних медицинских работников — 14,0%, тогда как отрицали интерес к такого рода деятельности соответственно 53,0% и 86,0% персонала. При этом отмечено, что испытывают уверенность в своих силах и мотивированы к данной деятельности 78,8% персонала (КС = 1,8) в том числе среди врачей соответственно — 18,0%, 15,0%, 77,0%, среди средних медицинских работников соответственно — 14,0%, 32,0%, 54,0%. Среди причин низкой мотивации и приверженности к инновационной деятельности в условиях стационара диспансера онкологического профиля медицинские работники отмечали в большинстве случаев отсутствие материального стимулирования (96,0% врачей и 99,0% медсестер), а также отсутствие административной помощи в продвижении инновационных предложений (4,0% и 1,0% соответственно).

Таким образом, снижение инновационного потенциала медицинских работников связано с низкой оценкой таких его параметров, как использование источников информации для саморазвития, способность адаптироваться к нововведениям и за-

нятие научно-исследовательской деятельностью (рационализаторские предложения, научные статьи), мотивация и приверженность инновационной деятельности, и определяется такими факторами, как пол, возраст, уровень квалификации, отношение к категории врачебного или сестринского персонала, техническая насыщенность технологии профессиональной деятельности.

Проведен анализ инновационности материально-технической базы стационара диспансера. Установлено, что здание стационара диспансера соответствует архитектурным и гигиеническим нормам, предъявляемым к данному типу учреждений. Однако 18,9% помещений требуют ремонта. Анализ данных лицензионной оценки организации показал, что интегральный коэффициент состояния материально-технической базы по больнице составил 39 баллов, что характеризует реализацию потенциала на 89,0% и соответствует среднему уровню инновационной культуры. Снижение уровня оценки связано преимущественно с такими показателями, как научно-технический уровень оборудования, коэффициент накопления основных фондов, коэффициент износа оборудования, коэффициент включенности оборудования в стандарт помощи. Установлено, что за последние 5 лет имеется положительная динамика этого показателя, в том числе за счет реализации национальных проектов.

Проведен анализ инновационности медико-организационных и лечебно-диагностических технологий, применяемых в диспансере.

Экспертиза качества медицинских услуг показала, что имеет место снижение по ряду его свойств в современных условиях. Интегральная оценка качества медицинских услуг составила 50,2 балла (при оптимальном значении 53,0 балла), что характеризует отклонение от оптимального уровня соответственно на 6,8%. Наибольший процент снижения полноты реализации имел место по следующим ка-

**Таблица 2. Данные интегральной оценки инновационного потенциала медицинской организации онкологического профиля (ОБУЗ ИвООД)**

**Table 2. Data of an integrated assessment of a medical oncological organization's innovative potential (Ivanovo Regional Oncology Dispensary)**

| Компоненты инновационного потенциала медицинской организации/Components of a medical organization's innovative potential | Инновационный потенциал/Innovative potential      |                                                    | Уровень инновационного потенциала/Levels of innovative potential |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                          | уровень реализации, %/<br>Implementation level, % | резерв реализации, %/<br>Implementation reserve, % |                                                                  |
| Кадровый/Personnel                                                                                                       | 91,0                                              | 9,0                                                | средний/medium                                                   |
| Материально-технический/<br>Facilities and resources                                                                     | 89,0                                              | 11,0                                               | средний/medium                                                   |
| Технологический/Technology                                                                                               | 93,2                                              | 6,8                                                | средний/medium                                                   |

чествам медицинских услуг: действенности (85,5%), адекватности (85,6%), межличностному взаимодействию (80,7%), уникальности (77,5%), удобству (67,0%), удовлетворенности врача (74,4%).

