



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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH AND PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 6

№4

2019

Москва

ЦЕНТРЫ «ПЭТ-ТЕХНОЛОДЖИ» – ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

14

действующих
центров

>1800

операций на системе
КиберНож

6

линейных
ускорителей

3

циклотрона
для производства
РФП

17

ПЭТ/КТ
сканеров

>170 000

проведенных ПЭТ/КТ
исследований

3000

курсов лучевой
терапии в год



ПЭТ
Технологджи

- ПЭТ/КТ диагностика в 14 городах России
- Диагностика и лечение: лучевая терапия, радиохирургия и химиотерапия в Балашихе и Подольске
- Радиохирургическая система КиберНож в Уфе
- Производство РФП для ПЭТ/КТ в Уфе, Ельце и Балашихе

Виды РФП, используемые в центрах:

- 18F-ФДГ во всех центрах
- 18F-Cholin в Уфе
- 18F-FET в Уфе
- 11C-метионин в Балашихе
- ПЭТ/КТ с 68GaPSMA в Екатеринбурге
- 68Ga-DOTA-TATE в Екатеринбурге

Узнайте о нас подробнее на сайте



www.pet-net.ru

по телефону



8 800 70 70 300

по электронной почте



pet@pet-net.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
A.M. RAS, 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 16.12.2019

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 I. Khodosov

Translator: Rebeka A. Akobova

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

Circulation of 1000 copies, quarterly.
Free price.

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



www.rpmj.ru

Open Access Journal

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА

В МЕДИЦИНЕ

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Костин А.А.
член-корр. РАН, 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 16.12.2019

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: Акобова Р.А.

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

Журнал с открытым доступом

Original Articles

Oncology

The urokinase gene knockout effects on growth factor dynamics in mice with melanoma, developing on the background of chronic neurogenic pain
E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, E. I. Surikova, I. V. Neskubina, V. A. Bandovkina, L. K. Trepitaki, N. D. Cheryarina, L. A. Nemashkalova, N. S. Lesovaya 10

System of plasminogen regulators in the skin of intact *uPA* gene-knockout c57bl/6-plautmi.ibug-this plau6fdhu/gfdhu mice and in a model of chronic neurogenic pain
E. M. Frantsiyants, E. I. Surikova, I. V. Kaplieva, I. V. Neskubina, L. S. Kozlova, V. A. Bandovkina, L. K. Trepitaki, V. V. Pozdnyakova..... 24

The influence of some clinical and morphological prognosis factors on the 5-year survival of patients with stage I cervical cancer
E. V. Makarova, M. A. Senchukova 34

Seroprevalence to herpesviruses in patients with primary brain gliomas
T. A. Zyкова, O. I. Kit, E. E. Rostorguev, E. A. Shevyakova, N. S. Kuznetsova..... 45

Implementation of the regional program of cervical cancer screening by liquid-based cytology in the Rostov region
T. A. Dimitriadi, D. V. Burtsev, E. A. Dzhenskova..... 54

Activation of different growth factor systems in tissues of adenocarcinoma and signet-ring cell carcinoma of the stomach
O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, I. A. Goroshinskaya, E. I. Surikova, V. A. Bandovkina, Yu. A. Pogorelova, L. A. Nemashkalova, D. E. Medvedeva, E. V. Shalashnaya, A. A. Maslov, Yu. S. Sidorenko 60

Study of general toxic effect of Bacteriosens in rodents and large laboratory animals
N. B. Morozova, A. A. Pankratov, E. A. Plotnikova, M. S. Vorontsova, E. A. Makarova, E. A. Lukyanets, A. D. Kaprin 67

Nivolumab in real-life clinical practice
M. A. Lyadova, O. A. Pardabekova, R. R. Shakirov, V. K. Lyadov, M. Yu. Fedyanin 84

Radiodiagnosis, Radiotherapy

Opportunities and limitations of CT- assessment of neoadjuvant chemoradiation therapy of gastric cancer
T. A. Agababyan, N. K. Silanteva, V. Yu. Skoropad, S. A. Ivanov, A. D. Kaprin, Yu. A. Komin, A. Yu. Usacheva, D. D. Kudryavtcev..... 92

The preliminary diffusion tensor imaging study of cerebral microstructure in the acute phase of brain concussion
A. V. Manzhurtsev, O. R. Vasyukova, P. E. Menshchikov, M. V. Ublinskiy, I. A. Melnikov, T. A. Akhadov, N. A. Semenova, I. A. Melnikov 102

Оригинальные статьи

Онкология

Влияние нокаута по гену урокиназы на динамику факторов роста у мышей при меланоме, развивающейся на фоне хронической нейрогенной боли
Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева, Е. И. Сурикова, И. В. Нескубина, В. А. Бандовкина, Л. К. Трепитаки, Н. Д. Черярина, Л. А. Немашкалова, Н. С. Лесовая..... 10

Регуляторы плазминогена в коже интактных мышей, нокаутных по гену *uPA* линии *c57bl/6-plautmi.ibug-thisplau6fdhu/gfdhu*, и в модели хронической нейрогенной боли
Е. М. Франциянц, Е. И. Сурикова, И. В. Каплиева, И. В. Нескубина, Л. С. Козлова, В. А. Бандовкина, Л. К. Трепитаки, В. В. Позднякова..... 24

Влияние некоторых клиничко-морфологических факторов прогноза на 5-летнюю выживаемость пациенток с I стадией рака шейки матки
Е. В. Макарова, М. А. Сеньчукова..... 34

Серопревалентность к герпесвирусам среди больных с первичными глиомами головного мозга
Т. А. Зыкова, О. И. Кит, Э. Е. Росторгуев, Е. А. Шемякова, Н. С. Кузнецова 45

Реализация региональной программы скрининга рака шейки матки с использованием жидкостной цитологии в Ростовской области Российской Федерации
Т. А. Димитриади, Д. В. Бурцев, Е. А. Дженкова..... 54

Активация разных систем факторов роста в ткани аденокарциномы и перстневидноклеточного рака желудка
О. И. Кит, Е. М. Франциянц, И. А. Горошинская, Е. И. Сурикова, В. А. Бандовкина, Ю. А. Погорелова, Л. А. Немашкалова, Д. Е. Медведева, Е. В. Шалашная, А. А. Маслов, Ю. С. Сидоренко..... 60

Изучение общетоксических свойств препарата Бактериосенс, предназначенного для фотодинамической терапии злокачественных новообразований на грызунах и крупных животных
Н. Б. Морозова, А. А. Панкратов, Е. А. Плотникова, М. С. Воронцова, Е. А. Макарова, Е. А. Лукянец, А. Д. Каприн..... 67

Ниволумаб в реальной клинической практике
М. А. Лядова, О. А. Пардабекова, Р. Р. Шакиров, В. К. Лядов, М. Ю. Федянин..... 84

Лучевая диагностика, лучевая терапия

Возможности и ограничения КТ-оценки непосредственного эффекта неoadъювантной химиолучевой терапии рака желудка
Т. А. Агабабян, Н. К. Силантьева, В. Ю. Скоропад, С. А. Иванов, А. Д. Каприн, Ю. А. Комин, А. Ю. Усачева, Д. Д. Кудрявцев..... 92

Предварительное исследование микроструктуры мозга методом диффузионно-тензорной трактографии в остром периоде сотрясения головного мозга
А. В. Манжурцев, О. Р. Васюкова, П. Е. Меньщиков, М. В. Ублинский, И. А. Мельников, Т. А. Ахадов, Н. А. Семенова, И. А. Мельников..... 102

	Dental status of patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region <i>A. M. Avanesov, E. N. Gvozdikova, D. A. Khaydar, T. V. Tarasova, I. V. Saushev, E. P. Tyurina</i>	109
	Surgery Repeated operations in patients with unsatisfactory results of celiac artery compression syndrome treatment <i>Z. Wan, A. M. Ignashov, I. P. Dudanov, V. N. Khirmanov, D. N. Doynikov, A. N. Morozov, A. Yu. Gichkin, S. D. Migashchuk, D. V. Kachalov, Yu. A. Ignashov, V. V. Ahmetov</i>	116
Reviews	Radiology methods of the sarcopenia diagnosis <i>V. L. Masenko, A. N. Kokov, I. I. Grigoreva, K. E. Krivoshapova</i>	127
	The concept of external abdominal hernias as forms of connective tissue dysplasia the search for effective methods of surgical treatment <i>R. I. Railyanu, G. I. Podolinniy</i>	138
Clinical Case Reports	Echinococcosis of kidneys <i>V. B. Filimonov, R. V. Vasin, S. V. Snegur, V. N. Panchenko</i>	151
	Combined treatment for locally advanced cholangiocellular liver cancer — the case report <i>A. N. Polyakov, Yu. I. Patyutko, A. Yu. Syskova, K. A. Romanova, I. S. Bazin, O. N. Sergeeva, E. R. Virshke, E. S. Makarov, E. Yu. Antonova, A. A. Kirshin, D. V. Podluzhnyi</i>	158
Health Organization	The satisfaction of patients with chronic dermatoses according to the medical care they received <i>E. E. Ziltsova, L. R. Chakhoyan, O. E. Kononov, M. A. Khodorovich</i>	168
	Medical and demographic particularities of the contingent of children who underwent ultrasonic examination in multidisciplinary hospital <i>I. A. Krotov, O. E. Kononov, R. N. Terletskaya, S. N. Gres</i>	174
	The quality of early breast cancer diagnosis in urban women by doctors of adult polyclinics <i>V. A. Kozlov, E. L. Funtikova, B. A. Polyakov, D. L. Mushnikov, D. A. Nedavniy</i>	181
	Primary epidemiological evaluation of the effectiveness of the All-National Dispensarization as a cancer screening by the data of the Arkhangelsk Regional Cancer Registry <i>L. E. Valkova, M. L. Levit, V. M. Merabishvili, A. Yu. Pankrateva, D. M. Dubovichenko, A. V. Agaeva, A. Yu. Ryzhov, E. F. Potekhina, M. Yu. Valkov</i>	187
Anniversary	Sidorenko Yuri Sergeevich	200

	Стоматологический статус пациентов с плоскоклеточной карциномой орофарингеальной области <i>А. М. Аванесов, Е. Н. Гвоздиков, Д. А. Хайдар, Т. В. Тарасова, И. В. Саушев, Е. П. Тюрина</i>	109
	Хирургия Повторные операции при неудовлетворительных результатах лечения у больных синдромом компрессии чревного ствола <i>Ч. Ван, А. М. Игнашов, И. П. Дуданов, В. Н. Хирманов, Д. Н. Дойников, А. Н. Морозов, А. Ю. Гичкин, С. Д. Мигащук, Д. В. Качалов, Ю. А. Игнашов, В. В. Ахметов</i>	116
Обзоры	Лучевые методы диагностики саркопении <i>В. Л. Масенко, А. Н. Коков, И. И. Григорьева, К. Е. Кривошапова</i>	127
	Концепция наружных брюшных грыж как формы соединительнотканной дисплазии для поиска эффективных способов хирургического лечения <i>Р. И. Райляну, Г. И. Подолынский</i>	138
Клиническое наблюдение	Эхинококкоз почки <i>В. Б. Филимонов, Р. В. Васин, С. В. Снегур, В. Н. Панченко</i>	151
	Комбинированное лечение при местнораспространенном холангиоцеллюлярном раке печени — клинический случай <i>А. Н. Поляков, Ю. И. Патютко, А. Ю. Сыслова, К. А. Романова, И. С. Базин, О. Н. Сергеева, Э. Р. Виршке, Е. С. Макаров, Е. Ю. Антонова, А. А. Киршин, Д. В. Подлужный</i>	158
Организация здравоохранения	Удовлетворенность больных хроническими дерматозами получаемой медицинской помощью <i>Е. Е. Жильцова, Л. Р. Чахоян, О. Е. Коновалов, М. А. Ходорович</i>	168
	Медико-демографические особенности контингента детей, прошедших ультразвуковое исследование в условиях многопрофильного стационара <i>И. А. Кротов, О. Е. Коновалов, Р. Н. Терлецкая, С. Н. Гресь</i>	174
	Характеристика качества выполнения врачами общелечебной сети стандартов осмотра на онкопатологию визуально-диагностируемых форм репродуктивной системы женщин <i>В. А. Козлов, Е. Л. Фунтикова, Б. А. Поляков, Д. Л. Мушников, Д. А. Недавний</i>	181
	Первичная эпидемиологическая оценка эффективности диспансеризации отдельных групп взрослого населения в роли скрининга онкологических заболеваний по данным Архангельского областного канцер-регистра <i>Л. Е. Валькова, М. Л. Левит, В. М. Мерабишвили, А. Ю. Панкратьева, Д. М. Дубовиченко, А. В. Агаева, А. Ю. Рыжов, Е. Ф. Потехина, М. Ю. Вальков</i>	187
Юбилей	Сидоренко Юрий Сергеевич	200



ВЛИЯНИЕ НОКАУТА ПО ГЕНУ УРОКИНАЗЫ НА ДИНАМИКУ ФАКТОРОВ РОСТА У МЫШЕЙ ПРИ МЕЛАНОМЕ, РАЗВИВАЮЩЕЙСЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕЙРОГЕННОЙ БОЛИ

Е.М.Франциянц, И.В.Каплиева, Е.И.Сурикова, И.В.Нескубина, В.А.Бандовкина, Л.К.Трепители, Н.Д.Черярина, Л.А.Немашкалова, Н.С.Лесовая

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

Резюме

Цель исследования. Изучить динамику факторов роста (ФР) у мышей линии с нокаутом по урокиназе (u-PA) при росте меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли (ХНБ).

Материалы и методы. У разнополых мышей линии C57 BL/6 (с нормальным геномом, $n = 75$) и линии C57BL/6-Plautm1.1BugThisPlauGFDhu/GFDhu (с нокаутом по uPA, $n = 46$) методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли VEGFA, VEGFC, sVEGFR1, sVEGFR3, IGF1, IGF2, TGFβ1, FGF21 в опухолях, перифокальной зоне опухоли (ПЗо) и коже на 3-й неделе канцерогенеза на фоне ХНБ.

Результаты. В коже интактных мышей с нокаутом был более высокий уровень ФР, чем у мышей C57BL/6, но у самцов (в отличие от самок) VEGF-A и TGF-β1 были ниже в 4,4 и 5 раз соответственно, чем у самцов линии C57BL/6. Аналогичные изменения наблюдались в коже мышей C57BL/6 в состоянии ХНБ. При меланоме на фоне ХНБ у самок с нокаутом отмечалось увеличение уровня ФР в перифокальной зоне опухоли (ПЗо), особенно значительное для VEGF-A и IGF1 — в 21,5 и 8,1 раза соответственно. У самцов с нокаутом направленность изменений ФР сохранялась, но выраженность была меньше. У мышей обоего пола в опухоли уровень всех ФР был ниже, чем в ПЗо за исключением VEGFA у самцов — в опухоли в 5,6 раза выше. У мышей C57BL/6 в ПЗо изменения были аналогичны — максимально увеличены уровни всех ФР, особенно VEGF, IGF и TGF-β1 — у самок в среднем в 6,2, 15,9 и 5,5 раза соответственно, у самцов — в 9,4, 5,9 и 6,7 раза соответственно по сравнению с уровнем в коже. Абсолютные значения концентраций ФР и выраженность изменений были больше, чем у мышей с uPA-дефицитом.

Заключение. В целом в коже интактных uPA-дефицитных мышей уровень ФР соответствовал показателям у мышей без uPA-дефицита в состоянии ХНБ. При росте меланомы B16/F10 на фоне ХНБ у мышей обеих линий динамика ФР была аналогична, но выраженность изменений у мышей без uPA-дефицита была значительно больше, что предполагает синергическое влияние состояния ХНБ и паракринного влияния меланомы на уровень ФР.

Ключевые слова:

мыши, нокаут по uPA, меланома B16/F10, хроническая нейрогенная боль, факторы роста, кожа, опухоль, перифокальная зона опухоли.

Оформление ссылки для цитирования статьи

Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Бандовкина В.А., Трепители Л.К., Черярина Н.Д., Немашкалова Л.А., Лесовая Н.С. Влияние нокаута по гену урокиназы на динамику факторов роста у мышей при меланоме, развивающейся на фоне хронической нейрогенной боли. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 10-23. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-1

Для корреспонденции

Сурикова Екатерина Игоревна, 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, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: sunsur2000@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 04.06.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

THE UROKINASE GENE KNOCKOUT EFFECTS ON GROWTH FACTOR DYNAMICS IN MICE WITH MELANOMA, DEVELOPING ON THE BACKGROUND OF CHRONIC NEUROGENIC PAIN

E.M.Frantsiyants, I.V.Kaplieva, E.I.Surikova, I.V.Neskubina, V.A.Bandovkina, L.K.Trepitaki,
N.D.Cheryarina, L.A.Nemashkalova, N.S.Lesovaya

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

Abstract

Purpose of the study. Studying the dynamics of growth factors (GF) in urokinase (uPA)-deficient mice with chronic neurogenic pain (CNP) and B16/F10 melanoma.

Materials and methods. Levels of VEGFA, VEGFC, sVEGFR1, sVEGFR3, IGF1, IGF2, TGFβ1 and FGF21 were determined by ELISA in tumors, perifocal tissues (PT) and the skin of male and female C57 BL/6 mice (with a normal genome, $n = 75$) and C57BL/6-Plautm1.1BugThisPlauGFDhu/GFDhu mice (uPA-deficient animals, $n = 46$) at 3rd week of the carcinogenesis and CNP.

Results. The skin of intact uPA-deficient mice demonstrated higher GF levels than in C57BL/6 mice, but VEGF-A and TGF-β1 in males (unlike females) were 4.4 and 5 times lower than in C57BL/6 males. These changes were generally similar in the skin of C57BL/6 mice with CNP. uPA-deficient females showed elevated GF in PT, especially VEGF-A and IGF1 — by 21.5 and 8.1 times, respectively in simultaneously CNP and growth of the melanoma. uPA gene-knockout males had similar changes in GF, although less marked. The levels of all studied GF in tumor tissue were lower than levels in PT in both males and females, except for VEGFA in males — 5.6 times higher in tumor tissue. Changes in PT of C57BL/6 mice were similar: maximally increased levels of all GF, especially VEGF, IGF and TGF-β1 — in females on average by 6.2, 15.9 and 5.5 times, respectively, in males by 9.4, 5.9 and 6.7 times, respectively, compared to the skin levels. While the absolute values of GF concentrations and the intensity of changes were higher than in uPA-deficient mice.

Conclusion. In general, skin levels of GF in intact uPA-deficient mice were similar to the levels in mice without uPA-deficient with CNP. The GF dynamics was analogous in mice of both lines at simultaneously CNP and growth of the melanoma, but the intensity of changes in mice without uPA-deficient was significantly higher implying a synergic effect of CNP and paracrine influence of melanoma on the GF levels.

Keywords:

mice, uPA gene-knockout, B16/F10 melanoma, chronic neurogenic pain, growth factors, skin, tumor, perifocal tumor tissue

For citation

Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Surikova E.I., Neskubina I.V., Bandovkina V.A., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Nemashkalova L.A., Lesovaya N.S. The urokinase gene knockout effects on growth factor dynamics in mice with melanoma, developing on the background of chronic neurogenic pain. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): 10-23. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-1

For correspondence

Ekaterina I. Surikova, PhD, DSc (Biology), senior researcher of the laboratory for studying the pathogenesis of malignant tumors
Rostov Research Institute of Oncology (RRIO)
Address: 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: sunsur2000@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 04.06.2019, accepted for publication 01.12.2019

АКТУАЛЬНОСТЬ

Развитие многих патологических состояний в организме (диабет, спинномозговые травмы, заболевания опорно-двигательной системы, инсульт, герпесная инфекция, химическое и радиационное воздействие и др.) сопровождается появлением нейрогенной, т.е. связанной с повреждением центральных/периферических отделов нервной системы, боли и ее хронизацией в связи со сложностью купирования процессов, ставших причиной поражения нервной системы. В России среди обратившихся к неврологу пациентов распространенность любой боли составила 39%, среди них у 18% была выявлена нейропатическая боль или ее компонент [1]. Нейропатический компонент присутствует и в так называемой онкологической боли — на боль жалуются до 35–50% онкологических больных на ранних стадиях, в терминальной стадии боль присутствует у 95–100% пациентов. При этом у 10% онкологических больных причиной боли являются сопутствующие заболевания [2, 3].

Одним из результатов исследования механизмов боли стало понимание, что хроническая боль представляет собой самостоятельную болезнь и сама является эндогенным патогенным фактором, способным запускать механизмы нарушения гомеостаза [4]. Было обнаружено, что болевые воздействия разного характера вызывают изменения основных видов обмена веществ, мобилизацию адаптивных метаболических механизмов, повреждение тканей и, что особенно важно, дисфункцию сосудистой системы [5].

Ранее нами было показано, что биологические свойства перевивной меланомы B16/F10 изменялись при ее росте на фоне хронической нейрогенной боли (ХНБ) у самок и самцов мышей линии C57 BL/6, что отражалось на сроках развития меланомы, сроках появления метастазов, их количестве и локализации [6, 7]. При этом ХНБ сама по себе оказалась одним из стимулирующих неоангиогенез процессов, а в совокупности с ростом перевивной меланомы способствовала активации не свойственных коже факторов запуска неоангиогенеза из числа факторов роста [8].

В настоящее время известно, что значительную роль в процессах ангиогенеза и метастазирования опухоли играет система активации плазминогена, состоящая из активатора плазминогена урокиназного типа (урокиназы uPA) и тканевого активатора (tPA), рецептора урокиназы (uPAR), ингибиторов урокиназы (PAI-1,2) [9]. Обнаружено, что компоненты этой системы сверхэкспрессируются в различных опухолях несколькими типами ассоциированных с опухолью

клеток: самими опухолевыми клетками, стромальными и эндотелиальными клетками [10]. Активация плазминогена и запуск перичеллюлярного протеолиза являются основными функциями урокиназы, в результате чего запускается один из механизмов активации митогенов — активация металлопротеиназ, деструкция компонентов соединительнотканного матрикса, освобождение факторов роста и других биологически активных молекул [11]. Координация протеолиза внеклеточного матрикса и передачи сигналов клетками с помощью системы uPA-uPAR играет важную роль при метастазировании опухоли и делает ее привлекательной терапевтической мишенью при раке [12, 13]. Митогенными факторами, высвобождаемыми из соединительнотканного матрикса в результате активации плазминогена урокиназой, являются различные факторы роста, в частности фактор роста фибробластов (FGF), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) и трансформирующий фактор роста β (TGF- β) [14, 15].

В предыдущих исследованиях мы обнаружили, что у самок и самцов здоровых мышей линии C57 BL/6 в состоянии ХНБ, а также у животных с перевивной меланомой, развивающейся на фоне ХНБ, наблюдалась существенная перестройка метаболизма фибринолитической системы, что, возможно, играло важную роль в быстром росте и повышении злокачественности меланомы, развивающейся на фоне ХНБ [16, 17].

Цель исследования: изучить динамику уровня факторов роста у самцов и самок мышей линии с нокаутом по гену *u-PA* (линия C57BL/6-Plautml. lBug-This Plau6FDhu/GFDhu) в процессе роста экспериментальной меланомы B16/F10, развивающейся на фоне хронической нейрогенной боли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментальном исследовании были использованы мыши двух линий ($n = 121$). Животных содержали при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Исследование было проведено в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики».

В 1-ю группу были включены мыши линии C57 BL/6 обоего пола ($n = 75$) с начальной массой 21–23 г, полученные из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий «Андреевка» ФМБА (Московская область).

Во 2-ю группу были включены мыши линии C57BL/6-Plautm1.1Bug — This PlauGFDhu/GFDhu (нокаут по гену *uPA*) обоего пола ($n = 46$) с начальной массой самок 24–26 г, самцов — 31–33 г, полученные из питомника лабораторных животных «Пушино» филиала Института биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова (Пушино, Московская область). Животные-мутанты могут использоваться в исследованиях хронического воспаления ткани, механизмов фибринолиза, онкогенеза и роста сосудов в опухоли и ткани.

В 1-й и 2-й группах животных были выделены подгруппы: интактные мыши (линия C57 BL/6—10 самцов, 10 самок, линия C57BL/6-Plautm1.1Bug-ThisPlau6FDhu/GFDhu — 8 самцов, 8 самок), контроль — животные воспроизведенной моделью ХНБ (линия C57 BL/6—12 самцов, 14 самок, линия C57BL/6-Plautm1.1Bug-ThisPlau6FDhu/GFDhu — 7 самцов, 7 самок), основная — животные с воспроизведенной моделью роста меланомы B16/F10 на фоне ХНБ (линия C57 BL/6—15 самцов, 14 самок, линия C57BL/6-Plautm1.1Bug-ThisPlau6FDhu/GFDhu — 8 самцов, 8 самок).

Модель ХНБ создавали путем двусторонней перевязки седалищных нервов [6]. Модель роста меланомы B16/F10 на фоне ХНБ создавали путем подкожной перевивки одномоментно всем животным основных подгрупп суспензии опухолевых клеток через 2 нед после лигирования седалищных нервов [6]. Использовали клеточную линию мышинной меланомы B16/F10, полученную из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ (Москва). При стандартной перевивке опухоль появляется в 100% случаев. Клеточная популяция меланомы B16/F10 гетерогенна, включает как фрагменты с незначительным содержанием меланина, так и выраженные пигментированные участки. Пролиферативный пул опухоли составляет 71,6%. Модальный класс опухоли насчитывает 40 хромосом. Материал для перевивки меланомы B16/F10 получали от мышей-доноров на 12–16 сутки развития опухоли.

Животных декапитировали через 3 недели после перевивки. Опухоль, перифокальную зону и кожу выделяли на льду. Из тканей получали 10% цитозольные фракции, приготовленные на 0,1 М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА, в которых методами иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрацию VEGF-A, VEGF-C, sVEGF-R1, sVEGF-R3, IGF1, IGF2, TGF- β 1 (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., Китай) и FGF21 (BioVender, Чехия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандарт-

ная ошибка среднего. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Значимость различий между независимыми выборками оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, между зависимыми — с помощью критерия Вилкоксона. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика роста меланомы на фоне ХНБ к 3-й неделе после перевивки опухоли у самок и самцов мышей обеих линий представлена в таблице 1.

Таким образом, при росте меланомы на фоне ХНБ продолжительность жизни у мышей обоего пола с нокаутом гена *uPA* статистически значимо не отличалась от значений у животных с нормальным геномом. *uPA*-дефицит больше отражался на удлинении срока выхода опухоли lungs в среднем в 2,6 раза и у самок, и у самцов линии C57 BL/6-Plautm1.1Bug-ThisPlau6FDhu/GFDhu — и на величине опухоли на 3-й неделе канцерогенеза — объем первичной опухоли у мышей обоего пола линии с нокаутом был в среднем в 2,2 раза больше, чем у мышей линии C57 BL/6.

В коже мышей обеих линий были определены содержание и активность *uPA*: у животных линии C57 BL/6 эти показатели были у самцов $215,3 \pm 16,8$ нг/г тк и $1,6 \pm 0,1$ ед/г тк соответственно, у самок — $31,7 \pm 2,1$ нг/г тк и $1,6 \pm 0,1$ ед/г тк соответственно; у животных линии C57 BL/6-Plautm1.1Bug-ThisPlau6FDhu/GFDhu у самцов — $0,2 \pm 0,01$ нг/г тк и $0,01 \pm 0,0004$ ед/г тк соответственно, у самок — $0,2 \pm 0,01$ нг/г тк и $0,01 \pm 0,0004$ ед/г тк соответственно. Эти результаты доказывают конститутивный нокаут гена урокиназы у мышей C57 BL/6-Plautm1.1Bug-ThisPlau6FDhu/GFDhu обоего пола.

Результаты исследования концентрации факторов роста в экспериментальных группах мышей-самцов линий C57BL/6 и C57BL/6-Plautm1.1Bug-This Plau6FDhu/GFDhu при росте меланомы B16/F10 на фоне ХНБ представлены в таблицах 2 и 3.

В коже мышей-самцов линии C57BL/6 в состоянии ХНБ было обнаружено значительное увеличение концентрации большинства изученных факторов роста по сравнению с уровнем у интактных животных этой же линии (см. табл. 2): уровень VEGF-A и VEGF-C вырос в среднем в 3,2 раза, TGF- β 1 — в 1,5 раза, IGF-I — в 9,5 раза, а IGF-II значимо не изменился. Уровень FGF-21 снизился в 2,1 раза. При этом обнаружено разнонаправленное изменение концентрации растворимых форм рецепторов VEGF: уровень sVEGF-R1 вырос

Таблица 1. Характеристика роста меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли у мышей линий C57BL/6 и C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu
Table 1. Characteristics of B16/F10 melanoma growth against chronic neurogenic pain in C57BL/6 and C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu mice.

Показатели/Indicators	Самцы/Males		Самки/Females	
	C57BL/6	C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu	C57BL/6	C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu
Продолжительность жизни, дни/ Duration of life days	17,2±0,8	23,2±3,2	19,2±1,4	21,3±2,2
Срок выхода опухоли, дни/ Release date of the tumor days	4,0±0,01	>	5,3±0,2	11,7±0,7*
Объем опухоли на 3-й неделе, см ³ / Tumor volume for 3 weeks cm ³	3,0±0,6	5,8±0,8*	2,5±0,5	5,8±0,6*
Сайты метастазирования/ Sites of metastasis	Легкие, селезенка/ Lungs, spleen	Легкие, печень, кровоизлияния в легких, инволюция тимуса / Lungs, the liver, hemorrhage in the lungs, involution, thymus	Легкие, печень, сердце, матка / Lungs, liver, heart, uterus	множественные mts в легкие и кровоизлияния/ multiple mts in the lungs and hemorrhages

Примечание: * - статистически значимые различия по сравнению с показателями у мышей линии C57BL/6

Note: * - statistically significant differences compared to C57BL/6 mice

Таблица 2. Концентрация факторов роста в тканях мышей-самцов линии C57BL/6 при росте меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли
Table 2. The concentration of growth factors in the tissues of male mice of the C57BL/6 line with the growth of melanoma B16/F10 on the background of chronic neurogenic pain

Показатели / Indicators	Кожа интактных мышей / Skin of intact mice	Кожа мышей с ХНБ (контрольная группа) / Skin of mice with CNP (control gr.)	Мыши с меланомой B16/F10 на фоне ХНБ / Mice with melanoma B16/F10 on the background of CNP		
			Непораженная кожа / Not affected skin	Перифокальная зона опухоли / Perifocal zone of the tumor	Опухоль / The tumor
VEGF-A, пг/г тк / VEGF-A, pg/g tc	209,1±15,1	635,1±42,3 ¹	871,5±54,6 ^{1,2}	12059,6±987,1 ³	5872,4±569,33, ⁴
VEGF-R1, нг/г тк / VEGF-R1, ng/g tc	1,5±0,1	5,4±0,3 ¹	1,8±0,2 ²	107,5±9,9 ³	1,2±0,4 ⁴
VEGF-C, пг/г тк / VEGF-C, pg/g tc	6,5±1,3	22,4±2,1 ¹	107,1±12,6 ^{1,2}	535,7±41,4 ³	80,6±2,9 ⁴
VEGF-R3, нг/г тк / VEGF-R3, ng/g tc	15,2±1,4	1,9±0,2 ¹	3,3±0,1 ^{1,2}	6,5±0,7 ³	2,4±0,4 ⁴
IGF-I, нг/г тк / IGF-I, ng/g tc	14,9±1,3	141,2±7,4 ¹	71,9±8,3 ^{1,2}	437,1±35,6 ³	19,7±1,2 ^{3,4}
IGF-II, нг/г тк / IGF-II, ng/g tc	10,4±0,9	12,3±0,5	10,2±0,9	58,3±7,1 ³	1,2±0,2 ^{3,4}
TGF-β1, нг/г тк / TGF-β1, ng/g tc	1,5±0,2	2,2±0,3 ¹	2,7±0,4 ¹	18,1±1,5 ³	2,5±0,3 ⁴
FGF-21, пг/г тк / FGF-21, pg/g tc	405,1±34,2	196,4±18,1 ¹	355,7±29,4 ²	784,1±65,1 ³	329,5±31,2 ⁴

Примечание: статистически значимые различия по сравнению с показателями: 1 – в коже интактных животных; 2 – в контрольной группе (с хронической болью); 3 – в неповрежденной коже; 4 – в перифокальной зоне опухоли

Note: statistically significant differences in comparison with the indicators: 1 – in the skin of intact animals; 2 – in the control group (with chronic pain); 3 – in unaffected skin; 4 – in the perifocal zone of the tumor.

в 3,6 раза, а уровень sVEGF-R3 снизился в 8 раз. Таким образом, наиболее значительное изменение концентрации было отмечено для IGF-I и sVEGF-R3.

При росте меланомы B16/F10 на фоне ХНБ в непораженной опухолью коже уровень VEGF-A и VEGF-C был значимо выше на 37,2% и в 4,8 раза по сравнению с уровнем в контрольной группе, при этом концентрация sVEGF-R1 была ниже в 3,0 раза, а sVEGF-R3 — выше в 1,7 раза. Концентрация IGF-I была ниже уровня в контрольной группе в 2,0 раза, а FGF-21 — выше в 1,8 раза (см. табл. 2). В перифокальной зоне опухоли мы наблюдали значительно более выраженные изменения — концентрации всех изученных факторов роста статистически значимо возрастали по сравнению с уровнем в непораженной коже. Максимальное увеличение отмечено для VEGF-A и sVEGF-R1 — в 13,8 и в 59,7 раза соответственно. Значительно вырос уровень VEGF-C — в 5,0 раза, IGF-I и IGF-II — в среднем в 5,9 раза, TGF-β1 — в 6,7 раза. Наименее выраженное увеличение концентрации отмечено для FGF-21 — в 2,2 раза и sVEGF-R3 — в 2,0 раза.

В ткани меланомы концентрация всех изученных факторов роста была ниже, чем в перифокальной зоне опухоли: VEGF-A — в 2,1 раза, а sVEGF-R1 — в 89,6 раза, VEGF-C — в 6,6 раза, sVEGF-R3 — в 2,7 раза, FGF-21 — в 2,4 раза, TGF-β1 — в 7,2 раза. Значительно более выраженное снижение было выявлено для IGF-I и IGF-II — в 22,2 и 48,6 раза соответственно. Причем оказалось, что концентрации VEGF-C, sVEGF-R1 и sVEGF-R3, TGF-β1 и FGF-21 в ткани опухоли были на уровне значений в непораженной опухолью коже мышей-самцов, в то время как в опухоли VEGF-A был в 6,7 раза выше, а IGF-I и IGF-II — в 3,6 и 8,5 раза ниже, чем в непораженной опухолью коже.

У мышей-самцов, нокаутированных по u-PA (линия C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu), обращает на себя внимание то, что в коже интактных самцов концентрации VEGF-A, TGF-β1 и FGF-21 были ниже по сравнению с соответствующими уровнями у самцов линии C57BL/6 в 4,4, 5,0 и 2,2 раза соответственно (см. табл. 3). Концентрации sVEGF-R1 и sVEGF-R3 также были снижены —

Таблица 3. Концентрация факторов роста в тканях мышей-самцов линии C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu при росте меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли
Table 3. The concentration of growth factors in the tissues of male mice of the C57BL/6-Plautml line.Debug-This Plau6FDhu/GFDhu in the growth of melanoma B16/F10 on the background of chronic neurogenic pain

Показатели / Indicators	Кожа интактных мышей / Skin of intact mice	Кожа мышей с ХНБ (контрольная группа) / Skin of mice with CNP (control gr.)	Мыши с меланомой B16/F10 на фоне ХНБ / Mice with melanoma B16/F10 on the background of CNP		
			Непораженная кожа / Not affected skin	Непораженная кожа / Not affected skin	Непораженная кожа / Not affected skin
VEGF-A, пг/г тк / VEGF-A, pg/g tc	47,8±3,6 ^N	98,2±7,9 ¹	230,1±27,3 ^{1,2}	721,3±68,7 ³	4041,3±554,1 ^{3,4}
VEGF-R1, нг/г тк / VEGF-R1, ng/g tc	0,51±0,03 ^N	0,7±0,05	0,6±0,1	1,1±0,13	0,4±0,03 ⁴
VEGF-C, пг/г тк / VEGF-C, pg/g tc	27,9±1,9 ^N	115,1±17,2 ¹	136,6±15,4 ¹	130,8±12, ³	33,0±4,1 ^{3,4}
VEGF-R3, нг/г тк / VEGF-R3, ng/g tc	1,5±0,1 ^N	2,5±0,4 ¹	0,8±0,1 ^{1,2}	1,3±0,2 ³	0,9±0,1
IGF-I, нг/г тк / IGF-I, ng/g tc	148,1±12,6 ^N	62,5±5,9 ¹	135,1±14,2 ²	147,1±12,5	30,3±2,7 ^{3,4}
IGF-II, нг/г тк / IGF-II, ng/g tc	13,8±1,1	13,7±1,8	13,0±1,5	13,0±1,2	2,4±0,3 ^{3,4}
TGF-β1, нг/г тк / TGF-β1, ng/g tc	0,3±0,02 ^N	0,8±0,1 ¹	0,8±0,09 ¹	3,4±0,5 ³	2,9±0,5 ³
FGF-21, пг/г тк / FGF-21, pg/g tc	184,1±18,8 ^N	143,2±15,6	107,5±9,8 ¹	208,6±19,6 ³	32,4±4,1 ^{3,4}

Примечание: статистически значимые различия по сравнению с показателями: 1 — в коже интактных животных; 2 — в контрольной группе (с хронической болью); 3 — в непораженной коже; 4 — в перифокальной зоне опухоли; N — в коже интактных мышей линии C57BL/6

Note: statistically significant differences in comparison with the indicators: 1 — in the skin of intact animals; 2 — in the control group (with chronic pain); 3 — in unaffected skin; 4 — in the perifocal zone of the tumor; N — in the skin of intact mice of the C57BL/6 line

в 2,9 и 10,1 раза соответственно. При этом выявлен значительно более высокий уровень VEGF-C и IGF-I — в 4,3 и 9,9 раза выше уровня в интактной группе линии C57BL/6.

В коже мышей-самцов, нокаутированных по u-PA, в состоянии ХНБ наблюдались изменения, в целом аналогичные по направленности тем, которые мы наблюдали у самцов линии C57BL/6, но менее выраженные: по сравнению с уровнем у интактных животных линии с нокаутом была увеличена концентрация VEGF-A в 2,1 раза (см. табл. 3). Более выражено было увеличение VEGF-C — в 4,1 раза и TGF-β1 — в 2,7 раза. Обращает на себя внимание противоположная (в отличие от животных с ХНБ линии C57BL/6) динамика концентрации sVEGF-R3 — увеличение в 1,7 раза и IGF-I — снижение в 2,4 раза по сравнению с уровнем у интактных животных линии с нокаутом.

При развитии меланомы на фоне ХНБ у самцов мышей с нокаутом по uPA в непораженной опухоли коже статистически значимо по сравнению с уровнем в контрольной группе изменялась кон-

центрация только VEGF-A, IGF-I — увеличение в 2,2–2,3 раза, а также sVEGF-R3 — снижение в 3,5 раза. В перифокальной зоне опухоли мы наблюдали увеличение концентрации VEGF-A в 3,1 раза, TGF-β1 — в 4,2 раза и FGF-21 — в 1,9 раза. Увеличение уровней sVEGF-R1 и sVEGF-R3 составило 83,3% и 62,5% соответственно. Обнаруженные изменения были значительно менее выражены, чем у самцов линии C57BL/6. В ткани меланомы уровень большинства изученных факторов роста был ниже, чем в перифокальной зоне опухоли (как и у самцов линии C57BL/6): VEGF-C — в 4,0 раза, IGF-I и IGF-II — в среднем в 5,1 раза, FGF-21 — в 6,4 раза, sVEGF-R1 — в 2,8 раза, а VEGF-A — выше в 5,6 раза. При этом по сравнению с уровнем в непораженной опухоли коже концентрации VEGF-A и TGF-β1 были выше в 17,6 и в 3,6 раза соответственно, а концентрация остальных факторов роста — ниже от 3,3 до 5,4 раза.

Динамика концентрации факторов роста в экспериментальных группах самок мышей линий C57BL/6 и C57BL/6-Plautml. lBug-This Plau6FDhu/GFDhu при росте меланомы

Таблица 4. Концентрация факторов роста в тканях мышей-самок линии C57BL/6 при росте меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли
Table 4. The concentration of growth factors in the tissues of female mice line C57BL/6 with the growth of melanoma B16/F10 on the background of chronic neurogenic pain

Показатели / Indicators	Кожа интактных мышей / Skin of intact mice	Кожа мышей с ХНБ (контрольная группа) / Skin of mice with CNP (control gr.)	Мыши с меланомой B16/F10 на фоне ХНБ / Mice with melanoma B16/F10 on the background of CNP		
			Непораженная кожа / Not affected skin	Непораженная кожа / Not affected skin	Непораженная кожа / Not affected skin
VEGF-A, пг/г тк / VEGF-A, pg/g tc	169,4±8,3	452,6±41,3 ¹	5549,5±497,5 ^{1,2}	10365,4±1231,4 ³	10637,5±789,6 ³
VEGF-R1, нг/г тк / VEGF-R1, Ng/g tc	0,95±0,1	2,7±0,3 ¹	3,7±0,4 ^{1,2}	15,2±1,5 ³	6,7±0,8 ^{3,4}
VEGF-C, пг/г тк / VEGF-C, pg/g tc	6,8±0,5	41,5±4,2 ¹	43,4±3,4 ¹	298,5±22,7 ³	90,5±7,8 ^{3,4}
VEGF-R3, нг/г тк / VEGF-R3, ng/g tc	6,7±0,6	1,1±0,13 ¹	1,2±0,15 ¹	2,1±0,2 ³	1,1±0,2 ⁴
IGF-I, нг/г тк / IGF-I, ng/g tc	4,5±0,4	106,5±7,5 ¹	93,6±8,9 ¹	1289,4±106,3 ³	95,6±8,5 ⁴
IGF-II, нг/г тк / IGF-II, ng/g tc	2,0±0,2	5,6±0,5 ¹	5,2±0,6 ¹	93,4±8,1 ³	5,4±0,5 ⁴
TGF-β1, нг/г тк / TGF-β1, ng/g tc	1,4±0,15	1,6±0,15	1,6±0,2	8,8±0,9 ³	1,9±0,2 ⁴
FGF-21, пг/г тк / FGF-21, pg/g tc	379,1±31,9	280,1±28,7	257,6±24,8 ¹	471,6±36,1 ³	338,4±32,4 ⁴

Примечание: статистически значимые различия по сравнению с показателями: 1 – в коже интактных животных; 2 – в контрольной группе

(с хронической болью); 3 – в непораженной коже; 4 – в перифокальной зоне опухоли

Note: statistically significant differences in comparison with the indicators: 1 – in the skin of intact animals; 2 – in the control group (with chronic pain);

3 – in unaffected skin; 4 – in the perifocal zone of the tumor

B16/F10 на фоне ХНБ представлена в таблицах 4 и 5.

В коже самок мышей линии C57BL/6 в состоянии ХНБ мы наблюдали более высокую концентрацию большинства факторов роста (как и у самцов линии C57BL/6), чем в группе интактных самок этой же линии (см. табл. 4): уровни VEGF-A, sVEGF-R1, IGF-II выросли в среднем в 2,75 раза, VEGF-C — в 6,1 раза, а уровень sVEGF-R3 снизился в 6,1 раза. Максимальное увеличение отмечено для IGF-I — в 23,7 раза.

При росте меланомы на фоне ХНБ в непораженной опухоли коже самок мышей было выявлено только значимое изменение концентрации VEGF-A — в 12,3 раза и sVEGF-R1 — в 1,4 раза по сравнению с уровнем в контрольной группе (см. табл. 4). В перифокальной зоне опухоли у самок мышей мы наблюдали картину изменений, аналогичную сложившейся у самцов, — уровни практически всех изученных факторов роста были максимально увеличены по сравнению с уровнями в непораженной коже: VEGF-A и sVEGF-R1 — в 5,4 и 4,1 раза соответственно, VEGF-C и sVEGF-R3 — в 6,9 и 1,8 раза соответственно, FGF-21 — в 1,8 раза, TGF-β1 — в 5,5 раза. Наиболее значи-

тельное увеличение отмечено для IGF-I и IGF-II — в 13,8 и в 18,0 раза соответственно. В ткани меланомы у самок мышей, как и у самцов, концентрация всех факторов роста была ниже, чем в перифокальной зоне. Причем уровни VEGF-A, sVEGF-R1 и VEGF-C были выше в 5,2, 1,8 и в 2,1 раза соответственно, чем уровни в непораженной опухоли коже.

У интактных самок мышей, нокаутированных по u-PA, были выявлены значительно более высокие уровни VEGF-C и IGF-I — в 23,8 и в 11,9 раза выше, чем в коже интактных самок линии C57BL/6, и более низкие уровни sVEGF-R1, sVEGF-R3 и FGF-21 — в 1,7, в 4,5 и в 2,5 раза ниже, чем у интактных самок линии C57BL/6 (табл. 5). Эти изменения были аналогичны по направленности динамике показателей в группе мышей самцов с нокаутом. Однако, в отличие от них, в коже самок мышей с нокаутом наблюдались также более высокие уровни VEGF-A — в 1,8 раза, TGF-β1 — в 3,6 раза и IGF-II — в 5,8 раза по сравнению с уровнями в группе интактных самок без нокаута. При этом следует обратить внимание на то, что уровень некоторых факторов роста

Таблица 5. Концентрация факторов роста в тканях мышей-самок линии C57BL/6-Plautml.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu при росте меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли
Table 5. The concentration of growth factors in the tissues of female mice of the C57BL/6-Plautml line.Debug-This Plau6FDhu/GFDhu in the growth of melanoma B16/F10 on the background of chronic neurogenic pain

Показатели / Indicators	Кожа интактных мышей / Skin of intact mice	Кожа мышей с ХНБ (контрольная группа) / Skin of mice with CNP (control gr.)	Мыши с меланомой B16/F10 на фоне ХНБ / Mice with melanoma B16/F10 on the background of CNP		
			Непораженная кожа / Not affected skin	Непораженная кожа / Not affected skin	Непораженная кожа / Not affected skin
VEGF-A, пг/г тк / VEGF-A, pg/g tc	304,2±28,3 ^N	287,7±31,2	406,8±38,12	8764,4±782,3 ³	3855,4±412,3 ^{3,4}
VEGF-R1, нг/г тк / VEGF-R1, ng/g tc	0,55±0,07 ^N	0,6±0,05	0,4±0,02 ²	1,2±0,1 ³	0,6±0,04 ⁴
VEGF-C, пг/г тк / VEGF-C, pg/g tc	162,2±13,9 ^N	166,6±15,6	54,1±6,6 ^{1,2}	105,6±9,8 ³	21,1±2,3 ^{3,4}
VEGF-R3, нг/г тк / VEGF-R3, ng/g tc	1,5±0,09 ^N	1,5±0,2	0,9±0,04 ¹	0,7±0,05	0,7±0,0 ⁴
IGF-I, нг/г тк / IGF-I, ng/g tc	53,4±5,8 ^N	30,5±4,1 ¹	13,5±1,4 ^{1,2}	110,0±13,5 ³	26,3±2,4 ^{3,4}
IGF-II, нг/г тк / IGF-II, ng/g tc	11,5±1,0 ^N	8,8±1,2	3,5±0,5 ^{1,2}	7,7±1,1 ³	1,6±0,2 ^{3,4}
TGF-β1, нг/г тк / TGF-β1, ng/g tc	5,1±0,4 ^N	5,7±0,5	9,7±1,0 ^{1,2}	7,7±1,0	2,9±0,4 ^{3,4}
FGF-21, пг/г тк / FGF-21, pg/g tc	151,5±12,3 ^N	76,0±13,6 ¹	144,1±12,9 ²	129,7±11,7	104,1±11,9

Примечание: статистически значимые различия по сравнению с показателями: 1 — в коже интактных животных; 2 — в контрольной группе

(с хронической болью); 3 — в непораженной коже; 4 — в перифокальной зоне опухоли; N — в коже интактных мышей линии C57BL/6

Note: statistically significant differences in comparison with the indicators: 1 — in the skin of intact animals; 2 — in the control group (with chronic pain);

3 — in unaffected skin; 4 — in the perifocal zone of the tumor; N — in the skin of intact mice of the C57BL/6 line

в коже интактных самок и самцов линии с нокаутом по uPA был различен: в коже самок мышей концентрации VEGF-A, VEGF-C и TGF- β 1 были выше в 6,4, 5,8 и 17 раз соответственно, а концентрация IGF-I была ниже в 2,8 раза.