Результаты интегральной оценки инновационного потенциала медицинской организации онкологического профиля (ОБУЗ ИвООД) представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, приоритетным направлением в планировании мероприятий по повышению инновационного потенциала медицинской организации онкологического профиля должно стать улучшение материально-технической базы организации, а также повышение инновационной приверженности медицинского персонала, особенно средних медицинских работников.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предложенный методический подход к оценке инновационного потенциала медицинской организации показал свою информативность и может быть использован для аудита и анализа инновационной среды медицинских организаций, оказывающих онкологическую помощь, служить основой для принятия управленческих решений по формированию экономической политики организаций данного профиля. Отмечено снижение инновационного потенциала медицинских учреждений по всем его компонентам, в том числе по кадровому компоненту — на 9,0%, по матери-

ально-техническому компоненту — на 11,0%, технологическому компоненту — на 6,8%. Снижение инновационного потенциала медицинских работников связано с низкой оценкой таких его параметров, как использование источников информации для саморазвития, способность адаптироваться к нововведениям и занятие научно-исследовательской деятельностью. Снижение инновационности материально-технической базы организации связано с такими показателями, как научно-технический уровень оборудования, коэффициент накопления основных фондов, коэффициент износа оборудования, коэффициент включенности оборудования в стандарт помощи. Снижение инновационности по технологическому компоненту связано с неполной реализацией таких качеств медицинских услуг, как действенность, адекватность, межличностное взаимодействие, уникальность, удобство. Изменение экономической политики медицинских организаций, в свою очередь, требует перевода их с экстенсивного на интенсивный стратегический вектор развития, использования свободных финансовых средств для закупки оборудования нового поколения, обучения медицинского персонала современным технологиям работы, а также определяет необходимость формирования инновационного мышления руководителей учреждений здравоохранения, основанного на новой смысловой платформе медико-экономической деятельности — платформе инновационного развития.

### Список литературы

1. Дячук Е. А., Шмидт А. А., Дрыгин А. Н., Дячук А. В., Кузьмин С. Г. Инновации и развитие здравоохранения. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015;1 (49):210–4.
2. 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
3. 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.
4. Кобылат А. О. Инновации в здравоохранении России. Современные инновации. 2016;11 (13):59–60.
5. Филатов В. Ф., Щепин В. О., Сыстеров А. А. Политика здравоохранения: вопросы теории и практики. Монография. Под науч. ред. акад. РАМН О. П. Щепина. М.: ГУ ННИИ Общественного здоровья и здравоохранения РАМН; 2007. 276 с.
6. Кикун П. Ф., Алексеева Г. Н., Измайлова О. А., Юдин С. В., Юдин С. С., Морева 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
7. Мураталиева А. А. Инновации и современные тренды в менеджменте здравоохранения республики Казахстан и Российской Федерации. Научные труды Московского гуманитарного университета. 2018;5:9–10.
8. 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.
9. Мушников Д. Л. Методические аспекты оценки потенциала пациентов разного профиля и их профилактической комплаентности. Сборник научных трудов «Технологии сохранения и укрепления здоровья в 21 веке: инновационный профиль». Иваново, 2017. С. 29–32.
10. Шамшурина Н. Г. Экономика ЛПУ. М.: МЦФЭР, 2001. С. 94–96.
11. Таранов А. М., Васильева Т. П., Чумаков А. С., Мушников Д. Л., и др. Дифференцированный подход к экспертизе качества медицинских услуг (на примере восстановительного лечения). Методические рекомендации ФОМС. М., 2004. 320 с.

## References

1. Dyachuk EA, Shmidt AA, Drygin AN, Dyachuk AV, Kuzmin SG. Innovations and development of health care. Herald of the Russian Military Medical Academy. 2015; 1 (49): 210–4. (In Russian).
2. 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
3. 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.
4. Kobylat AO. Innovations in health care in Russia. Modern Innovations. 2016;11 (13):59–60. (In Russian).
5. Filatov VF, Shchepin VO, Syterova AA. Health policy: issues of theory and practice: monograph. Edited by Shchepin OP. Moscow: Public Health and Health Research Center of RAMS; 2007. 276 p. (In Russian).
6. 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).
7. Muratalieva AA. Innovations and modern trends in management of health of the Republic of Kazakhstan and the Russian Federation. Scientific Proceedings of the Moscow University for the Humanities. 2018;5:9–10. (In Russian).
8. Kozlov VA, Polyakov BA, Mushnikov DL. Principles study, evaluation, formation and development of health policy in the part of Oncology aid rendered to population at the regional level. Monograph. Ivanovo, 2017. 320 p. (In Russian).
9. Mushnikov DL. Methodological aspects of assessing the potential of patients of different profiles and their preventive compliance. Proceedings «Technologies for preserving and promoting health in the 21st century: an innovative profile». Ivanovo, 2017. P. 29–32. (In Russian).
10. Shamshurina NG. Economy LPU. Moscow, 2001. P. 94–96. (In Russian).
11. 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 on the FOMC. 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