Состояние ХНБ оказывало иное воздействие на динамику изученных показателей в коже самок мышей, нокаутированных по uPA, по сравнению с самками линии без нокаута: концентрация факторов семейства VEGF, их рецепторов, IGF-II и TGF- β 1 значимо не изменялась относительно показателей в группе интактных самок мышей. Отмечено снижение в коже только уровня IGF-I в 1,8 раза и FGF-21 — в 2 раза (см. табл. 5).

При росте меланомы на фоне ХНБ у самок мышей с нокаутом в отличие от показателей у самок линии C57 BL/6 в непораженной опухоли коже было выявлено значимое увеличение концентрации VEGF-A — в 1,4 раза, TGF- β 1 — в 1,7 раза и FGF-21 — в 1,9 раза по сравнению с уровнем в контрольной группе. Уровни IGF-I и IGF-II были ниже в среднем в 2,4 раза, VEGF-C — в 3,1 раза, чем в контрольной группе. В перифокальной зоне опухоли обнаружен более высокий уровень VEGF-A и sVEGF-R1 — в 21,5 и 3,0 раза соответственно, VEGF-C — в 2,0 раза, а также IGF-I и IGF-II — в 8,1 и 2,2 раза соответственно по сравнению с уровнем в непораженной коже. Значимого изменения sVEGF-R3, TGF- β 1 и FGF-21 не выявлено в отличие от показателей в группе самок без нокаута. В ткани опухоли концентрация большинства факторов роста была значимо ниже, чем в перифокальной зоне, как и у самок мышей линии C57 BL/6: наиболее выраженным было снижение IGF-I и IGF-II — в среднем в 4,5 раза и VEGF-C — в 5,0 раза, уровни VEGF-A и sVEGF-R1 были ниже в среднем в 2,2 раза, а уровень TGF- β 1 — в 2,6 раза. При этом по сравнению с уровнем в непораженной коже концентрация VEGF-A в ткани меланомы была в 9,5 раза выше, а VEGF-C — в 2,6 раза ниже, уровень инсулиноподобных факторов роста изменялся разнонаправленно — IGF-I был выше в 1,9 раза, а IGF-II был ниже в 2,2 раза. Уровень TGF- β 1 был в 3,3 раза ниже, чем в непораженной опухоли коже.

Таким образом, можно отметить, что при росте экспериментальной меланомы B16/F10 на фоне ХНБ у самцов и самок мышей с нокаутом по гену u-PA концентрация изученных факторов роста в образцах кожи и опухоли значительно отличалась от соответствующего уровня в образцах у мышей линии C57BL/6 — абсолютные значения большинства изученных факторов роста в целом были ниже, чем у животных без нокаута, выраженность изменений многих показателей была больше у мышей линии C57BL/6.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время исследования на животных моделях большого спектра моделей заболеваний человека, включая онкологические заболевания, широко используются для лучшего понимания механизмов, ведущих к патологии, определения потенциальных биомаркеров, которые будут использоваться в клинической практике, и, в конечном итоге, молекулярных мишеней для терапевтических воздействий. Был разработан большой набор моделей генно-инженерных мышей для изучения молекулярных путей, регулирующих трансформацию меланоцитов и прогрессирование меланомы. Исследования на линиях мышей, дефицитных по компонентам uPAR-системы, позволили оценить роль отдельных участников этой системы в ангиогенезе и метастазировании *in vivo*. Было показано, что при дефиците uPA ингибируется метастазирование в модели трансгенного рака молочной железы MMTV-PyMT [18]. При дефиците как uPA, так и PAI-1 был подавлен рост фибросаркомы и изменена морфология сосудов. У мышей с дефицитом uPA или uPAR значительно задерживался рост подкожно инъецированных клеток рака предстательной железы по сравнению с линией мышей дикого типа [цит. по 19]. Таким образом, дефицит в uPAR-системе сопровождался ингибированием роста опухоли и метастазирования в животных моделях, т.е. ингибирование протеолиза обладает способностью ослаблять инвазию опухоли, ангиогенез и миграцию [19, 20]. Этот вывод подтверждают результаты клинических исследований, в которых повышенные уровни uPA и uPAR связаны с плохим прогнозом и являются сильными независимыми маркерами при многих типах опухолей [15, 21].

Известно, что урокиназа через протеолитическую активацию плазмина регулирует деградацию белков внеклеточного матрикса. В результате этого происходит высвобождение и активация различных факторов роста, таких как VEGF, инсулиноподобные факторы роста, TGF- β 1, FGF-21, которые, помимо осуществления своих функций, участвуют в усилении экспрессии различных компонентов uPAR-системы [22, 23]. Недостаток экспрессии урокиназы uPA и снижение скорости активации плазмина может негативно влиять на миграцию, в частности, эндотелиальных клеток и, следовательно, на неоваскуляризацию. Однако для поддержки васкуляризации другие протеолитические пути могут компенсировать снижение активности uPA. Деградацию внеклеточного матрикса могут вызывать tPA-активированный плазмин, катепсины, различные типы матриксных металлопротеиназ (MMP),

активация и функционирование которых не всегда зависят от активности плазмина [19,20]. Кроме того, Lund L. R. и соавт. (2006) было показано, что у мышей с двойным дефицитом uPA/tPA наблюдается независимая от этих протеаз активация плазминогена, опосредованная калликреином [24].

В нашем исследовании мы наблюдали более высокий уровень всех изученных факторов роста и более низкий уровень FGF-21 в коже интактных самок мышей с нокаутом по uPA по сравнению с показателями в коже интактных самок линии C57BL/6, что свидетельствует о функционировании uPA-независимых путей протеолитической активации факторов роста. Практически аналогичную картину мы наблюдали в коже самок мышей линии C57BL/6, находящихся в состоянии ХНБ (контрольная группа). Такие изменения, на наш взгляд, позволяют предположить, что в состоянии ХНБ в коже функционируют uPA-независимые пути протеолитической активации факторов роста, что подтверждается отсутствием статистически значимых изменений их уровня в коже самок с нокаутом из контрольной группы (в состоянии ХНБ). Данные о значительном снижении концентрации uPA в коже самок линии C57BL/6, находящихся в состоянии ХНБ, свидетельствуют об ингибирующем эффекте хронической боли на уровень урокиназы и uPA-зависимый протеолиз [16].

В коже самцов интактной группы с нокаутом по uPA изменение уровня факторов роста имеет некоторые особенности — как и у самок с нокаутом, наблюдались более высокие концентрации VEGF-C и IGF-I и более низкие для FGF-21, sVEGF-R1 и sVEGF-R3, но в отличие от самок уровни VEGF-A и TGF- β 1 у самцов с нокаутом были более низкими по сравнению с уровнями у самцов линии C57BL/6. При этом абсолютные значения концентрации VEGF-A, VEGF-C, IGF-I и TGF- β 1 в коже интактных самцов с нокаутом были меньше, чем у самок с нокаутом. Можно предположить, что у самцов с нокаутом uPA-независимые пути протеолитической активации факторов роста функционируют менее активно, чем у самок мышей с нокаутом. Видимо, поэтому состояние ХНБ у самцов с нокаутом по uPA оказывает более значительное влияние на изменение уровня изученных факторов роста (в отличие от самок). В коже самцов мышей линии C57BL/6 в состоянии ХНБ изменение концентрации факторов роста по сравнению с уровнем у интактных самцов было аналогично тому, что мы наблюдали у самок мышей той же линии в состоянии ХНБ. Таким образом, можно предположить, что и у самцов мышей линии C57BL/6 (как и у самок) в состоянии ХНБ функционирует uPA-независимый

механизм протеолитической активации факторов роста, что также подтверждают данные о снижении уровня uPA в коже самцов линии C57BL/6, находящихся в состоянии ХНБ [17].

При росте меланомы на фоне ХНБ у самок мышей с дефицитом uPA отмечалось увеличение уровней сосудистых и инсулиноподобных факторов роста в перифокальной зоне опухоли, особенно значительное для VEGF-A и IGF-I, что может быть обусловлено как паракринным влиянием опухоли, содержащей полноценный ген uPA, так и функционированием uPA-независимого протеолиза. При этом в ткани самой опухоли концентрации всех изученных факторов роста были ниже, чем в перифокальной зоне (за исключением FGF-21). Особенно интересно в данной модели то, что, на наш взгляд, прослеживается влияние опухоли на неповрежденную кожу мышей, в которой увеличивались уровни VEGF-A, TGF- β 1 и FGF-21 и снижались уровни инсулиноподобных факторов роста по сравнению с показателями в коже самок мышей контрольной группы. При росте меланомы на фоне ХНБ у нокаутированных по uPA самцов мышей в целом направленность изменений уровня факторов роста сохранялась, хотя они были гораздо менее выражены, чем у самок с нокаутом. В ткани самой опухоли концентрации изученных факторов роста были ниже, чем в перифокальной зоне, как и у самок с нокаутом, за исключением VEGF-A — в опухоли у самцов его концентрация была значительно выше, чем в перифокальной зоне.

При росте меланомы на фоне ХНБ у самок мышей линии C57BL/6 (с полноценным геномом) в перифокальной зоне опухоли наблюдалась аналогичная картина — максимально увеличенный уровень всех факторов роста, включая также TGF- β 1 и FGF-21, по сравнению с уровнем как в непораженной коже, так и в ткани меланомы. При этом и степень выраженности изменений, и абсолютные значения концентраций факторов роста были больше, чем у самок мышей линии с нокаутом. Такой результат может быть обусловлен функционированием не только uPA-зависимых путей протеолиза, активируемых в процессе роста опухоли, что подтверждают результаты работы [16], но и uPA-независимых путей, активируемых в состоянии ХНБ, что позволяет предположить синергическое влияние состояния хронической боли и паракринного влияния меланомы на уровень факторов роста. Выраженность такого влияния особенно прослеживается на динамике концентрации VEGF-A, IGF-I и IGF-II.

У самцов мышей линии C57BL/6 при росте меланомы на фоне ХНБ мы наблюдали в перифокальной зоне опухоли значительно более выраженные

изменения концентрации всех изученных факторов роста, а также значительно более высокие их абсолютные значения по сравнению с данными у самцов с дефицитом uPA. Как и в группе самок, у самцов мышей с полноценным геномом в перифокальной зоне опухоли концентрация факторов роста достигала максимальных значений как по сравнению с уровнем в неповрежденной коже, так и в опухоли. Таким образом, и у самцов мышей линии C57BL/6 мы наблюдали результат возможного синергического влияния состояния ХНБ и опухолевого роста, что прослеживалось в динамике уровня не только VEGF-A, но также VEGF-C, инсулиноподобных факторов роста и TGF- β 1.

Обращает на себя внимание то, что, несмотря на «полноценность» меланомы по uPA у самок мышей обеих линий, уровень почти всех факторов роста в опухоли у самок-нокаут был ниже, чем в опухоли у самок без дефицита по uPA. В целом аналогичную картину мы наблюдали и у самцов мышей. Это наблюдение подтверждает предположение о том, что состояние фибринолитической системы организма-хозяина и функционирование uPA-независимых протеолитических путей активации факторов роста могут влиять на рост и инвазию опухоли [25].

К настоящему времени становится понятно, что в основе механизма перехода острой боли в хроническую и поддержания хронической нейрогенной боли находится активация глиальных клеток (и не только их), которая проявляется, в том числе, в синтезе и высвобождении различных медиаторов (цитокинов, хемокинов, факторов роста, протеаз). Среди них значительную роль играют провоспалительные цитокины с широким спектром биологических эффектов, в частности интерлейкин IL-6. В результате развивается воспалительная реакция, активация многих сигнальных путей (JAK/STAT3, ERK, MAPK, пр.), вовлечение в процесс нейровоспаления не только периферических, но и центральных отделов нервной системы. Хроническая нейрогенная боль рассматривается как результат нарушения регуляции глиальных функций и нейроглиального взаимодействия в нервной системе с блокадой ре-

цепочных сигнальных путей между нейронами и ненейрональными клетками, изменений в периферической иммунной системе [26–28]. Вероятно, что существование в состоянии ХНБ воспалительного фона с признаками иммуносупрессии, с активацией ряда сигнальных путей, играющих определенное значение в опухолевой прогрессии, может оказывать влияние на рост опухоли и метастазирование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, полученные в данном исследовании, показали, что в целом в коже интактных самок и самцов мышей линии C57BL/6-Plautml. IBUG-ThisPlau6FDhu/GFDhu (нокаут по uPA) наблюдались изменения уровней факторов роста аналогичные изменениям у мышей линии C57 BL/6 (с полноценным геномом) в состоянии ХНБ. Это может свидетельствовать о том, что в коже мышей в этом состоянии, возможно, функционируют uPA-независимые механизмы протеолитической активации факторов роста, способствующие увеличению их концентрации.

При росте меланомы B16/F10 на фоне ХНБ у самок и самцов мышей линии C57BL/6-Plautml. IBUG-ThisPlau6FDhu/GFDhu наблюдались однонаправленные изменения уровней факторов роста — максимальное увеличение их концентрации в перифокальной зоне опухоли, что может быть связано как с функционированием uPA-независимого протеолиза, так и с паракринным влиянием полноценной по uPA опухоли, при этом у самцов мышей выраженность изменений была меньше, чем у самок. Изменения уровней факторов роста у мышей линии C57 BL/6 при росте меланомы на фоне хронической нейрогенной боли были аналогичны, но в целом более выражены, чем у мышей с нокаутом, что может быть связано с паракринным влиянием растущей опухоли на фоне активированного состоянием хронической боли uPA-независимых путей активации факторов роста, т.е. синергическое влияние ХНБ и растущей опухоли на организм. Подтверждение этого предположения нуждается в дальнейших углубленных исследованиях.

Список литературы

1. Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л., Давыдов О. С., Данилов А. Б., Амелин А. В., Куликов С. М. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности нейропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу неврологу. Журнал Боль. 2008; 3(20):24–32.

2. Каприн А. Д., Абузарова Г. Р., Хороненко В. Э., Алексеева Г. С., Костин А. А., Старинский В. В., и др. Фармакотерапия хронического болевого синдрома у онкологических пациентов. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России. 2015, 48 с. Доступно по: <http://lgb6.ru/doc/123.pdf>

3. Paice JA, Bell RF, Kalso EA, Soyannwo OA. Cancer Pain: From Molecules to Suffering. IASP Press. Seattle; 2010, 354 p. DOI: 10.1007/s12630-010-9438-6
4. Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестник Российской академии медицинских наук. 2012; 67(9):54–58.
5. Решетняк Д. В., Смирнова В. С., Кукушкин М. Л. Половые различия при изменении биохимических показателей крови у крыс в ответ на острую соматическую и хроническую нейрогенную боль. Журнал Боль. 2004; 2(3):12–16.
6. Кит О. И., Франциянц Е. М., Котиева И. М., Каплиева И. В., Трепятаки Л. К., Бандовкина В. А., и др., Некоторые механизмы повышения злокачественности меланомы на фоне хронической боли у самок мышей. Российский журнал боли. 2017; 2(53):14–20.
7. Кит О. И., Котиева И. М., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепятаки Л. К., Бандовкина В. А., и др. Влияние хронической нейропатической боли на течение злокачественного процесса меланомы B16/F10 у самцов мышей. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2019; 1(201):106–111.
8. Кит О. И., Котиева И. М., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепятаки Л. К., Бандовкина В. А., и др. Регуляция ангиогенеза факторами роста в интактной и патологически измененной коже самок мышей при злокачественной меланоме, развивающейся на фоне хронической боли. Российский журнал боли. 2017; 3–4(54):17–25.
9. Binder BR, Mihaly J, Prager GW. uPAR — uPA — PAI-1 interactions and signaling: A vascular biologist's view. Thromb Haemost. 2007; 97(03):336–342. DOI: 10.1160/th06-11-0669
10. Mazar AP. Urokinase plasminogen activator receptor choreographs multiple ligand interactions: implications for tumor progression and therapy. Clin. Cancer Res. 2008; 14(18):5649–5655. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4863
11. Дергилев К. В., Степанова В. В., Белоглазова И. Б., Цоколаев З. И., Парфенова Е. В. Многогранные роли урокиназной системы в регуляции ниш стволовых клеток. Acta naturae. 2018; 10(4):19–32.
12. Smith HW, Marshall CJ. Regulation of cell signalling by uPAR. Nat Rev Mol Cell Biol. 2010 Jan; 11(1):23–36. DOI: 10.1038/nrm2821
13. Su S-C, Lin C-W, Yang W-E, Fan W-L, Yang S-F. The urokinase-type plasminogen activator (uPA) system as a biomarker and therapeutic target in human malignancies. Expert Opinion on Therapeutic Targets. 2016 May 3; 20(5):551–566. DOI: 10.1517/14728222.2016.1113260
14. Duffy MJ. The urokinase plasminogen activator system: role in malignancy. Curr Pharm Des. 2004; 10(1):39–49. DOI: 10.2174/138161204353559
15. Ullisse S, Baldini E, Sorrenti S, D'Armiento M. The Urokinase Plasminogen Activator System: A Target for Anti-Cancer Therapy. Current cancer drug targets. 2009; 9(1):32–71. DOI: 10.2174/156800909787314002
16. Кит О. И., Франциянц Е. М., Котиева И. М., Каплиева И. В., Трепятаки Л. К., Бандовкина В. А., и др. Динамика тканевой системы регуляторов плазминогена при меланоме кожи на фоне хронической боли у самок мышей. Трансляционная Медицина. 2018; 5(2):38–46.
17. Франциянц Е. М., Кит О. И., Котиева И. М., Каплиева И. В., Козлова Л. С., Бандовкина В. А., и др. Тканевая Система Регуляции Плазминогена В Динамике Меланомы Кожи У Мышей-Самцов, Воспроизведенной На Фоне Хронической Боли. Известия Высших Учебных Заведений Северо-Кавказский Регион Серия: Естественные Науки. 2019; 1(201):112–121.
18. Almholt K, Lund LR, Rygaard J, Nielsen BS, Danø K, Rømer J, et al. Reduced metastasis of transgenic mammary cancer in urokinase-deficient mice. Int J Cancer. 2005 Feb 10; 113(4):525–532. DOI: 10.1002/ijc.20631
19. Breuss JM, Uhrin P. VEGF-initiated angiogenesis and the uPA/uPAR system. Cell Adhesion & Migration. 2012 Nov 17; 6(6):535–540. DOI: 10.4161/cam.22243
20. Wyganowska-Świątkowska M, Tarnowski M, Murtagh D, Skrzypczak-Jankun E, Jankun J. Proteolysis is the most fundamental property of malignancy and its inhibition may be used therapeutically (Review). Int J Mol Med. 2019 Jan; 43(1):15–25. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3983
21. Hugdahl E, Bachmann IM, Schuster C, Ladstein RG, Akslen LA. Prognostic value of uPAR expression and angiogenesis in primary and metastatic melanoma. PLOS ONE. 2019 Jan 14; 14(1):e0210399. DOI: 10.1371/journal.pone.0210399
22. Кугаевская Е. В., Гуреева Т. А., Тимошенко О. С., Соловьева Н. И. Система активатора плазминогена урокиназного типа в норме и при жизнеугрожающих процессах (обзор). 2018; 14(6):61–79. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-61-79
23. Mahmood N, Mihalciou C, Rabbani SA. Multifaceted Role of the Urokinase-Type Plasminogen Activator (uPA) and Its Receptor (uPAR): Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Applications. Front Oncol. 2018; 8:24. DOI: 10.3389/fonc.2018.00024
24. Lund LR, Green KA, Stoop AA, Ploug M, Almholt K, Lilla J, et al. Plasminogen activation independent of uPA and tPA maintains wound healing in gene-deficient mice. The EMBO Journal. 2006 Jun 21; 25(12):2686–2697. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601173
25. Gutierrez LS, Schulman A, Brito-Robinson T, Noria F, Ploplis VA, Castellino FJ. Tumor development is retarded in mice lacking the gene for urokinase-type plasminogen activator or its inhibitor, plasminogen activator inhibitor-1. Cancer Res. 2000; 60(20):5839–5847.
26. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. Nat Neurosci. 2007 Nov; 10(11):1361–1368. DOI: 10.1038/nn1992
27. Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? Pain. 2013; 154 Suppl 1:10–28. DOI: 10.1016/j.pain.2013.06.022
28. Liu H, Xia T, Xu F, Ma Z, Gu X. Identification of the key genes associated with neuropathic pain. Mol Med Rep. 2018 May; 17(5):6371–6378. DOI: 10.3892/mmr.2018.8718

References

1. Yakhno NN, Kukushkin ML, Davydov OS, Danilov AB, Amelin AV, Kulikov SM. The results of the Russian epidemiological study of the prevalence of neuropathic pain, its causes and characteristics in the outpatient population who contacted a neurologist. *Journal of Pain*. 2008; 3(20):24–32. (In Russian).
2. Kaprin AD, Abuzarova GR, Khoronenko VE, Alekseeva GS, Kostin AA, Starinsky VV, et al. Pharmacotherapy of chronic pain in cancer patients. M.: MNII them. P.A. Herzen a branch of FSBI «Federal Medical Center named after P.A. Herzen »Ministry of Health of Russia. 2015, 48 p. (In Russian). Available at: <http://lgb6.ru/doc/123.pdf>
3. Paice JA, Bell RF, Kalso EA, Soyannwo OA. *Cancer Pain: From Molecules to Suffering*. IASP Press. Seattle; 2010, 354 p. DOI: 10.1007/s12630-010-9438-6
4. Yakhno NN, Kukushkin ML. Chronic pain: biomedical and socio-economic aspects. *Annals of the Russian Academy of medical sciences* 2012; 67(9):54–58. (In Russian).
5. Reshetnyak DV, Smirnova VS, Kukushkin ML. Sexual differences in changing biochemical blood parameters in rats in response to acute somatic and chronic neurogenic pain. *Journal of Pain*. 2004; 2(3):12–16. (In Russian).
6. Kit OI, Franzianz EM, Kotieva IM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, et al. Some mechanisms for increasing the malignancy of melanoma against the background of chronic pain in female mice. *Russian Journal of Pain*. 2017; 2(53):14–20. (In Russian).
7. Kit OI, Kotieva IM, Franzianz EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, et al. influence of chronic neuropathic pain on the course of the malignant process of melanoma B16/F10 in male mice. *News of higher educational institutions. North Caucasus region. Series: Natural Sciences*. 2019; 1(201):106–111. (In Russian).
8. Kit OI, Kotieva IM, Franzianz EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, et al. Angiogenesis growth factors in the intact and pathologically changed skin of female mice with malignant melanoma, which develops on the background of chronic pain. *Russian Journal of Pain*. 2017; 3–4(54):17–25. (In Russian).
9. Binder BR, Mihaly J, Prager GW. uPAR — uPA — PAI-1 interactions and signaling: A vascular biologist's view. *Thromb Haemost*. 2007; 97(03):336–342. DOI: 10.1160/th06-11-0669
10. Mazar AP. Urokinase plasminogen activator receptor choreographs multiple ligand interactions: implications for tumor progression and therapy. *Clin. Cancer Res*. 2008; 14(18):5649–5655. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4863
11. Dergilev KV, Stepanova VV, Beloglazova IB, Tsokolayev ZI, Parfenova EV. Multifaced Roles of the Urokinase System in the Regulation of Stem Cell Niches. *Acta naturae*. 2018; 10(4):19–32. (In Russian).
12. Smith HW, Marshall CJ. Regulation of cell signalling by uPAR. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010 Jan; 11(1):23–36. DOI: 10.1038/nrm2821
13. Su S-C, Lin C-W, Yang W-E, Fan W-L, Yang S-F. The urokinase-type plasminogen activator (uPA) system as a biomarker and therapeutic target in human malignancies. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2016 May 3; 20(5):551–566. DOI: 10.1517/14728222.2016.1113260
14. Duffy MJ. The urokinase plasminogen activator system: role in malignancy. *Curr Pharm Des*. 2004; 10(1):39–49. DOI: 10.2174/1381612043453559
15. Ulisse S, Baldini E, Sorrenti S, D'Armiento M. The Urokinase Plasminogen Activator System: A Target for Anti-Cancer Therapy. *Current cancer drug targets*. 2009; 9(1):32–71. DOI: 10.2174/156800909787314002
16. Kit OI, Franzianz EM, Kotieva IM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, et al. Dynamics of the tissue system of plasminogen regulators in case of skin melanoma against the background of chronic pain in female mice. *Translational Medicine*. 2018; 5 (2):38–46. (In Russian).
17. Franzianz EM, Kit OI, Kotieva IM, Kapliyeva IV, Kozlova LS, Bandovkina VA, et al. Tissue System for Plasminogen Regulation in the Dynamics of Skin Melanoma in Male Mice Reproduced on Chronic Pain Background. *News of Higher Educational Institutions North Caucasus Region Series: Natural Sciences*. 2019; 1(201):112–121. (In Russian).
18. Almholzt K, Lund LR, Rygaard J, Nielsen BS, Danø K, Rømer J, et al. Reduced metastasis of transgenic mammary cancer in urokinase-deficient mice. *Int J Cancer*. 2005 Feb 10; 113(4):525–532. DOI: 10.1002/ijc.20631
19. Breuss JM, Uhrin P. VEGF-initiated angiogenesis and the uPA/uPAR system. *Cell Adhesion & Migration*. 2012 Nov 17; 6(6):535–540. DOI: 10.4161/cam.22243
20. Wyganowska-Świątkowska M, Tarnowski M, Murtagh D, Skrzypczak-Jankun E, Jankun J. Proteolysis is the most fundamental property of malignancy and its inhibition may be used therapeutically (Review). *Int J Mol Med*. 2019 Jan; 43(1):15–25. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3983
21. Hugdahl E, Bachmann IM, Schuster C, Ladstein RG, Akslen LA. Prognostic value of uPAR expression and angiogenesis in primary and metastatic melanoma. *PLOS ONE*. 2019 Jan 14; 14(1):e0210399. DOI: 10.1371/journal.pone.0210399
22. Kugaevskaya EV, Gureeva TA, Timoshenko OS, Solovyeva NI. Urokinase-Type Plasminogen Activator System in Norm and in Life-Threatening Processes (Review). 2018; 14(6):61–79. (In Russian). DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-61-79
23. Mahmood N, Mihalciou C, Rabbani SA. Multifaceted Role of the Urokinase-Type Plasminogen Activator (uPA) and Its Receptor (uPAR): Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Applications. *Front Oncol*. 2018; 8:24. DOI: 10.3389/fonc.2018.00024
24. Lund LR, Green KA, Stoop AA, Ploug M, Almholzt K, Lilla J, et al. Plasminogen activation independent of uPA and tPA maintains wound healing in gene-deficient mice. *The EMBO Journal*. 2006 Jun 21; 25(12):2686–2697. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601173
25. Gutierrez LS, Schulman A, Brito-Robinson T, Noria F, Ploplis VA, Castellino FJ. Tumor development is retarded in mice lacking the gene for urokinase-type plasminogen activator or its inhibitor, plasminogen activator inhibitor-1. *Cancer Res*. 2000; 60(20):5839–5847.

26. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci*. 2007 Nov; 10(11):1361–1368. DOI: 10.1038/nn1992
27. Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain*. 2013 Dec; 154 Suppl 1:S10-28 DOI: 10.1016/j.pain.2013.06.022
28. Liu H, Xia T, Xu F, Ma Z, Gu X. Identification of the key genes associated with neuropathic pain. *Mol Med Rep*. 2018 May; 17(5):6371-6378. DOI: 10.3892/mmr.2018.8718

Информация об авторах:

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

Каплиева Ирина Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

Сурикова Екатерина Игоревна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

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>

Бандовкина Валерия Ахтямовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

Трепитакки Лидия Константиновна, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>

Черярина Наталья Дмитриевна, врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>

Немашкалова Людмила Анатольевна, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>

Лесовая Наталья Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5686-8659>

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants, PhD, DSc (Biology), professor, deputy director general for science, head of the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Irina V. Kaplieva, MD, PhD, senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

Ekaterina I. Surikova, PhD (Biology), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

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

Valeria A. Bandovkina, PhD (Biology), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

Lidia K. Trepitaki, assistant researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>

Natalya D. Cheryarina, laboratory doctor of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>

Lyudmila A. Nemashkalova, assistant researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>

Natalya S. Lesovaya, assistant researcher fellow of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5686-8659>

Список сокращений

ХНБ – хроническая нейрогенная боль
uPA – урокиназа – активатор плазминогена урокиназного типа
uPAR – рецептор активатора плазминогена урокиназного типа
VEGF – фактор роста эндотелия сосудов
sVEGF – R – растворимый рецептор фактора роста эндотелия сосудов
FGF-21 – фактор роста фибробластов-21
TGF-β – трансформирующий фактор роста бета
IGF1 и IGF2 – инсулиноподобные факторы роста

List of abbreviations

CNP – chronic neurogenic pain
uPA – urokinase-urokinase-type plasminogen activator
uPAR – urokinase-type plasminogen activator receptor
VEGF – vascular endothelial growth factor
sVEGFR – soluble vascular endothelial growth factor receptor
FGF21 – fibroblast growth factor-21
TGF-β – transforming growth factor beta
IGF1 and IGF2 – insulin-like growth factors



РЕГУЛЯТОРЫ ПЛАЗМИНОГЕНА В КОЖЕ ИНТАКТНЫХ МЫШЕЙ, НОКАУТНЫХ ПО ГЕНУ *uPA* ЛИНИИ C57BL/6-PLAUTM1.IBUG-THISPLAU6FDHU/GFDHU, И В МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕЙРОГЕННОЙ БОЛИ

Е.М.Франциянц, Е.И.Сурикова, И.В.Каплиева, И.В.Нескубина, Л.С.Козлова, В.А.Бандовкина, Л.К.Трепитики, В.В.Позднякова

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

Резюме

Цель исследования. Изучение компонентов каскада регуляторов плазминогена (ПГ) в коже интактных мышей с нокаутом по гену *uPA* (урокиназы – активатора ПГ урокиназного типа), а также в модели хронической нейрогенной боли (ХНБ).

Материалы и методы. Использованы 76 мышей, разделенные на группы по полу, наличию или отсутствию нокаута по гену *uPA* и ХНБ. Воспроизведение модели ХНБ осуществляли лигированием седалищных нервов; содержание и активность компонентов каскада активации ПГ – методами ИФА со стандартными тест-системами.

Результаты. Интактные *uPA*-дефицитные мыши линии C57BL/6-Plautm1.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu отличались от мышей C57BL/6 сниженным уровнем регуляторов ПГ, исключая плазмин у всех мышей, ПГ у самцов и рецептор урокиназы (*uPAR*). При ХНБ у *uPA*-дефицитных мышей снижение уровня регуляторов плазминогена продолжалось, кроме *uPAR* у всех мышей, ПГ у самцов и активности ингибитора-1 активаторов плазминогена (*PAI-1*-акт) у самок.

Заключение. У интактных *uPA*-дефицитных мышей обоего пола подавлен практически весь каскад регуляторов ПГ, сравнительно с животными линии C57BL/6, кроме *uPAR* у самок, ПГ у самцов и плазмину у всех животных. При ХНБ регуляторы ПГ у *uPA*-дефицитных мышей подавлены относительно фона, кроме *uPAR* у самцов и самок. Сравнение с данными мышей C57BL/6 демонстрирует, что в модели ХНБ у них было получено состояние *uPA*-системы, весьма напоминающее таковое у интактных *uPA*-дефицитных животных линии C57BL/6-Plautm1.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu. У мышей C57BL/6 в модели ХНБ содержание *uPA* было снижено на 2 порядка от нормы при практически полном истощении активности *uPA*. Нокаутирование гена *uPA* вызывает не только стойкое подавление системы регуляторов ПГ, на которое практически не влияет ХНБ, кроме уровня *uPAR*, но и вызывает изменения, аналогичные происходящим при моделировании ХНБ у нормальных мышей.

Ключевые слова:

uPA-дефицитные мыши, регуляторы плазминогена, хроническая нейрогенная боль

Оформление ссылки для цитирования статьи

Франциянц Е.М., Сурикова Е.И., Каплиева И.В., Нескубина И.В., Козлова Л.С., Бандовкина В.А., Трепитики Л.К., Позднякова В.В. Регуляторы плазминогена в коже интактных мышей, нокаутных по гену *uPA* линии C57BL/6-Plautm1.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu, и в модели хронической нейрогенной боли. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 24-33. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-2

Для корреспонденции

Козлова Лариса Степановна, к.б.н., доцент, 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, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: 79094277471@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3907-0976>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 18.04.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

SYSTEM OF PLASMINOGEN REGULATORS IN THE SKIN OF INTACT *uPA* GENE-KNOCKOUT C57BL/6-PLAUTMI.IBUG-THIS PLAU6FDHU/GFDHU MICE AND IN A MODEL OF CHRONIC NEUROGENIC PAIN

E.M.Frantsiyants, E.I.Surikova, I.V.Kaplieva, I.V.Neskubina, L.S.Kozlova,
V.A.Bandovkina, L.K.Trepitaki, V.V.Pozdnyakova

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

Abstract

Purpose of the study. Studying the components of the cascade of plasminogen (PG) regulator in the skin of intact *uPA* (urokinase plasminogen activator) gene-knockout mice and in a model of chronic neurogenic pain (CNP).

Materials and methods. The study included 76 mice divided in groups depending on the gender, presence or absence of *uPA* gene knockout and CNP. A CNP model was created by sciatic nerve ligation; levels and activity of components of PG activation cascade were studied by ELISA using standard test systems.

Results. Intact *uPA*-deficient C57BL/6-Plautmi.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu mice differed from C57BL/6 mice by a decreased level of PG regulators, excluding plasmin in all mice, PG in males and urokinase receptor (uPAR). *uPA*-deficient mice with CNP showed continuing decrease in levels of plasminogen regulators, except for uPAR in all mice, PG in males and the activity of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1-act) in females.

Conclusion. Almost the entire cascade of PG regulators was inhibited in intact *uPA*-deficient mice of both genders, compared to C57BL/6 animals, except for uPAR in females, PG in males and plasmin in all animals. In CNP, PG regulators in *uPA*-deficient mice were inhibited compared to the background, excluding uPAR in males and females. The comparison with C57BL/6 mice demonstrated that the CNP model resulted in the *uPA* system state very similar to that in intact *uPA*-deficient C57BL/6-Plautmi.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu animals. In C57BL/6 mice with CNP, levels of *uPA* were reduced by 2 orders of magnitude, relative to the norm, with the almost complete depletion of *uPA* activity. *uPA* gene knockout results in a persistent suppression of the system of PG regulators which is practically not affected by CNP, except for the uPAR level, and causes changes similar to that in the CNP modeling in normal mice.

Keywords:

uPA-deficient mice, plasminogen regulators, chronic neurogenic pain

For citation

Frantsiyants E.M., Surikova E.I., Kaplieva I.V., Neskubina I.V., Kozlova L.S., Bandovkina V.A., Trepitaki L.K., Pozdnyakova V.V. System of plasminogen regulators in the skin of intact *uPA* gene-knockout C57BL/6-Plautmi.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu mice and in a model of chronic neurogenic pain. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): 24-33. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-2

For correspondence

Larisa S. Kozlova, PhD (Biology), associate professor, senior researcher of the 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: 79094277471@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3907-0976>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 18.04.2019, accepted for publication 01.12.2019

АКТУАЛЬНОСТЬ

Мышь является наиболее адекватным модельным животным для изучения результата инактивации генов. Нокаут гена *uPA* — молекулярно-генетический метод, в ходе которого изменения вносятся в нуклеотидную последовательность гена *uPA*. По изучению *uPA*-дефицитных мышей пока имеется немного исследований, сообщалось, что мыши, дефицитные по генам *uPA* и *uPAR*, демонстрируют спонтанное возникновение эпилептических судорог и сниженную скорость восстановления периферических нервов после их повреждений, по сравнению с животными дикого типа, у них быстрее развиваются воспаление, дисплазия эпителия и предраковые изменения в ткани [1–4]. Есть сведения, что система *uPA-uPAR* вовлечена в регуляцию роста и ветвления аксонов, миграцию нервных клеток [5, 6]. Фибринолитическая система считается одним из ведущих участников злокачественного процесса, в каскаде ее регуляции при онкопатологии заметная роль отводится урокиназному активатору плазминогена — *uPA*, его рецептору — *uPAR*, плазмину [7, 8]. Ранее мы исследовали систему фибринолиза у мышей C57 BL/6 и обнаружили, что ХНБ вызывала истощение *uPA*, тем не менее, на ее фоне экспериментальная меланома кожи развивалась и метастазировала быстрее, чем в традиционном варианте, особенно у мышей-самок [9, 10].

Мы сосредоточили внимание на сериновых протеиназах каскада регуляции плазминогена (ПГ) в мышинной модели хронической нейрогенной боли (ХНБ), воспроизведенной у *uPA*-дефицитных мышей, т.к. клетки в пределах микросреды болевого и/или опухолевого очага производят белки и медиаторы, активирующие ноцицепторы и сопряженные ферментные системы [11, 12]. Необходимо выяснить, существуют ли особенности в тканевом каскаде регуляции плазминогена у интактных *uPA*-дефицитных мышей с нокаутом по гену *uPA*, сравнительно с мышами линии C57 BL/6. Сведений по этому вопросу в доступной литературе не обнаружено, поэтому нами предпринято собственное сравнительное исследование.

Целью являлось изучение компонентов каскада регуляторов ПГ в коже интактных мышей с нокаутом по гену *uPA*, а также в модели ХНБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на самках и самцах мышей, нокаутных по гену *uPA* — C57BL/6-Plautmi.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu (по 12 половозрелых животных обоего пола, массой 24–33 г). Мыши этой линии

были получены из питомника лабораторных животных «Пушино» филиала Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова, г. Пушкино Московской области. Характеристика животных: C57BL/6-Plautmi.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu (окраска шерсти: черные, метод модификации — нокаут *uPA*); животные выведены целевой мутацией с получением белка, неспособного связываться с рецептором активатора плазминогена урокиназного типа (*uPAR*); животные-мутанты могут использоваться в исследованиях процессов воспаления, онкогенеза, механизмов фибринолиза и других в опухоли и другой ткани.

Результаты сравнивали с данными мышей линии C57 BL/6 (по 14 животных обоего пола, 8-недельного возраста, массой 21–26 г), полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий «Андреевка» ФМБА (Московская область).

Животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Все исследования проводились в соответствии с требованиями и условиями, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.03 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Распределение животных

Интактные животные:

- мыши линии C57 BL/6 (по 7 животных обоего пола, самки с начальной массой 21–23 г и самцы с начальной массой 24–26 г) — норма, исходный фон;
- мыши с нокаутом по гену *uPA* линии C57BL/6-Plautmi.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu (по 12 животных обоего пола, самки с начальной массой 24–26 г и самцы с начальной массой 31–33 г) — исходный фон.

В модели ХНБ:

- группа сравнения — мыши линии C57 BL/6 с ХНБ (по 7 животных обоего пола, самки с начальной массой 21–23 г и самцы с начальной массой 24–26 г);
- основная группа — мыши с нокаутом по гену *uPA* линии C57BL/6-Plautmi.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu после воспроизведения ХНБ (по 12 шт. обоего пола, самки с начальной массой 24–26 г и самцы с начальной массой 31–33 г).

Воспроизведение модели ХНБ осуществляли общепринятым способом путем двустороннего лигирования седалищного нерва [13]. В цитозольной фракции кожи мышей изучены содержание (АГ — антиген) и активность (акт) растворимых компонентов каскада активации ПГ: *uPAR*, *uPA*-АГ и *uPA*-акт, *tPA*-АГ и *tPA*-акт, ПГ, плазмина, связанного

с α -2-антиплазмином (РАР), ингибитора-1 активаторов плазминогена (РАI-1-АГ и РАI-1-акт) методами ИФА со стандартными тест-системами.

Статистика: программа Statistica 10.0 с определением среднего $\pm$ стандартного отклонения. Различия между средними величинами оценивались с помощью непараметрического критерия суммы рангов Вилкоксона–Манна–Уитни и параметрического t-критерия Стьюдента для малых выборок, при $p < 0,05$ считали значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование компонентов фибринолиза в коже интактных мышей с нокаутом по гену uPA линии C57BL/6-Plautmi. IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu

В цитозольной фракции кожи у всех интактных мышей с нокаутом по гену uPA линии C57BL/6-Plautmi. IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu (uPA-дефицитные мыши) регистрировались следы uPA и наличие

uPAR, ПГ, РАР, активатора плазминогена tPA, ингибитора РАI-1 (табл. 1).

У интактных uPA-дефицитных мышей-самок привлекает внимание высокое содержание РАР, превосходящее таковое в 4,2 раза у самок мышей C57 BL/6, при содержании ПГ ниже в 1,3 раза. У uPA-дефицитных мышей-самцов уровень РАР также был повышен, но в меньшей степени — в 2,1 раза, сравнительно с таковым у мышей C57 BL/6; ПГ, наоборот, — повышен в 1,8 раза, относительно данных самцов мышей линии C57 BL/6.

В условиях дефицита uPA при высоком содержании РАР ожидалось возрастание уровня второго активатора ПГ — tPA. Однако его определение у uPA-дефицитных мышей показало в основном снижение, относительно данных мышей C57 BL/6: уровень tPA-акт был ниже нормы у самок в 2,5 раза, у самцов — в 1,7 раза, содержание tPA-АГ у самок было выше нормы в 1,7 раза, у самцов — ниже в 4,3 раза.

Найденные различия вызывают вопрос: почему у uPA-дефицитных мышей обоего пола практиче-

Таблица 1. Компоненты фибринолитической системы в цитозольной фракции кожи интактных мышей линии C57BL/6 и мышей, нокаутированных по гену uPA линии C57BL/6-Plautmi.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu
Table 1. Fibrinolytic system components in the cytosolic fraction of intact C57BL/6 mice and C57BL/6-Plautmi knockout mice. IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu

Показатели / Indicators	Кожа интактных мышей линии C57BL/6 (норма, исходный фон) / The skin of intact mice of the line C57BL/6 (OK, the original background)		Кожа интактных мышей линии C57BL/6-Plautmi.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu (исходный фон) / The skin of intact mice of the line C57BL/6-Plautmi.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu (the original background)	
	Самки / Females	Самцы / Males	Самки / Females	Самцы / Males
uPA-акт (ед/г тк) / uPA-act (u/g tc)	1,611 $\pm$ 0,10	1,561 $\pm$ 0,10	0,010 $\pm$ 0,001 ¹	0,010 $\pm$ 0,001 ¹
uPA-АГ (нг/г тк) / uPA-AG (ng/g tc)	31,72 $\pm$ 2,1	215,3 $\pm$ 16,8	0,220 $\pm$ 0,02 ¹	0,250 $\pm$ 0,02 ¹
uPAR (пг/г тк) / uPAR (pg/g tc)	56,06 $\pm$ 4,5	110,3 $\pm$ 6,5	58,20 $\pm$ 4,3	56,90 $\pm$ 4,3 ¹
РАР (нг/г тк) / RAP (ng/g tc)	10,71 $\pm$ 0,7	14,52 $\pm$ 0,9	45,0 $\pm$ 3,4 ¹	30,0 $\pm$ 2,5 ¹
ПГ (нг/г тк) / PG (ng/g tc)	10,25 $\pm$ 0,8	6,851 $\pm$ 0,5	7,70 $\pm$ 0,6 ¹	12,50 $\pm$ 0,9 ¹
tPA-акт (ед/г тк) / tPA-act (u/g tc)	0,603 $\pm$ 0,05	0,551 $\pm$ 0,04	0,240 $\pm$ 0,02 ¹	0,320 $\pm$ 0,02 ¹
tPA-АГ (нг/г тк) / tPA-AG (ng/g tc)	0,404 $\pm$ 0,02	2,981 $\pm$ 0,2	0,670 $\pm$ 0,05 ¹	0,70 $\pm$ 0,05 ¹
РАI-1-акт (ед/г тк) / PAI-1-act (u/g tc)	24,01 $\pm$ 0,16	12,61 $\pm$ 1,02	1,60 $\pm$ 0,1 ¹	2,60 $\pm$ 0,2 ¹
РАI-1-АГ (нг/г тк) / PAI-1-AG (ng/g tc)	9,911 $\pm$ 0,4	40,0 $\pm$ 3,5	3,30 $\pm$ 0,3 ¹	4,10 $\pm$ 0,3 ¹

Примечание: 1 – различия статистически значимы относительно нормы у животных соответствующего пола ($p < 0,05$)

Note: 1 – differences are statistically significant relative to the norm in animals of the corresponding sex ($p < 0.05$)

ски при отсутствии uPA и сниженном уровне tPA-акт увеличено количество PAR, ведь это означает стимуляцию образования не только фермента, но и его специфического ингибитора α -2-антиплазмина, образующего с плазмином ковалентный комплекс.

В связи с этим, обращает на себя внимание содержание рецептора uPAR, являющегося сериновой протеиназой и имеющего свойства, присущие всей трипсиновой группе. Количество рецептора uPAR у uPA-дефицитных мышей-самок было на том же уровне, что и у мышей линии C57 BL/6, а у uPA-дефицитных самцов было снижено в 1,9 раза относительно данных мышей C57 BL/6. Иными словами, содержание uPAR в коже uPA-дефицитных мышей-самок оказалось устойчивым к модификации нокаутированием по гену uPA, а у самцов реакция этого рецептора оказалась слабовыраженной, т.к. его уровень снижен только до уровня такового у самок.

Значительные различия с нормой замечены и по PAI-1: уровень PAI-1-акт и содержание PAI-1-АГ

оказались ниже нормы у самок в 15,0 и 3,0 раза, у самцов — в 4,9 и 9,8 раза соответственно.

Таким образом, нами обнаружены существенные различия в метаболизме системы регуляторов ПГ у uPA-дефицитных мышей обоего пола, относительно данных линии C57 BL/6. Пока нет ясности в том, каким образом нокаутирование гена uPA у мышей влияет на снижение tPA-акт и PAI-1 в коже. Можно только предполагать, что от момента нокаутирования гена uPA, далее в процессе созревания плода, после рождения и до половозрелого возраста реализуются компенсаторные механизмы, обеспечивающие баланс ферментов и ингибиторов, необходимый для полноценного существования нового организма. Ранее нами было показано снижение uPA, вплоть до полного истощения uPA-акт, у мышей линии C57 BL/6 в модели ХНБ [9, 10]. В настоящем исследовании представляло интерес определение компонентов фибринолитической системы у uPA-дефицитных мышей при ХНБ.