Стойловский Михаил Игоревич, врач ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» Департамента здравоохранения Ивановской области

Дрожжин Денис Владимирович, 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

Mikhail I. Stoylovskiy, doctor Ivanovo Regional Oncology Dispensary, Department of Health of the Ivanovo Region

Denis V. Drozhzhin, doctor 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 направлятельное 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 | <div style="text-align: right;">Форма №ГД-4</div> <div style="text-align: center;"><b>ООО «КВАЗАР»</b></div> <hr/> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <p>7720500514<br/>ИНН получателя платежа</p> <p>в ПАО «Сбербанк России» г. Москва</p> <p>наименование банка получателя платежа</p> <p>Номер кор./сч. банка получателя платежа</p> </div> <div> <p>40702810338000098972<br/>номер счета получателя платежа</p> <p>БИК 044525225</p> <p>30101810400000000225</p> </div> </div> <hr/> <p style="text-align: center;"><b>Годовая подписка на журнал «Исследования и практика в медицине» том 6 №4 2019</b></p> <hr/> <p>наименование платежа<br/>Ф.И.О. плательщика _____</p> <p>Адрес плательщика _____</p> <p>Сумма платежа 2000 руб. 00 коп.      Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.</p> <p>Итого _____ руб. _____ коп.      « ____ » _____ 20 г.</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>      Подпись плательщика _____</p> |
| Квитанция | <div style="text-align: right;">Форма №ГД-4</div> <div style="text-align: center;"><b>ООО «КВАЗАР»</b></div> <hr/> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <p>7720500514<br/>ИНН получателя платежа</p> <p>в ПАО «Сбербанк России» г. Москва</p> <p>наименование банка получателя платежа</p> <p>Номер кор./сч. банка получателя платежа</p> </div> <div> <p>40702810338000098972<br/>номер счета получателя платежа</p> <p>БИК 044525225</p> <p>30101810400000000225</p> </div> </div> <hr/> <p style="text-align: center;"><b>Годовая подписка на журнал «Исследования и практика в медицине» том 6 №4 2019</b></p> <hr/> <p>наименование платежа<br/>Ф.И.О. плательщика _____</p> <p>Адрес плательщика _____</p> <p>Сумма платежа 2000 руб. 00 коп.      Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.</p> <p>Итого _____ руб. _____ коп.      « ____ » _____ 20 г.</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>      Подпись плательщика _____</p> |

Кассир



# 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 «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России



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



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



Медицинский радиологический  
научный центр им. А.Ф. Цыба  
филиал ФГБУ «НМИЦ 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>

► [www.forum-forlife.ru](http://www.forum-forlife.ru)

# НУТРИДРИНК КОМПАКТ ПРОТЕИН

Инновация в специализированном питании для онкологических больных  
Помогает сгладить негативное влияние инверсии вкуса у пациентов  
с онкологическим заболеванием



## НОВИНКА



### ОХЛАЖДАЮЩИЙ ВКУС

Освежающие красные фрукты содержат производные ментола, которые дают эффект охлаждения. Помогает сгладить ощущение жжения у пациентов, проходящих лучевую терапию.

### СОГРЕВАЮЩИЙ ВКУС

Горячий тропический имбирь содержит согревающие вещества естественного происхождения, такие же, как в остром перце. Помогает сгладить ощущение металлического привкуса во рту у пациентов, проходящих химиотерапию.



### НЕЙТРАЛЬНЫЙ ВКУС

Предназначен для пациентов, которым необходимо уменьшить дополнительные раздражители на фоне болезни и проводимой терапии.

**NUTRICIA**  
LIFE-TRANSFORMING NUTRITION\*

\*Питание, меняющее жизнь.

Общество с ограниченной ответственностью «Нутриция Эдванс» (ОГРН 1115024009858).

Адрес: Россия, 143421, Московская обл., Красногорский район, 26-й км автодороги «Балтия», бизнес-центр «Рига Ленд», строение 1. Телефон: +7 (495) 228 33 88.

Узнайте больше на [www.nutricia-oncology.ru](http://www.nutricia-oncology.ru), [www.nutricia-medical.ru](http://www.nutricia-medical.ru)

СГР Нутридринк Компакт Протеин с нейтральным, охлаждающим фруктово-ягодным и согревающим вкусом имбиря и тропических фруктов СГР: RU.77.9932.004.E.005181.11.18 от 22.11.2018

**ВОЗРАСТНЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ:** Нутридринк Компакт Протеин, предназначен для взрослых (старше 18 лет). Нутридринк Компакт Протеин показан пациентам с недостаточностью питания или риском ее развития.

**МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.**



# ЧИНЧ – «СИЛА ЧЕТЫРЕХ»

## УНИКАЛЬНОЕ ФИТОСРЕДСТВО ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПРОСТАТИТЕ<sup>1</sup>

Комплексное воздействие четырёх  
компонентов на предстательную железу<sup>2-6</sup>:



85 мг

Экстракт  
пальмы  
ползучей



100 мг

Экстракт  
крапивы



80 мг

Экстракт  
семян  
тыквы

Zn

8 мг

Цинка  
лактат

➤ Для улучшения функции  
предстательной железы<sup>7,8</sup>

➤ Возможно длительное  
и безопасное применение

◆ Оптимально подобранные  
дозы компонентов

◆ Доступная цена

2 капсулы  
2 раза в день  
не менее 1 месяца



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

1. Инструкция по применению биологически активной добавки к пище ЧИНЧ. 2. Jalili C, Salahshoor MR, Naseri A. Protective effect of Urtica dioica L against nicotine-induced damage on sperm parameters, testosterone and testis tissue in mice. Iran J Reprod Med. 2014;12:401–408. 3. Combined Sabal and Urtica Extracts Exert Anti-proliferative and Anti-inflammatory Effects in a Mouse Model of Benign Prostate Hyperplasia. Pigat N, Reyce-Gomez E et al. Front Pharmacol. 2019 Mar 29;10:311. 4. Di Silverio F, Monti S, Sciarra A, et al. (October 1998). "Effects of long-term treatment with Serenae repens on the concentrations and regional distribution of androgens and epidermal growth factor in benign prostatic hyperplasia". The Prostate 37(2): 77–83. 5. Winfried Vahlensieck et al Effects of a of Pumpkin Seed in Men with Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Hyperplasia in the One-Year Randomized, Placebo-Controlled GRANU Study Urologia Internationalis 94(3) - September 2014. 6. Park L, Zhang Q, Liu Y et al. 17Beta-estradiol at low concentrations acts through distinct pathways in normal versus benign prostatic hyperplasia-derived prostate stromal cells. Endocrinology 2009;150(10):4594–605. 7. Урология. Российские клинические рекомендации. – 2017;С. 25–26. 8. European Association of Urology Guidelines: Management of Non-neuragenic Male LUTS. Plant extracts-phytotherapy//, c.5,25

▲▲ ФАРМАКОР  
▲▲ ПРОДАКШН

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



# БАД – НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ



# Что может полностью цифровой ПЭТ/КТ?

100 лет назад Philips представила свою первую рентгеновскую трубку, и вот уже на протяжении века компания создает инновации, которые помогают врачам ставить точный диагноз с первого раза и быстрее определять тактику лечения.

Первый полностью цифровой ПЭТ/КТ Philips Vereos позволяет пересмотреть характеристики ПЭТ-визуализации и перейти на новый уровень качества медицинской диагностики.

Vereos оснащен запатентованной технологией цифрового подсчета фотонов (DPC), которая преобразует излучаемый свет непосредственно сразу в цифровой сигнал с нулевым аналоговым шумом. Благодаря этому улучшаются характеристики соотношения «сигнал-шум», что обеспечивает более высокую чувствительность и качество визуализации.



А сочетание быстрого временного разрешения и контраста изображений приводит к высокой точности обнаружения малых очагов поражений.

Узнайте больше на [philips.ru/vereos](http://philips.ru/vereos)

**Всегда есть способ изменить жизнь к лучшему!**



## МЕЛАНОМА



На правах рекламы