Таблица 2. Компоненты фибринолитической системы в цитозольной фракции кожи мышей, нокаутированных по гену uPA линии C57BL/6-Plautmi.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu, в модели хронической нейрогенной боли
Table 2. Components of the fibrinolytic system in the cytosolic fraction of the skin of mice knocked out by the pai gene of the C57BL/6-Plautmi line.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu, in a model of chronic neurogenic pain

Показатели / Indicators	Кожа мышей линии C57BL/6 с нейрогенной болью (группа сравнения) / The skin of the mice of line C57BL/6 with neurogenic pain (comparison group)		Кожа мышей C57BL/6-Plautmi.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu с нейрогенной болью / The skin of mice C57BL/6-Plautmi.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu with neurogenic pain	
	Самки / Females	Самцы / Males	Самки / Females	Самцы / Males
uPA-акт (ед/г тк) / uPA-act (u/g tc)	1,611±0,10	1,561±0,10	0,010±0,001 ¹	0,010±0,001 ¹
uPA-АГ (нг/г тк) / uPA-AG (ng/g tc)	31,72±2,1	215,3±16,8	0,220±0,02 ¹	0,250±0,02 ¹
uPAR (пг/г тк) / uPAR (pg/g tc)	56,06±4,5	110,3±6,5	58,20±4,3	56,90±4,3 ¹
PAR (нг/г тк) / PAR (ng/g tc)	10,71±0,7	14,52±0,9	45,0±3,4 ¹	30,0±2,5 ¹
ПГ (нг/г тк) / PG (ng/g tc)	10,25±0,8	6,851±0,5	7,70±0,6 ¹	12,50±0,9 ¹
tPA-акт (ед/г тк) / tPA-act (u/g tc)	0,603±0,05	0,551±0,04	0,240±0,02 ¹	0,320±0,02 ¹
tPA-АГ (нг/г тк) / tPA-AG (ng/g tc)	0,404±0,02	2,981±0,2	0,670±0,05 ¹	0,70±0,05 ¹
PAI-1-акт (ед/г тк) / PAI-1-act (u/g tc)	24,01±0,16	12,61±1,02	1,60±0,1 ¹	2,60±0,2 ¹
PAI-1-АГ (нг/г тк) / PAI-1-AG (ng/g tc)	9,911±0,4	40,0±3,5	3,30±0,3 ¹	4,10±0,3 ¹

Примечание: 1 – различия статистически значимы относительно нормы у животных соответствующего пола ($p < 0,05$)

Note: 1 – differences are statistically significant relative to the norm in animals of the corresponding sex ($p < 0.05$)

Исследование компонентов фибринолиза в коже мышей с нокаутом по гену uPA линии C57BL/6-Plautmi. IBug-This Plau6FDhu/GFDhu в модели хронической нейрогенной боли

Важно, что после воспроизведения модели ХНБ (через 2 недели эксперимента) у uPA-дефицитных мышей обоего пола содержание и активность uPA регистрировались по-прежнему в следовых количествах (табл. 2). Поскольку цифры у них не изменились, результат следует считать сохраненным следствием целевого нокаутирования по гену uPA, а не воздействия ХНБ. У мышей группы сравнения в таких же условиях уровень uPA-акт в коже фиксировался также в следовых количествах при истощении uPA-АГ, но это был результат воздействия ХНБ, как описано ранее О. И. Китом и др. [9] и Е. М. Франциянц и др. [10].

Содержание рецептора урокиназы uPAR под влиянием ХНБ у uPA-дефицитных самок мышей было ниже, чем в группе сравнения в 1,6 раза (на уровне нормы), у самцов — выше, чем в группе сравнения, в 1,9 раза.

Механизмы активации ПГ в модели ХНБ у uPA-дефицитных мышей линии C57BL/6-Plautmi. IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu могут отличаться от таковых у мышей C57 BL/6, поскольку содержание PAP оказалось сравнимым у всех мышей с ХНБ с небольшими различиями у самок и самцов uPA-дефицитных мышей (см. табл. 2). Однако к этим величинам у uPA-дефицитных мышей привело понижение содержания PAP от исходного фона, у группы сравнения, наоборот, — повышение (см. табл. 1, 2). Количество ПГ в модели ХНБ у uPA-дефицитных мышей-самок было ниже, чем в группе сравнения в 1,3 раза, у самцов было выше в 3,2 раза, чем у мышей C57 BL/6 с ХНБ. Это свидетельствует и о половых различиях в реагировании на ХНБ тканевой системы фибринолиза в коже самок и самцов uPA-дефицитных мышей.

Уровень tPA-акт при ХНБ у самок и самцов uPA-дефицитных мышей был ниже в 3,1 и 1,8 раза соответственно, чем у животных группы сравнения (см. табл. 2). Содержание tPA-АГ у самок и самцов uPA-дефицитных мышей оказалось ниже, чем у мышей того же пола из группы сравнения в 2,1 и 27,4 раза соответственно. Столь существенная разница свидетельствует о том, что у мышей линии C57BL/6-Plautmi. IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu подавлен и второй активатор ПГ — tPA, ХНБ не вызвала его увеличения, в отличие от животных группы сравнения, у которых в модели ХНБ его содержание увеличивалось.

Аналогична картина и по PAI-1 у uPA-дефицитных мышей при ХНБ: у самок и самцов со-

держание PAI-1-АГ было ниже данных мышей C57 BL/6 в 5,1 и 1,7 раза; уровень PAI-1-акт — в 4,3 и 19,3 раза соответственно. При анализе данных замечено, что относительно исходного фона при ХНБ у uPA-дефицитных мышей все показатели PAI-1, кроме PAI-1-акт у самок, понижены (см. табл. 1, 2). Особенности динамики PAI-1 у сравниваемых групп мышей в модели ХНБ также являются показателем различной реакции регуляторов ПГ на ХНБ у uPA-дефицитных мышей и группы сравнения.

Таким образом, у uPA-дефицитных мышей линии C57BL/6-Plautmi. IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu показатели, наблюдаемые в модели ХНБ: снижение PAP, tPA, разнонаправленные изменения uPAR и PAI-1 у самок и самцов, значимо различающиеся с аналогичными показателями мышей C57 BL/6, говорят об иных закономерностях развития ХНБ в организме с нокаутом по гену uPA.

ОБСУЖДЕНИЕ

Труды, посвященные изучению uPA-дефицитных мышей, пока немногочисленны. J. Rantala et al., предполагая, что дефицит uPA может привести к обострению эпилептогенеза, провели обширную серию неврологических тестов и пришли к выводу о том, что у uPA-дефицитных мышей не наблюдалось ухудшения эпилептического фенотипа, но снижался болевой порог, ухудшались общая реактивность, спонтанная исследовательская активность, координация движений, память, усиливались страх и беспокойство [2]. П. С. Климович и др. [5] считают, что эффекты uPA реализуются только при взаимодействии со специфическим рецептором uPAR, так как в их эксперименте блокирование взаимодействия uPA с uPAR антителами к uPAR изменяло траекторию роста аксонов и усиливало их ветвление, снижало миграцию клеток из спинальных ганглиев в экстрацеллюлярный матрикс. Такого же мнения придерживаются Е. Semina et al. [6]. Однако в эксперименте П. С. Климович и др. одновременное блокирование uPA и uPAR антителами практически полностью подавляло рост аксонов из спинальных ганглиев в окружающую ткань. В этой работе при блокировании uPA и uPAR специфическими антителами у мышей сохранялось нормальное содержание других компонентов фибринолиза. Сообщалось, что у uPA-дефицитных мышей дисплазия эпителия, воспаление и предраковое состояние (на примере толстой кишки) развиваются в более короткие сроки, чем у мышей дикого типа [1, 3, 4].

В обзоре Jin-Shuen Chen et al. сообщается, что протеолитическое расщепление uPAR зависит от связывания uPA и плазмина. Рецептор uPAR свя-

зывает uPA в кармане, содержащем три активных центра, тогда как вся внешняя поверхность продолжает взаимодействовать с другими сигнальными молекулами. Активация ПГ катализируется связыванием uPA и uPAR на клеточной поверхности, что контролирует фибринолиз [14]. Кроме того, uPAR, обладая свойствами сериновых протеиназ, участвует во многих других биологических процессах. Содержание uPAR в коже intactных самок и самцов линии C57 BL/6 различно с приоритетом у самцов, а у intactных uPA-дефицитных мышей обоего пола — совпадает с таковым у самок из группы сравнения.

Известно, что uPAR конкурирует с uPA за участие во многих непротеолитических биологических процессах, таких как миграция, адгезия, пролиферация клеток и ангиогенез [14]. У uPA-дефицитных мышей функции uPA могут замещаться растворимым рецептором uPAR, тем более что в модели ХНБ его содержание в коже мышей-самцов возрастает, а у самок остается на исходном уровне.

Функции системы фибринолиза заключаются, прежде всего, в растворении фибрина, как внутри-, так и внесосудистого, поэтому при недостатке uPA мы ожидали увидеть возрастание активности других ферментов, однако у intactных uPA-дефицитных мышей регистрировалось увеличенное содержание только плазмина. При дефиците uPA у мышей C57BL/6-Plautmi. Ibug-ThisPlau6FDhu/GFDhu в нашем эксперименте активность плазмина могла найти и другие мишени. Значимо увеличенное количество плазмина (по PAP) относительно нормы у intactных uPA-дефицитных мышей обоего пола выглядит защитной, как постепенно развившаяся компенсаторная реакция, направленная на расщепление uPAR в условиях дефицита uPA. Плазмин является очень активной и в то же время широко специфичной сериновой протеиназой, которая разрушает фибрин и фибриноген. При ХНБ количество PAP у uPA-дефицитных мышей значимо снижается от исходного фона при различном содержании ПГ у самок и самцов, что говорит о различном ее влиянии на компенсаторные возможности женского и мужского организма. У мышей группы сравнения в тех же условиях, при ХНБ, уровень PAP увеличен относительно нормы при сниженном содержании ПГ у самцов, что подтверждает предположение. В растворении внесосудистого фибрина задействованы, прежде всего, tPA и tPA-зависимый плазмин [7].

Относительно сниженного уровня tPA у intactных uPA-дефицитных мышей, сравнительно с нормой, возникает вопрос, уместно ли в этом случае предположение о «компенсаторных изменени-

ях», вызванных целевым нокаутированием гена uPA. Увеличение tPA играет важную роль в развитии нейропатической боли после повреждения периферического нерва, и подчеркивалось, что tPA в нескольких моделях боли является участником нарушений метаболизма ткани дорсального рога спинного мозга [15,16]. У мышей с tPA-нокаутом исследовано потенциальное участие tPA в хронической индуцированной антиноцицептивной толерантности, активации спинальных астроцитов в культуре клеток и установлено, что tPA при увеличении концентрации вызывает стойкую механическую аллодинию [17].

Как сообщалось, в модели ХНБ у мышей C57 BL/6 содержание tPA-АГ значимо увеличивалось в коже, но уровень tPA-акт снижался [9, 10]. У uPA-дефицитных мышей почти такая же картина, но со значительно меньшей амплитудой, наблюдалась у самок, а у uPA-дефицитных мышей-самцов при ХНБ обнаружено истощение tPA-АГ. Возможно, это и есть проявление компенсаторной реакции, направленной на ограничение образования избытка tPA у uPA-дефицитных мышей, «во избежание» кровоизлияний, описанных многими исследователями при лечении экзогенным tPA [18–20].

Можно также предположить, что у intactных uPA-дефицитных мышей tPA ингибируется PAI-1, и этот эффект сохраняется в модели ХНБ, ведь ковалентный комплекс PAI-1 и tPA не позволяет определить содержание составляющих компонентов, а у uPA-дефицитных мышей уровень ингибитора также уменьшен и у самок, и у самцов. Это вписывается в рамки высказанного предположения о компенсаторных изменениях, развивающихся после нокаутирования гена uPA. H. Yamanaka et al. [15,16], изучая динамику uPA, tPA и PAI-1 в развитии нейрогенной боли, показали, что совместная экспрессия PAI-1 и PAI-2 с tPA и uPA в нейронах достигает пика на 3-й день после травмы периферического нерва, а затем снижается. Авторы считают, что оба PAI действуют аутокринно, модулируя внесклеточный протеолиз после повреждения седалищного нерва. Однако в исследованиях Yamanaka H. et al. показаны изменения uPA, tPA и PAI-1 через 3 дня после моделирования острой нейрогенной боли у нормальных мышей с полноценным составом этих белков [15, 16]. При нокауте гена uPA в модели ХНБ модуляция протеолиза, зависящая от метаболизма uPA, tPA и PAI-1, может быть изменена, тем более что у всех intactных uPA-дефицитных мышей наблюдали снижение tPA и PAI-1, сравнительно с мышами C57 BL/6 обоего пола, а в модели ХНБ у uPA-дефицитных самок немного повышался только уровень PAI-1-акт, не достигая нормы, и не изменялось коли-

чество tPA-АГ. У мышей, нокаутных по PAI-1, в исследовании R. Zhao et al. [21], уменьшались адгезивные свойства моноцитов при увеличении uPA и uPAR, сравнительно с мышами дикого типа. В нашем эксперименте содержание и активность PAI-1 были значимо снижены у интактных uPA-дефицитных животных обоего пола, относительно нормы, и продолжали снижаться в модели ХНБ, кроме уровня PAI-1-акт у самок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У интактных uPA-дефицитных мышей обоего пола линии C57BL/6-Plautmi.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu подавлен практически весь каскад регуляторов ПГ, сравнительно с интактными животными линии C57 BL/6. Исключением является увеличенное содержание ПГ у самцов и плазмينا у всех uPA-дефицитных мышей, которое может быть результатом активации ПГ ферментами сопряженных систем той же трипсиновой группы и рассматривается

нами как компенсаторная реакция, направленная на ограничение уровня uPAR.

В модели ХНБ состояние каскада регуляторов ПГ у uPA-дефицитных мышей остается подавленным, кроме uPAR у самцов, уровень которого значимо повышен, и сохранения uPAR у самок относительно исходных данных. Проведенное сравнение демонстрирует, что ранее в модели ХНБ у мышей C57BL/6 была получена картина по uPA, весьма напоминающая таковую у интактных uPA-дефицитных животных линии C57BL/6-Plautmi.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu. У мышей C57 BL/6 в модели ХНБ содержание uPA-АГ было снижено на 2 порядка относительно нормы, при практически полном истощении uPA-акт.

Таким образом, нокаутирование гена uPA вызывает не только стойкое подавление системы регуляторов ПГ, на которое практически не влияет ХНБ, кроме уровня uPAR, но и вызывает изменения, аналогичные происходящим при моделировании ХНБ у нормальных мышей.

Список литературы

- Karamanavi E, Angelopoulou K, Lavrentiadou S, Tsingotjidou A, Abas Z, Taitzoglou I. et al. Urokinase-type plasminogen activator deficiency promotes neoplasmatogenesis in the colon of mice. *Transl Oncol.* 2014 Apr 1; 7(2):174–187.e5. DOI: 10.1016/j.tranon.2014.02.002
- Rantala J, Kempainen S, Ndode-Ekane XE, Lahtinen L, Bolkvadze T, Gurevicius K. et al. Urokinase-type plasminogen activator deficiency has little effect on seizure susceptibility and acquired epilepsy phenotype but reduces spontaneous exploration in mice. *Epilepsy Behav.* 2015 Jan 1; 42:117–128. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.11.001
- Karagiannis GS, Afaloniati H, Karamanavi E, Poutahidis T, Angelopoulou K. BMP pathway suppression is an early event in inflammation-driven colon neoplasmatogenesis of uPA-deficient mice. *Tumour Biol.* 2016; 37(2):2243–2255. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.10.025
- Afaloniati H, Karagiannis GS, Hardas A, Poutahidis T, Angelopoulou K. Inflammation-driven colon neoplasmatogenesis in uPA-deficient mice is associated with an increased expression of Runx transcriptional regulators. *Exp Cell Res.* 2017 Dec 15; 361(2):257–264. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.10.025
- Климович П. С., Семина Е. В., Рысенкова К. Д., Рубина К. А., Ткачук В. А. Зависимость формирования, скорости роста и ветвления аксонов от активности урокиназной системы. *АСТА NATURAE.* 2016; 1:46.
- Semina E, Rubina K, Sysoeva V, Rysenkova K, Klimovich P, Plekhanova O, et al. Urokinase and urokinase receptor participate in regulation of neuronal migration, axon growth and branching. *Eur J Cell Biol.* 2016 Sep 1; 95(9):295–310. DOI: 10.1016/j.ejcb.2016.05.003
- Schuliga M. The inflammatory actions of coagulant and fibrinolytic proteases in disease. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015:9. DOI: 10.1155/2015/437695
- Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H. et al. Decreased expression of the plasminogen activator inhibitor type 1 is involved in degradation of extracellular matrix surrounding cervical cancer stem cells. *Int J Oncol.* 2016 Feb 1; 48(2):829–835. DOI: 10.3892/ijo.2015.3283
- Кит О. И., Франциянц Е. М., Котиева И. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Бандовкина В. А. и др. Некоторые механизмы повышения злокачественности меланомы на фоне хронической боли у самок мышей. *Российский журнал боли.* 2017; 2(53):14–20.
- Кит О. И., Франциянц Е. М., Котиева И. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Бандовкина В. А. и др. Динамика тканевой системы регуляторов плазминогена при меланоме кожи на фоне хронической боли у самок мышей. *Трансляционная медицина.* 2018; 5(2):38–46. DOI:10.18705/2311-4495-2018-5-2-38-46
- Франциянц Е. М., Кит О. И., Котиева И. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Козлова Л. С. и др. Тканевая система регуляции плазминогена в динамике меланомы кожи у мышей-самцов, воспроизведенной на фоне хронической боли. *Известия вузов Северо-Кавказского региона. Естественные науки.* 2019; 1(201):112–121. DOI: 10.23683/0321-3005-2019-1-112-121
- Сидоренко Ю. С., Мусиенко Н. В., Франциянц Е. М. Некоторые показатели активности протеолитической системы в ткани злокачественной опухоли и перифокальной зоны при различных локализациях рака. *Вестник Южного научного центра РАН.* 2008; 4(2):93–98.

13. Scheff NN, Ye Y, Bhattacharya A, MacRae J, Hickman DH, Sharma AK, et al. Tumor necrosis factor alpha secreted from oral squamous cell carcinoma contributes to cancer pain and associated inflammation. *Pain*. 2017; 158(12):2396–2409. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001044
14. Chen J-S, Chang L-C, Wu C-Z, Tseng T-L, Lin J-A, Lin Y-F, Cheng C-W. Significance of the urokinase-type plasminogen activator and its receptor in the progression of focal segmental glomerulosclerosis in clinical and mouse models. *J Biomed Sci*. 2016 Feb 4; 23(1):24. DOI: 10.1186/s12929-016-0242-7
15. Yamanaka H, Obata K, Fukuoka T, Dai Y, Kobayashi K, Tokunaga A, Noguchi K. Induction of plasminogen activator inhibitor-1 and -2 in dorsal root ganglion neurons after peripheral nerve injury. *Neuroscience*. 2005 Jan 1; 132(1):183–191. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.12.003
16. Yamanaka H, Kobayashi K, Okubo M, Noguchi K. Annexin A2 in primary afferents contributes to neuropathic pain associated with tissue type plasminogen activator. *Neuroscience*. 2016 Feb 9; 314:189–199. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.11.058
17. Berta T, Liu Y-C, Xu Z-Z, Ji R-R. Tissue plasminogen activator contributes to morphine tolerance and induces mechanical allodynia via astrocytic IL-1 β and ERK signaling in the spinal cord of

- mice. *Neuroscience*. 2013 Sep 5; 247:376–385. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.05.018
18. Morimoto T, Yoshihara T, Yakushiji Y, Eriguchi M, Hara H, Sonohata M, et al. Worsening Cervical Epidural Hematoma After Tissue Plasminogen Activator Administration for Stroke Like Symptoms. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016; 41(7):E437–E440. DOI:10.1097/BRS.0000000000001243
19. Tversky S, Libman RB, Schloss ER, Arora R, Patel AV, Salamon EJ et al. Catastrophic Intracranial Hemorrhages after IV tPA in a Patient with Insidious Onset of Fever and Back Pain. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 May 1; 25(5):E69–E70. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.004
20. Kim SY, Cheon SY, Kim EJ, Lee JH, Kam EH, Kim JM et al. Isoflurane Postconditioning Inhibits tPA-Induced Matrix Metalloproteinases Activation After Hypoxic Injury via Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein and Extracellular Signal-Regulated Kinase Pathway. *Neurochem Res*. 2017 May 1; 42(5):1533–1542. DOI: 10.1007/s11064-017-2211-2
21. Zhao R, Le K, Moghadasian MH, Shen GX. Reduced monocyte adhesion to aortae of diabetic plasminogen activator inhibitor-1 knockout mice. *Inflamm Res*. 2017 Sep 1; 66(9):783–792. DOI: 10.1007/s00011-017-1057-z

References

1. Karamanavi E, Angelopoulou K, Lavrentiadou S, Tsingotjidou A, Abas Z, Taitzoglou I. et al. Urokinase-type plasminogen activator deficiency promotes neoplasmatogenesis in the colon of mice. *Transl Oncol*. 2014 Apr 1; 7(2):174–187.e5. DOI: 10.1016/j.tranon.2014.02.002
2. Rantala J, Kempainen S, Ndode-Ekane XE, Lahtinen L, Bolkvadze T, Gurevicius K. et al. Urokinase-type plasminogen activator deficiency has little effect on seizure susceptibility and acquired epilepsy phenotype but reduces spontaneous exploration in mice. *Epilepsy Behav*. 2015 Jan 1; 42:117–128. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.11.001
3. Karagiannis GS, Afaloniati H, Karamanavi E, Poutahidis T, Angelopoulou K. BMP pathway suppression is an early event in inflammation-driven colon neoplasmatogenesis of uPA-deficient mice. *Tumour Biol*. 2016; 37(2):2243–2255. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.10.025
4. Afaloniati H, Karagiannis GS, Hardas A, Poutahidis T, Angelopoulou K. Inflammation-driven colon neoplasmatogenesis in uPA-deficient mice is associated with an increased expression of Runx transcriptional regulators. *Exp Cell Res*. 2017 Dec 15; 361(2):257–264. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.10.025
5. Klimovich PS, Semina EV, Rysenkova KD, Rubina KA, Tkachuk VA. Dependence of the formation, growth rate and branching of axons on the activity of the urokinase system. *ACTA NATURAE*. 2016; 1:46. (In Russian).
6. Semina E, Rubina K, Sysoeva V, Rysenkova K, Klimovich P, Plekhanova O, et al. Urokinase and urokinase receptor participate in regulation of neuronal migration, axon growth and branching. *Eur J Cell Biol*. 2016 Sep 1; 95(9):295–310. DOI: 10.1016/j.ejcb.2016.05.003
7. Schuliga M. The inflammatory actions of coagulant and fibrinolytic proteases in disease. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015:9. DOI: 10.1155/2015/437695
8. Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H. et al. Decreased expression of the plasminogen activator inhibitor type 1 is involved in degradation of extracellular matrix surrounding cervical cancer stem cells. *Int J Oncol*. 2016; 48(2):829–835. DOI: 10.3892/ijo.2015.3283
9. Kit OI, Frantsiyants EM, Kotieva IM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, et al. Some Mechanisms of increasing Malignancy of B16/F10 Melanoma in Female Mice with Chronic Pain. *Russian journal of pain*. 2017; 2(53):14–20. (In Russian).
10. Kit OI, Frantsiyants EM, Kotieva IM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, et al. Dynamics of the Tissue System of Plasminogen Regulator Sincutaneous Melanoma with Chronic Pain in Female Mice. *Translational Medicine*. 2018; 5(2):38–46. (In Russian). DOI:10.18705/2311-4495-2018-5-2-38-46
11. Frantsiyants EM, Kit OI, Kotieva IM, Kaplieva IV, Kozlova LS, Bandovkina VA, et al. Tissue System of Plasminogen Regulation in Dynamics of Cutaneous Melanoma in Male Mice with Chronic Pain. *Izvestiya VUZov. Severo-Kavkazskii region. Natural Science*. 2019; 1(201):112–121. (In Russian). DOI: 10.23683/0321-3005-2019-1-112-121
12. Sidorenko YuS, Musienko NV, Frantsiyants EM. Some Indices of Activity of Proteolytic System in Tissue of Malignant Tumor and Perifocal Zone at Different Cancer Localizations. *Bulletin of the Southern Scientific Center of Russian Academy of Sciences*. 2008; 4(2):93–98. (In Russian).
13. Scheff NN, Ye Y, Bhattacharya A, MacRae J, Hickman DH, Sharma AK, et al. Tumor necrosis factor alpha secreted from oral

squamous cell carcinoma contributes to cancer pain and associated inflammation. *Pain*. 2017; 158(12):2396–2409. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001044

14. Chen J-S, Chang L-C, Wu C-Z, Tseng T-L, Lin J-A, Lin Y-F, et al. Significance of the urokinase-type plasminogen activator and its receptor in the progression of focal segmental glomerulosclerosis in clinical and mouse models. *J Biomed Sci*. 2016 Feb 4; 23(1):24. DOI: 10.1186/s12929-016-0242-7

15. Yamanaka H, Obata K, Fukuoka T, Dai Y, Kobayashi K, Tokunaga A, et al. Induction of plasminogen activator inhibitor-1 and -2 in dorsal root ganglion neurons after peripheral nerve injury. *Neuroscience*. 2005 Jan 1; 132(1):183–191. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.12.003

16. Yamanaka H, Kobayashi K, Okubo M, Noguchi K. Annexin A2 in primary afferents contributes to neuropathic pain associated with tissue type plasminogen activator. *Neuroscience*. 2016 Feb 9; 314:189–199. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.11.058

17. Berta T, Liu Y-C, Xu Z-Z, Ji R-R. Tissue plasminogen activator contributes to morphine tolerance and induces mechanical allodynia via astrocytic IL-1 β and ERK signaling in the spinal cord of mice. *Neuroscience*. 2013 Sep 5; 247:376–385. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.05.018

18. Morimoto T, Yoshihara T, Yakushiji Y, Eriguchi M, Hara H, Sonohata M, et al. Worsening Cervical Epidural Hematoma After Tissue Plasminogen Activator Administration for Stroke Like Symptoms. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016; 41(7):E437–E440. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001243

19. Tversky S, Libman RB, Schloss ER, Arora R, Patel AV, Salmon EJ et al. Catastrophic Intracranial Hemorrhages after IV tPA in a Patient with Insidious Onset of Fever and Back Pain. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 May 1; 25(5):E69–E70. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.004

20. Kim SY, Cheon SY, Kim EJ, Lee JH, Kam EH, Kim JM et al. Isoflurane Postconditioning Inhibits tPA-Induced Matrix Metalloproteinases Activation After Hypoxic Injury via Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein and Extracellular Signal-Regulated Kinase Pathway. *Neurochem Res*. 2017 May 1; 42(5):1533–1542. DOI: 10.1007/s11064-017-2211-2

21. Zhao R, Le K, Moghadasian MH, Shen GX. Reduced monocyte adhesion to aortae of diabetic plasminogen activator inhibitor-1 knockout mice. *Inflamm Res*. 2017 Sep 1; 66(9):783–792. DOI: 10.1007/s00011-017-1057-z

Информация об авторах:

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

Сурикова Екатерина Игоревна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

Каплиева Ирина Викторовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

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>

Козлова Лариса Степановна, к.б.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3907-0976>

Бандовкина Валерия Ахтямовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

Трепитки Лидия Константиновна, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>

Позднякова Виктория Вадимовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения опухолей кожи, мягких тканей и молочной железы № 2 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants, PhD, DSc (Biology), professor, deputy director general for science, head of the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Ekaterina I. Surikova, PhD (Biology), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

Irina V. Kaplieva, PhD (Biology), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

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

Larisa S. Kozlova, PhD (Biology), associate professor, senior researcher of the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3907-0976>

Valeria A. Bandovkina, PhD (Biology), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

Lidia K. Trepitaki, assistant researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>

Victoria V. Pozdnyakova, MD, PhD, DSc, professor, leading researcher of the department of skin, soft tissue and breast tumors No. 2 Rostov Research Institute of Oncology (RRIO).



ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА НА 5-ЛЕТНЮЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОК С I СТАДИЕЙ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Е.В.Макарова^{1,2}, М.А.Сеньчукова^{1,2}

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

Резюме

Цель исследования. Проанализировать отдаленные результаты лечения пациенток с I стадией рака шейки матки (РШМ) в зависимости от клинико-морфологических особенностей заболевания.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения 75 пациенток с I стадией РШМ в возрасте от 21 до 76 лет, получивших на первом этапе хирургическое лечение в ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер» в период с 2008 по 2013 гг. Данные о пациентах получали из амбулаторных карт и канцер-регистра. Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты. Рецидив заболевания выявлен у 7 пациенток, и 7 пациенток умерли в различные сроки после окончания лечения. 5-летняя безрецидивная (БВ) и общая выживаемость (ОВ) составили 90,3%. При этом 5-летняя БВ составила: 95,2% и 66,0% при глубине инвазии до 10 мм и больше 10 мм ($p=0,0004$); 94,4% и 89,5% при IA и IB стадиях ($p>0,4$); 80,6% и 97,6% при наличии и отсутствии адъювантной лучевой терапии ($p=0,002$) соответственно. 5-летняя ОВ составила: 96,7% и 47,0% при глубине инвазии до 10 мм и больше 10 мм ($p=0,00001$); 97,0% и 84,2% при IA и IB стадиях ($p=0,07$); 80,6% и 97,6% при наличии и отсутствии адъювантной лучевой терапии ($p=0,02$) соответственно. Отмечено, что у 11 пациенток с IB стадией, не получавших адъювантную лучевую терапию, не было рецидива, а у 6 пациенток с IA-IB стадией, несмотря на проведенную лучевую терапию, отмечен рецидив РШМ.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что использования только клинико-морфологических факторов недостаточно для точной оценки прогноза РШМ, и поиск новых маркеров оценки риска рецидива РШМ не утратил своей актуальности.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и субъекта РФ в рамках научных проектов № 18-415-560005 и №19-415-560004.

Ключевые слова:

рак шейки матки, безрецидивная выживаемость, общая выживаемость, факторы прогноза

Оформление ссылки для цитирования статьи

Макарова Е.В., Сеньчукова М.А. Влияние некоторых клинико-морфологических факторов прогноза на 5-летнюю выживаемость пациенток с I стадией рака шейки матки. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 34-44. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-3

Для корреспонденции

Макарова Елена Викторовна, аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»

Адрес: 460000, Российская Федерация, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6

E-mail: malena2419@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5796-3719>

Информация о финансировании. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и субъекта РФ в рамках научных проектов № 18-415-560005 и №19-415-560004.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 15.08.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

THE INFLUENCE OF SOME CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PROGNOSIS FACTORS ON THE 5-YEAR SURVIVAL OF PATIENTS WITH STAGE I CERVICAL CANCER

E.V.Makarova^{1,2}, M.A.Senchukova^{1,2}

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

2. Orenburg Regional Clinical Oncology Center, 11 Gagarin ave., Orenburg 460021, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. To analyze the treatment long-term results of patients with cervical cancer (CC) depending on the clinical and morphological characteristics of the disease.

Patients and methods. 75 patients with stage I cervical cancer at the age of 21 to 76 years, were included in this retrospective study. All patients have been operated at the first stage of treatment in the Orenburg Regional Clinical Oncology Center from 2008 to 2013. Patient data was obtained from patient card and the "cancer-register". The statistical analysis of the results was performed using the Statistica 6 software.

Results. Recurrence of disease was detected in 7 patients and 7 patients died after treatment. 5-year relapse-free survival (RFS) and overall survival (OS) were 90.3%. 5-year RFS was: 95.2% and 66.0% — in depth of invasion of 10 mm or less and more than 10 mm ($p=0.0004$); 94.4% and 89.5% — in stages IA and IB ($p>0.4$) and 80.6% and 97.6% — in the presence and absence of adjuvant radiation therapy ($p=0.002$), respectively. 5-year OS was: 96.7% and 47.0% — in depth of invasion of 10 mm or less and more than 10 mm ($p=0.00001$); 97.0% and 84.2% — in stages IA and IB ($p=0.07$); 80.6% and 97.6% — in the presence and absence of adjuvant radiation therapy ($p=0.02$), respectively. There were no recurrence in 11 patients with IB stage, who did not receive adjuvant RT and, but ones were observed in 6 patients with stage IA — IB, who received the adjuvant RT.

Conclusion. These results indicate that the use of only clinical and morphological factors is not sufficient to accurately assess of the CC prognosis and the search for new markers of the CC recurrence risk has not lost its relevance.

This research was funded by Russian Foundation for Basic Research and the government of the region, grant No 18-415-560005 and No.19-415-560004.

Keywords:

cervical cancer, disease-free survival, overall survival, prognostic factors

For citation

Makarova E.V., Senchukova M.A. The influence of some clinical and morphological prognosis factors on the 5-year survival of patients with stage I cervical cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): 34-44. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-3

For correspondence

Elena V. Makarova, graduate student of department of radiation diagnosis, radiotherapy, oncology Orenburg State Medical University of Ministry of Health of Russia, doctor in the department of ultrasound diagnostics Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary

Address: 6 Sovetskaya str., Orenburg 460000, Russian Federation

E-mail: malena2419@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5796-3719>

Information about funding. Work by RFBR and the subjects of the Russian Federation in the framework of the financial support of research projects and the number 18-415-560005 №19-415-560004.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак шейки матки (РШМ) — одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей органов малого таза у женщин. Согласно мировой статистике, РШМ занимает 4-е место в структуре онкозаболеваемости у женщин и 7-е в структуре общей онкозаболеваемости [1]. В России эта патология находится на 5-м месте (5,3%) в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения. Несмотря на успехи в диагностике (в 2017 г. у 65,7% пациенток диагноз был установлен на I–II стадиях), летальность в течение первого года с момента установления диагноза остается высокой (14,3%) [2]. Это свидетельствует о наличии определенных проблем как в диагностике, так и в лечении РШМ.

Следует отметить, что диагностика РШМ на ранних стадиях имеет решающее значение для успешного лечения. Однако учитывая, что РШМ отличается агрессивным течением, выявление этой патологии на ранней стадии не всегда гарантирует благоприятный прогноз. В связи с этим, проблема точной оценки риска рецидива заболевания для определения оптимальной тактики лечения пациенток не утратила своей актуальности.

Цель исследования: провести анализ отдаленных результатов лечения пациенток с I стадией РШМ, получивших на первом этапе хирургическое лечение, по данным ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер» (ГБУЗ «ОКОД»).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование были включены 75 пациенток с I стадией РШМ (классификация FIGO 2009 г.) в возрасте от 21 до 76 лет (средний возраст $45,6 \pm 13,8$ лет, медиана 45 лет), получивших хирургическое и адъювантное лечение в ГБУЗ «ОКОД» в период с 2008 по 2013 гг. Сведения о возрасте, акушерско-гинекологическом анамнезе, сопутствующей патологии, стадии заболевания, гистологической структуре, глубине инвазии и степени дифференцировки опухоли, а также об объеме операции, проведенной адъювантной терапии и отдаленных результатах лечения были получены из амбулаторных карт и канцер-регистра. В таблице 1 представлены данные о пациентках, включенных в исследование, в зависимости от стадии РШМ.

У 3 пациенток были выявлены синхронные опухоли других локализаций: рак желудка у одной пациентки с IA и рак эндометрия у 2 — с IB стадией РШМ. Сопутствующая патология у пациенток была легкой и средней степени выраженности, в стадии компенсации.

В послеоперационном периоде у 9 пациенток были отмечены следующие осложнения: у 5 — формирование лимфокиста, у 2 — атония мочевого пузыря и у 2 — анемия.

После операции внутриполостная лучевая терапия (ЛТ) в режиме фракционирования 5 Гр 3 раза в неделю (СОД 25 Гр) была проведена 5 (6,7%), дистанционная ЛТ в режиме фракционирования 2 Гр 5 раз в неделю (СОД 42–44 Гр) — 2 (2,7%) и сочетанная ЛТ — 26 (34,7%) пациенткам. В одном случае лечение осложнилось формированием ректо-вагинального и пузырно-вагинального свища. Две пациентки со IB стадией получили адъювантную химиотерапию по схемам CF и DACV.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием программы Statistica 6. Числовые показатели выражали как среднее выборочное (M) и стандартное отклонение (σ). Для сравнения значений среднего выборочного использовали непараметрические тесты Крускала–Уоллиса и Манна–Уитни. Достоверность различий частот признаков в изучаемых группах определяли с помощью критерия χ^2 . Связи между показателями оценивали с помощью корреляционного анализа (Спирмена и Гамма тесты). Оценку результатов лечения проводили по показателям общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БВ) методом Каплана–Мейера. Сравнение показателей выживаемости между группами пациентов выполняли с использованием long-rank-теста. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный анализ показал, что при IB стадии процент пациенток в возрасте до 45 лет был выше (60% и 42,9% соответственно при IB и IA стадиях, $p=0,06$), реже отмечалась дисплазия слизистой шейки матки II и III степени (в 2,5% и 17,1% соответственно при IB и IA стадиях, $p=0,04$) и миома матки (в 22,5% и 48,6% соответственно при IB и IA стадиях, $p=0,02$). Пациенткам с IB стадией достоверно чаще выполнялись операции, включающие тазовую лимфодиссекцию (в 80,0% и 45,8% соответственно при IB и IA стадиях, $p=0,003$) и проводилась адъювантная ЛТ (в 72,5% и 11,4% соответственно при IB и IA стадиях, $p<0,0001$). Достоверных отличий по другим клинко-патологическим характеристикам пациенток с IA и IB стадиями РШМ (акушерско-гинекологический анамнез, сопутствующая и фоновая патология, гистологический тип опухоли) не отмечено.

При анализе отдаленных результатов было выявлено, что у 7 (9,3%) пациенток в сроки от 5 месяцев

Таблица 1. Клиничко-патологические данные пациенток, включенных в исследование
Table 1. Clinical and pathological data of patients included in the

Клиничко-патологические данные / Clinical and pathological data	IA стадия / IA stage		IB стадия / IB stage	
	n	%	n	%
Возраст / Age				
До 30 лет / Until 30 y.o.	3	8,6	6	15,0
30-45 лет /30-45 y.o.	12	34,3	18	45,0
46 и старше /46 and more y.o.	20	57,1	16	40,0
Менструальная функция / Menstrual function				
Сохранена / Preserved	22	62,9	27	67,5
Не сохранена / Not preserved	13	37,1	13	32,5
Наличие фоновых заболеваний / The presence of underlying diseases				
Эрозия шейки матки / Cervical erosion	23	65,7	26	65,0
Дисплазия шейки матки / Cervical dysplasia:				
Не выявлена / It is not revealed	27	77,1	35	87,5
CIN I	2	5,7	4	10,0
CIN II	2	5,7	1	2,5
CIN III	4	11,4	0	0
Миома матки / Hysteromyoma	17	48,6	9	22,5
Эндометриоз тела матки / Endometriosis of the uterine body	2	5,7	2	5,0
Патология яичников (кисты эндометриоидные и фолликулярные) / Pathology of the ovaries (endometriotic cysts and follicular)	2	5,7	3	7,5
Сопутствующая патология / Attached pathology				
Сердечно-сосудистая патология / Cardiovascular pathology	22	62,8	27	67,5
Сахарный диабет / Diabetes	1	2,9	2	5,0
Патология желудочно-кишечного тракта / Pathology of the gastrointestinal tract	25	71,4	26	65,0
Патология органов мочевыделительной системы / Pathology of the urinary system	9	25,7	8	20,0
Патология органов дыхательной системы / Pathology of the respiratory system	4	11,4	1	2,5
Не выявлено / Not revealed	3	8,6	6	15,0
Гистологический тип опухоли / Histological type of tumor				
Плоскоклеточный рак / Squamous cell carcinoma	32	91,4	32	80,0
Аденокарцинома / Adenocarcinoma	3	8,6	6	15,0
G1	3	100,0	4	66,7
G2	0	0	2	33,3
Карциносаркома / Carcinosarcoma	0	0	1	2,5
Железисто-плоскоклеточный / Glandular-squamous cell	0	0	1	2,5
Вид операции / The type of operation				
Операция Вертгейма / The Operation of Wertheim	9	25,7	15	37,5
Операция Вертгейма с транспозицией яичников / The operation of Wertheim with a transposition of the ovaries	3	8,6	11	27,5
Экстирпация матки с придатками / Extirpation of the uterus with appendages	16	45,7	8	20,0
Расширенная трахелэктомия / Expanded trachelectomy	3	8,6	2	5,0
Операция Штурмдорфа + операция Вертгейма / The Operation of Storndorf + The operation of Wertheim	0	0	4	10,0
Операция Штурмдорфа + экстирпация матки с придатками / The Operation of Storndorf + Hysterectomy with appendages	1	2,9	0	0

Таблица 1. Клинико-патологические данные пациенток, включенных в исследование
Table 1. Clinical and pathological data of patients included in the

Клинико-патологические данные / Clinical and pathological data	IA стадия / IA stage		IB стадия / IB stage	
	n	%	n	%
Операция Штурмдорфа + экстирпация матки без придатков / The Operation of Storndorf + Hysterectomy without appendages	1	2,9	0	0
Операция Штурмдорфа + расширенная трахелэктомия / The Operation of Storndorf + Expanded Trachelectomy	1	2,9	0	0
Экстирпация матки без придатков / Exirpation of the uterus without appendages	1	2,9	0	0
Осложнения хирургического лечения / Complications of surgical treatment				
Есть / Existing	2	5,7	7	17,5
Нет / Absent	33	94,3	33	82,5
Адъювантная лучевая терапия / Adjuvant radiation therapy				
Есть / Existing	4	11,4	29	72,5
Нет / Absent	31	88,6	11	27,5
Адъювантная химиотерапия / Adjuvant chemotherapy				
Есть / Existing	0	0	2	5,0
Нет / Absent	35	100	38	95,0

до 4,1 года после проведенного лечения возник рецидив РШМ. Клинико-патологические данные пациенток с рецидивом РШМ представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, у одной пациентки был диагностирован продолженный рост РШМ, у двух — местный рецидив в малом тазу, у двух — системный рецидив и у двух пациенток — и тот и другой. Из 7 пациенток у 6 (85,7%) был диагностирован плоскоклеточный рак, 4 (57,1%) имели в анамнезе эрозию шейки матки, у 6 (85,7%) пациенток объем

операции включал тазовую лимфодиссекцию и 6 (85,7%) получили адъювантную ЛТ. Интересно отметить, что при глубине инвазии до 10 мм среднее время до рецидива составило $42,3 \pm 6,5$ мес, тогда как при глубине инвазии опухоли более 10 мм — $18,0 \pm 17,5$ мес ($p=0,07$).

При анализе установлено, что показатель 5-летней БВ коррелировал с возрастом пациенток ($p=0,02$), глубиной инвазии опухоли ($p=0,0007$) и наличием адъювантной ЛТ ($p=0,001$). Пациентки с рецидивом РШМ были несколько моложе (средний возраст составил $36,3 \pm 14,6$ и $46,8 \pm 13,1$ года соответственно у пациенток с рецидивом и без рецидива РШМ, $p=0,06$) и имели достоверно большую глубину инвазии опухоли ($11,0 \pm 5,9$ мм и $4,7 \pm 4,3$ мм соответственно у пациенток с рецидивом и без рецидива РШМ, $p=0,007$). Показатель 5-летней БВ был достоверно ниже при глубине инвазии 10 мм и более (рис. 1).

При наличии и отсутствии адъювантной ЛТ 5-летняя БВ составила 80,6% и 97,6% ($p=0,002$). Полагаем, что эти результаты обусловлены тем, что адъювантная ЛТ достоверно чаще применялась у пациенток с IB, чем с IA стадией. При этом достоверных различий в БВ при IA и IB стадиях не отмечено (94,4% и 89,5% соответственно, $p>0,4$).

За время наблюдения 7 (9,3%) пациенток умерли в сроки от 11,5 мес до 7,2 года. Одна из пациенток умерла не от РШМ и одна пациентка, имеющая местный рецидив, в настоящее время жива. У этой же пациентки был выявлен рак желудка.

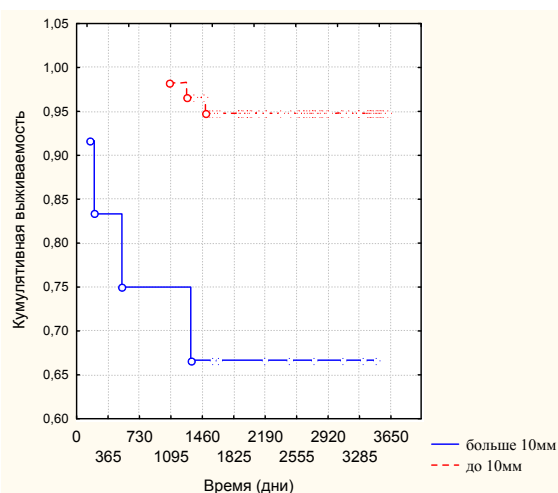


Рис. 1. Кривые безрецидивной выживаемости (Kaplan-Meier) в зависимости от глубины инвазии опухоли ($p=0,0004$)

Fig. 1. Relapse-free survival curves (Kaplan-Meier) depending on the depth of tumor invasion ($p=0.0004$)

Таким образом, 5-летняя ОВ, так же как и БВ, составила 90,3%. При IA и IB стадиях ОВ была соответственно 97,0% и 84,2% ($p=0,07$). Показатель 5-летней ОВ коррелировал с возрастом пациенток ($p=0,03$), со стадией заболевания ($p=0,008$), глубиной инвазии опухоли ($p=0,0001$), наличием адъювантной ЛТ ($p=0,0004$), а также с количеством родов в анамнезе ($p=0,02$).

Умершие пациентки были моложе (средний возраст составил $37,3 \pm 16,7$ и $46,7 \pm 12,9$ года соответственно у умерших и живых пациенток с РШМ, $p=0,08$), имели большую глубину инвазии опухоли ($12,0 \pm 5,3$ мм и $4,6 \pm 4,2$ мм соответственно у умерших и живых пациенток с РШМ, $p=0,001$) и меньшее количество родов в анамнезе ($1,1 \pm 0,7$ и $1,9 \pm 1,2$ соответственно у умерших и живых пациенток с РШМ,

Таблица 2. Клиничко-патологические данные пациенток с рецидивом РШМ
Table 2. Clinical and pathological data of patients with recurrent ESRD

Клиничко-патологические данные / Clinical and pathological data	Случай рецидива / Case of relapse						
	1	2	3	4	5	6	7
Возраст, лет / Age, y.o.	25	61	21	28	51	37	31
Стадия РШМ / Stage cervical cancer	IB	IA	IB	IB	IB	IB	IA
Глубина инвазии опухоли, мм / Depth of tumor invasion, mm	15	5	16	15	15	10	1
Гистологический тип опухоли / Histological type of tumor							
Плоскоклеточный рак / Squamous cell cancer	+	+	+	+	+	-	+
Аденокарцинома / Adenocarcinoma	-	-	-	-	-	+	-
Наличие фоновых заболеваний / The presence of underlying diseases							
Эрозия шейки матки / Cervical erosion	+	-	-	+	-	+	+
Дисплазия шейки матки / Cervical dysplasia	-	-	-	-	-	-	-
Миома матки / Hysteromyoma	-	+	-	-	-	-	-
Эндометриоз тела матки / Endometriosis of the uterine body	-	-	-	-	-	-	-
Патология яичников (кисты эндометриотические и фолликулярные) / Pathology of the ovaries (endometriotic cysts and follicular)	-	-	-	-	-	-	-
Сопутствующая патология / Attached pathology							
Сердечно-сосудистая патология / Cardiovascular pathology	-	+	+	-	+	-	-
Сахарный диабет / Diabetes	-	-	-	-	-	-	-
Патология желудочно-кишечного тракта / Pathology of the gastrointestinal tract	+	+	+	-	-	+	-
Патология органов мочевыделительной системы / Pathology of the urinary system	-	-	-	-	-	-	-
Патология органов дыхательной системы / Pathology of the respiratory system	-	-	-	-	+	-	-
Вид операции / Type of operation							
Операция Вертгейма / The Operation of Wertheim	-	-	-	-	+	+	-
Операция Вертгейма с транспозицией яичников / The operation of Wertheim with a transposition of the ovaries	+	-	+	+	-	-	+
Экстирпация матки с придатками / Extirpation of the uterus with appendages	-	+	-	-	-	-	-
Адъювантная лучевая терапия / Adjuvant radiation therapy	+	+	+	+	+	+	-
Адъювантная химиотерапия / Adjuvant chemotherapy	-	-	-	-	-	-	-
Срок наступления рецидива, мес / Period of relapse, months	17	42	5	7	43	49	36
Вид и локализация рецидива / Type and localization of relapse							
Продолженный рост (малый таз) / Longtime growth (small basin)	-	-	+	-	-	-	-
Местный рецидив (малый таз) / Local recurrence (small basin)	+	+	-	+	-	+	-
Системный рецидив (печень) / Systemic relapse (liver)	-	-	-	+	-	-	-
Системный рецидив (легкие) / Systemic relapse (lungs)	-	-	-	-	+	+	+

$p=0,1$). Показатель 5-летней ОВ был несколько ниже при IB, чем при IA стадии (рис. 2) и достоверно ниже при глубине инвазии более 10 мм (рис. 3).

При наличии и отсутствии адъювантной ЛТ 5-летняя ОВ составила 80,6% и 97,6% соответственно ($p=0,02$).

Важно отметить, что у 11 пациенток с IB стадией, несмотря на отсутствие адъювантной ЛТ и ХТ, не было рецидива РШМ. Анализ показал, что глубина инвазии опухоли достоверно не отличалась в группах пациенток без рецидива заболевания, получивших и не получивших адъювантную ЛТ, однако была достоверно больше у пациенток с рецидивом РШМ, несмотря на проведенную ЛТ (табл. 3).

Интересно, что глубина инвазии опухоли у пациенток с наличием дисплазии шейки матки в анамнезе была достоверно меньше, чем при ее отсутствии ($1,7 \pm 1,6$ мм и $5,9 \pm 4,8$ мм соответственно при наличии и отсутствии дисплазии, $p=0,001$). Это может быть связано с тем, что данная категория пациенток находится на диспансерном учете.

ОБСУЖДЕНИЕ

Снижение смертности от РШМ представляет собой одну из приоритетных задач здравоохранения РФ. В. Н. Журман и соавт. (2016) отметили, что в 2013 г. экономические потери, связанные с преждевременной смертью от злокачественных новообразований женских половых органов, были максимальными при РШМ и составили 488,6 млн. рублей, опередив экономические потери при раке яичников (329,1 млн.) и при раке эндометрия (101,1 млн.) [3].

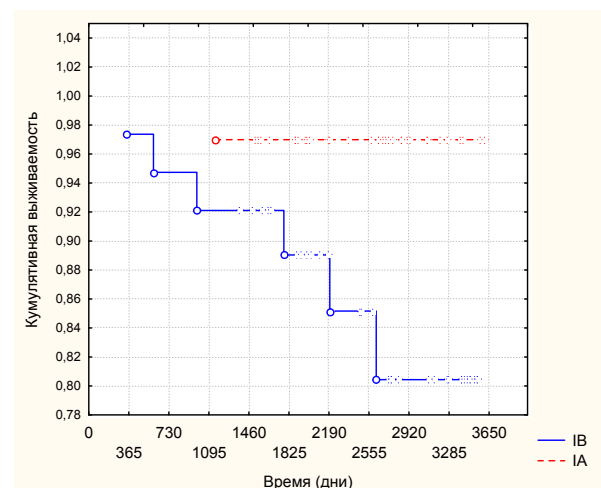


Рис. 2. Кривые общей выживаемости (Kaplan-Meier) в зависимости от стадии РШМ ($p=0,07$)

Fig. 2. Overall survival curves (Kaplan-Meier) depending on the stage of PCR ($p=0.07$)

Для решения этой проблемы важны как своевременная диагностика, так и эффективное лечение, что невозможно без точной оценки прогноза заболевания, необходимой для выбора оптимальной тактики лечения каждой конкретной пациентки [4–8].

В настоящее время установлено, что значимыми факторами прогноза являются возраст [9, 10], стадия заболевания [7, 10, 11], гистологический тип опухоли [10–14], глубина инвазии опухоли [9, 13], размер опухоли [9, 12, 13, 15], состояние линии резекции [7, 9, 13], наличие метастазов в лимфоузлы [9, 10, 12], наличие параметральной инвазии [9, 10], наличие перинеуральной инвазии [16], наличие анемии [17, 18, 19], инфицирование ВПЧ [20, 21]. Кроме того, характер проведенного лечения также может существенно влиять на его результаты [10, 11, 12, 15, 17, 22, 23, 24].

Мы проанализировали отдаленные результаты лечения пациенток с I–II стадией РШМ, получивших на первом этапе хирургическое лечение, в зависимости от клинко-морфологических характеристик патологического процесса.

Возраст пациенток

В нашем исследовании средний возраст пациенток составил $45,6 \pm 13,8$ года. При этом пациенты с рецидивом РШМ были несколько моложе, чем без рецидива заболевания (различия статистически недостоверны). Таким образом, полученные нами данные аналогичны данным ряда авторов [9, 10]. В то же время следует отметить, что ряд исследователей не выявили связи частоты рецидивов с возрастом пациенток [11, 12, 17]. Полагаем, что эти

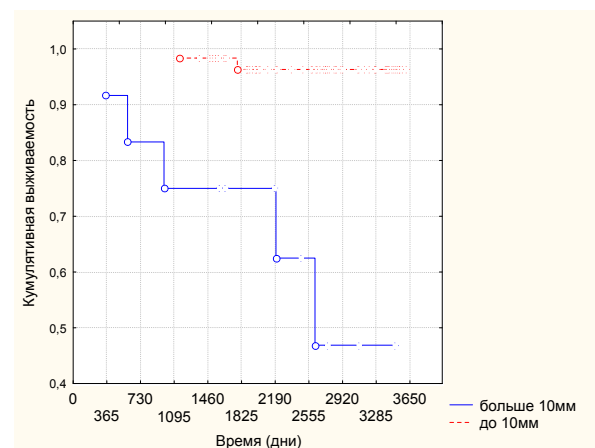


Рис. 3. Кривые общей выживаемости (Kaplan-Meier) в зависимости от глубины инвазии опухоли ($p=0,00001$)

Fig. 3. Overall survival curves (Kaplan-Meier) depending on the depth of tumor invasion ($p=0.00001$)

различия могут быть связаны с тем, что авторы анализировали различные группы пациентов, отличающиеся по стадиям заболевания, гистологической структуре опухоли и другим показателям.

Стадия заболевания

Стадия заболевания является одним из ключевых факторов прогноза [10, 14, 25, 26]. Мы не выявили достоверных различий в 5-летней БВ при IA и IB стадии. Однако 5-летняя ОВ была несколько ниже при IB стадии, чем при IA. Аналогичные результаты получены и другими авторами [22].

Гистологический тип опухоли

В нашем исследовании у 85,5% пациенток был плоскоклеточный рак, у 12,0% — аденокарцинома и у 2,6% другие гистологические типы РШМ. Достоверных различий в 5-летней БВ и ОВ нами не выявлено. 5-летняя БВ при плоскоклеточном РШМ и аденокарциноме составила 90,3% и 87,5% ($p=0,8$), а 5-летняя ОВ — 91,9% и 75,0% соответственно ($p=0,12$). Однако ряд авторов отметили более низкие показатели 5-летней ОВ и БВ при аденокарциноме, чем при плоскоклеточном раке [10–14, 26]. Так, по данным Noh J. M. et al. (2014), 5-летняя БВ составила 83,7% и 66,5% у пациенток с плоскоклеточным раком и аденокарциномой шейки матки соответственно ($p<0,0001$) [13]. Полагаем, более низкие показатели выживаемости при аденокарциноме могут быть связаны с низкой чувствительностью данного типа опухоли как к ЛТ, так и ХТ. В то же время следует отметить, что так же, как и в нашем исследовании, не все авторы выявили связь отдаленных результатов лечения с гистологической структурой опухоли или же полученные различия были статистически недостоверны [7, 9, 17, 22].

Глубина инвазии опухоли

В нашем исследовании одним из наиболее значимых факторов прогноза РШМ была глубина инвазии опухоли. При глубине инвазии до 10 мм рецидивы возникали реже и в более поздние сроки, а показатели 5-летней ОВ и БВ были достоверно выше. У пациенток с рецидивом и без рецидива РШМ глубина инвазии опухоли составила $11,0\pm5,9$ мм и $4,7\pm4,3$ мм соответственно ($p=0,007$). Несмотря на то, что в большом числе исследований также было отмечено ухудшение отдаленных результатов лечения с увеличением глубины инвазии опухоли [7, 9, 10, 13], в ряде работ связи между этими показателями не выявлено [12, 17].

Следует отметить, что при I стадии РШМ принципиальным является решение вопроса о необходимости адъювантной терапии. В нашем исследовании адъювантная терапия проведена 34 пациенткам. У 11 пациенток с IB стадией, несмотря на отсутствие адъювантной ЛТ и ХТ, не было рецидива РШМ. Эти данные позволяют предположить, что, возможно, не всем пациенткам этой группы показана адъювантная терапия. В то же время мы полагаем, что у ряда пациенток, включенных в исследование, прогноз заболевания был оценен неадекватно, так как, несмотря на проведенную адъювантную ЛТ, у 6 пациенток с I стадией (две с IA и четыре с IB) возник рецидив заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты и анализ данных научной литературы свидетельствуют о том, что использования вышеперечисленных клиничко-морфологических факторов недостаточно

Таблица 3. Глубина инвазии опухоли у пациенток с IB стадией РШМ, в зависимости от наличия адъювантной ЛТ и рецидива заболевания

Table 3. The depth of tumor invasion in patients with stage IB RSM, depending on the presence of adjuvant LT and relapse of the disease

Глубина инвазии / The depth of invasions	Нет ЛТ ¹ , нет рецидива $n = 11$ / No RT ¹ , No relapse $n = 11$		Есть ЛТ ² , нет рецидива $n = 25$ / Is RT ² , No relapse $n = 25$		Есть ЛТ ³ , есть рецидив $n = 5$ / Is RT ³ , With relapse $n = 5$		p
	n	%	n	%	n	%	
Меньше 10 мм / Less than 10 mm	5	45,5	15	60,0	0	0	$p^{1-3}=0,04$; $p^{2-3}=0,01$
10 мм / 10 mm	5	45,5	6	24,0	1	20,0	$p > 0,05$
Больше 10 мм / More than 10 mm	1	9,0	4	16,0	4	80,0	$p^{1-3}=0,01$; $p^{2-3}=0,006$
М±σ (мм) / M±σ (mm)	7,9±3,7		7,6±3,7		14,2±2,4		$p^{1-3}=0,002$; $p^{2-3}=0,0007$

для точной оценки прогноза РШМ, и поиск новых маркеров оценки риска рецидива РШМ не утратил своей актуальности. Полагаем, что изучение выраженности гипоксии и экспрессии молекул, связан-

ных с развитием иммунологической толерантности, а также активности ангиогенеза и эпителиально-мезенхимальной трансформации при РШМ представляются наиболее перспективными.

Список литературы

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar; 65(2):87–108. DOI: 10.3322/caac.21262
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г. В. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018, 236 с.
3. Журман В. Н., Елисеева Е. В., Гулевич А. П., Слободенюк Е. В. Социально-экономические последствия смертности женщин от злокачественных новообразований женских половых органов. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2016; 1:89–91.
4. Wiebea E, Dennyb L, Thomasa G. FIGO cancer report 2012. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012 Oct; 119 (S2):100–109. DOI: 10.1016/S0020-7292(12)60023-X
5. Кравец А., Кузнецов В. В., Морхов К. Ю., Нечушкина В. М., Хохлова С. В. Рак шейки матки. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Министерство здравоохранения Российской Федерации, М., 2018, 44 с.
6. Прошин А. А., Березовская Т. П., Крикунова Л. И., Шавладзе З. Н. Рак шейки матки: магнитно-резонансные и клинические факторы прогноза. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2012; 3(4):102–107.
7. Miyauchi R, Itoh Y, Kawamura M, Hirakawa A, Shibata K, Kajiyama H, et al. Postoperative chemoradiation therapy using high dose cisplatin and fluorouracil for high- and intermediate-risk uterine cervical cancer. *Nagoya J Med Sci.* 2017 Feb; 79(2):211–220. DOI: 10.18999/nagjms.79.2.211
8. Atahan IL, Onal C, Ozyar E, Yiliz F, Selek U, Kose F. Long-term outcome and prognostic factors in patients with cervical carcinoma: a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer.* 2007 Jul-Aug; 17 (4):833–842. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.00895.x
9. Marnitz S, Köhler C, Affonso RJ, Schneider A, Chiantera V, Tsounoda A, et al. Validity of Laparoscopic Staging to Avoid Adjuvant Chemoradiation following Radical Surgery in Patients with Early Cervical Cancer. *Oncology.* 2012; 83(6):346–353. DOI: 10.1159/000341659
10. Hou Y, Guo S, Lyu J, Lu Z, Yang Z, Liu D, et al. Prognostic factors in Asian and white American patients with cervical cancer, considering competing risks. *Curr Oncol.* 2019 Jun; 26(3):277–285. DOI: 10.3747/co.26.4473
11. Shimamoto K, Saito T, Kitade S, Tomita Y, Nagayama R, Yamaguchi S, et al. A study of treatments and outcomes in elderly women with cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Sep; 228:174–179. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.06.032
12. Landoni F, Colombo A, Milani R, Placa F, Zanagnolo V, Mangioni C. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB–IIA cervical cancer: 20-year update. *J Gynecol Oncol.* 2017 May; 28(3):34. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e34
13. Noh JM, Park W, Kim YS, Kim JY, Kim HJ, Kim J, et al. Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy: a multicenter retrospective study (KROG 13–10). *Gynecol Oncol.* 2014 Mar; 132(3):618–623. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.01.043
14. Gadducci A, Guerrieri ME, Cosio S. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Pathologic features, treatment options, clinical outcome and prognostic variables. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019 Mar; 135:103–114. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.01.006
15. Wu SG, Zhang WW, He ZY, Sun JY, Wang Y, Zhou J. Comparison of survival outcomes between radical hysterectomy and definitive radiochemotherapy in stage IB1 and IIA1 cervical cancer. *Cancer Manag Res.* 2017 Dec 11; 9:813–819. DOI: 10.2147/CMAR.S145926
16. Tang M, Liu Q, Yang X, Chen L, Yu J, Qi X, et al. Perineural invasion as a prognostic risk factor in patients with early cervical cancer. *Oncol Lett.* 2019 Jan; 17(1):1101–1107. DOI: 10.3892/ol.2018.9674
17. Liu YM, Ni LQ, Wang SS, Lv QL, Chen WJ, Ying SP. Outcome and prognostic factors in cervical cancer patients treated with surgery and concurrent chemoradiotherapy: a retrospective study. *World J Surg Oncol.* 2018 Jan 29; 16(1):18. DOI: 10.1186/s12957-017-1307-0
18. Lee HN, Mahajan MK, Das S, Sachdeva J, Tiwana MS. Early hematological effects of chemo-radiation therapy in cancer patients and their pattern of recovery — a prospective single institution study. *Gulf J Oncolog.* 2015 Jan; 1(17):43–51.
19. Bishop AJ, Allen PK, Klopp AH, Meyer LA, Eifel PJ. Relationship between low hemoglobin levels and outcomes after treatment with radiation or chemoradiation in patients with cervical cancer: has the impact of anemia been overstated? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Jan 1; 91(1):196–205. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.09.023
20. Hong CM, Park SH, Chong GO, Lee YH, Jeong JH, Lee SW, et al. Enhancing prognosis prediction using pre-treatment nodal SUVmax and HPV status in cervical squamous cell carcinoma. *Cancer Imaging.* 2019 Jun 24; 19(1):43. DOI: 10.1186/s40644-019-0226-4
21. Zuo J, Huang Y, An J, Yang X, Li N, Huang M, et al. Nomograms based on HPV load for predicting survival in cervical squamous cell carcinoma: An observational study with a long-term follow-up. *Chin J Cancer Res.* 2019 Apr; 31(2):389–399. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.02.13
22. Chen L, Zhang WN, Zhang SM, Gao Y, Zhang TH, Zhang P. Class I hysterectomy in stage Ia2-Ib1 cervical cancer. *Wideo-*

chir Inne Tech Maloinwazyjne. 2018 Dec; 13(4):494–500. DOI: 10.5114/wiitm.2018.76832

23. Ma Y, Zhao G, Qi J, Sun P, Liu C, Qu P, et al. Neoadjuvant brachytherapy and chemotherapy followed by radical surgery for stage IB2 and IIA cervical cancer: A retrospective comparison with chemoirradiation. *Mol Clin Oncol*. 2018 Apr; 8(4):623–627. DOI: 10.3892/mco.2018.1580

24. Lacorre A, Merlot B, Garabedian C, Narducci F, Chereau E, Resbeut M, et al. Early stage cervical cancer: Brachytherapy followed by type a hysterectomy versus type B radical hysterectomy

alone, a retrospective evaluation. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Mar; 42(3):376–382. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.12.003

25. Карпова Ю.В., Вершинина М.Г., Кудрявцева Л.В. Рак шейки матки: современное состояние проблемы. *Лабораторная служба*. 2012; 1(1):24–35.

26. Гуськова Е.А., Неродо Г.А., Гуськова Н.К., Порываев Ю.А., Черникова Н.В. Факторы, влияющие на частоту рецидивирования рака шейки матки. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 10(1):87–91

References

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015 Mar; 65(2):87–108. DOI: 10.3322/caac.21262

2. The state of cancer care in Russia in 2017. Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. 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, 236 p. (In Russian).

3. Zhurman VN, Eliseeva EV, Gulevich AP, Slobodenyuk EV. Socio-economic effects of women mortality from female genitals malignant tumors. *Far East Medical Journal*. 2016, 1:89–91. (In Russian).

4. Wiebea E, Dennyb L, Thomasa G. FIGO cancer report 2012. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012 Oct; 119(S2):100–109. DOI: 10.1016/S0020-7292(12)60023-X

5. Kravets OA, Kuznetsov VV, Morkhov KY, Nechushkina VM, Hohlova SV. Cervical Cancer. Clinical recommendations for diagnosis and treatment. Ministry of health of the Russian Federation, Moscow. 2018, 44 p. (In Russian). Available at: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_sheiki_matki_pr2018.pdf

6. Proshin AA, Berezovskaya TP, Krikunova LI, Shavlazde ZN. Cancer of the cervix uteri: magnetic resonance and clinical factors of prognosis. *Diagnosis of reproductive system tumors*. 2012; 3(4):102–107. (In Russian).

7. Miyauchi R, Itoh Y, Kawamura M, Hirakawa A, Shibata K, Kajiyama H, et al. Postoperative chemoradiation therapy using high dose cisplatin and fluorouracil for high- and intermediate-risk uterine cervical cancer. *Nagoya J Med Sci*. 2017 Feb; 79(2):211–220. DOI: 10.18999/nagjms.79.2.211

8. Atahan IL, Onal C, Ozyar E, Yiliz F, Selek U, Kose F. Long-term outcome and prognostic factors in patients with cervical carcinoma: a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Jul-Aug; 17(4):833–842. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.00895.x

9. Marnitz S, Köhler C, Affonso RJ, Schneider A, Chiantera V, Tsounoda A, et al. Validity of Laparoscopic Staging to Avoid Adjuvant Chemoradiation following Radical Surgery in Patients with Early Cervical Cancer. *Oncology*. 2012; 83(6):346–353. DOI: 10.1159/000341659

10. Hou Y, Guo S, Lyu J, Lu Z, Yang Z, Liu D, et al. Prognostic factors in Asian and white American patients with cervical cancer,

considering competing risks. *Curr Oncol*. 2019 Jun; 26(3):277–285. DOI: 10.3747/co.26.4473

11. Shimamoto K, Saito T, Kitade S, Tomita Y, Nagayama R, Yamaguchi S, et al. A study of treatments and outcomes in elderly women with cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Sep; 228:174–179. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.06.032

12. Landoni F, Colombo A, Milani R, Placa F, Zanagnolo V, Mangioni C. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB–IIA cervical cancer: 20-year update. *J Gynecol Oncol*. 2017 May; 28(3):34. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e34

13. Noh JM, Park W, Kim YS, Kim JY, Kim HJ, Kim J, et al. Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy: a multicenter retrospective study (KROG 13–10). *Gynecol Oncol*. 2014 Mar; 132(3):618–623. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.01.043

14. Gadducci A, Guerrieri ME, Cosio S. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Pathologic features, treatment options, clinical outcome and prognostic variables. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Mar; 135:103–114. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.01.006

15. Wu SG, Zhang WW, He ZY, Sun JY, Wang Y, Zhou J. Comparison of survival outcomes between radical hysterectomy and definitive radiochemotherapy in stage IB1 and IIA1 cervical cancer. *Cancer Manag Res*. 2017 Dec 11; 9:813–819. DOI: 10.2147/CMAR.S145926

16. Tang M, Liu Q, Yang X, Chen L, Yu J, Qi X, et al. Perineural invasion as a prognostic risk factor in patients with early cervical cancer. *Oncol Lett*. 2019 Jan; 17(1):1101–1107. DOI: 10.3892/ol.2018.9674

17. Liu YM, Ni LQ, Wang SS, Lv QL, Chen WJ, Ying SP. Outcome and prognostic factors in cervical cancer patients treated with surgery and concurrent chemoradiotherapy: a retrospective study. *World J Surg Oncol*. 2018 Jan 29; 16(1):18. DOI: 10.1186/s12957-017-1307-0

18. Lee HN, Mahajan MK, Das S, Sachdeva J, Tiwana MS. Early hematological effects of chemo-radiation therapy in cancer patients and their pattern of recovery — a prospective single institution study. *Gulf J Oncolog*. 2015 Jan; 1(17):43–51.

19. Bishop AJ, Allen PK, Klopp AH, Meyer LA, Eifel PJ. Relationship between low hemoglobin levels and outcomes after treatment with radiation or chemoradiation in patients with cervical

cancer: has the impact of anemia been overstated? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Jan 1; 91(1):196–205. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.09.023

20. Hong CM, Park SH, Chong GO, Lee YH, Jeong JH, Lee SW, et al. Enhancing prognosis prediction using pre-treatment nodal SUVmax and HPV status in cervical squamous cell carcinoma. *Cancer Imaging.* 2019 Jun 24; 19(1):43. DOI: 10.1186/s40644-019-0226-4

21. Zuo J, Huang Y, An J, Yang X, Li N, Huang M, et al. Nomograms based on HPV load for predicting survival in cervical squamous cell carcinoma: An observational study with a long-term follow-up. *Chin J Cancer Res.* 2019 Apr; 31(2):389–399. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.02.13

22. Chen L, Zhang WN, Zhang SM, Gao Y, Zhang TH, Zhang P. Class I hysterectomy in stage Ia2-Ib1 cervical cancer. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2018 Dec; 13(4):494–500. DOI: 10.5114/wiitm.2018.76832

23. Ma Y, Zhao G, Qi J, Sun P, Liu C, Qu P, et al. Neoadjuvant brachytherapy and chemotherapy followed by radical surgery for stage IB2 and IIA cervical cancer: A retrospective comparison with chemoirradiation. *Mol Clin Oncol.* 2018 Apr; 8(4):623–627. DOI: 10.3892/mco.2018.1580

24. Lacorre A, Merlot B, Garabedian C, Narducci F, Chereau E, Resbeut M, et al. Early stage cervical cancer: Brachytherapy followed by type A hysterectomy versus type B radical hysterectomy alone, a retrospective evaluation. *Eur J Surg Oncol.* 2016 Mar; 42(3):376–382. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.12.003

25. Karpova YuV, Vershinina MG, Kudryavceva LV. Cancer of the cervix uteri: state-of-the-art. *Laboratory service.* 2012; 1(1):24–35. (In Russian).

26. Guskova EA, Nerodo GA, Guskova NK, Poryvaev YuA, Chernikova NV. Factors influencing the frequency of recurrence of cervical cancer. *International journal of applied and fundamental research.* 2015; 10(1):87–91. (In Russian).

Информация об авторах:

Макарова Елена Викторовна, аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер». ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5796-3719>

Сеньчукова Марина Алексеевна, д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач отделения торакальной хирургии ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер». ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8371-740X>

Information about authors:

Elena V. Makarova, post-graduate student of the department of radiation diagnostics, radiation therapy, oncology Orenburg State Medical University, doctor of ultrasound diagnostics department Orenburg Regional Clinical Oncology Center. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5796-3719>

Marina A. Senchukova, MD, PhD, DSc, professor of the department of radiation diagnostics, radiation therapy, oncology Orenburg State medical university, doctor of the department of thoracic surgery Orenburg Regional Clinical Oncology Center. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8371-740X>



СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТЬ К ГЕРПЕСВИРУСАМ СРЕДИ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Т.А.Зыкова, О.И.Кит, Э.Е.Росторгуев, Е.А.Шевякова, Н.С.Кузнецова

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

Резюме

Цель исследования. Определение уровня серопревалентности и частоты выявления серологических маркеров острой герпесвирусной инфекции (ГВИ) у больных с первичными глиальными опухолями головного мозга (ПГОГМ) в сравнении с хроническими неопухолевыми заболеваниями.

Материалы и методы. Перед проведением противоопухолевой терапии исследованы сыворотки крови 42 больных с ПГОГМ (основная группа). Группу сравнения составили 137 больных с хроническими неопухолевыми заболеваниями. Антитела (АТ) классов М и G к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1, —2), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ), вирусу герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов АО «Вектор-Бест».

Результаты. Среди больных ПГОГМ серопозитивными к ВПГ-1, —2 были 95,2%, ЦМВ — 92,9%, ВЭБ — 100%, ВГЧ-6 — 40,5% больных. Статистически значимых отличий по серопревалентности и наличию маркеров острой инфекции (IgM) ни в сравнении с неопухолевыми заболеваниями, ни в зависимости от степени злокачественности глиом не выявлено. АТ к ВПГ-1, —2, ЦМВ и ВЭБ у больных с глиомами значимо чаще были обнаружены в диапазоне средних, а в группе сравнения — высоких величин КП IgG. Во всех исследованных группах АТ к ВГЧ-6 были определены статистически значимо реже, чем к другим герпесвирусам.

Заключение. Отсутствие статистически значимых различий по серопозитивности между группами больных и их наличие между возбудителями, вероятнее всего, является отражением общих тенденций в популяции, а вопрос о вовлеченности различных представителей семейства *Herpesviridae* в нейроонкогенез ПГОГМ по-прежнему остается открытым.

Ключевые слова:

глиальные опухоли головного мозга, инфекция, герпесвирусы, серопревалентность, серологические маркеры, антитела

Оформление ссылки для цитирования статьи

Зыкова Т.А., Кит О.И., Росторгуев Э.Е., Шевякова Е.А., Кузнецова Н.С. Серопревалентность к герпесвирусам среди больных с первичными глиомами головного мозга. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 45-53. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-4

Для корреспонденции

Зыкова Татьяна Алексеевна, к.м.н., заведующая лабораторией вирусологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: tatiana2904@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5345-4872>

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 01.12.2019 г.

SEROPREVALENCE TO HERPESVIRUSES IN PATIENTS WITH PRIMARY BRAIN GLIOMAS

T.A.Zykova, O.I.Kit, E.E.Rostorguev, E.A.Shevyakova, N.S.Kuznetsova

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

Abstract

Purpose of the study. The purpose of the study was to assess the level of seroprevalence and the frequency of detection of serological markers of acute herpesvirus infection in patients with PGBT in comparison with those in patients with chronic non-tumor diseases.

Materials and methods. Before conducting antitumor therapy, the blood serum of 42 patients with PGBT (the main group) was studied. The comparison group consisted of 137 patients with chronic non-tumor diseases. Antibodies of classes M and G to herpes simplex virus types 1, 2 (HSV-1,2), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), human herpes virus type 6 (HHV-6) were determined by ELISA using JSC "Vector-Best" reagent kits.

Results. Among patients with PGBT, seropositive for HSV-1,2 were 95.2%, CMV — 92.9%, EBV — 100%, HHV-6—40.5% of patients. No statistically significant differences in seroprevalence and the presence of markers of acute infection (IgM) were found either in comparison with non-tumor diseases or depending on the malignancy grade. Antibodies to HSV-1,2, CMV and EBV in patients with gliomas were significantly more often found in the medium range, and in the comparison group — in the high values of coefficient of positivity (CP) for IgG. In all the studied groups, antibodies to HHV-6 were determined statistically significantly less frequently than to other herpes viruses.

Conclusion. The absence of statistically significant differences in seropositivity between groups of patients and their presence between pathogens is most likely a reflection of general trends in the population, and the question of the involvement of various representatives of the *Herpesviridae* family in neuro-oncogenesis of primary glial brain tumors still remains open.

Keywords:

glial brain tumors, infection, herpes viruses, seroprevalence, serological markers, antibodies

For citation

Zykova T.A., Kit O.I., Rostorguev E.E., Shevyakova E.A., Kuznetsova N.S. Seroprevalence to herpesviruses in patients with primary brain gliomas. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): 45-53. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-4

For correspondence

Tatiana A. Zykova, MD, PhD, head of the laboratory of virology Rostov Research Institute of Oncology (RRIO)

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

E-mail: tatiana2904@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5345-4872>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 21.06.2019, accepted for publication 01.12.2019.

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос о роли вирусных агентов в онкогенезе первичных глиальных опухолей головного мозга (ПГОГМ) более пяти десятилетий привлекает внимание исследователей, однако до сих пор остается открытым. Опубликованы как подтверждающие [1–4], так и опровергающие гипотезу причастности вирусов к процессам нейроонкогенеза результаты исследований [5–8]. Предполагаемый онкомодулирующий эффект вирусного инфицирования в развитии ПГОГМ может иметь место на начальных этапах канцерогенеза [9]. К числу наиболее известных оппортунистических возбудителей относятся вирусы группы герпеса, инфицирование которыми наблюдается у 60–90% взрослого населения земного шара [10]. Доказанным фактом является участие герпесвирусов в тератогенезе, гестозе и патогенезе широкого спектра заболеваний, включая некоторые онкологические (назофарингеальная карцинома, разновидности лимфом) [10, 11]. Некоторые вирусы могут латентно инфицировать клетки нервной системы [12]. С другой стороны, наряду с опухолевой прогрессией, инфекции стоят в ряду лидирующих причин гибели пациентов с опухолями головного мозга [9]. Спектр клинических проявлений герпесвирусных инфекций (ГВИ) отличается значительным разнообразием и зависит от локализации патологического процесса, его распространенности, состояния иммунной системы больного, места пребывания возбудителя в организме [13]. Практический интерес представляют поиск возбудителя и установление его активности на фоне уже текущего опухолевого процесса [3]. Было показано, что реактивация вирусной инфекции в период проведения противоопухолевого лечения снижает его эффективность [14]. Серьезной проблемой является развитие атипичных форм и микст-инфекций, которые отличаются от самостоятельных нозологических форм, вызываемых аналогичными возбудителями, своеобразным развитием патологического процесса в организме и клиническими проявлениями, более тяжелым течением и частыми неблагоприятными исходами [13].

Противоречивость данных зарубежной литературы и незначительное количество работ по исследуемой проблеме на территории Российской Федерации послужило основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования: определение уровня серопревалентности и частоты выявления серологических маркеров острой ГВИ у больных с ПГОГМ в сравнении с хроническими неопухолевыми заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2014 по 2017 гг. обследовано 42 больных с ПГОГМ, находившихся на лечении в ФБГУ «РНИОИ» МЗ РФ (основная группа). Из них 13 больных с глиальными опухолями II степени злокачественности (GrII), 10 — III (GrIII), 19 — IV (GrIV); степень злокачественности оценивали в соответствии со шкалой ВОЗ [15]. Возрастная структура заболевших представлена следующим образом: до 40 лет (6 больных), 41–59 лет (15 больных), старше 60 лет (21 больной); средний возраст составил $59,5 \pm 15,4$ года. Все больные обследовались в начале проведения противоопухолевой терапии. Группу сравнения составили 137 больных с хроническими неопухолевыми заболеваниями (длительная лихорадка неясной этиологии (130), лимфаденопатия (7)). Из них в возрасте до 40 лет было 83 человека, от 41 до 59–40 человек, старше 60 лет — 14 человек; средний возраст составил $30,5 \pm 18,4$ года.

В сыворотке крови больных обеих групп методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов АО «Вектор-Бест» определяли антитела (АТ) классов М и G к вирусоспецифическим белкам вируса простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1, —2), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6). В положительных образцах в соответствии с инструкцией производителя для количественной оценки уровня АТ рассчитывали коэффициент позитивности (КП) как отношение оптической плотности образца к критическому значению оптической плотности. Уровень КП оценивали как низкий, если его значение находилось в пределах 1,1–5,0 для ВПГ-1, —2, ЦМВ, ВЭБ и 1,1–2,0 для ВГЧ-6; как средний — в пределах 5,1–15,0 и 2,1–4,0; как высокий — больше 15,1 и 4,1 соответственно. Оценивали серопревалентность (присутствие АТ любого класса) и наличие серологических маркеров острой инфекции (IgM к ВПГ-1, —2, ЦМВ, ВЭБ и/или IgG к EA ВЭБ).

Статистическая обработка данных проводилась в соответствии с общепринятыми методами с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel и программного пакета STATISTICA 10.0. Для сравнения частот применяли точный критерий Фишера. Для сравнения количественных показателей использовали U-критерий Манна–Уитни (для двух независимых групп), H-критерий Краскела–Уоллиса (для нескольких независимых групп). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как видно из таблицы 1, высокий процент серопозитивных к вирусам группы герпеса лиц был установлен как среди больных с глиальными опухолями, так и в группе сравнения. В обеих группах больные чаще были инфицированы ВЭБ (100,0% и 97,8% соответственно). Далее по частоте инфицирования следовали ВПГ-1, —2 и ЦМВ. Серопревалентность к ВГЧ-6 была ниже, чем к другим вирусам группы герпеса ($p < 0,001$), и составила 40,5% в опытной и 47,4% в группе сравнения. Серопревалентность к ВПГ-1, —2, ЦМВ и ВЭБ была выше среди больных с ПГОГМ, а ВГЧ-6, напротив, среди больных с хроническими неопухольевыми заболеваниями, различия не были статистически значимы. АТ только к одному возбудителю в основной группе были обнаружены у 2,4% больных, в группе сравнения —

у 2,2%, т. е. в абсолютном большинстве случаев мы наблюдали микст-инфицирование в обеих группах. АТ к двум вирусам в основной группе обнаружены у 4,8% больных, в группе сравнения — у 16,1% больных, к трем вирусам — у 54,8% и 45,3% больных, к четырем вирусам — у 38,0% и 36,4% больных соответственно.

В таблице 1 мы указали как случаи моно-, так и микст-инфицирования по каждому возбудителю. Чаще других в обеих группах были выявлены серологические маркеры острой инфекции, вызванной ВПГ-1, —2. Их удельный вес составил 21,4% в опытной и 26,3% в группе сравнения. Несколько реже были обнаружены IgM и/или IgG к ранним белкам ВЭБ (16,7% и 25,5%). Еще реже — маркеры острой ЦМВ-инфекции (9,5% и 20,4%). В целом АТ, характерные для острой ГВИ, реже регистрировались в основной группе по сравнению с группой сравнения. Сред-

Таблица 1. Частота выявления серологических маркеров ГВИТ
Table 1. The frequency of detection of serological markers of PGBT

Возбудитель / Germ	Основная группа / Main Group					Группа сравнения / Group for comparison				
	<i>n</i>	«+»	%	<i>p</i>	КП($M \pm m$)* / CP($M \pm m$)*	<i>n</i>	«+»	%	<i>p</i>	КП($M \pm m$)* / CP($M \pm m$)*
Серопревалентность / Seroprevalence										
ВПГ-1,2 / HCV-1,2	42	40	95,2	<0,001 ¹	17,6±7,1	137	121	88,3	0,002 ³ <0,001 ¹	16,2±7,1
ЦМВ / CMV	42	39	92,9	<0,001 ¹	12,3±6,1	137	116	84,7	0,001 ³ <0,001 ¹	11,6±6,2
ВЭБ (NA) / EBV (NA)	42	42	100,0	<0,001 ¹	14,1±7,6	137	134	97,8	0,002 ⁴ 0,001 ⁵ <0,001 ¹	14,3±8,2
ВГЧ-6 / HHV-6	42	17	40,5	<0,001 ²	3,5±2,7	137	65	47,4	0,000 ²	3,5±2,5
Серологические маркеры острой инфекции / Serological markers of acute infection										
ВПГ-1,2(IgM) / HCV-1,2(IgM)	42	9	21,4	>0,05	3,4±3,1	137	36	26,3	>0,05	2,4±0,4
ЦМВ (IgM) / CMV (IgM)	42	4	9,5	>0,05	1,6±0,8	137	28	20,4	0,078	1,8±1,0
ВЭБ (IgM VCA и/или IgG EA) / EBV (IgM VCA and/or IgG EA)	42	7	16,7	>0,05	2,2±1,1	137	35	25,5	>0,05	3,4±0,8

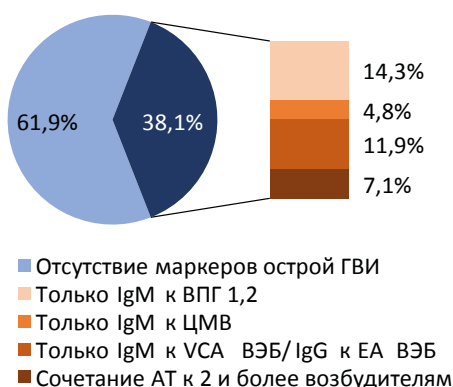
Примечания: *n* – количество обследованных больных; «+» – количество больных с наличием АТ; *M* – среднее арифметическое, *m* – стандартное отклонение; 1 – статистически значимые отличия от ВГЧ-6; 2 – статистически значимые отличия от ВПГ-1, -2, ЦМВ и ВЭБ; 3 – значимость отличий от ВЭБ; 4 – значимость отличий от ВПГ-1, -2; 5 – значимость отличий от ЦМВ; * – при оценке серопревалентности КП рассчитывали по IgG, при оценке маркеров острой инфекции по IgM; Здесь и далее учитываются случаи как моно-, так и микст-инфицирования.

Note: *n* – number of examined patients; "+" – number of patients with at presence; *M* – arithmetic mean, *m* – standard deviation; 1 – statistically significant differences from HCV-6; 2 – statistically significant differences from HSV-1, -2, CMV and EBV; 3 – significance of differences from EBV; 4 – significance of differences from HSV-1,2; 5 – significance of differences from CMV; * – when assessing seroprevalence CP was calculated by IgG, when assessing markers of acute infection IgM; cases of both mono- and mixed infections are taken into account hereafter

ние значения КП IgG к вирусоспецифическим белкам у различных представителей семейства *Herpesviridae* статистически значимо между группами не отличались, и только в отношении ВПГ-1, —2 мы наблюдали тенденцию к превышению среднего КП у больных с глиомами по сравнению с хроническими неопухолевыми заболеваниями ($p=0,059$).

Всего среди больных с ПГОГМ серологические маркеры острой ГВИ были выявлены у 16 (38,1%) человек, в том числе у 6 (14,3%) определены только IgM к ВПГ-1, —2, у 2 (4,8%) — только IgM к ЦМВ, у 5 (11,9%) — только IgG к EA ВЭБ (рис. 1). Маркеры острой микст-инфекции (два и более возбудителя) выявлены у 3 (7,1%) больных. Во всех случаях в ос-

Больные с глиальными опухолями



Больные с неопухолевыми заболеваниями

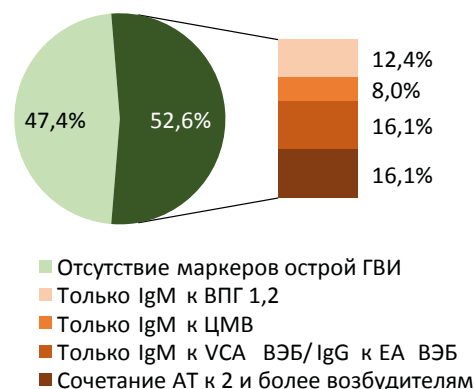


Рис. 1. Количество больных с серологическими маркерами острой ГВИ

Fig. 1. Number of patients with serological markers of acute HVI

Таблица 2. Сравнение коэффициента позитивности IgG к возбудителям ГВИ
Table 2. Comparison of IgG positivity coefficient to HVI pathogens

Уровень КП IgG / Level of CP IgG		Возбудитель / Germ							
		ВПГ-1,2 / HSV-1,2		ВПГ-1,2 / HSV-1,2		ВПГ-1,2 / HSV-1,2		ВПГ-1,2 / HSV-1,2	
		Основная группа n=40 / Main group n=40	Группа сравнения n=117 / Group for comparison n=117	Основная группа n=39 / Main group n=39	Группа сравнения n=111 / Group for comparison n=111	Основная группа n=37 / Main group n=37	Группа сравнения n=124 / Group for comparison n=124	Основная группа n=17 / Main group n=17	Группа сравнения n=65 / Group for comparison n=65
Низкий / Low	n	2	8	5	10	5	12	7	15
	%	5,0	6,8	12,8	9,0	13,5	9,7	41,2	35,7
Средний / Middle	n	10	7	19	12	15	9	6	17
	%	25,0	5,9* $p=0,002$	48,7	10,8* $p<0,001$	40,5	7,3* $p<0,001$	35,3	40,5
Высокий / High	n	28	102	15	89	17	103	4	10
	%	70,0	87,3* $p=0,015$	38,5	80,2* $p<0,001$	45,9	83,0* $p<0,001$	23,5	23,8

Примечания: n – количество больных; * – статистически значимые отличия от основной группы
 Note: n – number of patients; * – statistically significant differences from the main group

новой группе IgM/IgG EA определялись на фоне анамнестических антител, т.е. наблюдалась реактивация вирусной инфекции. В группе сравнения серологические маркеры острой инфекции были обнаружены у 72 (52,6%) больных, в том числе у 17 (12,4%) определены только IgM к ВПГ-1, —2, у 11 (8,0%) только IgM к ЦМВ, у 22 (16,1%) только IgM к VCA и/или IgG к EA ВЭБ. Маркеры острой микст-инфекции в группе сравнения выявлены у 22 (16,1%) больных (рис. 1). В отличие от основной группы, у 5 (3,6%) больных группы сравнения IgM были обнаружены на фоне отсутствия IgG, т.е. в данном случае была зарегистрирована как реактивация, так и первичная вирусная инфекция. Во всех случаях разница не была статистически значима.

Количество больных с низким уровнем КП не имело статистически значимых различий между группами. Средний уровень КП чаще выявлялся

в основной группе для всех возбудителей, кроме ВГЧ-6 ($p<0,05$, табл. 2). Высокие показатели КП, напротив, в основной группе регистрировались реже, чем в группе сравнения, так же для всех представителей герпесвирусов, кроме ВГЧ-6 ($p<0,05$, см. табл. 2).

Анализ данных, представленных в таблице 3, показал, что статистически значимых отличий частоты инфицирования вирусами группы герпеса в зависимости от степени злокачественности глиом нет. В каждой подгруппе, так же как и в общей группе больных глиальными опухолями, АТ к ВГЧ-6 выявлялись реже, чем к другим возбудителям. При GrII реже, чем к ВЭБ (53,8% против 100%, $p=0,008$), при GrIII и GrIV — статистически значимо реже, чем к ВПГ-1, —2, ЦМВ и ВЭБ. В отношении серологических маркеров острой инфекции мы также не обнаружили значимых отличий в зависимости от степени

Таблица 3. Частота выявления серологических маркеров ГВИ в зависимости от степени злокачественности ПГОГМ
Table 3. Frequency of detection of serological markers of HVI depending on the degree of malignancy of PGOGM

Возбудитель / Germ	GrII, (n=13) / GrII, (n=13)			GrIII, (n=10) / GrIII, (n=10)			GrIV, (n=19) / GrIV, (n=19)		
	«+»	%	КП* (M±m) / CP* (M±m)	«+»	%	КП (M±m) / CP(M±m)	«+»	%	КП* (M±m) / CP* (M±m)
Серопревалентность / Seroprevalence									
ВПГ-1,2 / HSV -1,2	11	84,6	16,3±7,5	10	100,0 $p<0,001^1$	18,9±2,2	19	100,0 $p<0,001^1$	17,6±8,5
ЦМВ / CMV	11	84,6	12,6±6,6	10	100,0 $p<0,001^1$	13,6±4,9	18	94,7 $p<0,001^1$	11,3±6,5
ВЭБ (NA) / EBV(NA)	13	100,0 $p=0,008^1$	14,4±7,5	10	100,0 $p<0,001^1$	14,9±9,0	19	100,0 $p<0,001^1$	13,4±7,1
ВГЧ-6 / HHV-6	7	53,8 $p=0,008^3$	4,3±3,9	2	20,0 $p<0,001^2$	3,4±0,2	8	42,1 $p<0,001^2$	2,5±1,5
Маркеры острой инфекции / Markers of acute infection									
ВПГ-1,2(IgM) / HSV-1,2(IgM)	3	23,1	4,3±3,0	1	10,0	1,6	5		3,2±1,8
ЦМВ (IgM) / CMV(IgM)	0	0,0 $p=0,048^3$	—	1	10,0	1,1	3	26,3	1,8±0,9
ВЭБ (IgM VCA и/или IgG EA) / EBV (IgM VCAand/or IgG EA)	4	30,8 $p=0,048^5$	2,5±1,5	1	10,0	1,7	2	15,8	1,9±0,3

Примечания: n — количество обследованных больных; «+» — количество больных с наличием АТ; М — среднее арифметическое, m — стандартное отклонение; 1 — статистически значимые отличия от ВГЧ-6; 2 — статистически значимые отличия от ВПГ-1, -2, ЦМВ и ВЭБ; 3 — статистически значимые отличия от ВЭБ; 4 — статистически значимые отличия от ВПГ-1, -2; 5 — статистически значимые отличия от ЦМВ; * — при оценке серопревалентности КП рассчитывали по IgG, при оценке маркеров острой инфекции по IgM

Note: n — number of examined patients; "+" — the number of patients with the presence of at; M — arithmetic mean, m — standard deviation; 1 — statistically significant differences from HCV-6; 2 — statistically significant differences from HSV-1, -2, CMV and EBV; 3 — statistically significant differences from EBV; 4 — statistically significant differences from HSV-1, -2; 5 — statistically significant differences from CMV; * — when assessing seroprevalence CP was calculated markers of acute infection by IgM

злокачественности. И только при глиальных опухолях GrII маркеры реактивации ВЭБ были выявлены чаще, чем ЦМВ ($p=0,048$). По другим возбудителям статистически значимых отличий не было. Средние значения КП IgG к возбудителям ГВИ не отличались при разной степени злокачественности ПГОГМ.

IgG к ВГЧ-6 чаще определялись на среднем уровне при глиальных опухолях GrIII, чем при GrII (100% против 0%, $p=0,028$), для остальных возбудителей статистически значимых различий не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

При попытках установить взаимосвязь между ГВИ и развитием злокачественных новообразований головного мозга были получены противоречивые данные, т.к. многие исследователи использовали различные подходы [16]. Одни ученые основывали свои выводы на выявлении генетического материала вируса в опухолевой ткани [17], другие — на обнаружении вирусспецифических белков, третьи — на изучении эффективности противовирусной терапии [18] или особенностей серологического ответа к герпесвирусам [19]. В нашей работе был использован последний подход, позволяющий, помимо общей распространенности, оценить и частоту реактивации герпесвирусных инфекций у нейроонкологических больных.

Несмотря на то что количество серопозитивных к ВПГ-1, —2, ЦМВ и ВЭБ лиц среди больных с глиальными опухолями было больше, чем с неопухолевыми заболеваниями, проведенное исследование не выявило статистически значимых отличий ни между группами, ни в зависимости от степени злокачественности глиом. По нашему мнению, этот факт объясняется тем, что инфицирование герпесвирусами происходит в раннем возрасте, и к моменту формирования опухоли у большинства больных уже имеются соответствующие АТ. Полученные нами результаты соотносятся с имеющимися сероэпидемиологическими данными. Согласно Wrensch M. и соавт. [9], частота инфицирования ВПГ-1, —2, ЦМВ и ВЭБ у больных глиомами составила 71%, 57% и 90% соответственно и не отличалась от таковой в контроле. Суито L. и соавт. показали, что АТ к ВГЧ-6 у больных с опухолями головного мозга и здоровых доноров обнаруживались со сходной частотой (78,1% и 70,7%), не различались также и средние геометрические титры АТ [20]. По данным Sjöström S. и соавт., уровни АТ к герпесвирусам не были связаны с риском развития глиом [5]. Считаем необходимым подчеркнуть, что в нашем исследовании процент инфицированных герпесвирусами у больных с глиомами был больше, чем у вышеупо-

мянутых авторов (ВПГ-1, —2—95,2%, ЦМВ — 92,9%, ВЭБ — 100%). Согласно исследованиям Лисяного Н.И. и соавт. [21], ЦМВ более распространен среди больных с глиальными опухолями по сравнению с лицами с неопухолевыми заболеваниями. В настоящей работе частота выявления IgG к ЦМВ также была выше при ПГОГМ, чем в группе сравнения (92,9% и 84,7%), однако различия не были статистически значимыми.

Интересно, что как среди больных с глиомами (в общей группе и при разной степени злокачественности), так и с хроническими неопухолевыми заболеваниями, нами было установлено статистически значимое превышение частоты инфицированности ВПГ-1, —2, ЦМВ и ВЭБ по сравнению с ВГЧ-6, что, скорее всего, отражает общую эпидемиологическую ситуацию в изучаемых группах населения.

В проведенном нами исследовании средние значения КП IgG в сравниваемых группах находились в пределах сопоставимых величин и статистически значимо не отличались между собой. При попытке разделить обследованных больных на группы с наличием вирусспецифических АТ в диапазонах низких, средних и высоких значений мы обнаружили, что АТ к ВПГ-1, —2, ЦМВ и ВЭБ у больных со злокачественными глиомами статистически значимо чаще регистрировались в диапазоне средних, а в группе сравнения — высоких величин, т.е. более высокие значения КП IgG все же были характерны для больных с хроническими неопухолевыми заболеваниями.

При сравнении серологических профилей острой инфекции у больных с глиомами мы установили только факт реактивации возбудителя, тогда как у больных с неопухолевыми заболеваниями — и реактивации, и первичной герпесвирусной инфекции. Несмотря на то, что суммарная частота выявления серологических маркеров острой герпесвирусной инфекции у больных с глиомами была в 1,4 раза ниже, чем в группе сравнения (38,1% против 52,6%), сама по себе она была достаточно высокой. При минимальной разнице между частотой выявления IgM к ВПГ 1,2 (21,4% при глиомах и 26,3% при неопухолевых заболеваниях) мы обнаружили тенденцию к превышению значений КП IgM в первом случае ($KП=3,4+3,1$ и $2,4+0,4$ при $p=0,059$). Данное положение требует дополнительного изучения, так как в случаях реактивации с клинической манифестацией инфекции необходимо проведение специфической противовирусной терапии.

Взаимосвязь хронического воспаления и опухолевых заболеваний различной локализации давно не вызывает сомнений. Хронические процессы, связанные с длительной персистенцией инфекционного агента, как правило, протекают по типу

продуктивного воспаления, которое сопровождается нарушением клеточного метаболизма и может являться предпосылкой появления различных патологических состояний, в том числе опухолевых. При проведении сравнительных исследований мы, как правило, пытаемся найти отличия между группами. Возможно, в данном случае значимым является именно отсутствие отличий?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования нами был установлен ряд сходных и отличительных показателей, характеризующих состояние серопревалентности к различным представителям семейства

Herpesviridae у больных с ПГОГМ и хроническими неопухолевыми заболеваниями. Основным статистически значимым отличием между группами было выявление IgG к ВПГ-1, —2, ЦМВ, ВЭБ в диапазоне средних величин КП у больных с глиомами и высоких величин КП у больных с неопухолевыми заболеваниями.

Отсутствие статистически значимых различий по серопозитивности между обследованными группами больных и их наличие между возбудителями в обеих группах, вероятнее всего, является отражением общих тенденций в популяции, а вопрос о вовлеченности различных представителей семейства *Herpesviridae* в нейроонкогенез ПГОГМ по-прежнему остается открытым.

Список литературы/References

1. Hawkins C, Croul S. Viruses and human brain tumors: cytomegalovirus enters the fray. *J Clin Invest.* 2011 Oct; 121 (10):3831–3833. DOI: 10.1172/JCI60005
2. Lin CT, Leibovitch EC, Almira-Suarez MI, Jacobson S. Human herpesvirus multiplex ddPCR detection in brain tissue from low- and high-grade astrocytoma cases and controls. *Infect Agent Cancer.* 2016 Jul 26; 11(1):32. DOI: 10.1186/s13027-016-0081-x
3. Cobbs C. Cytomegalovirus and brain tumor: epidemiology, biology and therapeutic aspects. *Curr Opin Oncol.* 2013 Nov; 25 (6):682–688. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000005
4. Dziurzynski K, Chang SM, Heimberger AB, Kalejta RF, McGregor Dallas SR, Smit M, et al. Consensus on the role of human cytomegalovirus in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2012 Mar 1; 14(3):246–255. DOI: 10.1093/neuonc/nor227
5. Sjöström S, Hjalmarsson U, Juto P, Wadell G, Hallmans G, Tjörneland A, et al. Human immunoglobulin G levels of viruses and associated glioma risk. *Cancer Causes Control.* 2011 Sep 1; 22 (9):1259–1266. DOI: 10.1007/s10552-011-9799-3
6. Tang KW, Hellstrand K, Larsson E. Absence of cytomegalovirus in high-coverage DNA sequencing of human glioblastoma multiforme. *Int J Cancer.* 2015; 136(4):977–981. DOI: 10.1002/ijc.29042
7. Yamashita Y, Ito Y, Isomura H, Takemura N, Okamoto A, Motomura K, et al. Lack of presence of the human cytomegalovirus in human glioblastoma. *Mod Pathol.* 2014 Jul; 27(7):922–929. DOI: 10.1038/modpathol.2013.219
8. Khoury JD, Tannir NM, Williams MD, Chen Y, Yao H, Zhang J, et al. Landscape of DNA Virus Associations across Human Malignant Cancers — Analysis of 3,775 Cases Using RNA-Seq. *J Virol.* 2013 Aug 15; 87(16):8916–8926. DOI: 10.1128/JVI.00340-13
9. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: Current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol.* 2002 Oct 1; 4(4):278–299. DOI: 10.1093/neuonc/4.4.278
10. Ходак Л. А., Книженко О. В., Захарченко Н. М. Герпес-вирусные заболевания. *Международный медицинский журнал.* 2003; 3(9):103–106. / Khodak LA, Knizhenko OV, Zakharchenko

NM. Herpes virus diseases. *Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal.* 2003; 3(9):103–106. (In Russian).

11. Буштырева И. О., Гайда О. В., Курочка М. П., Феоктистова Т. Е., Лебеденко Е. Ю., Какурина В. С. и др. Триггерные механизмы при гестозе в реализации исходов для плода. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2009; 2(107):56–59. / Bushtyrevaya IO, Gaida OV, Kurochka MP, Feoktistova TE, Lebedenko EYu, Kakurina VS, et al. Gestosis trigger mechanisms of realization of the fetus fate. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik.* 2009; 2 (107):56–59. (In Russian).

12. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer.* 2008; 113(S7):1953–1968. DOI: 10.1002/cncr.23741

13. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. Под ред. В. А. Исакова. СПб.: СпецЛит, 2-е издание, переработана и дополнена. 2013, 670 с. Доступно по: <https://speclit.su/image/catalog/978-5-299-00454-0/978-5-299-00454-0.pdf> / Human herpesvirus infections: a guide for doctors. Under the editorship of VA. Isakov. SPb.: Special edition, 2nd edition, revised and expanded. 2013, 670 p. (In Russian). Available at: <https://speclit.su/image/catalog/978-5-299-00454-0/978-5-299-00454-0.pdf>

14. Владимиров Л. Ю., Зыкова Т. А., Рядинская Л. А., Лянова А. А., Шевякова Е. А., Богомолова О. А., и др. Влияние вирусной инфекции на эффективность противоопухолевой терапии при раке гортани. *Злокачественные опухоли.* 2018; 8(3):49–56. / Vladimirova LY, Zyкова TA, Ryadinskaya LA, Lyanova AA, Shevyakova EA, Bogomolova OA, et al. Impact of viral infection on effectiveness of antitumor treatment for laryngeal cancer. *Malignant tumours.* 2018; 8(3):49–56. (In Russian). DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-49-56

15. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131 (6):803–820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1

16. Akhtar S, Vranic S, Cyprian FS, Al Moustafa A-E. Epstein-Barr Virus in Gliomas: Cause, Association, or Artifact? *Front. Oncol.* 2018; 8:123. DOI: 10.3389/fonc.2018.00123
17. Limam S, Missaoui N, Mestiri S, Yacoubi MT, Krifa H, Selmi B, et al. Epstein-Barr virus infection in gliomas. *Current Research in Translational Medicine.* 2019 Nov 1; 67(4):129–133. DOI: 10.1016/j.retram.2019.06.002
18. Piper K, Foster H, Gabel B, Nabors B, Cobbs C. Glioblastoma Mimicking Viral Encephalitis Responds to Acyclovir: A Case Series and Literature Review. *Front. Oncol.* 2019; 9:8. DOI: 10.3389/fonc.2019.00008
19. Saddawi-Konefka R, Crawford JR. Chronic Viral Infection and Primary Central Nervous System Malignancy. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2010 Sep 1; 5(3):387–403. DOI: 10.1007/s11481-010-9204-0
20. Cuomo L, Trivedi P, Cardillo MR, Gagliardi FM, Vecchione A, Caruso R, et al. Human herpesvirus 6 infection in neoplastic and normal brain tissue. *J Med Virol.* 2001; 63(1):45–51. DOI: 10.1002/1096-9071(200101)63:1<45::AID-JMV1006>3.0.CO;2-K
21. Лисяный Н. И., Гнедкова И. А., Станецкая Д. Н., Розуменко В. Д., Кваша М. С., Бельская Л. Н. и др. Связь цитомегаловируса со злокачественными глиомами головного мозга. *Украинский нейрохирургический журнал.* 2016; 1:44–49. / Lisyanyi NI, Gnedkova IA, Stanetskaya DN, Rozumenko VD, Kvasha MS, Bel'skaya LN, et al. Connection of human cytomegalovirus and malignant gliomas of brain. *Ukrainian Neurosurgical Journal.* 2016; 1:44–49. (In Russian).

Информация об авторах:

Зыкова Татьяна Алексеевна, к.м.н., заведующая лабораторией вирусологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5345-4872>

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

Росторгуев Эдуард Евгеньевич, к.м.н., заведующий отделением нейроонкологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2937-0470>

Шевякова Елена Андреевна, биолог лаборатории вирусологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4232-6733>

Кузнецова Наталья Сергеевна, врач-онколог отделения нейроонкологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2337-326X>

Information about authors:

Tatiana A. Zykova, MD, PhD, head of the laboratory of virology Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5345-4872>

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

Eduard E. Rostorguev, MD, PhD, head of department of neuro-oncology Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2937-0470>

Elena A. Shevyakova, biologist laboratory of virology Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4232-6733>

Natalya S. Kuznetsova, oncologist department of neuro-oncology Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2337-326X>



РЕАЛИЗАЦИЯ РЕГИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Т.А.Димитриади¹, Д.В.Бурцев¹, Е.А.Дженкова²

1. ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», 344011, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, д. 127
2. ФГБОУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

Резюме

Цель исследования. Анализ эффективности реализации мероприятий региональной программы скрининга рака шейки матки (РШМ) с использованием технологии жидкостной цитологии.

Материалы и методы. В скрининге на РШМ за период с 2014 по 2017 гг. приняли участие более 180 000 женщин, профилактическое мероприятие проводилось на базе 54 медицинских организаций Ростовской области, где выполнялся забор мазков с шейки матки. ВПЧ-позитивные пациентки с патологическими цитологическими мазками приглашались (направлялись) в Областной центр патологии шейки матки (ОЦПШМ) для уточняющей диагностики и лечения. Проводились жидкостная цитология (ЖЦ), ВПЧ-тест полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в реальном времени, кольпоскопия с видеорегистрацией, эксцизионная биопсия шейки матки. Использовали наборы реагентов для проведения ЖЦ фирмы BD. Цервикальные мазки оценивались по системе Bethesda.

Результаты. С 2014 г. по 2017 г. было выполнено 188 641 цитологических исследований, РШМ был выявлен у 189 женщин — 0,1%, Н-SIL и ASCH у 566 (0,3%), ASCUS — у 377 (0,2%), L-SIL — у 23 014 (12,2%), отсутствие внутриклеточного поражения или злокачественности (NILM) — у 164 495 (87,2%). На прием к гинекологу в ОЦПШМ были приглашены 2162 ВПЧ-позитивных женщины в возрасте от 19 до 69 лет. Лечебно-диагностическая эксцизия шейки матки была выполнена 1452 пациенткам, из них по поводу Н-SIL и CIS — 1162 женщинам (78%).

Заключение. Совместное использование таких диагностических тестов, как ЖЦ и ВПЧ-тестирование, их оптимальная кратность и последовательность позволяют своевременно выявлять и лечить преинвазивные повреждения эпителия шейки матки.

Ключевые слова:

жидкостная цитология, ВПЧ-тест, предраковые изменения шейки матки, скрининг РШМ

Оформление ссылки для цитирования статьи

Димитриади Т.А., Бурцев Д.В., Дженкова Е.А. Реализация региональной программы скрининга рака шейки матки с использованием жидкостной цитологии в Ростовской области Российской Федерации. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 54-59. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-5

Для корреспонденции

Димитриади Татьяна Александровна, к.м.н., руководитель Областного центра патологии шейки матки ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр»

Адрес: 344011, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, д. 127

E-mail: tdimitriadi@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5399-6636>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 25.05.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

IMPLEMENTATION OF THE REGIONAL PROGRAM OF CERVICAL CANCER SCREENING BY LIQUID-BASED CYTOLOGY IN THE ROSTOV REGION

T.A.Dimitriadi¹, D.V.Burtsev¹, E.A.Dzhenkova²

1. Regional Advisory and Diagnostic Centre, 127 Pushkinskaya str., Rostov-on-don 344011, Russian Federation

2. Rostov Institute of Oncology, 63 14 liniya, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the effectiveness of the regional cervical cancer screening program by (LB) liquid-based cytology.

Materials and methods. The geography of screening includes 54 medical units of the Rostov region, where patients are taken swabs from the cervix. HPV positive patients with abnormal PAP smears are invited to the Regional cervical pathology center (RCPC) for diagnosis and treatment. LB cytology, the HPV test RealTime PCR, colposcopy with video recording, biopsy of the cervix by the method of loop excision or electroradiographic conization.

Results. From 2014 to 2017, 188 641 cytology tests were performed. Cervical cancer was revealed in 189 women — (0.1%), H-SIL and ASCH in 566 (0.3%), 377 ASCUS (0.2%), L-SIL in 23014 (12.2%), absence of intracellular lesions or malignancy (NILM) in 164495 (87.2%). 2162 HPV — positive women aged 18 to 69 years were invited to the RCPC gynecologist for examination. Treatment by conization (622) and excision (830) of the cervix was performed in 1452 patients, H-SIL and CIS were revealed in 1162 women (78%).

Conclusion. tests such as LB cytology and HPV testing, their optimal multiplicity and sequence allow timely detection and treatment of precancerous cervical epithelium lesions.

Keywords:

liquid-based cytology, HPV test, cervical cancer screening

For citation

Dimitriadi T.A., Burtsev D.V., Dzhenkova E.A. Implementation of the regional program of cervical cancer screening by liquid-based cytology in the Rostov region. Research and Practical Medicine Journal. 2019; 6(4): 54-59. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-5

For correspondence

Tatiana A. Dimitriadi, MD, PhD, head of the Regional center of cervical pathology Regional Advisory and Diagnostic Centre

Address: 127 Pushkinskaya str., Rostov-on-Don 344011, Russian Federation

E-mail: tdimitriadi@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5399-6636>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 25.05.2019, accepted for publication 01.12.2019

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) — заболевание, вызванное вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска; среди кофакторов ВПЧ выделяют раннее начало половой жизни, promiscuitet, курение и бактериальный вагиноз. В связи с этим первичная профилактика РШМ основана на применении системы мер по выявлению факторов риска и их устранению, включает: санитарно-просветительную работу по пропаганде здорового образа жизни — борьбу с курением, повышение образования населения в вопросах гигиены сексуальных отношений, профилактику и выявление факторов риска распространения папилломавирусной инфекции, разработку и внедрение профилактических вакцин [1]. Обращают на себя внимание высокая заболеваемость РШМ в молодом, репродуктивном возрасте — 27,52 на 100 000 женщин 30–39 лет и высокая летальность от этого онкологического заболевания — 23,6%. Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом цервикального рака в 2017 г. в РФ составил 52,1 года, средний возраст умерших — 57,4 года [2].

Вторичной профилактикой цервикального рака являются профилактические осмотры женского населения, диагностика и лечение предраковых заболеваний. На сегодняшний день уже накоплен достаточный опыт борьбы с РШМ как в Российской Федерации, так и в зарубежных странах — в США и Китае ввели национальные программы скрининга с 50-х гг. XX в., в Финляндии, Швеции, Дании,

Исландии с начала 60-х гг., в 70-х гг. — в Германии, Бразилии, Великобритании. Весьма обнадеживают результаты — смертность от цервикального рака в этих странах за последние 20 лет снизилась на 80% [3, 4]. Самый низкий в мире показатель смертности от РШМ в Финляндии [5], он составляет 2,7 на 100 000 женщин. В СССР цитологический скрининг предопухолевых и опухолевых заболеваний шейки матки был организован в конце 70-х — начале 80-х гг. прошлого столетия, он сопровождался созданием в стране централизованных цитологических лабораторий. Благодаря этим мерам заболеваемость за 25 лет (с 1965 по 1989 гг.) снизилась на 53,1% (Новик В.И., 2001). Несмотря на то, что в современной России принятая стратегия цитологического скрининга не менялась в течение последних 30 лет, наметилась положительная динамика во внедрении региональных скрининговых программ [6].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Министерством здравоохранения Ростовской области для исполнения рекомендаций Комитета Государственной Думы по охране здоровья, в рамках скрининговых исследований в целях раннего выявления онкологических заболеваний в Ростовской области (РО) (Приказ Министерства здравоохранения РО № 1375 от 13.09.2012 г.) была внедрена первая программа скрининга РШМ методом жидкостной цитологии (BDTriPath). Для реализации приказа с 2012 г. на базе Областного консультатив-

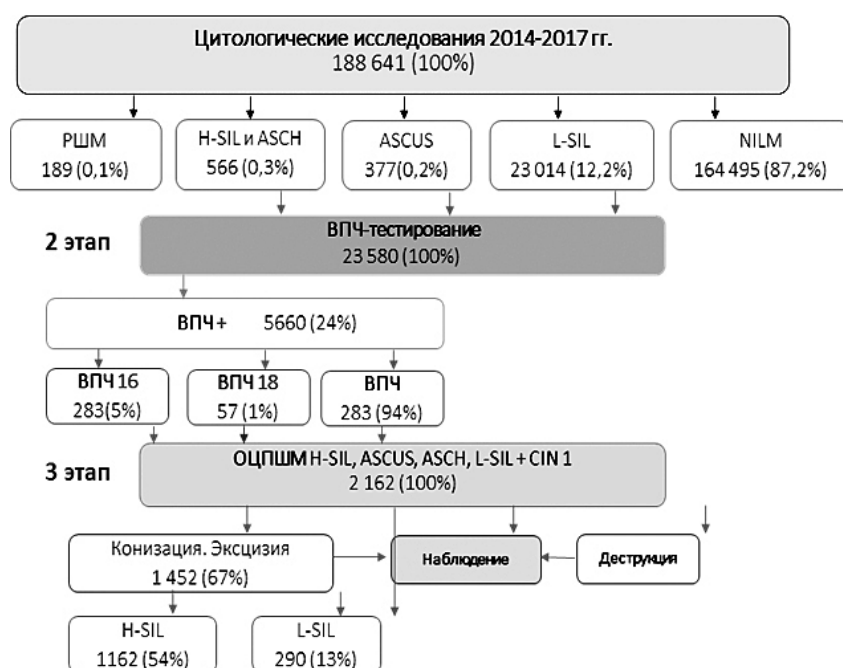


Рис. 1. Алгоритм ранней диагностики и лечения патологии шейки матки

Fig. 1. Algorithm of early diagnosis and treatment of cervical pathology

но-диагностического центра Ростовской области (ОКДЦ) проводятся цитологические исследования, география скрининга включает в себя 54 медицинские организации г. Ростова и Ростовской области, где врачами акушерами-гинекологами, фельдшерами, акушерками производится забор биоматериала с шейки матки. Клеточный материал для жидкостного цитологического исследования получают с помощью стандартной цитощетки Cervex-BrushRovers® или Cervex-BrushCombiRovers®. Образец помещают в контейнер (вials) со специальным стабилизирующим раствором с целью дальнейшего приготовления монослойного препарата. Курьерской службой образцы доставляются в лабораторный комплекс ОКДЦ [6].

Методика жидкостной цитологии (ЖЦ) позволила быстро и эффективно выявлять цервикальные изменения, предшествующие развитию РШМ, поставив перед нами следующий вопрос — как быть пациенткам с выявленной патологией? Стоит отметить тот факт, что скрининговая программа начала свое существование в уже готовой к оказанию диагностической и лечебной помощи пациенткам с предраковыми заболеваниями шейки матки гинекологической службе, так как, согласно приказу МЗРО от 06.03.2008 г. № 113, был сформирован и успешно работал Областной центр патологии шейки матки (ОЦПШМ). Итак, с 2014 г., в случае выявления плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени тяжести (LSIL) при наличии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) 1, плоскоклеточных интраэпителиальных поражений тяжелой степени (H-SIL, что соответствует CIN 2 и CIN 3), атипических клеток плоского эпителия неопределенного значения (ASCUS), атипических клеток плоского эпителия, которые не исключают наличие поражения высокой степени (ASCH) в цитологических мазках, исследование дополнялось тестированием на ВПЧ методом ПЦР RealTime, выявляющим клинически значимую концентрацию 14 типов ВПЧ высокого онкогенного риска и позволяющим выполнить генотипирование. Итак, ВПЧ-позитивные пациентки с H-SIL, ASCUS, ASCH, а также L-SIL, с наличием CIN 1 одновременно с результатом цитологического скрининга получали запись на прием к акушеру-гинекологу ОКДЦ в рамках работы ОЦПШМ.

Протокол обследования пациенток включал гинекологический осмотр, расширенную кольпоскопию на кольпоскопе 3MV (Leisegang, Германия). Цитологическое исследование мазков с шейки матки и из цервикального канала выполняли методом ЖЦ, классификация по Bethesda (2001 г.), вирусологическое исследование — ПЦР в реальном времени

с типированием ВПЧ, выявляющим клинически значимую концентрацию 14 типов ВПЧ высокого онкогенного риска. В зависимости от расположения зоны трансформации, возраста пациентки, анамнеза перенесенного лечения по поводу заболевания шейки матки и степени выраженности (CIN) забор материала на морфологическое исследование тканей шейки матки выполняли методом петлевой эксцизии/конизации с использованием высокочастотного аппарата радиоволновой хирургии «Сургитрон» (Surgitron) производства американской фирмы ELLMAN International и соскоба цервикального канала (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с 2014 г. по 2017 г. было выполнено 188 641 цитологических исследований, по результатам скрининга РШМ был выявлен у 189 женщин (0,1%), H-SIL и ASCH у 566 (0,3%), ASCUS — у 377 (0,2%), L-SIL — у 23 014 (12,2%), отсутствие внутриклеточного поражения или злокачественности (NILM) — у 164 495 (87,2%) (рис. 1).

На прием к гинекологу в ОЦПШМ в период с 2014 по 2017 гг. были приглашены 2162 ВПЧ — позитивных женщины в возрасте от 18 до 69 лет, имеющих H-SIL, ASCUS, ASCH, а также некоторые пациентки с L-SIL, с предположением наличия CIN 1. Критериями исключения из расширенного обследования в ОЦПШМ являлись беременность и тяжелая соматическая патология. Средний возраст обследо-

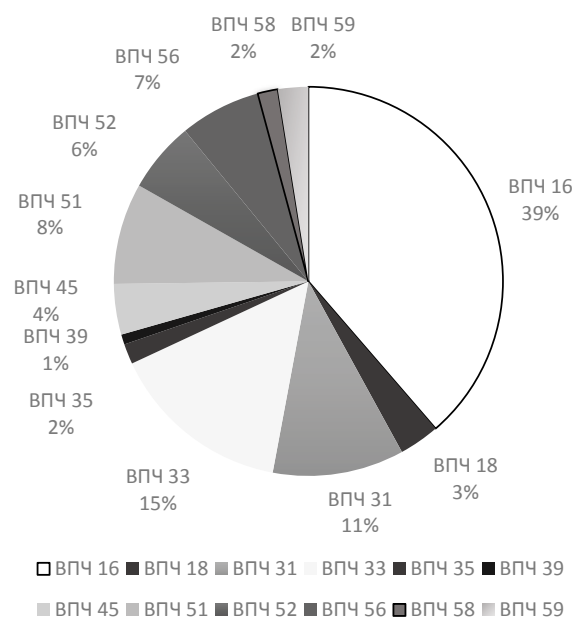


Рис. 2. ВПЧ профиль пациенток с H-SIL

Fig. 2. HPV profile of patients with H-SIL

ванных женщин составил $40,8 \pm 11,5$ года, медиана возраста — 37 лет. Распределение по социальному положению демонстрирует следующее: 25% рабочие, 18% служащие, 3% студентки, на долю пенсионеров и неработающих приходится 15% и 24%. Таким образом, 39% женщин, имеющих предраковые заболевания шейки матки, не проходили регулярных профилактических осмотров по месту работы или учебы.

После завершения обследования лечение цервикальной патологии методами конизации (622) и эксцизии (830) шейки матки было выполнено 1452 пациенткам. Н-SIL и CIS были диагностированы при гистологическом исследовании материала, полученного при конизации или эксцизии шейки, у 1162 женщин (78%).

По данным ВПЧ-тестирования 5660 пациенток, прошедших цитологическое исследование, были инфицированы ВПЧ высокого канцерогенного риска. Положительный ВПЧ-тест являлся вторым критерием, после результата жидкостной цитологии, для приглашения с целью расширенного обследования в ОЦПШМ. Женщины, у которых после конизации и эксцизии был гистологически верифицирован Н-SIL, обследованные методом ПЦР realtime, также имели очень вирусную нагрузку более 5 LG в 37%, средняя вирусная нагрузка составила $5,05 \pm 2,5$ lg (рис. 2).

Список литературы

1. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Geneva: World Health Organization; 2013. Доступно по: http://mom.gov.az/resources/content_files/ebook/treatment%20of%20precancerous%20_eng.pdf
2. Аксель Е. М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России. Онкогинекология. 2015; 1:6–15.
3. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Screening for Cervical Cancer. JAMA. 2018; 320(7):674–686. DOI:10.1001/jama.2018.10897
4. Judith A. Anaman-Torgbor, Julie King, Ignacio Correa-Velez Barriers and facilitators of cervical cancer screening practices among

References

1. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Geneva: World Health Organization; 2013. Available at: http://mom.gov.az/resources/content_files/ebook/treatment%20of%20precancerous%20_eng.pdf
2. Aksel EM. Morbidity and mortality from malignant neoplasms of the organs of the female reproductive system in Russia. Onkoginekologiya. 2015; 1:6–15. (In Russian).
3. US Preventive Services Task Force. Screening for Cervical Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2018; 320(7):674–686. DOI: 10.1001/jama.2018.10897
4. Judith A. Anaman-Torgbor, Julie King, Ignacio Correa-Velez Barriers and facilitators of cervical cancer screening practices among

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирусная этиология РШМ и цервикальных интраэпителиальных неоплазий, процессов, предшествующих канцерогенезу, на сегодняшний день доказана. На первичную профилактику ВПЧ — вакцинацию — возложены огромные надежды. Однако пройдет еще немало времени, прежде чем вакцинацией может быть охвачена значительная часть сексуально активного населения. Таким образом, эффективные диагностические тесты и технологии исследования, такие как ЖЦ и ВПЧ-тестирование, их оптимальная кратность и последовательность, позволяющие своевременно выявлять и лечить предраковые повреждения эпителия шейки матки, не теряют своей актуальности. Модернизация и внедрение в общероссийскую систему скрининга и ранней диагностики РШМ современных диагностических методик, повышение информированности населения о роли ВПЧ в развитии цервикального рака, возможности предотвращения этого грозного недуга с помощью вакцинопрофилактики неизбежно приведут к снижению заболеваемости и смертности от этой онкопатологии и будут способствовать сохранению репродуктивного потенциала нашей страны.

African immigrant women living in Brisbane, Australia. European Journal of Oncology Nursing, 2017; 31:22–29. DOI: 10.1016/j.ejon.2017.09.005

5. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Screening for Cervical Cancer. JAMA. 2018; 320(7):674–676. DOI:10.1001/jama.2018.10897

6. Димитриади Т.А., Кит О.И., Бурцев Д.В., Скрининг рака шейки матки. Мировой опыт. Ситуация в России. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2017; 4–2(196–2):26–32.

African immigrant women living in Brisbane, Australia. European Journal of Oncology Nursing, 2017; 31:22–29. DOI: 10.1016/j.ejon.2017.09.005

5. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Screening for Cervical Cancer. JAMA. 2018; 320(7):674–676. DOI:10.1001/jama.2018.10897

6. Dimitriadi TA, Kit OI, Burtsev DV. Screening for cervical cancer. Worldwide experience. The situation in Russia. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Seriya: Estestvennyye nauki. 2017; 4–2(196–2):26–32. (In Russian).

Информация об авторах:

Димитриади Татьяна Александровна, к.м.н., руководитель Областного центра патологии шейки матки ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5399-6636>

Бурцев Дмитрий Владимирович, д.м.н., главный врач ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», доцент кафедры онкологии ФГБОУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Дженкова Елена Алексеевна, д.б.н., доцент, ученый секретарь ФГБОУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about authors:

Tatiana A. Dimitriadi, MD, PhD, head of the Regional Center of Cervical Pathology Regional Advisory and Diagnostic Centre. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5399-6636>

Dmitriy V. Burtsev, MD, PhD, DSc, chief physician Regional Advisory and Diagnostic Centre, associate professor of the Department of Oncology Rostov Institute of Oncology

Elena A. Dzhenkova, PhD, DSc (Biology), associate professor, scientific secretary Rostov Institute of Oncology



АКТИВАЦИЯ РАЗНЫХ СИСТЕМ ФАКТОРОВ РОСТА В ТКАНИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ И ПЕРСТНЕВИДНОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЖЕЛУДКА

О.И.Кит, Е.М.Франциянц, И.А.Горошинская, Е.И.Сурикова, В.А.Бандовкина, Ю.А.Погорелова, Л.А.Немашкалова, Д.Е.Медведева, Е.В.Шалашная, А.А.Маслов, Ю.С.Сидоренко

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

Резюме

Цель исследования. Установить различия в локальном содержании VEGF, EGF, IGF I и IGF II при аденокарциноме (АК) и перстневидноклеточном раке (ПКР) в опухолевой и визуально неизмененной (интактной) ткани желудка.

Материалы и методы. В опухолевой и визуально неизмененной тканях желудка, полученных при хирургическом лечении 15 больных с АК желудка и 10 больных ПКР ($T_{2-3}N_{0-2}M_0$, G2–G3, средний возраст $62,8 \pm 2,38$), стандартными методами иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрации VEGF, EGF, sEGFR, IGF-I, IGF-II.

Результаты. Интактная ткань желудка при АК и ПКР не имела отличий по уровню IGF-I, IGF-II и VEGF, но уровни EGF и sEGFR при АК были выше, чем при ПКР. В опухоли АК, по сравнению с интактной тканью, уровень VEGF повышался в 2,3 раза, а уровни IGF снижались: в 2,1 раза IGF I и в 1,8 раза IGF II. В опухоли ПКР повышался только уровень EGF в 2,9 раза и sEGFR в 1,8 раза по сравнению с интактной тканью желудка. Особенностью ПКР оказалась активация систем EGF и IGF, но не VEGF. При АК выявлена стимуляция неоангиогенеза VEGF-A.

Заключение. Выявлена значительная разница в уровнях VEGF-A, IGF-I и IGF-II и компонентов системы EGF в опухолевых и визуально интактных тканях при АК G2–G3 и ПКР желудка. Возможно, большая активность систем EGF и IGF при ПКР связана с особенностями диффузного роста и происхождением из нейроэндокринных клеток, что свидетельствует об аутокринной/паракринной регуляции инвазивного роста. АК солидного строения в большей степени нуждается в неоангиогенезе, который осуществляется преимущественно системой VEGF.

Ключевые слова:

аденокарцинома желудка, перстневидноклеточный рак, неоангиогенез, VEGF, EGF, EGFR, IGF

Оформление ссылки для цитирования статьи

Кит О.И., Франциянц Е.М., Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Бандовкина В.А., Погорелова Ю.А., Немашкалова Л.А., Медведева Д.Е., Шалашная Е.В., Маслов А.А., Сидоренко Ю.С. Активация разных систем факторов роста в ткани аденокарциномы и перстневидноклеточного рака желудка. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 60–66. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-6

Для корреспонденции

Сурикова Екатерина Игоревна, 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, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 22.06.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

ACTIVATION OF DIFFERENT GROWTH FACTOR SYSTEMS IN TISSUES OF ADENOCARCINOMA AND SIGNET-RING CELL CARCINOMA OF THE STOMACH

O.I.Kit, E.M.Frantsiyants, I.A.Goroshinskaya, E.I.Surikova, V.A.Bandovkina, Yu.A.Pogorelova, L.A.Nemashkalova, D.E.Medvedeva, E.V.Shalashnaja, A.A.Maslov, Yu.S.Sidorenko

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

Abstract

Purpose of the study. The purpose of the study was to find the difference between local levels of VEGF, EGF, IGF-I and IGF-II in tumor and intact tissues in adenocarcinoma of the stomach (AC) and signet-ring cell carcinoma of the stomach (SRCC).

Materials and methods. Levels of VEGF, EGF, EGFR, IGF-I and IGF-II were determined by ELISA in tumor and intact gastric tissues of 15 AC patients and 10 SRCC patients ($T_{2-3}N_{0-2}M_0$, G2-3), mean age 62.8 ± 2.38 years.

Results. Levels of IGF-I, IGF-II and VEGF in intact gastric tissues were similar at AC and SRCC, but EGF and EGFR levels at AC were higher than at SRCC. Level of VEGF in AC tumor tissue, compared to intact gastric tissue, increased by 2.3 times and IGF-I and IGF-II decreased by 2.1 and 1.8 times, respectively. Tumor tissue of SRCC showed the increased level of EGF (by 2.9 times) and EGFR (by 1.8 times), tissue of SRCC was characterized by the activation of system of EGF and IGF, but not VEGF. Tissue of AC demonstrated the stimulation of VEGFA neoangiogenesis.

Conclusion. A significant difference was observed in the levels of VEGF-A, IGF-I and IGF-II and components of the EGF system in gastric tumors and visually intact tissues in G2-G3 AC and SRCC. The higher activity of the EGF and IGF systems in SRCC is probably associated with diffuse growth characteristics and the origin from neuroendocrine cells, which serves as an autocrine/paracrine regulation of invasive growth. AC with solid structure is more in need of neoangiogenesis carried out mainly by the VEGF system.

Keywords:

adenocarcinoma of stomach, signet-ring cell carcinoma of stomach, neoangiogenesis, VEGF, EGF, EGFR, IGF

For citation

Kit O.I., Frantsiyants E.M., Goroshinskaya I.A., Surikova E.I., Bandovkina V.A., Pogorelova Yu.A., Nemashkalova L.A., Medvedeva D.E., Shalashnaja E.V., Maslov A.A., Sidorenko Yu.S. Activation of different growth factor systems in tissues of adenocarcinoma and signet-ring cell carcinoma of the stomach. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): 60-66. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-6

For correspondence

Ekaterina I. Surikova, PhD (Biology), senior researcher of the laboratory for studying the pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO)

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

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 22.06.2019, accepted for publication 01.12.2019.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Современные знания позволяют рассматривать почти каждый тип солидных опухолей как совокупность нескольких молекулярно-гетерогенных заболеваний. Важные успехи были достигнуты в молекулярной классификации рака молочной железы, опухолей легких, колоректальной аденокарциномы и злокачественной меланомы. Современные знания о молекулярных особенностях рака желудка также свидетельствуют о крайней гетерогенности опухолей данной нозологии. Очевидно, это объясняет значительный полиморфизм опухолей желудка. Они различаются особенностями роста, строения, формы, локализации, особенностями биологического поведения и прогнозом, а также различными молекулярными событиями [1]. Перстневидноклеточный рак желудка (ПКР) имеет неблагоприятный прогноз выживаемости и эффективности лечения по сравнению с аденокарциномой желудка (АК). Одной из причин агрессивного течения ПКР может являться его диффузный, инвазивный тип роста. Особенности биологического поведения различных гистологических типов опухолей желудка могут быть обусловлены особенностями функционирования различных путей сигнализации. Опухоли желудка экспрессируют широкий спектр факторов роста, действующих через аутокринные и паракринные механизмы в микроокружении опухоли посредством взаимодействия с соответствующими рецепторами. Важную роль в развитии рака желудка играют системы инсулиноподобных факторов роста 1 и 2 (IGF-I и II), фактора роста эндотелия сосудов (VEGFA) и особенно система рецепторов эпидермального фактора роста, в частности EGFR, и его лиганд EGF [2–4].

Цель исследования: установить различия в локальном содержании VEGF, EGF, IGF I и IGF II при АК и ПКР в опухолевой и визуально неизменной (интактной) ткани желудка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы ткани были получены при хирургическом лечении 15 пациентов с АК и 10 пациентов с ПКР желудка ($T_{2-4}N_{0-2}M_0$, G2-G3, средний возраст $62,8 \pm 2,38$ года). Все пациенты дали добровольное информированное согласие. Гистологический контроль проводился во всех случаях. Стандартным ИФА-методом определяли концентрацию VEGF-A, эпидермального фактора роста EGF (BenderMedSystems GmbH, Австрия) и его растворимого рецептора sEGFR (R & D Systems Inc., США и Канада), инсулиноподобных факторов роста IGF-I

и IGF-II (Mediagnost, Германия) в тканях опухоли и визуально интактной ткани желудка.

Полученные данные обрабатывали с использованием программного пакета Statistica v.6.0. Проверку на нормальность осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка (для малых выборок); в связи с тем, что во многих группах распределение данных не соответствовало нормальному распределению, значимость различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни, значимыми считали при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование показало, что интактная ткань желудка у пациентов с АК и ПКР не имела различий по уровням VEGF-A, IGF-I и IGF-II. Однако при ПКР концентрации EGF и sEGFR были статистически значимо снижены в 2,9 и в 1,5 раза соответственно по сравнению с уровнем в интактной ткани у пациентов с АК (табл. 1).

У больных АК желудка в ткани опухоли концентрация VEGF-A была выше в 2,3 раза, а концентрации IGF-I и IGF-II были снижены в среднем в 2 раза по сравнению с визуально интактной тканью. Концентрация эпидермального фактора роста и растворимой формы его рецептора не отличалась от их концентрации в визуально интактной ткани.

У больных ПКР желудка (в отличие от АК) в ткани опухоли была увеличена концентрация EGF и sEGFR соответственно в 2,4 и в 1,6 раза по сравнению с уровнем этих факторов роста в интактной ткани этих больных, при этом концентрация остальных факторов роста не отличалась.

При сравнении уровня изученных факторов роста в опухолевой ткани было выявлено, что в ткани ПКР концентрация VEGF-A была в 2,6 раза ниже, а IGF-I и IGF-II — в среднем в 2 раза выше соответствующих показателей в ткани АК.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты нашего исследования свидетельствуют о значимом повышении уровня VEGF-A в ткани опухоли АК G2-G3 в отличие от ткани опухоли ПКР. Известно, что ключевым фактором активации VEGF-сигнального пути является гипоксия, особенно характерная для опухолей солидного строения с высокой плотностью клеток [5]. В ряде работ была показана значимая корреляция между экспрессией HIF-1 α , экспрессией VEGF-A, плотностью микрососудистой сети и гистологическим типом опухоли — интестинальным или диффузным

раком желудка [6, 7]. По ряду классификаций ПКР относят к диффузному (инфильтративному) типу в отличие от АК, для которой характерно солидное строение. Показано, что интестинальный тип рака желудка в большей степени зависит от ангиогенеза, показывая более высокий уровень экспрессии VEGF-A в отличие от диффузного типа [8].

Особенностью ПКР оказался более низкий уровень EGF и sEGFR в интактной ткани по сравнению с тканью опухоли ПКР и интактной тканью при АК. EGF и EGFR экспрессируются в эпителиальных тканях вдоль всего желудочно-кишечного тракта человека, играя важную роль в восстановлении слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта после ее повреждения и регулируя пролиферацию эпителиальных клеток, их выживание, подвижность [9]. EGFR играет ключевую роль в иницировании и прогрессии рака желудка. Показано, что EGFR экспрессируется у 43% больных раком желудка, при этом из них у 11% имеется его высокая экспрессия, которая значимо коррелирует с дифференцировкой опухоли, метастазами в лимфатические узлы и стадией опухоли [10].

Помимо трансмембранной формы EGFR (the full-length EGFR), существует растворимая форма sEGFR, содержащая экстрацеллюлярный сайт связывания лигандов, но без мембранного и киназного доменов. Высокое сродство sEGFR к его лигандам

позволяет растворимой изоформе конкурировать с полноразмерными рецепторами EGFR, регулируя их функционирование, модулируя активацию внутриклеточных каскадов. Известно, что существуют разные изоформы sEGFR, которые образуются в результате либо альтернативного сплайсинга mRNA, либо сайт-специфического протеолиза экстрацеллюлярной части полноразмерного рецептора EGFR в результате действия экстрацеллюлярных протеиназ [11]. Было показано, что изоформы sEGFR могут различаться своими биохимическими свойствами, в частности величиной изоэлектрической точки и, возможно, своей функцией. Кроме того, изоформы sEGFR могут различаться источником происхождения — опухолевые и неопухолевые клетки (Maramotti S. et al., 2012; Lococo F. et al., 2015; Maramotti S. et al., 2016) [11–13].

В целом роль sEGFR при онкопатологии окончательно не определена. Имеются противоречивые данные об уровне sEGFR (как в крови, так и в ткани опухоли) у больных с разной локализацией опухоли, а также у здоровых людей. Часть исследователей рассматривают sEGFR как физиологическую молекулу с защитной ролью в регуляции EGF-пути, обладающую антипролиферативным эффектом [14–15]. Результаты других исследований показывают, что sEGFR может быть традиционным «положительным биомаркером», высвобождаемым опухолевыми

Таблица 1. Концентрации факторов роста в визуально интактной ткани желудка и тканях опухолей желудка различных гистологических типов

Table 1. Concentrations of growth factors in visually intact gastric tissue and gastric tumor tissues of various histological types

	Группы/ Groups	Визуально неизменная ткань/ Visually not changed tissue	Ткань опухоли/ Tumor tissue
VEGF-A, пг/г тк./ VEGF-A, pg/g tc.	АК G2-G3/ АК G2-G3	5392,7±487,5	12246,1±1057,5 $p_1=0,0265$
	ПКР / RCC	4539,7±512,9	4757,0±536,5 $p_2=0,0417$
EGF, пг/г тк./ EGF, pg/g tc.	АК G2-G3/ АК G2-G3	145,6±13,3	146,3±15,2
	ПКР / RCC	55,2±6,8 $p_3=0,0167$	135,0±11,6 $p_1=0,0339$
sEGFR, нг/г тк./ sEGFR, ng/g tc.	АК G2-G3/ АК G2-G3	152,1±9,5	159,7±11,1
	ПКР / RCC	110,7±10,2 $p_3=0,0376$	174,4±15,4 $p_1=0,0339$
IGF-I, нг/г тк./ sEGFR, ng/g tc.	АК G2-G3/ АК G2-G3	223,5±18,9	98,6±10,7 $p_1=0,0199$
	ПКР / RCC	252,6±23,4	229,1±28,6 $p_2=0,0124$
IGF-II, нг/г тк./ sEGFR, ng/g tc.	АК G2-G3/ АК G2-G3	28,0±2,7	15,3±1,9 $p_1=0,0022$
	ПКР / RCC	25,6±1,4	27,6±2,8 $p_2=0,0132$

Примечание. Статистически значимые различия: p_1 – между показателями в ткани опухоли и в соответствующей визуально неизменной ткани; p_2 – между показателями в ткани АК и ПКР; p_3 – между показателями в визуально неизменной ткани при АК и ПКР
 Note: Statistically significant differences: p_1 – between indicators in tumor tissue and in the corresponding visually unchanged tissue, p_2 – between indicators in the tissue of AC and RCC, p_3 – between indicators in visually unchanged tissue in AC and RCC

клетками, которые обычно экспрессируют высокие уровни EGFR [16]. В частности, Choi J. H. et al. обнаружили значительное повышение уровня sEGFR у больных раком желудка по сравнению со здоровой популяцией и выявили изменение уровня sEGFR в зависимости от активности прогрессирования опухолевого процесса и его реакции на терапию [17]. Такая противоречивая картина может быть результатом того, что механизмы вовлечения EGF/EGFR в прогрессирование опухолевого процесса могут быть различны при разных типах опухолей.

В нашем исследовании было обнаружено, что в ткани АК уровни IGF-I и IGF-II были значимо ниже, чем в интактной ткани желудка и в ткани ПКР. Система IGF вовлечена в развитие онкологического процесса, участвуя в регуляции метаболизма глюкозы, процессов пролиферации, апоптоза, ангиогенеза, связанного с опухолью воспаления. К настоящему времени получены данные об участии системы инсулиноподобных факторов роста в патогенезе рака желудка [18–20]. В исследовании Gryko M. и соавт. была обнаружена корреляция уровня экспрессии рецептора IGF-1R с метастазированием в лимфатические узлы, высоким уровнем гистологической злокачественности и плохим прогнозом при раке желудка [21]. В работах Li H. и соавт. и Min Y. и соавт. было показано, что активация IGF-1R способствовала росту опухоли, а блокада IGF-1R супрессировала рост опухоли желудка за счет ингибирования как ангиогенеза, так и лимфангиогенеза [22, 23]. Pavelić K. и соавт. изучали экспрессию IGF-II и его рецепторов

в клетках разных типов опухолей желудка — кишечном и диффузном. Была выявлена значительная разница в экспрессии IGF-II между более агрессивным диффузным типом и кишечным типом рака желудка. При этом уровень IGF-II в среде культивирования клеток диффузного типа был значительно выше по сравнению с уровнем в среде культивирования клеток кишечного типа и коррелировал с клеточной пролиферацией. В противоположность этому, экспрессия mPHK IGF-1R была намного выше в клетках кишечного типа, чем в клетках диффузного типа рака желудка [24]. Эти данные свидетельствуют о том, что члены семейства IGF участвуют в патогенезе рака желудка, вероятно, посредством аутокринной/паракринной стимуляции роста клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования выявили значительную разницу в уровнях VEGF-A, IGF-I и IGF-II и компонентов системы EGF в опухолевых и визуально интактных тканях при АК G2–G3 и перстневидноклеточном раке желудка. Возможно, большая активность систем EGF и IGF при ПКР связана с особенностями диффузного роста и происхождением из нейроэндокринных клеток, что свидетельствует об аутокринной/паракринной регуляции инвазивного роста. АК солидного строения, поэтому в большей степени нуждается в неоангиогенезе, который осуществляется преимущественно системой VEGF.

Список литературы/References

1. Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer. IARC Sci Publ. 2004; 157:327–349.
2. Gao M, Liang XJ, Zhang ZS, Ma W, Chang ZW, Zhang MZ. Relationship between expression of EGFR in gastric cancer tissue and clinicopathological features. Asian Pac J Trop Med. 2013; 6 (4):260–264. DOI: 10.1016/S1995-7645 (13)60054-1
3. Yuan L-W, Yamashita H, Seto Y. Glucose metabolism in gastric cancer: The cutting-edge. World J Gastroenterol. 2016 Feb 14; 22 (6):2046–2059. DOI: 10.3748/wjg.v22.i6.2046
4. Li H, Batth IS, Qu X, Xu L, Song N, Wang R, et al. IGF-1R signaling in epithelial to mesenchymal transition and targeting IGF-1R therapy: overview and new insights. Mol Cancer. 2017 Jan 30; 16 (1):6. DOI: 10.1186/s12943-016-0576-5
5. Lee SH, Jeong D, Han Y, Baek MJ. Pivotal role of vascular endothelial growth factor pathway in tumor angiogenesis. Ann Surg Treat Res. 2015; 89(1):1–8. DOI: 10.4174/ast.2015.89.1.1
6. Isobe T, Aoyagi K, Koufuiji K, Shirouzu K, Kawahara A, Taira T, et al. Clinicopathological significance of hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1α) expression in gastric cancer. Int J Clin Oncol. 2013; 18(2):293–304. DOI: 10.1007/s10147-012-0378-8
7. Lampri ES, Goussia AC, Agnantis NJ. Clinicopathological Study of Angiogenesis in Gastric Cancer. Int J Pathol Clin Res. 2016; 2(3). DOI: 10.23937/2469-5807/1510044
8. Kitadai Y. Cancer-Stromal Cell Interaction and Tumor Angiogenesis in Gastric Cancer. Cancer Microenvironment. 2010; 3 (1):109–116. DOI: 10.1007/s12307-009-0032-9
9. Chen J, Zeng F, Forrester SJ, Eguchi S, Zhang M-Z, Harris RC. Expression and function of the epidermal growth factor receptor in physiology and disease. Physiol Rev. 2016; 96(3):1025–1069. DOI: 10.1152/physrev.00030.2015
10. Zhang Z, Tang H, Lin J, Hu Y, Luo G, Luo Z, Cheng C, Wang P. Clinicopathologic and prognostic significance of human epidermal growth factor receptor in patients with gastric cancer: An updated meta-analysis. Oncotarget. 2017; 8(10):17202–17215. DOI: 10.18632/oncotarget.15231
11. Maramotti S, Paci M, Manzotti G, Rapicetta C, Gugnoni M, Galeone C, et al. Soluble Epidermal Growth Factor Receptors (sEGFRs) in Cancer: Biological Aspects and Clinical Relevance. Int J Mol Sci. 2016; 17(4):593. DOI: 10.3390/ijms17040593
12. Maramotti S, Paci M, Micciché F, Ciarrocchia A, Cavazzad A, De

- Bortolc M, et al. Soluble epidermal growth factor receptor isoforms in non-small cell lung cancer tissue and in blood. *Lung Cancer*. 2012; 76(3):332–338. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.11.018
13. Lococo F, Paci M, Rapicetta C, Rossi T, Sancisi V, Braglia L, et al. Preliminary evidence on the diagnostic and molecular role of circulating soluble EGFR in non-small cell lung cancer. *Int. J. Mol. Sci*. 2015; 16(8):19612–19630. DOI: 10.3390/ijms160819612
14. Lemos-González Y, Rodríguez-Berrocal FJ, Cordero OJ, Gómez C, Páez de la Cadena M. Alteration of the serum levels of the Epidermal Growth Factor Receptor and its ligands in patients with non-small cell lung cancer and head and neck carcinoma. *Br. J. Cancer*. 2007; 96(10):1569–1578. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603770
15. Jantus-Lewintre E, Sirera R, Cabrera A, Blasco A, Caballero C, Iranzo V, et al. Analysis of the prognostic value of soluble Epidermal Growth Factor Receptor plasma concentration in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Clin. Lung Cancer*. 2011; 12(5):320–327. DOI: 10.1016/j.clcc.2011.03.031
16. Oh MJ, Choi JH, Kim IH, Lee YH, Huh JY, Park YK, et al. Detection of Epidermal Growth Factor Receptor in the serum of patients with cervical carcinoma. *Clin. Cancer Res*. 2000 Dec; 6(12):4760–4763.
17. Choi JH, Oh JY, Ryu SK, Kim SJ, Lee NY, Kim YS, et al. Detection of Epidermal Growth Factor Receptor in the serum of gastric carcinoma patients. *Cancer*. 1997; 79(10):1879–1883.
18. Yi HK, Hwang PH, Yang DH, Kang CW, Lee DY. Expression of the insulin-like growth factors (IGFs) and the IGF-binding proteins (IGFBPs) in human gastric cancer cells. *Eur J Cancer*. 2001; 37(17):2257–2263. DOI: 10.1016/s0959-8049(01)00269-6
19. Wang H-B, Zhou C-J, Song S, Chen P, Xu W, Liu B, et al. Evaluation of Nrf2 and IGF-1 expression in benign, premalignant and malignant gastric lesions. *Pathol Res Pract*. 2011; 207(3):169–173. DOI: 10.1016/j.prp.2010.12.009
20. Xu L, Zhou R, Yuan L, Wang S, Li X, Ma H, et al. IGF1/IGF1R/Stat3 signaling-inducible IFITM2 promotes gastric cancer growth and metastasis. *Cancer Lett*. 2017; 393:76–85. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.02.014
21. Gryko M, Kiśluk J, Cepowicz D, Zińczuk J, Kamocki Z, Guzińska-Ustymowicz K, et al. Expression of insulin-like growth factor receptor type 1 correlate with lymphatic metastases in human gastric cancer. *Pol J Pathol*. 2014; 65(2):135–140. DOI: 10.5114/pjp.2014.42678
22. Min Y, Adachi Y, Yamamoto H, Imsumran A, Arimura Y, Endo T, et al. Insulin-like growth factor I receptor blockade enhances chemotherapy and radiation responses and inhibits tumour growth in human gastric cancer xenografts. *Gut*. 2005 May 1; 54(2):591–600. DOI: 10.1136/gut.2004.048926
23. Li H, Adachi Y, Yamamoto H, Min Y, Ohashi H, Li M, et al. Insulin-like growth factor-I receptor blockade reduces tumor angiogenesis and enhances the effects of bevacizumab for a human gastric cancer cell line, MKN45. *Cancer*. 2011; 117(14):3135–3147. DOI: 10.1002/cncr.25893
24. Pavelić K, Kolak T, Kapitanović S, Radošević S, Spaventi Š, Krušlin B, et al. Gastric cancer: the role of insulin-like growth factor 2 (IGF 2) and its receptors (IGF 1R and M6-P/IGF 2R). *J Pathol*. 2003; 201(3):430–438. DOI: 10.1002/path.1465

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 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

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

Сурикова Екатерина Игоревна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

Бандовкина Валерия Ахтямовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

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: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>

Немашкалова Людмила Анатольевна, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>

Медведева Дарья Евгеньевна, аспирант отделения абдоминальной онкологии № 3 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4850-3753>

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

Маслов Андрей Александрович, д.м.н., профессор, руководитель отделения абдоминальной онкологии № 3 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4902-5789>

Сидоренко Юрий Сергеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 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 (RRIIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Elena M. Frantsiyants, PhD, DSc (Biology), professor, deputy director general for science Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Irina A. Goroshinskaya, PhD, DSc (Biology), professor, chief researcher of the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>

Ekaterina I. Surikova, PhD (Biology), senior researcher of the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

Valeriya A. Bandovkina, PhD (Biology), senior researcher of the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

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

Lyudmila A. Nemashkalova, researcher of the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>

Darya E. Medvedeva, postgraduate student of abdominal oncology department No. 3 Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4850-3753>

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>

Andrey A. Maslov, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of abdominal oncology No. 3 Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4902-5789>

Yuriy 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>



ИЗУЧЕНИЕ ОБЩЕТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТА БАКТЕРИОСЕНС, ПРЕДНАЗНАЧЕННОГО ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА ГРЫЗУНАХ И КРУПНЫХ ЖИВОТНЫХ

Н.Б.Морозова¹, А.А.Панкратов¹, Е.А.Плотникова¹, М.С.Воронцова¹,
Е.А.Макарова², Е.А.Луканец², А.Д.Каприн¹

1. Московский научно-исследовательский онкологический институт имени 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. ФГУП «Государственный научный центр «Научно-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей», 123001, Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Садовая, д. 1, корп. 4

Резюме

Цель исследования. Определение потенциального токсического действия препарата Бактериосенс при его однократном («острая» токсичность) и многократном («хроническая» токсичность) введении животным, а также совместимости с кровью. Материалы и методы. Препарат Бактериосенс, активным компонентом которого является мезо-тетра- (3-пиридил)-бактериохлорин с $\lambda_{\text{max}}=747$ нм. Совместимость с кровью изучали *ex vivo*, оценивая влияние раствора препарата на свертываемость нестабилизированной венозной крови. Для оценки гемолитического потенциала препарата Бактериосенс использовали метод определения осмотической резистентности эритроцитов *in vitro*. «Острую» токсичность исследовали на мышах-гибридах F₂ (CBA x C57Bl/6j) и неинбредных крысах, самцах и самках, при однократном внутривенном и внутрибрюшинном введении Бактериосенса, «хроническую» токсичность — на неинбредных крысах (самцах и самках) и кроликах, самцах породы советская шиншилла при многократном (14 дней) внутривенном введении препарата. Оценивали сроки гибели животных от токсичности, клиническую картину интоксикации, влияние препарата на состояние внутренних органов и систем организма с использованием физиологических, клинико-лабораторных и патологоанатомических методов исследования.

Результаты. При инкубации раствора препарата Бактериосенс в концентрациях от 0,5 мг/мл до 0,005 мг/мл с нестабилизированной кровью крыс изменений в пробах, которые свидетельствовали бы о несовместимости данного препарата с кровью, не выявлено. Водный раствор препарата Бактериосенс животным, а впоследствии и человеку, следует вводить в концентрации, не превышающей 0,5 мг/мл, медленно или капельно. Однократное внутривенное и внутрибрюшинное введение препарата Бактериосенс мышам и крысам (самцам и самкам) в дозах: от 5,0 мг/кг до 50,0 мг/кг и от 1,3 мг/кг до 20,8 мг/кг соответственно было удовлетворительно перенесено животными. Гибель от токсичности и кожная фототоксичность отсутствовали. Исследованные дозы препарата Бактериосенс превышали расчетную эквитерапевтическую дозу для человека в 25–250 раз у мышей и в 6,5–104 раза у крыс. Бактериосенс при многократном (14 дней) внутривенном введении крысам обоего пола и кроликам-самцам в суммарных дозах от 18,2 мг/кг до 72,8 мг/кг и от 8,3 мг/кг до 33 мг/кг соответственно не приводил к гибели животных от токсичности, не оказывал токсического действия на периферическую кровь, почки, сердце, состояние системы гемостаза и ЦНС. Препарат не оказывал негативного влияния на углеводный и липидный обмен.

Заключение. Бактериосенс при однократном и многократном применении в диапазоне исследуемых доз не оказывал выраженного токсического действия на мышей, крыс и кроликов. Исследуемые дозы препарата превышали расчетную эквитерапевтическую дозу для человека в 91–364 раза у крыс и в 41–165 раз у кроликов.

Ключевые слова:

Бактериосенс, фотодинамическая терапия, токсикологические исследования, «острая» токсичность, «хроническая» токсичность, эквитерапевтическая доза

Оформление ссылки для цитирования статьи

Морозова Н.Б., Панкратов А.А., Плотникова Е.А., Воронцова М.С., Макарова Е.А., Луканец Е.А., Каприн А.Д. Изучение общетоксических свойств препарата Бактериосенс, предназначенного для фотодинамической терапии злокачественных новообразований на грызунах и крупных животных. Исследования и практика в медицине 2019; 6(4): 67-83. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-7

Для корреспонденции

Морозова Наталья Борисовна, к.б.н., научный сотрудник отделения модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
E-mail: n.b.morozova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7159-805X>

Информация о финансировании. Исследования проведены при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (государственный контракт № 14.N08.12.0049).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 19.06.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

STUDY OF GENERAL TOXIC EFFECT OF BACTERIOSENS IN RODENTS AND LARGE LABORATORY ANIMALS

N.B.Morozova¹, A.A.Pankratov¹, E.A.Plotnikova¹, M.S.Vorontsova¹, E.A.Makarova², E.A.Lukyanets², A.D.Kaprin¹

1. P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 3

2nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russian Federation

2. State Scientific Center Research Institute of Intermediates and Dyes, 1/4 B.Sadovaya str., Moscow 123001, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. The objectives of the research are to evaluate the potential toxicity of Bacteriosens when administered to animals once only («acute» toxicity) or repeatedly («chronic» toxicity) and to study its biocompatibility with blood components.

Materials and methods. Bacteriosens is the medicine on the basis of photoactive compound of *mezo*-tetra (3-pyridyl) bacteriochlorin with $\lambda_{\max}$ of 747 nm. *Ex vivo* study of its biocompatibility with blood components included the evaluation of the impact of the solution on the coagulability of non-stabilized venous blood. The *in vitro* method of detecting erythrocyte osmotic resistance to hemolytic ability of Bacteriosens was used. The «acute» toxicity was studied in F1 hybrid mice (CBA x C57Bl/6j) and non-bred rats, male and female, after single intravenous and intraperitoneal injections of Bacteriosens. The «chronic» toxicity was studied in non-bred rats, male and female, and Soviet Chinchilla rabbits after multiple intravenous injection of the drug (over the period of 14 days). Time period before toxicity-induced death of animals, clinical signs of intoxication, and the impact of the medicine on the inner organs and body systems were evaluated using physiologic and pathophysiologic, clinical, and laboratory methods.

Results. Incompatibility of non-stabilized rat blood with Bacteriosens after the incubation with the medicine in concentrations varying from 0.5 till 0.005 mg/ml has not been discovered. The aquatic solution of Bacteriosens should be injected into animals and later on into humans slowly or by drip feed in concentrations not exceeding 0.5 mg/ml. A single injection of Bacteriosens in doses from 5.0 to 50.0 mg/kg and from 1.3 to 20.8 mg/kg to mice and rats (male and female), respectively, was tolerated by the animals satisfactorily. No toxicity-induced deaths or skin phototoxicity have been detected. The studied doses of Bacteriosens in mice 25–250 times exceeded the calculated equitherapeutic dose for humans, and in rats, 6.5–104 times. Bacteriosens in total doses from 18.2 to 72.8 mg/kg and from 8.3 to 33 mg/kg administered as multiple intravenous injections for 14 days to rats and rabbits respectively, did not induce the death of the animals and demonstrated no toxic impact on blood, liver, kidneys, heart, hemostasis system, or central nervous system. The drug did not adversely affect carbohydrate and lipid metabolism.

Conclusion. Bacteriosens when administered as a single dose or as multiple injections in the range of studied doses did not have adverse toxic effect on mice, rats, and rabbits. The studied doses of Bacteriosens in rats 91–364 times exceeded the calculated equitherapeutic dose for humans, and 41–165 times, in rabbits.

Keywords:

Bacteriosens, photodynamic therapy, toxicological study, «acute» toxicity, «chronic» toxicity, equitherapeutic dose

For citation

Morozova N.B., Pankratov A.A., Plotnikova E.A., Vorontsova M.S., Makarova E.A., Lukyanets E.A., Kaprin A.D. Study of general toxic effect of Bacteriosens in rodents and large laboratory animals. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): 67-83. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-7

For correspondence

Natalya B. Morozova, PhD (Biology), researcher of the department of modifiers and protectors of antitumor therapy P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre

Address: 3 2nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russian Federation

E-mail: n.b.morozova@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7159-805X>

Information about funding. The research was carried out with the financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (state contract No. 14.N08.12.0049).

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 19.06.2019, accepted for publication 01.12.2019.

ВВЕДЕНИЕ

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является эффективным методом лечения различных видов злокачественных опухолей [1, 2]. Облучение накопившегося фотосенсибилизатора (ФС) светом соответствующей длины волны генерирует цитотоксический синглетный кислород и свободные радикалы, что приводит к разрушению опухолевых клеток и ткани [3]. Фотосенсибилизатор может генерировать синглетный кислород и флуоресценцию одновременно, что делает возможным его использование как для визуализации, так и для терапии злокачественных новообразований [4].

Разработка новых ФС является сложной задачей для ФДТ. Особое внимание в последние годы уделяется изучению биологических свойств фотосенсибилизаторов бактериохлоринового ряда, поглощающих в ближнем ИК-диапазоне (700–850 нм), где собственное поглощение несенсибилизированной ткани минимально и, соответственно, эффективная терапевтическая глубина воздействия значительно больше [5, 6].

Бактериохлорины, показывая высокую фототоксичность и низкую темную токсичность в исследованиях *in vitro*, высокую фотоиндуцированную противоопухолевую эффективность на мышах с перевиваемыми опухолями, являются мощными и перспективными противоопухолевыми фотосенсибилизаторами для ФДТ [7, 8]. Производные бактериохлорина имеют ограниченную фототоксичность кожи, что дает им дополнительное преимущество перед клинически одобренными ФС, применяемыми в настоящее время [9].

В ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» совместно с ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ России на основе стандартной субстанции разработан препарат Бактериосенс, который предназначен для ФДТ злокачественных новообразований различных локализаций.

Препарат обладает высокой фотоиндуцированной активностью в отношении опухолевых клеток человека эпителиального происхождения и опухолевых клеток мыши различного генеза (величина $ИК_{50}$ составляет 0,08–1,21 мкМ в зависимости от клеточной линии) [10]. Применение ФДТ с Бактериосенсом обеспечивает высокую дозозависимую противоопухолевую эффективность у мышей с опухолями различного гистогенеза. Использование оптимальных режимов проведения ФДТ позволяет добиться 100% излеченности мышей с опухолями малого размера; 100% торможения роста опухолей и 38–100% излеченности мышей с опухолями большого размера [10, 11]. Бактериосенс в течение 3–4 суток выводился из кровотока животных (мышей и кроликов) при использова-

нии дозы, в 2,5 раза превышающей терапевтическую. Продолжительность периода полувыведения Бактериосенса не превышает 24 мин. В коже препарат регистрируется не более 4 сут. Основные пути элиминирования Бактериосенса из организма животных происходили через почки и печень [11, 12].

Целью исследования являлось определение потенциального токсического действия препарата Бактериосенс при его однократном («острая» токсичность) и многократном («хроническая» токсичность) введении животным, а также совместимости с кровью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Фотосенсибилизатор. Препарат Бактериосенс — лиофилизат для приготовления раствора для инфузий производства ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» (Россия). Активный компонент — **мезо-тетра-(3-пиридил)-бактериохлорин** с $\lambda_{max}=747$ нм; вспомогательные компоненты: kolliphor® ELP, D (-)-Маннит, лимонная кислота [12]. В качестве растворителя использовали 0,025% раствор гидрокарбоната натрия ($NaHCO_3$). Для проведения исследований раствор препарата нужной концентрации готовили *ex tempore*. Концентрация раствора препарата для введения мышам, крысам и кроликам составила 0,5 мг/мл.

Животные. Для оценки токсических свойств использовали интактных животных: мышей-гибридов F_1 (СВА х С57Bl/6_g), самцов и самок в возрасте 8–10 нед; неинбредных крыс, самцов и самок в возрасте 8–10 нед и кроликов, самцов породы советская шиншилла в возрасте 11–13 нед. Мышей и крыс получали из питомника Научного центра биомедицинских технологий РАМН (филиал «Андреевка»), кроликов — ООО «Кролинфо». Животные находились на стандартной сбалансированной диете с использованием экструдированного комбикорма для содержания мелких лабораторных грызунов (мышей и крыс) и кроликов «ЧАРА» (ЗАО «Ассортимент-Агро»). Животные получали чистую питьевую воду III типа, полученную из водопроводной воды, путем ее пропускания через систему фильтров и систему обратного осмоса Osmos Stream Compact OD 200. В качестве подстилки у мышей и крыс использовали специальный сертифицированный подстил RENOFIX MK 2000 (J. Rettenmaier & Sohne, Германия).

Исследования были одобрены комиссией по биоэтике и проведены с соблюдением принципов гуманности в соответствии с национальными и международными стандартами [13–16].

Изучение совместимости раствора препарата Бактериосенс с кровью.

Исследования проводили *ex vivo* с использованием нестабилизированной и стабилизированной

крови, полученной от 3 крыс для каждого вида исследования. Кровь для анализа забирали из нижней полой вены. Эвтаназию животных для этих целей осуществляли путем передозировки эфира для наркоза. Тесты воспроизводили три раза.

При изучении влияния раствора препарата Бактериосенс на свертываемость нестабилизированной венозной крови к 0,1 мл раствору препарата в концентрациях, равных 0,5 мг/мл, 0,05 мг/мл и 0,005 мг/мл, добавляли 1,0 мл крови крыс, аккуратно перемешивали и оценивали время образования сгустка с помощью секундомера. В контрольную пробу вместо препарата Бактериосенс вносили изотонический (0,9%) раствор хлористого натрия. Определяли любые изменения в пробах крови в течение первой минуты после контакта крови с препаратом и время свертывания крови.

Для оценки гемолитического потенциала препарата исследовали резистентность эритроцитов к воздействию раствора препарата Бактериосенс. В основу этих исследований положен унифицированный метод определения осмотической резистентности эритроцитов в модификации Л. И. Идельсона [17].

В пластиковые центрифужные пробирки разливали по 2,0 мл: раствора препарата Бактериосенс с концентрациями 0,5 мг/мл, 0,005 мг/мл и 0,005 мг/мл (опытные пробы); 0,9% раствора хлористого натрия (отрицательный контроль); 0,1% раствора хлористого натрия (положительный контроль). Далее в каждую пробирку вносили по 8 мкл гепаринизированной крови крыс. Содержимое пробирок аккуратно перемешивали и оставляли на 15 и 30 мин в термостате при температуре 37 °С. Через указанные промежутки времени пробы центрифугировали на CENTRIFUGE CM-6M ELMi (Латвия) при 2000 об/мин в течение 5 мин. Из каждой пробирки удаляли надосадочную жидкость и измеряли оптическое поглощение на спектрофотометре Genesys 2 Thermo Spectronic (США) при длине волны, равной 546 нм, в кювете с толщиной слоя 10 мм против соответствующего контроля (препарата Бактериосенс в концентрациях 0,5; 0,05 и 0,005 мг/мл; 0,9% и 0,1% растворов хлористого натрия).

За 100% гемолиз принимали гемолиз в пробе, в которой кровь инкубировали с 0,1% раствором хлористого натрия (положительный контроль). Рассчитывали процент гемолиза в каждой пробе путем сравнения величины экстинкций надосадочной жидкости опытных проб с экстинкцией пробы, содержащей 0,1% хлористого натрия (100% гемолиз), по формуле: $[E_x \times 100] / E_{0,1\%NaCl}$, где E_x — экстинкция надосадочной жидкости исследуемых проб; $E_{0,1\%NaCl}$ — экстинкция надосадочной жидкости в пробирке с 0,1% раствором хлористого натрия;

100 — процент гемолиза эритроцитов в пробирке с 0,1% раствором хлористого натрия.

Изучение «острой» токсичности препарата Бактериосенс. При изучении «острой» токсичности определяли величины летальных и токсических доз Бактериосенса для мышей и крыс обоего пола, используя два пути введения: внутривенный (рекомендован для клинического применения у человека) и внутрибрюшинный (в качестве дополнительного). Мышам и крысам препарат Бактериосенс вводили однократно (или дробно в течение 6 ч). Контрольным животным вводили изотонический (0,9%) раствор хлористого натрия, используя тот же путь и режим введения, что и животным в опытных группах. У животных регистрировали клинические признаки интоксикации, гибель животных от токсичности, сроки их гибели, изменение массы тела мышей и крыс. Взвешивание животных осуществляли до введения препарата, а также на 1, 7, 14, 21 и 30-е сутки после его введения.

При выборе доз препарата Бактериосенс для изучения его «острой» токсичности на мышах исходили из его терапевтической дозы (ТД), которая была определена на этапе изучения противоопухолевой эффективности ФДТ на мышах с перевиваемыми опухолями и составила 2,5 мг/кг. Мышам препарат Бактериосенс вводили в дозах: 5 мг/кг (2 ТД), 10 мг/кг (4 ТД), 20 мг/кг (8 ТД), 40 мг/кг (16 ТД) и 50 мг/кг (20 ТД).

При выборе доз препарата для изучения его «острой» токсичности на крысах исходили из эквивалентной терапевтической дозы (ЭТД) для крыс, которая была рассчитана, исходя из ТД для мышей, и составила 1,3 мг/кг. Межвидовой перенос доз лекарственных средств осуществляли по методам Freireich E. J. и Улановой И. П. [18, 19]. Крысам препарат Бактериосенс вводили в дозах: 2,6 мг/кг ($2ЭТД_{крыс}$), 5,2 мг/кг ($4ЭТД_{крыс}$), 10,4 мг/кг ($8ЭТД_{крыс}$), 20,8 мг/кг ($16ЭТД_{крыс}$).

Для оценки повреждающего действия препарата на внутренние органы и ткани каждое животное было подвергнуто аутопсии после плановой эвтаназии парами эфира для наркоза. При аутопсии детально исследовали внешнее состояние тела, полость черепа, грудную и брюшную полости с органами и тканями, шею с органами и тканями и скелетно-мышечную систему.

Изучение «хронической» токсичности препарата Бактериосенс. Препарат Бактериосенс вводили крысам и кроликам в течение 14 дней, один раз в день внутривенно в ЭТД, которые были рассчитаны, исходя из терапевтической дозы для мышей, равной 2,5 мг/кг [10]. Межвидовой перенос доз лекарственных средств осуществлялся по методам Freireich E. J. и Улановой И. П. [18, 19].

Для крыс эта доза составила 1,3 мг/кг (ЭД_{кр}). При изучении «хронической» токсичности препарата Бактериосенс на крысах исследованы следующие суммарные дозы: 18,2 мг/кг (14ЭД_{кр}), 36,4 мг/кг (28ЭД_{кр}), 72,8 мг/кг (56ЭД_{кр}).

Для кроликов эквитерапевтическая доза составила 0,6 мг/кг (ЭД_{кр}). При изучении «хронической» токсичности препарата Бактериосенс на кроликах исследованы следующие суммарные дозы: 8,4 мг/кг (14ЭД_{кр}), 16,5 мг/кг (28ЭД_{кр}), 33 мг/кг (56ЭД_{кр}).

Препарат животным вводили внутривенно, так как внутривенный путь введения препарата Бактериосенс рекомендован для клинического применения у человека. Крысам препарат вводили внутривенно в хвостовую вену, кроликам — в наружную ушную вену. Контрольным животным вводили изотонический (0,9%) раствор хлористого натрия, используя тот же путь и режим введения, что и животным в опытных группах.

Исследование проводили в соответствии с общепринятой методикой [20]. При регистрации внешних проявлений интоксикации большое внимание уделялось поведенческим реакциям. Оценивалась степень возбудимости животных по уровню двигательной активности и агрессивности, пisku животных (вокализации). Обращали внимание на нервно-мышечную возбудимость (спонтанный тремор, судороги, изменение мышечного тонуса). Оценивали рефлексы «позы», «походки», «реакцию на человека», «реакцию на болевое раздражение», «реакцию на звуковое раздражение» и другие нарушения. Состояние вегетативных эффектов оценивали по величине зрачка (миоз, мидриаз), наличию или отсутствию экзофтальма. Так как основным побочным эффектом использования метода ФДТ является кожная фототоксичность, данный параметр был внесен в перечень критериев оценки токсических проявлений. Оценка проводилась при естественном освещении по наличию на коже слизистых оболочек, ушей и хвоста гиперемии, шелушения, отека, ожога, струпа и других проявлений. Фиксировали все патологические изменения в поведении и клиническом состоянии животных.

Массу тела у крыс и кроликов определяли на 1, 3, 10, 14, 21 и 30-е сутки после окончания введения препарата.

Гематологические исследования у животных проводили на 1, 7, 14, 21 и 30-е сутки после введения препарата на автоматическом гематологическом анализаторе Medonic (Швеция). Для подсчета лейкоцитарной формулы делали мазки крови на предметных стеклах, которые были зафиксированы по Майн–Грюнвальду, и далее окрашены по методу

Гимзы–Романовского и исследованы в световом микроскопе MC-300 Micros (Австрия).

Биохимическое исследование сыворотки крови и коагулометрическое исследование плазмы крови животных проводили на 1 и 30-е сутки после последнего введения препарата на автоматическом биохимическом анализаторе A-25 BioSystems (Испания) и на автоматическом коагулометре ACL Elite PRO (Италия) соответственно.

Физиологические исследования, а также клинический анализ мочи у крыс (ЭКГ, оценка суточного диуреза) проводили на 1, 14 и 30-е сутки наблюдений.

Электрокардиограммы снимали на 3-канальном электрокардиографе AT-101 Schiller (Швейцария).

Для оценки спонтанного диуреза и клинического анализа мочи у крыс мочу собирали путем помещения животных в метаболические клетки (Metabolic cage TECNIPLAST, Италия). Для клинического анализа мочи использовали полуавтоматический анализатор мочи LabUReader Plus (Венгрия). Лейкоциты и эритроциты в моче определяли при микроскопическом исследовании осадка мочи в световом микроскопе MC-300, Micros (Австрия).

В процессе исследования животные были подвергнуты плановой эвтаназии путем передозировки эфира для наркоза (крысы) и внутривенного введения 10% раствора тиопентала натрия в дозе 150–200 мг/животное (кролики).

Патологоанатомические исследования у крыс и кроликов (аутопсия, морфометрический анализ внутренних органов, гистологические исследования) осуществляли на 1-е и 30-е сутки. На каждый срок исследования использовали биологический материал, полученный от 6 животных из каждой группы, общее количество животных в группе составило 12 голов. Фрагменты внутренних органов и тканей (головной мозг, щитовидная железа, тимус, сердце, легкие, печень, селезенка, почки, надпочечники, фрагмент желудка, фрагменты тонкой и толстой кишки, семенники (у самцов), яичники (у самок)) были зафиксированы в 10% растворе формалина и подвергнуты стандартной проводке с последующим заключением в парафин для последующего гистологического исследования. Срезы органов и тканей были стандартно окрашены гематоксилином и эозином и подвергнуты гистологическому исследованию на световом микроскопе MC-300, Micros (Австрия).

Для всех количественных данных вычисляли групповое среднее арифметическое (M) и стандартную ошибку среднего (m). Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica for Windows ver. 7.0 (StatSoft, Inc). Достоверность различий между группами данных оценивали

с применением t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна–Уитни. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучение совместимости препарата

Бактериосенс с кровью.

Включало оценку влияния раствора Бактериосенса на свертываемость крови крыс и его гемолитическую активность *ex vivo*.

1.1. Влияние препарата Бактериосенс на свертываемость цельной крови крыс.

Данные, характеризующие влияние препарата Бактериосенс на свертываемость крови крыс, представлены в таблице 1.

Раствор препарата Бактериосенс в концентрациях, равных 0,5 мг/мл, 0,05 мг/мл и 0,005 мг/мл, и изотонический (0,9%) раствор хлористого натрия (контрольное вещество) хорошо смешивались с кровью и не приводили к мгновенному образованию сгустков при визуальной оценке в течение 1-й минуты.

При использовании раствора препарата Бактериосенс в исследованных концентрациях наблюда-

ли умеренное дозозависимое увеличение времени свертывания крови крыс. Так, при инкубации крови с раствором препарата в концентрации, равной 0,5 мг/мл, наблюдали увеличение времени свертывания нестабилизированной венозной крови крыс на 141 с (время свертывания крови в пробе составило 359 ± 94 с). Раствор препарата Бактериосенс в концентрациях 0,05 и 0,005 мг/мл и при инкубировании с кровью крыс практически не влиял на ее свертываемость (см. табл. 1).

Таким образом, при инкубации раствора препарата Бактериосенс в концентрациях от 0,5 мг/мл до 0,005 мг/мл, с нестабилизированной кровью крыс, изменений в пробах, которые свидетельствовали бы о несовместимости данного препарата с кровью, не выявлено.

1.2. Оценка гемолитического потенциала препарата Бактериосенс.

При оценке гемолитического потенциала препарата Бактериосенс показано, что инкубация крови с раствором препарата в концентрации, равной 0,5 мг/мл, в течение 15 мин не приводит к гемолизу эритроцитов (см. табл. 1). При увеличении времени инкубации крови с препаратом в этой concentra-

Таблица 1. Влияние препарата Бактериосенс на время свертывания крови крыс и гемолиз эритроцитов
Table 1. The influence of the drug Bacteriocins on the clotting time of rats and hemolysis of red blood cells

Время свертывания крови, с / The clotting time, sec.					
Исследуемое лекарственное средство / The investigational medicinal product				Контрольное вещество / Control substance	
Препарат Бактериосенс / Drug Bacteriosens				Хлористый натрий 0,9% раствор / Sodium chloride 0.9% solution	
Концентрация мг/мл / Concentration mg / ml					
0,5	0,05	0,005			
359±94*	284±58	226±22		218±24	
Гемолитическая активность / Hemolytic activity					
Время инкубации с кровью / The incubation time of blood	Гемолиз эритроцитов, % / Hemolysis of red blood cells, %				
	Препарат Бактериосенс, концентрация, мг/мл / Drug Bacteriosens, concentration, mg / ml			Хлористый натрий, концентрация, % / Sodium chloride, density, %	
	0,5	0,05	0,005	0,9	0,1
15 мин	2,6±1,0	2,2±0,9	2,3±0,6	1,9±0,4	100
30 мин	12,8±5,4*	2,6±0,8	1,8±0,9	2,2±0,4	

Примечание: Пробы инкубировали в термостате при температуре 37°C.

* – Различия достоверны, $p \leq 0,05$ относительно группы, в которой использовали контрольное вещество
Note: the samples were incubated in a thermostat at 37°C.

* – Differences are significant, $p \leq 0.05$ relative to the group in which the control substance was used

Таблица 2. Проявления интоксикации у мышей после однократного (или дробного в течение не более 6 ч) внутривенного введения препарата Бактериосенс
Table 2. Manifestations of intoxication in mice after a single (or fractional for no more than 6 hours) intravenous administration of the drug Bacteriosens

Доза, мг/кг (характеристика дозы) / Dose, mg / kg (characterization of dose)	Гибель животных от токсичности и внешние проявления интоксикации / Death of animals from toxicity and external manifestations of intoxication	Масса тела животных / Animal body weight					
		до введения / before injection	Сутки после введения / Day after injection				
			1	7	14	21	30
Мыши-самцы / Male mice							
5,0 (2ТД) / 5,0 (2TD)	Гибель мышей от токсичности отсутствовала; внешние проявления интоксикации отсутствовали; кожная фототоксичность отсутствовала / The death of mice from toxicity was absent; external manifestations of intoxication were absent; cutaneous phototoxicity was absent	21,4±0,2	21,5±0,3	23,9±0,6	24,7±0,9	26,0±1,3	26,8±1,1
10 (4ТД) / 10 (4TD)		22,5±0,3	22,5±0,5	25,0±0,7	25,6±1,4	27,1±1,8	27,7±1,6
20 (8ТД) / 20 (8TD)		23,4±0,3	23,5±0,5	25,7±1,0	26,0±1,7	27,3±1,9	28,1±1,8
40 (16ТД) / 40 (16TD)		22,4±0,3	22,8±0,2	24,0±0,9	24,9±1,0	25,9±1,4	26,7±1,3
50 (20ТД) / 50 (20TD)		23,5±0,3	23,7±0,4	25,1±1,7	26,2±1,9	27,7±1,9	28,6±0,9
Контроль / Control	Внешние проявления интоксикации отсутствовали / External manifestations of intoxication were absent	22,0±1,2	22,2±1,4	24,5±1,3	25,4±1,3	26,7±1,3	27,2±1,2
Мыши-самки / Female mice							
5,0 (2ТД) / 5,0 (2TD)	Гибель мышей от токсичности отсутствовала; внешние проявления интоксикации отсутствовали; кожная фототоксичность отсутствовала / The death of mice from toxicity was absent; external manifestations of intoxication were absent; cutaneous phototoxicity was absent	18,4±0,3	18,5±0,3	20,1±0,4	20,8±0,5	21,0±0,6	21,3±0,5
10 (4ТД) / 10 (4TD)		18,3±0,3	18,4±0,3	20,6±0,5	21,3±0,5	21,8±0,4	22,3±0,5
20 (8ТД) / 20 (8TD)		18,5±0,3	19,0±0,3	20,1±0,5	20,8±0,5	21,8±0,4	22,1±0,3
40 (16ТД) / 40 (16TD)		18,5±0,3	19,1±0,7	19,8±0,7	20,8±0,4	21,4±0,8	22,0±0,6
50 (20ТД) / 50 (20TD)		19,2±0,3	19,6±0,2	20,2±0,3	20,9±0,4	22,1±0,7	22,7±0,9
Контроль / Control	Внешние проявления интоксикации отсутствовали / External manifestations of intoxication were absent	18,6±1,1	19,1±1,3	19,9±1,2	20,7±1,4	21,4±1,7	22,0±1,6

Примечание: Количество животных для забора биологического материала на каждую точку – 6 голов; всего в группе – 12 животных. Препарат

Note: the number of animals to collect biological material for each point – 6 heads; total in the group – 12 animals. The drug Bacteriosens was administered once or fractional for 6 hours. Control animals were administered 0.9% NaCl solution – 100 ml/kg

Таблица 3. Проявления интоксикации у мышей после однократного (или дробного в течение не более 6 ч) внутрибрюшинного введения препарата Бактериосенс
Table 3. Manifestations of intoxication in mice after a single (or fractional for no more than 6 hours) intraperitoneal administration of the drug Bacteriosens

Доза, мг/кг (характеристика дозы) / Dose, mg / kg (characterization of dose)	Гибель животных от токсичности и внешние проявления интоксикации / Death of animals from toxicity and external manifestations of intoxication	Масса тела животных / Animal body weight					
		до введения / before injection	Сутки после введения / Day after injection				
			1	7	14	21	30
Мыши-самцы / Male mice							
5,0 (2ТД) / 5,0 (2TD)	Гибель мышей от токсичности отсутствовала; внешние проявления интоксикации отсутствовали; кожная фототоксичность отсутствовала / The death of mice from toxicity was absent; external manifestations of intoxication were absent; cutaneous phototoxicity was absent	19,5±0,2	19,5±0,5	20,8±1,0	21,4±0,8	22,8±0,9	23,5±0,9
10 (4ТД) / 10 (4TD)		20,5±0,2	20,6±0,2	22,3±0,7	23,5±0,7	24,8±1,0	25,5±0,9
20 (8ТД) / 20 (8TD)		20,6±0,2	20,8±0,3	22,3±0,5	22,8±0,8	24,2±1,2	24,9±1,1
40 (16ТД) / 40 (16TD)	Гибель мышей от токсичности отсутствовала; снижение двигательной активности, вялость, длительность сохранения токсических проявлений – в течение 24 ч; кожная фототоксичность отсутствовала / Death of mice from toxicity was absent; reduction of motor activity, lethargy, duration of preservation of toxic manifestations-within 24 hours; cutaneous phototoxicity was absent	21,4±0,2	21,7±0,3	23,0±0,5	23,7±1,2	25,3±1,3	25,9±1,3
50 (20ТД) / 50 (20TD)		21,4±0,2	22,8±0,9	23,9±0,5	24,4±0,2	26,0±0,6	26,7±0,6
Контроль / Control	Внешние проявления интоксикации отсутствовали / External manifestations of intoxication were absent	24,0±1,9	24,0±1,8	25,5±1,9	26,9±2,3	28,7±2,7	29,3±2,6
Мыши-самки / Female mice							
5,0 (2ТД) / 5,0 (2TD)	Гибель мышей от токсичности отсутствовала; внешние проявления интоксикации отсутствовали; кожная фототоксичность отсутствовала / The death of mice from toxicity was absent; external manifestations of intoxication were absent; cutaneous phototoxicity was absent	16,2±0,4	16,9±0,8	17,6±0,4	18,0±0,7	18,9±0,5	19,8±0,4
10 (4ТД) / 10 (4TD)		16,6±0,4	17,0±1,0	18,1±1,5	19,1±1,3	19,6±1,1	20,4±0,8
20 (8ТД) / 20 (8TD)		17,6±0,2	17,4±0,3	19,1±0,4	19,8±0,3	20,3±0,5	21,0±0,5
40 (16ТД) / 40 (16TD)	Гибель мышей от токсичности отсутствовала; снижение двигательной активности, вялость, длительность сохранения токсических проявлений – в течение 24 ч; кожная фототоксичность отсутствовала / Death of mice from toxicity was absent; reduction of motor activity, lethargy, duration of preservation of toxic manifestations-within 24 hours; cutaneous phototoxicity was absent	17,4±0,2	18,1±0,5	19,0±0,7	19,5±0,9	20,5±0,7	21,0±0,7
50 (20ТД) / 50 (20TD)		17,8±0,2	18,5±0,4	19,1±0,4	19,8±0,6	20,7±0,8	21,4±0,7
Контроль / Control	Внешние проявления интоксикации отсутствовали / External manifestations of intoxication were absent	18,2±0,3	18,3±0,4	19,7±0,6	20,6±0,3	21,1±0,4	22,0±0,4

Примечание: Количество животных для забора биологического материала на каждую точку – 6 голов; всего в группе – 12 животных. Препарат Бактериосенс вводили однократно или дробно в течение 6 часов. Контрольным животным вводили 0,9% раствор NaCl – 100 мл/кг
 Note: the number of animals to collect biological material for each point – 6 heads; total in the group – 12 animals. The drug Bacteriosens was administered once or fractional for 6 hours. Control animals were administered 0.9% NaCl solution – 100 ml/kg

Таблица 4. Проявления интоксикации у крыс после однократного (или дробного в течение не более 6 ч) внутривенного введения препарата Бактериосенс
Table 4. Manifestations of intoxication in rats after a single (or fractional for no more than 6 hours) intravenous administration of the drug Bacteriosens

Доза, мг/кг (характеристика дозы) / Dose, mg / kg (characterization of dose)	Гибель животных от токсичности и внешние проявления интоксикации / Death of animals from toxicity and external manifestations of intoxication	Масса тела животных / Animal body weight					
		до введения / before injection	Сутки после введения / Day after injection				
			1	7	14	21	30
Крысы-самцы / Male rats							
1,3 (ЭТД _{крыс}) / 1,3 (ETDrats)	Гибель крыс от токсичности отсутствовала; внешние проявления интоксикации отсутствовали, кожная фототоксичность отсутствовала / Death of rats from toxicity was absent; external manifestations of intoxication were absent, cutaneous phototoxicity was absent	185±2	194±4	226±8	257±11	287±9	315±17
2,6 (2ЭТД _{крыс}) / 2,6 (2ETDrats)		185±3	190±4	227±7	268±8	287±6	312±8
5,2 (4ЭТД _{крыс}) / 5,2 (4ETDrats)		186±3	192±4	227±8	256±15	277±15	307±22
10,4 (8ЭТД _{крыс}) / 10,4 (8ETDrats)		191±1	191±12	227±12	275±16	300±18	333±19
20,8 (16ЭТД _{крыс}) / 20,8 (16ETDrats)	Гибель крыс от токсичности отсутствовала; снижение двигательной активности, вялость, длительность сохранения токсических проявлений – до 24 ч, кожная фототоксичность отсутствовала / Death of rats from toxicity was absent; reduction of motor activity, lethargy, duration of preservation of toxic manifestations-up to 24 hours, skin phototoxicity was absent	193±3	197±7	232±12	274±9	303±11	327±16
Контроль / Control	Внешние проявления интоксикации отсутствовали / External manifestations of intoxication were absent	195±4	206±4	246±14	289±22	307±27	335±25
Крысы-самки / Female rats							
1,3 (ЭТД _{крыс}) / 1,3 (ETDrats)	Гибель крыс от токсичности отсутствовала; внешние проявления интоксикации отсутствовали, кожная фототоксичность отсутствовала / Death of rats from toxicity was absent; external manifestations of intoxication were absent, cutaneous phototoxicity was absent	173±2	174±5	198±5	211±6	224±7	232±12
2,6 (2ЭТД _{крыс}) / 2,6 (2ETDrats)		164±3	173±5	193±6	209±4	222±4	228±5
5,2 (4ЭТД _{крыс}) / 5,2 (4ETDrats)		175±3	178±5	199±7	214±11	223±11	236±16
10,4 (8ЭТД _{крыс}) / 10,4 (8ETDrats)		174±3	177±3	200±10	219±16	231±20	242±27
20,8 16ЭТД _{крыс}) / 20,8 (16ETDrats)	Гибель крыс от токсичности отсутствовала; снижение двигательной активности, вялость, длительность сохранения токсических проявлений – до 24 ч, кожная фототоксичность отсутствовала / Death of rats from toxicity was absent; reduction of motor activity, lethargy, duration of preservation of toxic manifestations-up to 24 hours, skin phototoxicity was absent	174±3	177±3	199±6	213±5	227±6	238±10
Контроль / Control	Внешние проявления интоксикации отсутствовали / External manifestations of intoxication were absent	173±4	177±5	197±6	212±5	221±3	234±4

Примечание: Количество животных для забора биологического материала на каждую точку – 6 голов; всего в группе – 12 животных. ЭТД_{крыс} – расчетная эквитерапевтическая доза для крыс, рассчитанная исходя из терапевтической дозы для мышей. Препарат Бактериосенс вводили однократно или дробно в течение не более 6 ч. Контрольным животным вводили 0,9% раствор NaCl – 41 мл/кг

Note: the number of animals to collect biological material for each point – 6 heads; total in the group – 12 animals. Andkris – equitisations the calculated dose for the rats was calculated on the basis of the therapeutic dose for mice. Drug Bacteriosens was administered once or divided over no more than 6 hours. Control animals were administered 0.9% NaCl solution – 41 ml/kg

Таблица 5. Проявления интоксикации у крыс после однократного (или дробного в течение не более 6 ч) внутривентриального введения препарата Бактериосенс
Table 5. Manifestations of intoxication in rats after a single (or fractional for no more than 6 hours) intraperitoneal administration of the drug Bacteriosens

Доза, мг/кг (характеристика дозы) / Dose, mg / kg (characterization of dose)	Гибель животных от токсичности и внешние проявления интоксикации / Death of animals from toxicity and external manifestations of intoxication	Масса тела животных / Animal body weight					
		до введения / before injection	Сутки после введения / Day after injection				
			1	7	14	21	30
Крысы-самцы / Male rats							
1,3 (ЭТД _{крыс}) / 1,3 (ETDrats)	Гибель крыс от токсичности отсутствовала; внешние проявления интоксикации отсутствовали, кожная фототоксичность отсутствовала / Death of rats from toxicity was absent; external manifestations of intoxication were absent, cutaneous phototoxicity was absent	183±2	190±4	225±6	260±8	283±11	311±10
2,6 (2ЭТД _{крыс}) / 2,6 (2ETDrats)		163±3	169±5	199±8	232±19	262±17	292±21
5,2 (4ЭТД _{крыс}) / 5,2 (4ETDrats)		174±3	181±7	219±9	256±8	290±14	310±13
10,4 (8ЭТД _{крыс}) / 10,4 (8ETDrats)		177±2	186±3	219±12	256±15	281±10	316±13
20,8 (16ЭТД _{крыс}) / 20,8 (16ETDrats)	Гибель крыс от токсичности отсутствовала; снижение двигательной активности, вялость, длительность сохранения токсических проявлений – до 24 ч, кожная фототоксичность отсутствовала / Death of rats from toxicity was absent; reduction of motor activity, lethargy, duration of preservation of toxic manifestations-up to 24 hours, skin phototoxicity was absent	187±2	194±5	223±15	255±16	280±13	309±16
Контроль / Control	Внешние проявления интоксикации отсутствовали / External manifestations of intoxication were absent	185±24	198±15	242±22	265±27	290±24	335±24
Крысы-самки / Female rats							
1,3 (ЭТД _{крыс}) / 1,3 (ETDrats)	Гибель крыс от токсичности отсутствовала; внешние проявления интоксикации отсутствовали, кожная фототоксичность отсутствовала / Death of rats from toxicity was absent; external manifestations of intoxication were absent, cutaneous phototoxicity was absent	166±4	168±4	186±2	200±4	211±5	221±4
2,6 (2ЭТД _{крыс}) / 2,6 (2ETDrats)		155±3	161±4	182±8	201±8	213±6	220±12
5,2 (4ЭТД _{крыс}) / 5,2 (4ETDrats)		155±2	160±4	182±8	203±9	219±10	229±24
10,4 (8ЭТД _{крыс}) / 10,4 (8ETDrats)		166±4	173±4	194±7	211±3	222±8	229±21
20,8 16ЭТД _{крыс}) / 20,8 (16ETDrats)	Гибель крыс от токсичности отсутствовала; снижение двигательной активности, вялость, длительность сохранения токсических проявлений – до 24 ч, кожная фототоксичность отсутствовала / Death of rats from toxicity was absent; reduction of motor activity, lethargy, duration of preservation of toxic manifestations-up to 24 hours, skin phototoxicity was absent	164±4	172±7	188±3	211±17	221±21	232±25
Контроль / Control	Внешние проявления интоксикации отсутствовали / External manifestations of intoxication were absent	164±2	169±3	189±7	207±9	220±8	231±12

Примечание: Количество животных для забора биологического материала на каждую точку – 6 голов; всего в группе – 12 животных. ЭТД_{крыс} – расчетная эквивалентная доза для крыс, рассчитанная исходя из терапевтической дозы для мышей. Препарат Бактериосенс вводили однократно или дробно в течение 6 ч. Контрольным животным вводили 0,9% раствор NaCl – 41 мл/кг.
 Note: the number of animals to collect biological material for each point – 6 heads; total in the group – 12 animals. Andkris – equitisations the calculated dose for the rats was calculated on the basis of the therapeutic dose for mice. The drug Bacteriosens was administered once or fractional for 6 hours. Control animals were administered 0.9% NaCl solution – 41 ml/kg

ции до 30 мин наблюдали нарастание гемолиза эритроцитов, который составил 12,8% (в контрольной группе гемолиз эритроцитов не превысил 2,2%; см. табл. 1).

Таким образом, данные, полученные в модельной системе, свидетельствуют о наличии у препарата Бактериосенс в концентрации, равной 0,5 мг/кг, гемолитической активности.

Однако, в отличие от «закрытой» модельной системы, при медленном болюсном внутривенном введении препарата Бактериосенс человеку произойдет практически мгновенное (в течение нескольких секунд) разбавление препарата кровью более чем в 300 раз до концентрации 0,0015 мг/мл — концентрации, не приводящей к разрушению эритроцитов.

При инкубации крови крыс с раствором препарата Бактериосенс в концентрациях 0,05 и 0,005 мг/мл в течение 30 мин гемолиз эритроцитов в опытных и контрольных пробах не превысил величину в 2,6% (см. табл. 1).

2. Изучение «острой» токсичности препарата Бактериосенс на мышах и крысах.

2.1. Исследования на мышах.

Данные, характеризующие токсичность препарата Бактериосенс при однократном (или дробном в течение не более 6 ч) внутривенном и внутрибрюшинном введении мышам (самцам и самкам), представлены в таблицах 2 и 3. Как видно из представленных данных, однократное внутривенное и внутрибрюшинное введение Бактериосенса мышам, как самцам, так и самкам, в дозах от 5,0 мг/кг (соответствует 2 ТД) до 50 мг/кг (соответствует 20 ТД), не приводило к гибели животных от токсичности и развитию патологических фототоксических реакций.

При внутривенном использовании препарата в дозах, равных 5,0 мг/кг и 10 мг/кг, и внутрибрюшинном — в дозах от 5,0 мг/кг до 20,0 мг/кг у животных внешние признаки интоксикации отсутствовали в течение всего срока наблюдения за мышами (30 сут). После внутривенного введения Бактериосенса в дозах, равных 20 мг/кг, 40 мг/кг и 50 мг/кг и внутрибрюшинного в дозах 40 мг/кг и 50 мг/кг, у мышей наблюдали признаки интоксикации, которые были выражены в снижении двигательной активности и вялости. Длительность сохранения указанной симптоматики составляла при внутривенном введении 2 сут, а при внутрибрюшинном — 1 сут. Вес мышей, получавших Бактериосенс независимо от способа введения в дозах от 5,0 мг/кг до 50 мг/кг и 0,9% раствор хлористого натрия (контрольная группа), равномерно увели-

чивался на протяжении всего срока наблюдения за животными (30 сут). Различий во внешних проявлениях интоксикации у мышей-самцов и мышей-самок не отмечено.

В результате макроскопического исследования внутренних органов и тканей мышей (самцов и самок), подвергнутых эвтаназии на 30-е сутки после введения исследуемого лекарственного средства в дозах от 5,0 мг/кг до 50 мг/кг, различий у животных опытных и контрольных групп выявлено не было. При ревизии брюшной полости после внутрибрюшинного введения местнотканевые патологические изменения, свидетельствующие о местнораздражающем действии препарата Бактериосенс, отсутствовали.

2.2. Исследования на крысах.

Данные, характеризующие токсичность препарата Бактериосенс при однократном (или дробном, в течение не более 6 ч) внутривенном и внутрибрюшинном введении крысам (самцам и самкам), представлены в таблицах 4 и 5.

Анализ представленных данных показал, что однократное внутривенное и внутрибрюшинное введение препарата Бактериосенс крысам самцам и самкам в дозах от 1,3 мг/кг (соответствует ЭД_{кр}) до 20,8 мг/кг (соответствует 16ЭД_{кр}) было удовлетворительно перенесено животными. Гибель крыс от токсичности отсутствовала. Введение препарата Бактериосенс во всех исследованных дозах не приводило к развитию патологических фототоксических реакций.

При внутривенном и внутрибрюшинном введении препарата Бактериосенс в дозах от 1,3 мг/кг до 10,4 мг/кг внешние признаки интоксикации отсутствовали. После введения препарата Бактериосенс в дозе, равной 20,8 мг/кг, у крыс, независимо от способа введения, наблюдали клиническую картину интоксикации, выраженную в снижении двигательной активности и вялости животных. Длительность сохранения указанных внешних проявлений интоксикации не превышала 24 ч. Других внешних проявлений интоксикации у крыс (самцов и самок) выявлено не было в течение всего срока наблюдения за животными (30 сут). Различий во внешних проявлениях интоксикации у крыс-самцов и крыс-самок не выявлено.

Как видно из представленных данных, вес крыс (самцов и самок), получавших препарат Бактериосенс внутривенно и внутрибрюшинно в дозах от 1,3 мг/кг до 20,8 мг/кг, равномерно увеличивался на протяжении всего срока наблюдения за животными (30 сут).

В результате макроскопического исследования внутренних органов и тканей крыс (самцов и самок),

подвергнутых эвтаназии на 30-е сутки после введения Бактериосенса в дозах от 1,3 мг/кг до 20,8 мг/кг, различий у животных опытных и контрольных групп выявлено не было. При ревизии брюшной полости после внутрибрюшинного введения местнотканевые патологические изменения, свидетельствующие о местнораздражающем действии препарата Бактериосенс, отсутствовали.

3. Изучение «хронической» токсичности препарата Бактериосенс на крысах и кроликах.

3.1. Исследования на крысах.

Данные, характеризующие токсичность препарата Бактериосенс при его многократном внутривенном применении крысам-самцам и самкам, представлены в таблице 6.

При изучении «хронической» токсичности Бактериосенса на крысах показано, что многократное внутривенное применение препарата (ежедневно в течение 14 суток) в исследуемых суммарных дозах 18,2 мг/кг, 36,4 мг/кг, 72,8 мг/кг (разовые дозы 1,3 мг/кг, 2,6 мг/кг и 5,2 мг/кг соответственно) удовлетворительно переносилось животными и не приводило к их гибели от токсичности. Внешние проявления интоксикации отсутствовали в течение всего срока наблюдения за животными (30 сут) как у самцов, так и у самок.

Масса тела у крыс обоего пола, получавших многократно препарат, и у крыс в контрольной группе, получавших 0,9% раствор NaCl, равномерно увеличивалась на протяжении всего срока исследования — 30 сут (данные для 1-х и 30-х суток представлены в таблице 6).

Бактериосенс не оказывал гематологического, гепатотоксического и нефротоксического действия на периферическую кровь, печень и почки.

Препарат не проявлял кардиотоксического действия, не оказывал влияния на углеводный и липидный обмен, не приводил к клинически и статистически значимым изменениям основных показателей, характеризующих состояние коагуляционного гомеостаза у крыс. На основании анализа поведенческих реакций животных, Бактериосенс не оказывал влияния на ЦНС животных.

По данным патологоанатомического исследования (макроскопическая оценка) и морфометрического анализа внутренних органов крыс-самцов и самок, получавших препарат Бактериосенс, патологических изменений выявлено не было в течение всего срока наблюдения за животными (30 сут).

В связи с отсутствием токсических эффектов у крыс-самцов и самок после многократного внутривенного введения препарата Бактериосенс в диапазоне доз от 18,2 мг/кг до 72,8 мг/кг гистологическое

исследование внутренних органов было проведено в максимальной суммарной дозе 72,8 мг/кг, которая соответствовала 56ЭТД_{крыс}. Гистологическое исследование внутренних органов и тканей крыс проводили на 1-е и 30-е сутки после последнего введения тестируемого средства.

На 1-е сутки после многократного (ежедневного в течение 14 дней) внутривенного применения препарата Бактериосенс в суммарной дозе 72,8 мг/кг, у некоторых крыс (самцов и самок) слабо выраженные морфологические изменения были выявлены только в щитовидной железе и почках. В щитовидной железе у 2 из 5 крыс-самцов и 1 из 5 крыс-самок обнаружены морфофункциональные реактивные изменения. В почках у 2 из 5 крыс-самцов выявлены деструктивные изменения. В других внутренних органах и у остальных крыс опытных групп морфологическая картина не отличалась от морфологической картины крыс контрольной группы.

На 30-е сутки после окончания применения препарата Бактериосенс в суммарной дозе 72,8 мг/кг, морфологические изменения во внутренних органах крыс-самцов и самок (головном мозге, щитовидной железе, тимусе, сердце, легких, печени, селезенки, желудка, почках, надпочечниках, семенниках (у самцов), яичниках (у самок)) выявлены не были.

Исследуемые суммарные дозы препарата Бактериосенс: 18,2 мг/кг, 36,4 мг/кг, 72,8 мг/кг превышали расчетную ЭТД для человека в 91, 182 и 364 раза соответственно.

3.2. Исследования на кроликах.

Данные, характеризующие токсичность Бактериосенса при его многократном внутривенном применении у кроликов-самцов, представлены в таблице 7.

Показано, что многократное внутривенное введение препарата Бактериосенс (ежедневно в течение 14 сут) в суммарных дозах 8,3 мг/кг, 16,5 мг/кг и 33 мг/кг (разовые дозы 0,6 мг/кг, 1,2 мг/кг и 2,4 мг/кг соответственно) удовлетворительно переносилось животными и не приводило к гибели животных от токсичности. У кроликов (самцов), получавших препарат в указанных дозах, внешние проявления интоксикации отсутствовали в течение всего срока наблюдения за животными (30 сут).

Масса тела кроликов, получавших препарат в суммарных дозах, равных 8,3 мг/кг, 16,5 мг/кг и 33 мг/кг, и у кроликов в контрольной группе, получавших внутривенно 0,9% раствор хлористого натрия (контрольное вещество), равномерно увеличивалась в течение всего периода времени наблюдения за животными — 30 сут.

Многократное применение препарата Бактериосенс не оказывало гематотоксического действия,

Таблица 6. Проявления интоксикации у крыс после многократного (ежедневного в течение 14 сут) внутривенного введения препарата Бактериосенс
Table 6. Manifestations of intoxication in rats after repeated (daily for 14 days) intravenous administration of Bacteriosens

Доза, мг/кг разовая/суммарная / Dose, mg / kg (characterization of dose)	Масса тела крыс, г / Body weight of rats			Исследование крови / Blood test						Результаты аутопсии, абсолютная и относительная масса внутренних органов ⁷ / Autopsy results, absolute and relative weight of internal organs ⁷	
	Сутки после введения препарата / Day after administration of the drug			Клинический анализ ¹ / Clinical analysis ¹	Лейкоцитарная формула ² / Leukocyte formula ²	Биохимический анализ ³ / Biochemical analysis ³	Коагулометрический анализ ⁴ / Coagulometric analyzer ⁴	Клинический анализ мочи ⁵ / Clinical analysis of urine ⁵	ЭКГ ⁶ / ECG ⁶	Сутки после введения препарата / Day after injection of the drug	
	до введения / before injection	1	30							1	30
Крысы-самцы / Male rats											
1,3 / 18,2	279±2	315±15	388±20	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm
2,6 / 36,4	264±3	293±11	360±25	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm
5,2 / 72,5	255±3	281±9	338±30	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm
Контроль / Control	272±3	306±9	372±6	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm
Крысы-самки / Female rats											
1,3 / 18,2	192±2	222±10	248±9	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm
2,6 / 36,4	202±3	225±11	246±15	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm
5,2 / 72,5	212±2	238±11	267±17	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm
Контроль / Control	187±2	226±24	246±34	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm

Примечание: Количество животных для забора биологического материала на каждую точку – 6 голов; всего в группе – 12 животных.

1 – Оценивали: общее число лейкоцитов (×10⁹/л), число эритроцитов (×10¹²/л), количество гемоглобина (г/л), тромбоциты (×10⁹/л), гематокрит (%), среднее содержание гемоглобина в клетке (МСН, пг), среднюю концентрацию гемоглобина в клетке (МСНС, г/л);

2 – Оценивали в % количество: лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов, сегментоядерных нейтрофилов, палочкоядерных нейтрофилов;

3 – Оценивали: АЛТ (Е/л), АСТ (Е/л), билирубин общий (мкмоль/л), мочевины (ммоль/л), креатинин (мкмоль/л), общий белок (г/л), альбумин (г/л), глюкозу (ммоль/л), холестерин (ммоль/л);

4 – Оценивали: протромбиновое время (с), протромбин по Квику (%), АЧТВ (с), фибриноген (г/л), тромбиновое время (с);

5 – Оценивали: плотность, pH, белок (г/л), глюкозу (ммоль/л), лейкоциты (кл/мл), эритроциты (кл/мл), билирубин (мкмоль/л), уробилиноген (мкмоль/л), кетоны (ммоль/л);

6 – Оценивали: ЧСС (уд/мин), интервал QRS (с), интервал QT (с), интервал PQ (с), СП (%), зубец P (амплитуда, мВ), зубец R (амплитуда, мВ), зубец S (амплитуда, мВ), зубец T (амплитуда, мВ);

7 – Оценивали массу: тимуса, сердца, легких, печени, селезенки, почек, надпочечников, головного мозга.

Note: the number of animals to collect biological material for each point – 6 heads; total in the group – 12 animals.

1 – the total number of leukocytes (×10⁹/l), the number of erythrocytes (×10¹²/l), the amount of hemoglobin(g/l), platelets (×10⁹/l), hematocrit (%), the average content of hemoglobin in the cell (MSN, PG), the average concentration of hemoglobin in the cell (msns, g / l);

2 – Estimated in % the number of: lymphocytes, monocytes, eosinophils, basophils, segmentonuclear neutrophils, rod neutrophils;

3 – Evaluated: ALT (u/l) AST (u/l), total bilirubin (μmol/l) urea (mmol/l) creatinine (μmol/l), total protein (g/l) albumin (g/l) glucose (mmol/l) cholesterol (mmol/l);

4 – Evaluated: prothrombin time (sec), prothrombin Quick (%), ACTV (sec), fibrinogen (g / l), thrombin time (sec);

5 – Assessed: density, pH, protein (g/l), glucose (mmol/l), leukocytes (CL/ml), erythrocytes (CL/ml), bilirubin (mmol/l), urobilinogen (mmol/l), ketones (mmol / l);

6 – Evaluated: HR (beats/min), QRs interval (sec), Qt interval (sec), PQ interval (sec), SP (%), p wave (amplitude, mV), R wave (amplitude, mV), s wave (amplitude, mV), t wave (amplitude, mV);

7 – Estimated mass: thymus, heart, lungs, liver, spleen, kidneys, adrenal glands, brain.

Таблица 7. Проявления интоксикации у кроликов после многократного (ежедневного в течение 14 сут) внутривенного введения препарата Бактериосенс
Table 7. Manifestations of intoxication in rabbits after repeated (daily for 14 days) intravenous administration of the drug Bacteriosens

Доза, мг/кг разовая/ суммарная / Dose, mg / kg (characterization of dose)	Масса тела крыс, г / Body weight of rats			Исследование крови / Blood test				Клинический анализ мочи ⁵ / Clinical analysis of urine ⁵	ЭКГ ⁶ / ECG ⁶	Результаты аутопсии, абсолютная и относительная масса внутренних органов ⁷ / Autopsy results, absolute and relative weight of internal organs ⁷		
	до введения / before injection	Сутки после введения препарата / Day after administration of the drug		Клинический анализ ¹ / Clinical analysis ¹	Лейкоцитарная формула ² / Leukocyte formula ²	Биохимический анализ ³ / Biochemical analysis ³	Коагулометри-ческий анализ ⁴ / Coagulometric analyzer ⁴			Сутки после введения препарата / Day after injection of the drug		
		1	30							1	30	
Многократное введение крысам самцам / Multiple injections to male rats												
0,6 / 8,3	2443±364	2937±422	3540±415	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	
1,2 / 16,5	2283±189	2600±151	3040±221	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	
2,4 / 33	2248±224	2677±383	3163±393	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	
Кон-троль / control	1853±239	2000±234	3157±492	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	Норма / Norm	

Примечание: Количество животных для забора биологического материала на каждую точку – 6 голов; всего в группе – 12 животных.

1 – Оценивали: общее число лейкоцитов (×109/л), число эритроцитов (×1012/л), количество гемоглобина (г/л), тромбоциты (×109/л), гематокрит (%), среднее содержание гемоглобина в клетке (МСН, пг), средняя концентрация гемоглобина в клетке (МСНС, г/л);

2 – Оценивали в % количество: лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов, сегментоядерных нейтрофилов, палочкоядерных нейтрофилов;

3 – Оценивали: АЛТ (Е/л), АСТ (Е/л), билирубин общий (мкмоль/л), мочевины (ммоль/л), креатинин (мкмоль/л), общий белок (г/л), альбумин (г/л), глюкоза (ммоль/л), холестерин (ммоль/л);

4 – Оценивали: протромбиновое время (сек), протромбин по Квику (%), АЧТВ (сек), фибриноген (г/л), тромбиновое время (сек);

5 – Оценивали: плотность, pH, белок (г/л), глюкоза (ммоль/л), лейкоциты (кл/мл), эритроциты (кл/мл), билирубин (мкмоль/л), уробилиноген (мкмоль/л), кетоны (ммоль/л);

6 – Оценивали: ЧСС (уд/мин), интервал QRS (сек), интервал QT (сек), интервал PQ (сек), СП (%), зубец P (амплитуда, мВ), зубец R (амплитуда, мВ), зубец S (амплитуда, мВ), зубец T (амплитуда, мВ);

7 – Оценивали массу: тимуса, сердца, легких, печени, селезенки, почек, надпочечников, головного мозга.

Note: the number of animals to collect biological material for each point – 6 heads; total in the group-12 animals.

1 – the total number of leukocytes (×109/l), the number of erythrocytes (×1012/l), the amount of hemoglobin(g/l), platelets (×109/l), hematocrit (%), the average content of hemoglobin in the cell (MSN, PG), the average concentration of hemoglobin in the cell (msns, g/l);

2 – Estimated in % the number of: lymphocytes, monocytes, eosinophils, basophils, segmentonuclear neutrophils, rod neutrophils;

3 – Evaluated: ALT (u/l), AST (u/l), total bilirubin (μmol/l) urea (mmol/l) creatinine (μmol/l), total protein (g/l) glucose (mmol/l) cholesterol (mmol/l);

4 – Evaluated: prothrombin time (sec), prothrombin Quick (%), ACTV (sec), fibrinogen (g/l), thrombin time (sec);

5 – Assessed: density, pH, protein (g/l), glucose (mmol/l), leukocytes (CL/ml), erythrocytes (CL/ml), bilirubin (mmol/l), urobilinogen (mmol/l), ketones (mmol/l);

6 – Evaluated: HR (beats/min), QRS interval (sec), Qt interval (sec), PQ interval (sec), SP (%), p wave (amplitude, mV), R wave (amplitude, mV), s wave (amplitude, mV), t wave (amplitude, mV);

7 – Estimated mass: thymus, heart, lungs, liver, spleen, kidneys, adrenal glands, brain.

не приводило к развитию анемии, лейкопении, тромбоцитопении и агранулоцитоза. При анализе лейкоцитарной формулы кроликов, получавших препарат Бактериосенс в указанных дозах, изменений в показателях лейкограммы выявлено не было.

Бактериосенс не оказывал гепатотоксического и нефротоксического действия на периферическую кровь, печень и почки у кроликов.

Препарат не проявлял кардиотоксического действия, не оказывал влияния на углеводный и липидный обмен, не приводил к клинически и статистически значимым изменениям основных показателей, характеризующих состояние коагуляционного гемостаза у кроликов. На основании анализа поведенческих реакций животных Бактериосенс не оказывал влияния на ЦНС у кроликов-самцов.

В результате макроскопического исследования внутренних органов и тканей кроликов (самцов), которым вводили препарат Бактериосенс в суммарных дозах, равных 8,3 мг/кг, 16,5 мг/кг и 33 мг/кг, изменения во внутренних органах и тканях кроликов, связанные с токсическим действием препарата, отсутствовали в течение всего срока наблюдения за животными (30 сут).

Исследуемые суммарные дозы препарата Бактериосенс: 8,3 мг/кг, 16,5 мг/кг и 33 мг/кг превышали расчетную ЭТД для человека в 41, 82 и 165 раз соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При инкубации раствора препарата Бактериосенс в концентрациях от 0,5 мг/мл до 0,005 мг/мл с нестабилизированной кровью крыс изменений в пробах, которые свидетельствовали бы о несовместимости данного препарата с кровью, не выявлено. Препарат Бактериосенс в концентрации, равной 0,5 мг/мл, приводил к умеренному увеличению времени свертывания крови крыс в 1,6 раза.

Раствор препарата Бактериосенс в концентрации, равной 0,5 мг/мл, характеризовался гемолитической активностью, а в концентрациях, равных

0,05 и 0,005 мг/мл, при инкубации с кровью не приводил к разрушению эритроцитов.

В результате изучения совместимости раствора препарата Бактериосенс в концентрациях, равных 0,5 мг/мл, 0,05 мг/мл и 0,005 мг/мл, противопоказаний для его внутривенного применения не выявлено. Водный раствор препарата Бактериосенс животным, а впоследствии и человеку, следует вводить в концентрации, не превышающей 0,5 мг/мл, медленно (со скоростью не более 1 мл в минуту) или капельно.

Однократное внутривенное и внутрибрюшинное введение препарата Бактериосенс мышам и крысам (самцам и самкам) в дозах: от 5,0 мг/кг до 50,0 мг/кг и от 1,3 мг/кг до 20,8 мг/кг соответственно было удовлетворительно перенесено животными. Гибель от токсичности и кожная фототоксичность отсутствовали. Различий в чувствительности самцов и самок к токсическому действию препарата не выявлено. Исследованные дозы препарата Бактериосенс превышали расчетную ЭТД для человека в 25–250 раз у мышей и в 6,5–104 раза у крыс.

Многokратное внутривенное введение препарата Бактериосенс (ежедневно в течение 14 дней) крысам обоего пола и кроликам-самцам в суммарных дозах от 18,2 мг/кг до 72,8 мг/кг и от 8,3 мг/кг до 33 мг/кг соответственно не приводило к гибели животных от токсичности, не оказывало токсического действия на периферическую кровь, почки, сердце, состояние системы гемостаза и ЦНС. Препарат не оказывал негативного влияния на углеводный и липидный обмен.

По данным гистологических исследований, у некоторых крыс (самцов и самок) были выявлены слабо-выраженные обратимые морфологические изменения в щитовидной железе (морфофункциональные реактивные изменения) и почках (деструктивные изменения) только на 1-е сутки после внутривенного многократного применения препарата Бактериосенс и только в максимальной суммарной дозе, равной 72,8 мг/кг. Исследуемые дозы препарата Бактериосенс превышали расчетную ЭТД для человека в 91–364 раза у крыс и в 41–165 раз у кроликов.

Список литературы

1. Филоненко Е. В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия — обоснование применения и возможности в онкологии. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2014; 3(1):3–7.
2. Shafirstein G., Bellnier D., Oakley E., Hamilton S., Potasek M., Beeson K., et al. Interstitial Photodynamic Therapy-A Focused Review. *Cancers (Basel)*. 2017; 9(2):12. DOI: 10.3390/cancers9020012
3. Son J, Yi G, Kwak MH, Yang SM, Park JM, Lee BI et al. Gelatin-chlorin e6 conjugate for in vivo photodynamic therapy. *J Nanobiotechnology*.

- 2019 Apr 5; 17(1):50. DOI: 10.1186/s12951-019-0475-1
4. Tada DB, Baptista MS. Photosensitizing nanoparticles and the modulation of ROS generation. *Front Chem*. 2015; 27(3):33. DOI: 10.3389/fchem.2015.00033
5. Chilakamarthi U, Giribabu L. Photodynamic Therapy: Past, Present and Future. *Chem Rec*. 2017 Aug; 17(8):775–802. DOI: 10.1002/tcr.201600121
6. Миронов А. Ф., Грин М. А. Сенсибилизаторы бактериохлоринового ряда: перспективы использования в фотодинамической терапии. *Вестник МИТХТ* 2006; (4):5–28.

7. Zhu W, Gao YH, Liao PY, Chen DY, Sun NN, Nguyen Thi PA et al. Comparison between porphyrin, chlorin and bacteriochlorin derivatives for photodynamic therapy: Synthesis, photophysical properties, and biological activity. *Eur J Med Chem*. 2018 Dec 5; 160:146–156. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.10.005
8. Luz AFS, Pucelik B, Pereira MM, Dąbrowski JM, Arnaut LG. Translating phototherapeutic indices from in vitro to in vivo photodynamic therapy with bacteriochlorins. *Lasers Surg Med*. 2018 Jul; 50(5):451–459. DOI: 10.1002/lsm.22931
9. Patel N, Pera P, Joshi P, Dukh M, Tabaczynski WA, Sifers KE et al. Highly Effective Dual-Function Near-Infrared (NIR) Photosensitizer for Fluorescence Imaging and Photodynamic Therapy (PDT) of Cancer. *J Med Chem*. 2016 Dec; 59(21):9774–9787. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00890
10. Морозова Н. Б., Плотникова Е. А., Плютинская А. Д., Страмова В. О., Воронцова М. С., Панкратов А. А. и др. Доклиническое изучение препарата «Бактериосенс», предназначенного для фотодинамической терапии злокачественных новообразований, в том числе рака предстательной железы. *Российский биотерапевтический журнал* 2018; 17(3):55–64. DOI: 10.17650/1726–9784–2018–17–3–55–64
11. Макарова Е. А., Якубовская Р. И., Ворожцов Г. Н., Ластовой А. П., Лукьянец Е. А., Морозова Н. Б. и др. Фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии. Патент РФ на изобретение № 2549953. 2015 май 10. Бюл. № 13. Доступно по: <https://www1.fips.ru/Archive/PAT/2015FULL/2015.05.10/DOC/RUNWC2/000/000/002/549/953/DOCCLAIM.PDF>
12. Лукьянец Е. А., Макарова Е. А., Калиниченко А. Н., Старкова Н. Н., Безуленко В. Н., Кобзева Е. С. и др. Водорастворимая лекарственная форма мезо-тетра (3-пиридил) бактериохлорина для фотодинамической терапии. Патент РФ на изобретение № 2663900. 2018 август 13. Бюл. № 23. Доступно по: https://www1.fips.ru/wps/PA_FipsPub/res/Doc/IZPM/RUNWC1/000/000/002/663/900/ИЗ-02663900–00001/DOCCLAIM.PDF
13. ГОСТ 33216–2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами», М., Стандартинформ, 2016.
14. ГОСТ 33215–2014 «Правила оборудования помещений

и организации процедур при работе с лабораторными животными». М.: Стандартинформ. 2016.

15. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. Под ред. Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева, М., Профиль, 2010, 358 с.
16. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes, Official Journal of the European Union, 10.10.2010. Доступно по: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/169b16db-cb47–46e3-aff5-caa8009ec295/language-en>
17. Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Золотницкая Р. П., Андреева З. М., Анкирская А. С., Балаховский И. С. и др. Методы гематологических исследований. Резистентность эритроцитов. В справочнике: *Лабораторные методы исследования в клинике*. Под редакцией В. В. Меньшикова, Москва, «Медицина», 1987, 119–120 с. Доступно по: <http://dissers.ru/1/6392–1-spravochnik-laboratornie-metodi-issledovaniya-klinike-pod-redakciey-professora-vmenshikova-moskva-me.php>
18. Freireich EJ, Gehan EA, Rall DP, Schmidt LH, Skipper HE. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man. *Cancer Chemother Rep*. 1966; 50(4):219–44.
19. Уланова И. П., Сидоров К. К., Халепо А. Н. К вопросу об учете поверхности тела экспериментальных животных при токсикологическом исследовании. В сборнике: *Токсикология новых промышленных химических веществ*. Под ред. А. А. Летавета, И. В. Саноцкого, Ленинград, «Медицина». 1968; 10:18–25.
20. Арзамасцев Е. В., Березовская И. В., Верстакова О. Л., Гуськова Т. А., Дурнев А. Д., Иванова А. С. и др. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств. В кн.: *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*. Под ред. А. Н. Миронова. Москва. «Гриф и К»; 2012, 13–23 с.

References

1. Filonenko EV. Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy justification of applications and opportunities in oncology. *Photodynamic therapy and photodiagnosis* 2014; 3(1):3–7. (In Russian).
2. Shafirstein G, Bellnier D, Oakley E, Hamilton S, Potasek M, Beeson K, et al. Interstitial Photodynamic Therapy-A Focused Review. *Cancers (Basel)*. 2017; 9(2):12. DOI: 10.3390/cancers9020012
3. Son J, Yi G, Kwak MH, Yang SM, Park JM, Lee BI, et al. Gelatin-chlorin e6 conjugate for in vivo photodynamic therapy. *J Nanobiotechnology*. 2019; Apr 5; 17(1):50. DOI: 10.1186/s12951–019–0475–1
4. Tada DB, Baptista MS. Photosensitizing nanoparticles and the modulation of ROS generation. *Front Chem*. 2015; 27(3):33. DOI: 10.3389/fchem.2015.00033
5. Chilakamarthi U, Giribabu L. Photodynamic Therapy: Past, Present and Future. *Chem Rec*. 2017 Aug; 17(8):775–802. DOI: 10.1002/tcr.201600121
6. Mironov A. F., Grin M. A. Bacteriochlorin sensitizers: prospects of use in photodynamic therapy. *Vestnik MITHT* 2006; (4):5–28. (in Russian).
7. Zhu W, Gao YH, Liao PY, Chen DY, Sun NN, Nguyen Thi PA et al. Comparison between porphyrin, chlorin and bacteriochlorin de-

- rivatives for photodynamic therapy: Synthesis, photophysical properties, and biological activity. *Eur J Med Chem*. 2018 Dec 5; 160:146–156. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.10.005
8. Luz AFS, Pucelik B, Pereira MM, Dąbrowski JM, Arnaut LG. Translating phototherapeutic indices from in vitro to in vivo photodynamic therapy with bacteriochlorins. *Lasers Surg Med*. 2018 Jul; 50(5):451–459. DOI: 10.1002/lsm.22931
9. Patel N, Pera P, Joshi P, Dukh M, Tabaczynski WA, Sifers KE, et al. Highly Effective Dual-Function Near-Infrared (NIR) Photosensitizer for Fluorescence Imaging and Photodynamic Therapy (PDT) of Cancer. *J Med Chem*. 2016 Dec; 59(21):9774–9787. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00890
10. Morozova NB, Plotnikova EA, Plyutinskaya AD, Stramova VO, Vorontsova MS, Pankratov AA, et al. Preclinical trial of Bacteriosens used for the photodynamic therapy of malignant tumors, including prostate cancer. *Russian Journal of Biotherapy*. 2018; 17(3):55–64. (In Russian). DOI: 10.17650/1726–9784–2018–17–3–55–64
11. Makarova EA, Yakubovskaya RI, Vorozhtsov GN, Lastovoi AP, Lukyanets EA, Morozova NB, et al. Photosensitizer for photodynamic therapy. RF patent for invention No. 2549953. 2015 May 10. Bull. No. 13. (in Russian).

12. Lukyanets EA, Makarova EA, Kalinichenko AN, Starkova NN, Bezulenko VN, Kobzeva ES, et al. Water-soluble dosage form of meso-tetra (3-pyridyl) bacteriochlorin for photodynamic therapy. RF patent for invention No. 2663900. 2018 August 13. Bull. No. 23. (in Russian). Available at: https://www1.fips.ru/wps/PA_FipsPub/res/Doc/IZPM/RUNWC1/000/000/002/663/900/ИЗ-02663900-00001/DOCCLAIM. PDF
13. GOST 33216-2014 «Rules for working with laboratory rodents and rabbits», Moscow, Standardinform, 2016. (in Russian).
14. GOST 33215-2014 «Rules for the equipment of premises and the organization of procedures when working with laboratory animals», Moscow, Standardinform, 2016. (in Russian).
15. Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical research. Ed. N. N. Karkishchenko, S. V. Gracheva, Moscow, Profile, 2010, 358 p.
16. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes, Official Journal of the European Union, 10.10.2010. Available at: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/169b16db-cb47-46e3-aff5-caa8009ec295/language-en>
17. Menshikov VV, Delektorskaya LN, Zolotnitskaya RP, Andreeva ZM, Ankirskaya AS, Balakhovskii IS, et al. Methods of hematological research. Resistance of erythrocytes. In the directory: Laboratory methods of research in the clinic. Under the editorship of V. V. Menshikov, Moscow, Medicine, 1987, 119–120 p. (in Russian).
18. Freireich EJ, Gehan EA, Rall DP, Schmidt LH, Skipper HE. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man. Cancer Chemother Rep. 1966; 50(4):219–244.
19. Ulanova IP, Sidorov KK, Khalepo AN. On the issue of accounting for the body surface of experimental animals in Toxicological study. In: Toxicology of new industrial chemicals. Edited by A. A. Letavet, I. V. Sanotsky, Leningrad, Medicine, 1968; 10:18–25. (in Russian).
20. Arzamastsev EV, Berezovskaya IV, Verstakova OL, Guskova TA, Durnev AD, Ivanova AS, et al. Guidelines for the study of the general toxic effects of drugs. In the book: Guidelines for preclinical studies of drugs. Part one. Ed. A. N. Mironova, Moscow, Vulture and K; 2012, 13–23 p. (in Russian).

Информация об авторах:

Морозова Наталья Борисовна, к.б.н., научный сотрудник отделения модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7159-805X>

Панкратов Андрей Александрович, к.б.н., заведующий отделением модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7291-9743>

Плотникова Екатерина Александровна, к.б.н., научный сотрудник отделения модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9320-1746>

Воронцова Мария Сергеевна, младший научный сотрудник отделения модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9320-1746>

Макарова Елена Александровна, к.х.н., ведущий научный сотрудник лаборатории синтеза функциональных красителей ФГУП «Государственный научный центр «Научно-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей» Россия. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4144-6159>

Луканец Евгений Антонович, д.х.н., профессор, заведующий лабораторией синтеза функциональных красителей ФГУП «Государственный научный центр «Научно-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей» Россия. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8853-6912>

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Information about authors:

Natalya B. Morozova, candidate of biological Sciences, researcher of the department of modifiers and protectors of antitumor therapy P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7159-805X>

Andrey A. Pankratov, PhD (Biology), head of the department of modifiers and protectors of antitumor therapy P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7291-9743>

Ekaterina A. Plotnikova, PhD (Biology), researcher of the department of modifiers and protectors of antitumor therapy P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.

Mariya S. Vorontsova, junior researcher of the department of modifiers and protectors of antitumor therapy P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9320-1746>

Elena A. Makarova, candidate of chemical sciences, leading researcher of the laboratory of synthesis of functional dyes

State Scientific Center Research Institute of Intermediates and Dyes. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4144-6159>

Evgeniy A. Lukyanets, doctor of chemical sciences, Professor, headmaster of the laboratory of synthesis of functional dyes State Scientific Center Research Institute of Intermediates and Dyes. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8853-6912>

Andrey D. Kaprin, academician of RAS, MD, PhD, DSc, general director of National Medical Radiology Research Centre. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8784-8415>



НИВОЛУМАБ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

М.А.Лядова¹, О.А.Пардабекова¹, Р.Р.Шакиров¹, В.К.Лядов^{2,4}, М.Ю.Федянин³

1. ООО «Московский центр восстановительного лечения», 121552, Российская Федерация, г. Москва, ул. Оршанская, д. 16, стр. 1
2. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123242, Российская Федерация, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
3. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24
4. ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», 105005, Российская Федерация, г. Москва, ул. Бауманская, д. 17/1

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность и переносимость ниволумаба у онкологических больных в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. В анализ были включены 114 пациентов в возрасте от 26 до 96 лет с меланомой ($n = 64$), немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) ($n = 37$) и метастатическим колоректальным раком с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H KPP) ($n = 13$), которые получали иммунотерапию ниволумабом (3 мг/кг 1 раз в 14 дней). До начала лечения пациенты прошли комплексное обследование: КТ/рентгенография органов грудной клетки, КТ/МРТ/УЗИ органов брюшной полости или ПЭТ-КТ всего тела и другие обследования при необходимости. Эффективность терапии оценивалась каждые 6 курсов лечения или при наличии клинических признаков прогрессирования. Ответ на лечение оценивался с использованием критериев iRECIST 1.1.

Результаты. Среди пациентов с метастатической меланомой, у которых была выявлена мутация гена *BRAF* и проводилась иммунотерапия, объективный ответ составил 13,6%, контроль над заболеванием достигнут у 27,2%. В группе пациентов без мутации гена *BRAF* объективный ответ получен у 27,5%, контроль над заболеванием достигнут у 41,4% пациентов. У пациентов с колоректальным раком (KPP) объективный ответ не был достигнут ни у одного человека, стабилизация наблюдалась у 30,8% пациентов, прогрессирование — у 38,5% и неподтвержденное прогрессирование — у 7,7%. У пациентов с НМРЛ полный ответ зарегистрирован у 2,7%, частичный ответ — у 2,7%, стабилизация — у 27,1%, неподтвержденное прогрессирование — у 5,4%, прогрессирование — у 29,7% пациентов. При анализе безопасности проводимой терапии были выявлены следующие значимые побочные реакции: тиреоидит ($n = 3$), пневмонит 3 ст. ($n = 1$), гепатит 3 ст. ($n = 1$) и артрит 2 ст. ($n = 1$), в связи с чем у 4 человек введение препарата было отложено и 3 были назначены глюкокортикостероиды (ГКС).

Заключение. Использование ниволумаба в реальной клинической практике сопровождается меньшим числом нежелательных побочных реакций по сравнению с результатами клинических исследований.

Ключевые слова: иммунотерапия, ниволумаб, меланома, немелкоклеточный рак легкого, метастатический колоректальный рак, реальная клиническая практика

Ключевые слова:

иммунотерапия, ниволумаб, меланома, немелкоклеточный рак легкого, метастатический колоректальный рак, реальная клиническая практика

Оформление ссылки для цитирования статьи

Лядова М.А., Пардабекова О.А., Шакиров О.А., Лядов В.К., Федянин М.Ю. Ниволумаб в реальной клинической практике. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 84–91. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-8

Для корреспонденции

Лядова Марина Александровна, к.м.н., заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ООО «Московский центр восстановительного лечения»

Адрес: 121552, Российская Федерация, г. Москва, ул. Оршанская, д. 16, стр. 1

E-mail: dr.lyadova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 11.09.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

NIVOLUMAB IN REAL-LIFE CLINICAL PRACTICE

M.A.Lyadova¹, O.A.Pardabekova¹, R.R.Shakirov¹, V.K.Lyadov^{2,4}, M.Yu.Fedyanin³

1. Moscow Center of Medical Rehabilitation, 16/1 Orshanskaya str., Moscow 121552, Russian Federation
2. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1/1 Barrikadnaya st., Moscow 123242, Russian Federation
3. N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation, 24 Kashirskoye sh., Moscow 115478, Russian Federation
4. City Clinical Oncology Hospital No. 1 Department of Health of the City of Moscow, 17/1 Baumanskaya str., Moscow 105005, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the efficacy and tolerability of nivolumab in oncologic patients in real-life clinical settings.

Patients and methods. Analysis included 114 patients aged 26–96 years with melanoma ($n = 64$), non-small cell lung carcinoma (NSCLC) ($n = 37$) and metastatic colorectal cancer with high levels of microsatellite instability (MSI-H mCRC) ($n = 13$), receiving immune checkpoint therapy with nivolumab (3 mg/kg every 14 days). All patients underwent comprehensive examination including CT/chest radiography, CT/MRI/ultrasound of abdominal organs or PET-CT of the whole body and other investigations if necessary. Efficacy of treatment was assessed after every 6 courses on treatment or in case of signs of clinical progression. Treatment response was assessed using iRECIST 1.1 criteria.

Results. Among patients with metastatic melanoma positive for *BRAF* gene mutation, receiving immune therapy objective treatment response was registered in 13.6%, tumor control — in 27.2%. In the group of patients, negative for *BRAF* gene mutation objective response was achieved in 27.5%, tumor control — in 41.4% patients. None of mCRC patients in our group achieved objective response, stable disease was observed in 30.8% of patients, progression — in 38.5% and unconfirmed progression — in 7.7% of patients. In NSCLC group complete response was observed in 2.7%, partial response — in 2.7%, stabilization — in 27.1%, unconfirmed progression — in 5.4%, progression — in 29.7% of patients. Safety analysis revealed the following significant adverse reactions: thyroiditis ($n = 3$), pneumonitis of 3 grade ($n = 1$), hepatitis of 3 grade ($n = 1$) and arthritis of 2 grade ($n = 1$). In 4 patients adverse reactions required treatment delay and prescription of glucocorticoids.

Conclusion. Nivolumab treatment in real-life clinical practice is associated with a lower prevalence of adverse events compared to the results of clinical trials.

Keywords:

immune therapy, nivolumab, melanoma, non-small cell lung cancer, metastatic colorectal cancer, real-life clinical practice

For citation

Lyadova M.A., Pardabekova O.A., Shakirov R.R., Lyadov V.K., Fedyanin M.Yu. Nivolumab in real-life clinical practice. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): 84–91. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-8

For correspondence

Marina A. Lyadova, MD, PhD, chief of the oncology department of anticancer drug therapy Moscow Center of Medical Rehabilitation
Address: 16/1 Orshanskaya str., Moscow 121552, Russian Federation
E-mail: dr.lyadova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Иммуномодуляция — основной способ раковых клеток подавить естественную реакцию иммунной системы и продолжить пролиферацию. Сфера иммунотерапии в целом и применение антител-ингибиторов контрольных точек в частности активно развивается в последние несколько лет и рассматривается как новый метод лечения онкологических заболеваний. Один из основных классов иммунотерапевтических препаратов, одобренных в настоящее время для клинического применения, — антитела к рецептору программируемой смерти 1 (PD-1) или его лиганду (PD-L1), которые напрямую подавляют взаимодействие PD-1/PD-L1. Подавление этого взаимодействия приводит к апоптозу опухолевых клеток и стимуляции истощения периферических Т-эффекторных клеток и превращения Т-эффекторных клеток в Т-регуляторные клетки (T-regs) [1]. Препараты анти-PD-1 одобрены для применения у пациентов с распространенной меланомой [2], немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) [3], метастатическим колоректальным раком (мКРР) с высоким уровнем микросателлитной нестабильности [4] и др.

Ниволумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG4 к рецептору PD-1. Препарат селективно блокирует взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2, т.е. механизм, участвующий в развитии иммунологической толерантности [5]. Клиническая активность ниволумаба в отношении широкого спектра солидных и гематологических опухолей продемонстрирована в рамках многочисленных клинических исследований [6].

Лечение ниволумабом обычно характеризуется хорошей переносимостью. Однако неблагоприятные побочные реакции (НПР) все же встречаются и обычно включают утомляемость, снижение аппетита, диарею, тошноту, кашель, одышку, запоры, рвоту, сыпь, повышение температуры тела и головную боль. Распространенными НПР, связанными с лечением, являются утомляемость, сыпь, диарея, зуд, снижение аппетита и тошнота [7]. Часто возникающие НПР с потенциальными иммунологическими причинами были сходными по распространенности с зарегистрированными в рамках клинических исследований [8]. Особый интерес представляют иммунологически опосредованные НПР, в связи с предполагаемым механизмом действия анти-PD-1 и накопленным ранее опытом применения анти-CTLA-4 [9]. Иммунологически опосредованные НПР чаще всего регистрировались со стороны кожи, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы и печени [10]. Интересен механизм повреждающего воздействия, который отличается от эффектов традиционных химиотерапевтических препаратов,

ввиду того что сам препарат не оказывает прямого цитотоксического воздействия, а повреждения происходят активированными клетками иммунной системы. Иммунологически опосредованные НПР при применении ниволумаба во многих случаях поддаются лечению глюкокортикостероидами (ГКС) [11]. Особое внимание при терапии ниволумабом уделяют таким НПР, как пневмонит, витилиго, колит, гепатит, гипопаритид и тиреоидит [7]. Пневмонит представляет собой тяжелую НПР и может представлять угрозу для жизни при позднем выявлении и большом объеме поражения легочной паренхимы, в особенности у пациентов, страдающих раком легких [12]; пневмонит легкой и умеренной степени хорошо поддается лечению ГКС или требует только клинического наблюдения. НПР со стороны печени и желудочно-кишечного тракта обычно требуют прекращения лечения и введения ГКС. Следует отметить обратимый характер этих НПР. НПР со стороны эндокринной системы корректировали заместительной терапией [7]. По данным сравнительных исследований, распространенность токсичности 3 или 4 степени была ниже при применении ниволумаба по сравнению с цитотоксическими препаратами [11].

Цель исследования: оценка эффективности и переносимости ниволумаба у онкологических больных в реальной клинической практике.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 114 пациентов (61 мужчина и 53 женщины) в возрасте от 26 до 96 лет с меланомой ($n = 64$), НМРЛ ($n = 37$) и метастатическим КРР с высоким уровнем микросателлитной нестабильности ($n = 13$). Пациенты с февраля 2018 по январь 2019 г. получали иммунотерапию анти-PD1 ингибитором (ниволумабом 3 мг/кг 1 раз в 14 дней (но не более 240 мг)) в условиях рутинной клинической практики на базе Клинической больницы № 1 МЕДСИ.

Основными критериями включения пациентов в данный анализ были: для КРР — диссеминированный опухолевый процесс с наличием измеряемых очагов (в соответствии с критериями iRECIST1.1), подтвержденный высокий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-H), статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) — 0–3; для НМРЛ — диссеминированный опухолевый процесс с наличием измеряемых очагов (в соответствии с критериями iRECIST1.1), статус по шкале ECOG 0–3; для меланомы — статус по шкале ECOG 0–3.

Все больные до начала терапии прошли комплексное обследование, включающее КТ органов грудной клетки (или рентгенографию органов груд-

ной клетки), КТ/МРТ органов брюшной полости (или УЗИ органов брюшной полости) или ПЭТ-КТ всего тела, МРТ органов малого таза (при необходимости), МРТ головного мозга (при необходимости).

Оценка эффективности проводилась каждые 6 курсов лечения или при наличии клинических признаков прогрессирования с помощью КТ/МРТ с внутривенным контрастированием.

Объективный ответ опухоли на лечение регистрировался при наличии частичной или полной регрессии опухоли. Ответ опухоли на лечение определялся в соответствии с критериями iRECIST 1.1.

Нами проведены наблюдение, сводка и группировка материалов статистического наблюдения с выведением абсолютных и относительных статистических величин.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Характеристика больных (табл. 1).

11 (17,2%) пациентов с меланомой получали ниволумаб в качестве адъювантной терапии и 53 (82,8%) — с лечебной целью при метастатическом процессе. Все пациенты с НМРЛ получали ниволумаб в качестве терапии метастатического процесса: 2 (5,4%) пациента в 1-й линии лечения, 18 (48,6%) — во 2-й линии, 12 (32,4%) — в 3-й линии и 5 (13,5%) — более чем в 3 линиях. Пациенты с КРП получали ниволумаб также в качестве терапии метастатического заболевания: 1 (7,7%) в 1-й линии лечения, 5 (29,4%) — во 2-й, 5 (29,4%) — в 3-й и 2 (15,4%) — более чем в 3 линиях. Общий соматический статус по шкале ECOG на момент начала иммунотерапии у 11 пациентов составил 0–1 и у 2 пациентов — 2–3.

2. Эффективность терапии меланомы.

У пациентов с меланомой медиана числа курсов составила 6 (1–30), медиана наблюдения — 3 мес (0,5–15 мес).

Если рассматривать всех пациентов с меланомой, получающих терапию ниволумабом, то в группе адъювантной терапии прогрессирование заболевания отмечено у 4 из 11 пациентов (1 пациент выбыл из-под наблюдения).

В группе иммунотерапии ниволумабом метастатического процесса: ПО (полный ответ) — у 4, ЧО (частичный ответ) — у 7 пациентов, стабилизация — у 8 пациентов, неподтвержденное прогрессирование — 8 пациентов, прогрессирование — у 11 пациентов, выбыли из-под наблюдения — 11 пациентов, эффект иммунотерапии не был оценен — у 4 пациентов. Таким образом, из 53 пациентов объективный ответ получен у 11 пациентов (20,8%), контроль над заболеванием достигнут у 19 пациентов (35,8%).

У 28 (43,8%) пациентов выявлена мутация гена *BRAF*: 6 (21,4%) пациентам проводилась адъювантная иммунотерапии (у 2 пациентов выявлено прогрессирование заболевания), 22 (78,6%) пациента получали лечение ниволумабом по поводу метастатической меланомы, из них эффект иммунотерапии не был оценен у 2 (9,1%) пациентов, выбыли из-под наблюдения 5 (22,7%) пациентов. Таким образом, ПО наблюдался у 1 (4,5%) из 22 пациентов, ЧО достигнут у 2 (9,1%) пациентов, стабилизация — у 3 (13,6%), неподтвержденное прогрессирование — у 5 (22,7%) пациентов, прогрессирование — у 4 (18,3%).

Среди 32 пациентов без мутации гена *BRAF*, 3 (9,4%) пациентам проводилась адъювантная иммунотерапия ниволумабом (прогрессирование зарегистрировано у 2 пациентов), 29 (90,6%) пациентов получали ниволумаб в качестве терапии метастатического процесса, 5 (17,2%) выбыли из наблюдения, эффект не был оценен у 2 (6,9%). При оценке клинического ответа на лечение выявлено, что ПО достигнут у 3 (10,3%) из 29 пациентов, ЧО — у 5 (17,2%) пациентов, стабилизация заболевания наблюдалась у 4 (13,9%) пациентов, неподтвержденное прогрессирование — у 3 (10,3%) пациентов и прогрессирование — у 7 (24,2%) пациентов.

Таким образом, в группе иммунотерапии по поводу метастатического процесса, у больных с мутацией в гене *BRAF* (+) объективный ответ составил 13,6%, контроль над заболеванием достигнут у 27,2%. В группе с отсутствием мутации в гене *BRAF* (–) объективный ответ получен у 27,5%, контроль над заболеванием достигнут у 41,4% пациентов.

3. Эффективность терапии КРП.

У пациентов с КРП медиана числа курсов составила 8 (3–21), медиана наблюдения — 3 мес. (1,5–10,5 мес.).

Эффект не был оценен у 3 пациентов. При оценке результатов выявлено, что объективный ответ не был достигнут ни у одного человека, стабилизация наблюдалась у 4 из 13 пациентов, прогрессирование — у 5, у 1 пациента отмечено неподтвержденное прогрессирование.

4. Эффективность терапии НМРЛ.

У пациентов с НМРЛ медиана числа курсов составила 6 (2–24), медиана наблюдения — 3 мес. (1–12 мес.). Из 37 пациентов 12 (32,4%) человек выбыли из-под наблюдения или контрольное обследование не было достигнуто. ПО зарегистрирован у 1 (2,7%) из 37 пациентов, ЧО — у 1 (2,7%) пациента, стабилизация отмечена у 10 (27,1%) пациентов, неподтвержденное прогрессирование — у 2 (5,4%) пациентов, прогрессирование — у 11 (29,7%) пациентов.

Экспрессия PD-L1 (более 1%) выявлена у 12 пациентов, из которых выбыли из-под наблюдения/эффект не оценен 4 (33,3%) пациента, ЧО достигнут у 1 (8,4%) пациента (экспрессия PD-L1 70%), стабилизация — у 4 (33,3%) пациентов, прогрессирование — у 3 (25%).

При анализе гистологического варианта НМРЛ было выявлено, что 28 (75,7%) пациентов были с аденокарциномой и 9 (24,3%) — с плоскоклеточным раком, из них 10 (35,7%) и 2 (22,2%) пациента выбыли из анализа/эффект не был оценен, ПО зарегистрирован у 1 (3,6%) и 0 пациентов, ЧО — у 1 (3,6%) и 0, стабилизация заболевания — у 4 (14,3%) и 5 (55,6%) человек, прогрессирование у 10 (35,7%)

и 2 (22,2%) и неподтвержденное прогрессирование — у 2 (7,1%) и 0 пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком соответственно (табл. 2).

5. Анализ безопасности.

Мы наблюдали следующие клинически значимые побочные реакции: тиреоидит — 3 пациентов (гиперфункция у 2 пациентов с НМРЛ и гипопункция щитовидной железы — у 1 пациента с меланомой). Пневмонит 3 ст. отмечен у 1 пациента с НМРЛ, гепатит 3 ст. — у 1 пациента с НМРЛ и артрит 2 ст. — у 1 пациента с меланомой (табл. 3). Не зарегистрировано ни одного наблюдения 5 сте-

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов
Table 1. Characteristics of the examined patients

	Меланома <i>n</i> = 64 (100%)/ Melanoma <i>n</i> = 64 (100%)	KPP <i>n</i> = 13 (100%)/ CRC <i>n</i> = 13 (100%)	НМРЛ <i>n</i> = 37 (100%)/ NSCLC <i>n</i> = 37 (100%)
Средний возраст, лет (мин-макс)/ Years old on average	56,7 26–96	58,6 30–84	62,5 30–87
Пол (женский, %)/ Gender(female, %)	60,9%	53,8%	18,9%
Показания:/Indications:			
Адъювантная терапия/ Adjuvant therapy	11 (17,2%)	0	0
Лечебная терапия при метастатическом процессе, в частности/ Therapeutic therapy in the metastatic process predominantly:	53 (82,8%)		
1 линия/1st line		1 (7,7%)	2 (5,4%)
≥2		12 (92,3%)	35 (94,6%)
Первично-множественные злокачественные опухоли/ Primary-multiple malignant tumors	7 (10,9%)	2 (15,4%)	7 (18,9%)
Мутация в гене <i>BRAF</i> / tation in the <i>BRAF</i> gene	28 (43,8%)	0	1 (2,7%)
Не определялась/ Not defined	4 (6,25%)	3 (23%)	32 (86,5%)
Мутация в генах <i>RAS</i> / Mutation in the <i>RAS</i> gene	1 (1,6%)	1 (7,7%)	
Не определялась/ Not defined	63 (68,4%)	1 (7,7%)	-
Мутация в гене <i>EGFR</i> / Mutation in the <i>EGFR</i> gene			1 (2,7%)
Не определялась/ Not defined	64 (100%)	13 (100%)	13 (35,1%)
Микросателлитная нестабильность/ Microsatellite instability			
MSS	-	-	-
MSI-H	-	13 (100%)	1 (2,7%)
MSI-L	-	-	-
Не определялась/ Not defined	64 (100%)	-	36 (97,3%)
Экспрессия PD-L1 в опухоли/ Expression of D-L1 in tumor			
>1%	2 (3,1%)		12 (32,4%)
≤1%	2 (3,1%)		3 (8,1%)
Не определялась/ Not defined	60 (93,8%)	13 (100%)	22 (59,5%)

Таблица 2. Результаты проведенного лечения (только для метастатической болезни)
Table 2. Results of treatment (only for metastatic disease)

Диагноз/Diagnosis		Меланома n = 53/ Melanoma n = 53	KPP n = 13/ CRC n = 13	HMPЛ n = 25/ NSCLC n = 25
Медиана числа курсов/Median number of courses		8	8	6
Медиана наблюдения, мес/The median follow-up, months		4	3	3
Эффект не оценен/Effect is not estimated		15 (28,4%)	3 (23,1)	12 (32,4%)
Ответ на лечение/ Response to the treatment	ПО/FR	4 (7,6%)	-	1 (2,7%)
	ЧО/PR	7 (13,2%)	-	1 (2,7%)
	Стабилизация заболевания/ Stabilization of the disease	8 (15%)	4 (30,8%)	10 (27,1%)
	Неподтвержденное прогрессирование/ Not confirmed progressing	8 (15%)	1 (7,6%)	2 (5,4%)
	Прогрессирование/Progressing	11 (20,8%)	5 (38,5%)	11. (29,7%)

Таблица 3. Частота побочных эффектов на фоне терапии ниволумабом у обследованных пациентов
Table 3. The frequency of side effects on the background of nivolumab therapy in the examined patients

Побочный эффект/Adverse Reaction	Степень/Level	Меланома/ Melanoma	KPP/CRC	HMPЛ/NSCLC	Всего/Total of
Анемия/Anemia	1–2	9 (42,8%)	6 (28,6%)	6 (28,6%)	21
	3	1 (50%)	-	1 (50%)	2
Гиперкреатининемия/ Hypercreatininemia	1	2 (66,7%)	1 (33,3%)	-	3
	2	-	1 (100%)	-	1
Гипербилирубинемия/ Hyperbilirubinemia	1	2 (66,7%)	1 (33,3%)	-	3
	2	1 (100%)	-	-	1
Дерматологическая токсичность/Dermatological toxicity	1	1 (50%)	1 (50%)	-	2
	2	1 (100%)	-	-	1
Гепатит/Hepatitis	1	5 (55,6)	3 (33,3%)	1 (11,1%)	9
	2	1 (100%)	-	-	1
	3	-	-	1 (100%)	1
Астения/Asthenia	1	4 (40%)	1 (10%)	5 (50%)	10
	2	5 (45,4%)	2 (18,2%)	4 (36,4%)	11
Тиреоидит/Thyroiditis	Гипертиреоз/ Hyperthyroidism	-	-	2 (100%)	2
	Гипотиреоз/ Hypothyroidism	1 (100%)	-	-	1
Пневмонит/Pneumonitis	3	-	-	1 (100%)	1
Артрит/Arthritis	2	1 (100%)	-	-	1
Всего/Total	1–2	32 (50%)	16 (25%)	16 (25%)	64
Всего/Total	3–4	2 (28,6%)	0	5 (71,4%)	7

пени нежелательных явлений. У 4 пациентов в связи с иммуноопосредованными побочными реакциями введения ниволумаба были отложены, у 3 пациентов потребовалось применения ГКС 1–2 мг/кг до их купирования. В остальных случаях остановки введения препарата или коррекции побочных эффектов не требовалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее десятилетие широко исследуется направленная иммунотерапия в качестве одного из методов лекарственного лечения рака [13, 14]. Иммунотерапия онкологических заболеваний представлена разнообразными подходами, включая активные иммунотерапевтические стратегии, такие как вакцины от рака, а также пассивную иммунотерапию (моноклональные антитела или адаптивный перенос опухоль-специфичных Т-лимфоцитов) [15, 16]. Появление препаратов из группы ингибиторов контрольных точек (ИКТ) значительно поменяло ландшафт данной области. Показав свою высокую эффективность, за короткое время они прочно зафиксировались во 2-й и 1-й линиях лекарственной терапии различных нозологий. Список показаний постоянно расширяется по мере проведения новых клинических исследований, зачастую получая ускоренное одобрение как «прорывная терапия», еще до получения итоговых данных.

Профиль безопасности ниволумаба также является более благоприятным по сравнению с традиционными химиотерапевтическими препаратами в связи с более низкой распространенностью связанных с лечением осложнений. Однако у некоторых пациентов развиваются уникальные иммунологически опосредованные НПР, требующие немедленного распознавания и лечения. Согласно данным, полученным в исследовании CheckMate-037, у пациентов, получающих ниволумаб, с нерезектабельной или метастатической меланомой нежелательные явления (НЯ) 3–4 ст. тяжести встречались в 42% случаев [17]. 26% пациентам откладывали лечение и у 9% пациентов лечение прервано в связи с НЯ. Среди наших пациентов с меланомой в 3,1% случаев возникали серьезные НЯ, однако ни у кого не прерывалась или прекращалась терапия. В CheckMate-057 у пациентов с НМРЛ серьезные НЯ встречались у 46% пациентов, лечение прекращено у 11% и отложено у 28% пациентов [18]. В группе нами наблюдаемых пациентов с НМРЛ в 10,8% случаев встречались серьезные НЯ, и всегда лечение приостанавливалось до снижения степени токсичности. Мы не наблюдали серьезных НЯ у пациентов с КРР, что не соотносится с данными CheckMate-142, где отмечено 47% пациентов с НЯ [19]. Данные, полученные в ходе анализа наших пациентов,

продемонстрировали меньшую токсичность препарата по сравнению с результатами проведенных зарубежных исследований, однако на настоящий момент сложно сопоставлять эффективность и токсичность в связи с небольшим числом проведенных курсов лечения и малой выборкой пациентов.

При сравнении наших результатов с данными опубликованных исследований выявлено, что частота объективного ответа у наших пациентов с метастатической меланомой примерно соответствует результатам CheckMate-037 (20,8% и 32% соответственно) [17]. Отмечено расхождение результатов по НМРЛ: частота объективного ответа у наших пациентов с НМРЛ составила 7,2% по сравнению с исследованием CheckMate-057 (19%) [18]. Однако следует отметить, что из 28 пациентов с аденокарциномой легкого у 10 эффект иммунотерапии не был оценен, что существенно влияет на конечный результат. Незначительное число пациентов с КРР не позволяет проводить оценку и анализ частоты объективных ответов.

Данные, полученные в ходе анализа результатов лечения наших пациентов, продемонстрировали низкую токсичность препарата, однако на настоящий момент сложно сопоставлять эффективность и токсичность с данными мировых исследований в связи с небольшим числом проведенных курсов лечения.

Несмотря на впечатляющие результаты применения ниволумаба, у значительной доли пациентов не удается достичь значимых клинических преимуществ. В настоящее время предпринимаются попытки разработки прогностических биомаркеров, позволяющих выявить пациентов, у которых наиболее высока вероятность положительного эффекта на фоне применения ингибиторов иммунных контрольных точек. Также проводятся клинические исследования применения ниволумаба в комбинации с другими иммунологическими препаратами, лучевой терапией, молекулярной направленной терапией и цитотоксической химиотерапией с целью повышения эффективности лечения за счет потенциального биологического синергического эффекта. Предполагается, что результаты такого рода исследований окажут значительное влияние на характер имеющихся возможностей системной терапии распространенного рака.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов проведенного нами анализа можно предположить, что применение ниволумаба в реальной клинической практике не сопровождается большим числом нежелательных побочных реакций по сравнению с результатами клинических исследований.

Список литературы/References

1. Amarnath S, Mangus CW, Wang JC, Wei F, He A, Kapoor V, et al. The PDL1-PD1 axis converts human TH1 cells into regulatory T cells. *Sci Transl Med*. 2011 Nov 30; 3(111):111ra120. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003130
2. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and longterm safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*. 2014 April 1; 32(10):1020–1030. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.0105
3. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jun 22; 376(25):2415–2426. DOI: 10.1056/NEJMoa1613493
4. Smith KM, Desai J. Nivolumab for the treatment of colorectal cancer. *Journal Expert Review of Anticancer Therapy*. 2018 Jul; 18(7):611–618. DOI: 10.1080/14737140.2018.1480942
5. Malhotra J, Jabbour SK, Aisner J. Current state of immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2017 Apr; 6(2):196–211. DOI: 10.21037/tlcr.2017.03.01
6. Ricciuti B, Genova C, Bassanelli M, De Giglio A, Brambilla M, Metro G, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer Treated Beyond Progression. *Clin Lung Cancer*. 2019 May 19; 20(3):178–185.e2. DOI: 10.1016/j.clcc.2019.02.001
7. 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):2443–2454. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690
8. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22; 372(4):320–330. DOI: 10.1056/NEJMoa1412082
9. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 20; 33(18):2004–2012. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3708
10. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015 May 21; 372(21):2006–2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1414428
11. Rounds A, Kolesar J. Nivolumab for second-line treatment of metastatic squamous non-small-cell lung cancer. *Am J Health Syst Pharm*. 2015 Nov 1; 72(21):1851–1855. DOI: 10.2146/ajhp150235
12. Sundar R, Cho BC, Brahmer JR, Soo RA. Nivolumab in NS-CLC: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol*. 2015 Mar; 7(2):85–96. DOI: 10.1177/1758834014567470
13. Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, Zarour H, Kalinski P, Ferrone S. Immunotherapy of cancer in 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012 Sep-Oct; 62(5):309–335. DOI: 10.3322/caac.20132
14. Ledford H. Cancer treatment: The killer within. *Nature*. 2014 Apr 3; 508(7494):24–26. DOI: 10.1038/508024a
15. Topalian SL, Weiner GJ, Pardoll DM. Cancer immunotherapy comes of age. *J Clin Oncol*. 2011 Dec 20; 29(36):4828–4836. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0899
16. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28; 366(26):2455–2465. DOI: 10.1056/NEJMoa1200694
17. Larkin J, Minor D, D'Angelo S, Neyns B, Smylie M, Miller WH Jr, et al. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(4):383–390. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.8023
18. Reck M, Brahmer J, Bennett B, Taylor F, Penrod JR, DeRosa M, et al. Evaluation of health-related quality of life and symptoms in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057. *Eur J Cancer*. 2018; 102:23–30. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.05.005
19. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(9):1182–1191. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9

Информация об авторах:

Лядова Марина Александровна, к.м.н., заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ООО «Московский центр восстановительного лечения». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>

Пардабекова Олеся Анатольевна, врач-онколог онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии ООО «Московский центр восстановительного лечения». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5610-4595>

Шакиров Ренат Рафаилович, врач-онколог онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии ООО «Московский центр восстановительного лечения». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8682-9423>

Лядов Владимир Константинович, д.м.н., доцент кафедры онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», заведующий отделением онкологии № 4 ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>

Федянин Михаил Юрьевич, д.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Information about authors:

Marina A. Lyadova, MD, PhD, head of the oncology department antitumor drug therapy Moscow Center of Medical Rehabilitation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>

Olesya A. Pardabekova, oncologist of oncological department of antitumor drug therapy Moscow Center of Medical Rehabilitation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5610-4595>

Renat R. Shakirov, oncologist of the oncology department of antitumor drug therapy Moscow Center of Medical Rehabilitation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8682-9423>

Vladimir K. Lyadov, MD, PhD, DSc, associate professor of oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, head of oncology department No. 4 City Clinical Oncology Hospital No. 1 Department of Health of the City of Moscow. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>

Mikhail Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, senior researcher department of clinical pharmacology and chemotherapy N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>



ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ КТ-ОЦЕНКИ НЕПОСРЕДСТВЕННОГО ЭФФЕКТА НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА

Т.А.Агабабян¹, Н.К.Силантьева¹, В.Ю.Скоропад¹, С.А.Иванов¹, А.Д.Каприн¹, Ю.А.Комин²,
А.Ю.Усачева¹, Д.Д.Кудрявцев¹

1. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249035, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
2. Военно-медицинское учреждение, 121108, Российская Федерация, г. Москва, ул. Рублёвское шоссе, д. 1

Резюме

Цель исследования. Изучение возможностей компьютерной томографии (КТ) в оценке непосредственного противоопухолевого эффекта предоперационной пролонгированной химиолучевой терапии у больных первичным и рецидивным раком желудка.

Материалы и методы. Проанализированы данные КТ-исследования 29 больных с местнораспространенным и рецидивным раком желудка. Всем больным проведен разработанный в нашем Центре метод пролонгированной неоадьювантной химиолучевой терапии (ПНХЛТ). КТ выполняли до и через 3,5–5 недели после завершения ПНХЛТ.

Результаты. КТ-оценка местно-распространенного рака желудка была проведена у 24 больных. Были изучены симптомы опухоли до лечения и после его окончания. Этот анализ показал выраженное снижение категории Т. До лечения категория Т4 была у 22 больных, после — у 11; до лечения категории Т0–3 определялись у 2 больных, после — у 13 ($\chi^2=11,6$; $p<0,01$). После ПНХЛТ отмечалось статистически значимое уменьшение линейных размеров опухоли, включающих в себя максимальную толщину стенки желудка в зоне опухолевого поражения ($p<0,001$) и площадь опухоли ($p<0,001$).

После лечения было отмечено, что структура опухоли становилась более однородной, с появлением «слоистости», особенно в периферических отделах остаточной опухоли; появлялись гиподенсные участки, соответствующие слоям стенки желудка; отмечалось выраженное накопление контрастного вещества в слизистой оболочке желудка у 17 из 24 больных (71%) в артериальную фазу исследования и 20 из 24 больных (83%) — в портальную и/или венозную фазы исследования. КТ-оценка ответа рецидивного рака желудка проведена у 5 больных по аналогичным КТ-признакам. По критериям RECIST 1.1. частичная регрессия была отмечена у 2 больных, стабилизация процесса — у 2, прогрессирование заболевания — у 1.

Заключение. КТ-исследование в динамике значительно расширяет возможности оценки эффектов неоадьювантной химиолучевой терапии рака желудка. При оценке ответной реакции опухоли на химиолучевое лечение необходимо анализировать три аспекта: изменение размеров новообразования, симптомы регрессии опухоли и изменения ее структуры.

Ключевые слова:

оценка ответа опухоли, компьютерная томография, неоадьювантная химиолучевая терапия, местнораспространенный рак желудка, рецидивный рак желудка, КТ-оценка эффективности неоадьювантной терапии, изменение структуры опухоли

Оформление ссылки для цитирования статьи

Агабабян Т.А., Силантьева Н.К., Скоропад В.Ю., Иванов С.А., Каприн А.Д., Комин Ю.А., Усачева А.Ю., Кудрявцев Д.Д. Возможности и ограничения КТ-оценки неоадьювантной химиолучевой терапии рака желудка. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 92–101. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-9

Для корреспонденции

Агабабян Татев Артаковна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения компьютерной томографии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 249035, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
E-mail: tatevik.05@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-3451>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 04.07.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

OPPORTUNITIES AND LIMITATIONS OF CT – ASSESSMENT OF NEOADJUVANT CHEMORADIATION THERAPY OF GASTRIC CANCER

T.A.Agababyan¹, N.K.Silanteva¹, V.Yu.Skoropad¹, S.A.Ivanov¹, A.D.Kaprin¹, Yu.A.Komin²,
A.Yu.Usacheva¹, D.D.Kudryavtsev¹

1. A. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center (A. Tsyb MRRC), 4 Koroleva str., Obninsk 249035, Russian Federation
2. Military Medical Facility, 1 Rublevskoe shosse, Moscow 121108, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. To study the possibilities of computed tomography in assessing the immediate antitumor effect of preoperative prolonged chemoradiotherapy in patients with primary and recurrent gastric cancer.

Materials and methods. Twenty nine consecutive patients with locally advanced and recurrence cancer of the stomach, who underwent CT for the assessment of tumor response of neoadjuvant chemoradiotherapy of gastric cancer, were prospectively enrolled in our study. All patients underwent the method of neoadjuvant chemoradiotherapy developed in our Center. MDCT was performed before chemo-radiotherapy and 3.5–5 weeks after its completion.

Results. Among the patients with primary gastric cancer ($n = 24$) it is necessary to explore three aspects: symptoms of the tumor response, tumor size and structure.

CT allowed very clearly follow the symptoms of the tumor response. On the prechemoradiotherapy CT, two tumors were diagnosed as cT0–3 stage, 22 tumors as cT4. After the chemoradiotherapy 13 tumors were diagnosed as cT0–3 stage, 11 tumors as cT4 stage ($\chi^2=11,6$; $p<0.01$).

We analyzed the quantitative parameters, which included the maximal wall thickness perpendicular to the gastric lumen and the maximal square of the tumor. The maximal wall thickness ($p<0.001$) and the maximal area of the tumor ($p<0.001$) decreased significantly in postchemoradiotherapy scans compared to the baseline.

CT texture analysis after the completion of radiochemotherapy showed that the primary tumors became more homogenous with the multilayer pattern, especially in the peripheral portion of the residual tumor, a marked enhancement of the mucosal layer of the stomach in 17 of 24 patients (71%) in the arterial phase and in 20 of 24 patients (83%) in the portal and/or venous phases.

Accurate measurement of the tumor before and after the therapy allowed the evaluating the response to therapy by RECIST 1.1 criteria. Among the patients with recurrent gastric cancer partial response was observed in 2, stable disease in 2, progressive disease in 1.

Conclusion. CT significantly improves capability of neoadjuvant therapy response evaluation in patients with gastric cancer. It is necessary to explore three aspects: symptoms of the tumor response, tumor size and attenuation.

Keywords:

assessment of tumor response, computed tomography, neoadjuvant chemoradiotherapy, advanced gastric cancer, recurrent gastric cancer, ct-assessment of efficiency of neoadjuvant therapy, changes in the texture of the tumor

For citation

Agababyan T.A., Silanteva N.K., Skoropad V.Yu., Ivanov S.A., Kaprin A.D., Komin Yu.A., Usacheva A.Yu., Kudryavtsev D.D. Opportunities and limitations of CT assessment in neoadjuvant chemoradiation therapy of gastric cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled.prakt.med.). 2019; 6(4), p. 92-101. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-9

For correspondence

Tatev A. Agababyan, MD, PhD, senior researcher of the department of computed tomography A. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center (A. Tsyb MRRC)
Address: 4 Koroleva str., Obninsk 249035, Russian Federation
E-mail: tatevik.05@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-3451>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 04.07.2019, accepted for publication 01.12.2019.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Результаты хирургического лечения рака желудка остаются неудовлетворительными в силу того, что к моменту диагностики большинство больных имеют местнораспространенные и распространенные формы заболевания [1, 2]. Серьезной проблемой является развитие местного рецидива опухоли после хирургического лечения. По мнению ряда авторов, у 30–53% оперированных больных рецидивы развиваются loco-регионарно [3, 4, 5]. В связи с этим в последние годы все более активно разрабатываются комбинированные подходы к лечению рака желудка [6, 7]. Один из новых и перспективных методов лечения — это неоадьювантная химиолучевая терапия, целями которой являются достижение регрессии первичной опухоли и регионарных метастазов, создание более благоприятных условий для выполнения радикальной операции, улучшение отдаленных результатов [8–10]. Вместе с тем такие особенности данного вида комбинированного лечения, как длительность проведения, потенциальные осложнения, высокая стоимость, необходимость решения вопроса о возможности выполнении радикальной операции, требуют разработки объективных критериев для оценки характера изменений первичной опухоли и регионарных метастазов под воздействием предоперационной терапии.

Цель исследования: изучение возможностей компьютерной томографии (КТ) в оценке непосредственного противоопухолевого эффекта предоперационной пролонгированной химиолучевой терапии у больных первичным и рецидивным раком желудка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы данные КТ-исследования 29 больных в возрасте от 49 до 75 лет. Мужчин было 16 (55%), женщин — 13 (45%). У 24 больных (1-я группа) был местнораспространенный рак желудка, у 5 больных (2-я группа) — рецидивный рак желудка. Распределение больных 1 группы по локализации опухоли было следующим: верхняя треть — 9 (37,5%), средняя треть — 3 (12,5%), нижняя треть — 1 (4,1%), субтотальное поражение — 9 (37,5%), тотальное поражение — 2 (8,3%). У 8 из 24 пациентов (33,3%) отмечался переход опухоли на пищевод. Во второй группе больных рецидивная опухоль в 4 случаях локализовалась в ложе желудка (после гастрэктомии), в 1 случае — в культе желудка (после резекции желудка). Всем больным

проведен разработанный в нашем Центре метод пролонгированной неоадьювантной химиолучевой терапии (ПНХЛТ) [11]. Лучевую терапию проводили в СОД 45 Гр с дроблением дневной дозы на две фракции (1+1,5 Гр) на фоне постоянного приема капецитабина (1850 мг/м² за 2 приема per os) и инфузии оксалиплатины (85 мг/м², 1 и 21 дни). Больные 1-й группы были радикально прооперированы (14 больных — гастрэктомия, 9 больных — гастрэктомия с резекцией абдоминального сегмента пищевода и 1 пациент — гастрэктомия, спленэктомия, резекция хвоста поджелудочной железы и левой доли печени).

КТ выполняли на мультиспиральных компьютерных томографах (Somatom Emotion 6 и Somatom Sensation Open; Siemens) до начала химиолучевой терапии и через 3,5–5 недель после ее завершения с параметрами сканирования: напряжение 120kV; сила тока в среднем 95 mAs; коллимация — 6×2 мм; толщина томографического среза — 5 мм; интервал реконструкции — 2,5 мм. Подготовка больных включала в себя пероральное контрастирование кишечника водорастворимым рентгеноконтрастным веществом и прием непосредственно перед исследованием от 800 мл до 1000 мл обычной воды. КТ-исследование проводили в положении больного на спине от уровня верхнего края печени до уровня подвздошного гребня при задержке дыхания на вдохе, до и после внутривенного болюсного введения 100 мл контрастного вещества (Ультравист 370) со скоростью 3–3,5 мл/с в артериальную и венозную фазы контрастирования. При необходимости выполняли полипозиционное исследование.

Динамика КТ-симптомов опухоли и основанная на них диагностика категорий опухоли T и N лежали в основе клинической оценки регрессии опухоли. Анализ КТ-изображений опухоли проводили по трем группам диагностических признаков: 1) КТ-симптомы опухоли желудка, 2) линейные размеры опухоли, 3) структура опухоли. При оценке КТ-симптомов опухоли изучали экзофитный и внеорганный компоненты опухоли, наружные контуры желудка в зоне поражения, взаимоотношение желудка и соседних органов, состояние регионарных лимфатических узлов. Стадию злокачественного процесса определяли в соответствии с классификацией TNM (8-е издание) [12]. Линейные размеры опухоли включали в себя максимальную толщину стенки желудка в зоне опухолевого поражения и площадь опухоли, которые измерялись на уровне максимального поражения исходно, а при контрольном исследовании — на том же уровне. Изменение структуры опухоли оценивали в различные фазы контрастного исследования в первую очередь

визуально. Для измерения денситометрической плотности опухоли использовали инструмент ROI (англ. region of interest, зона интереса) неправильной формы, с отображением среднего значения плотностей всех вокселей, включенных в зону интереса в единицах Хаунсфилда. С помощью ROI обводили опухолевую массу на уровне максимальной толщины стенки желудка.

Статистическая обработка проведена с использованием статистического пакета SPSS 13.0. Оценку статистической значимости различий при межгрупповых сравнениях линейных размеров и денситометрической плотности стенки желудка в зоне поражения до и после химиолучевой терапии производили по критерию Вилкоксона. Различия считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

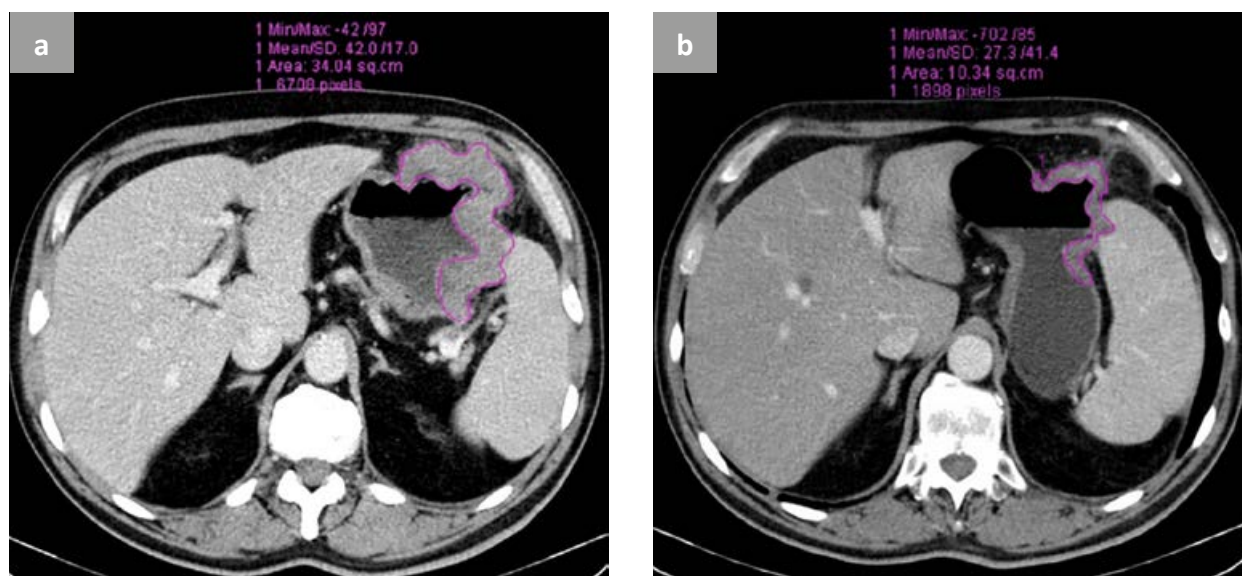


Рис. 1. Частичная регрессия рака желудка:
а – рак тела желудка; площадь опухоли в зоне максимального поражения составила 34,04 см²
б – после химиолучевого лечения площадь опухоли 10,34 см²

Fig. 1. Partial regression of gastric cancer:
а – cancer of the stomach body; tumor area in the zone of maximum lesion was 34.04 cm²
б – after chemoradiotherapy, the tumor area is 10.34 cm²

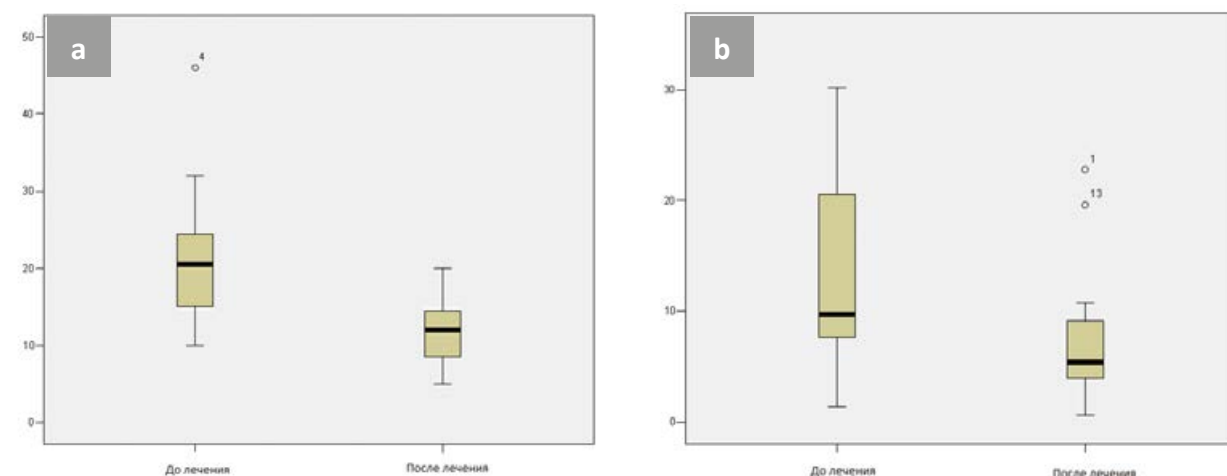


Рис. 2. Линейные размеры опухоли до и после лечения:
а – уменьшение максимальной толщины стенки желудка в зоне опухоли ($p \leq 0,05$), б – уменьшение площади опухоли ($p \leq 0,01$)

Fig. 2. Linear dimensions of the tumor before and after treatment:
а – reduction of the maximum thickness of the stomach wall in the tumor area ($p \leq 0.05$), б – reduction of the tumor area ($p \leq 0.01$)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

КТ-оценка местнораспространенного рака желудка была проведена у 24 больных. Первая группа диагностических признаков включала в себя КТ-симптомы опухолевого поражения желудка, динамика которых до и после неoadъювантного химиолучевого лечения представлена в таблице 1. Как видно из таблицы, на КТ-изображениях четко были оценены такие симптомы регрессии опухоли, как исчезновение экзофитного и экзогастрального компо-

нентов, изменение структуры, появление границы между опухолью желудка и окружающими органами, уменьшение степени вовлечения двенадцатиперстной кишки и пищевода, уменьшение числа и размеров регионарных лимфатических узлов.

До начала лечения мы провели оценку стадии злокачественного процесса по разработанному нами ранее КТ-симптомокомплексу [13]. Локализованные в стенке желудка опухоли (сT1–3) характеризовались такими КТ-симптомами, как четкий наружный контур желудка, ровный и непрерывный

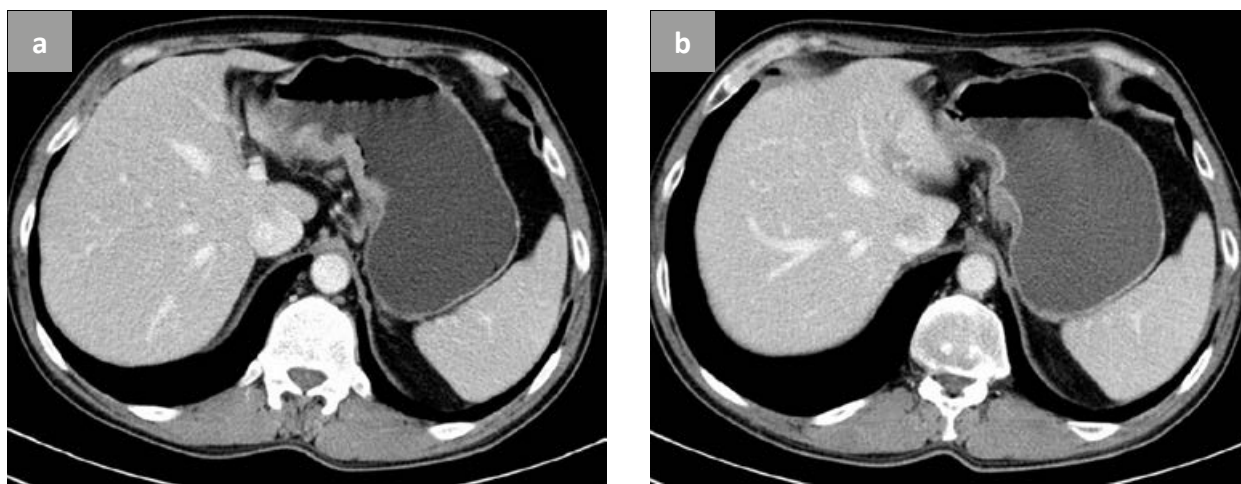


Рис. 3. КТ-симптомы изменения структуры опухоли. Рак тела и антрального отдела желудка: а – до лечения структура опухоли неоднородная с хаотичным расположением участков различной плотности; б – после химиолучевого лечения структура остаточной опухоли имеет слоистое строение, отмечается выраженное накопление контрастного вещества в слизистой оболочке желудка

Fig. 3. CT-symptoms of changes in the structure of the tumor. Cancer of the body and antrum of the stomach: а – before treatment, the structure of the tumor is heterogeneous with a chaotic arrangement of sites of different densities; б – after chemoradiotherapy, the structure of the residual tumor has a layered structure, there is a pronounced accumulation of contrast agent in the gastric mucosa layer

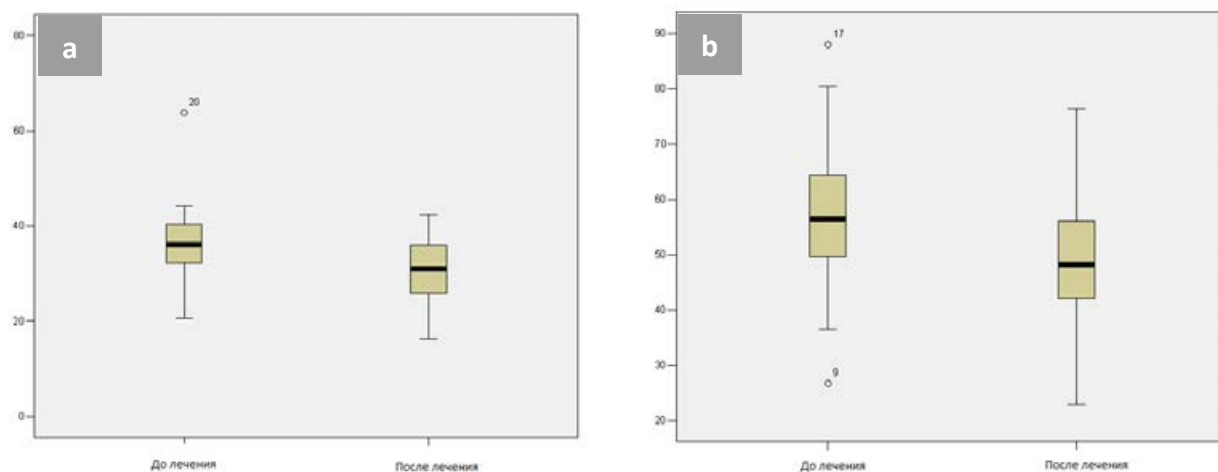


Рис. 4. Денситометрическая плотность опухоли до и после лечения. Уменьшение денситометрической плотности ткани опухоли после лечения

а – нативная фаза исследования ($p \leq 0,05$), б – артериальная фаза исследования ($p \leq 0,01$)

Fig. 4. Densitometric density of the tumor before and after treatment. Reduction of densitometric density of tumor tissue after treatment а – the native phase of the study ($p \leq 0,05$), б – the arterial phase of the study ($p \leq 0,01$)

наружный «мышечно-серозный» слой, отсутствие изменений или наличие слабо выраженной тяжести в перигастральной клетчатке или в проекции связочного аппарата. Инвазию рака желудка в серозную оболочку (сT4 a) мы определяли при наличии тяжелой различной выраженности и/или одного и более узловых образований в перигастральной клетчатке по наружному контуру желудка в зоне опухолевого поражения или в проекции связочного аппарата, нарушения слоистой структуры и целостности наружного «мышечно-серозного» слоя стенки желудка. Вовлечение в опухолевый процесс окружающих органов (сT4b) характеризовалось такими КТ-симптомами, как выраженная инфильтрация с исчезновением изображения клетчатки между органами, нечеткость контуров и неоднородность структуры соседних органов в зоне прилегания их к опухоли, стойкость выявленных симптомов при полипозиционном исследовании. Если распространение опухоли на окружающую клетчатку и/или связочный аппарат желудка визуализировалось в виде увеличения денситометрической плотности клетчатки различной степени выраженности вплоть до выявления узловых образований с неровными, нечеткими контурами, неправильной формы, то лимфатические узлы проявлялись в виде округлых или эллипсоидных структур с достаточно ровными, четкими контурами, расположенных в зонах регионарного метастазирования согласно Японской классификации рака желудка [14].

На основании этих симптомокомплексов была определена степень местного распространения процесса до лечения и ее изменения после окончания лечения, что суммировано в таблице 2. Как видно из представленных данных, после лечения имелось выраженное снижение категории Т. Если до лечения категория сT4 была у 22 больных, то после — выявлена у 11, категории T0–3 до лечения определялись всего у 2 больных, а после — у 13 ($\chi^2=11,6$; $p<0,01$).

Вторая группа диагностических признаков — это линейные размеры опухоли, включающие в себя максимальную толщину стенки желудка в зоне опухолевого поражения и площадь опухоли (рис. 1).

На рисунке 2 представлены ящичковые диаграммы, демонстрирующие статистически значимое уменьшение толщины стенки желудка ($p<0,001$) и площади опухоли ($p<0,001$) после неoadъювантного химиолучевого лечения.

И, наконец, третья группа диагностических симптомов — это структура опухоли, изменение которой хорошо визуализировалось на КТ-изображениях, полученных в различные фазы контрастного исследования. Полученные изображения оценивали как визуально (рис. 3), так и путем измерения денситометрической плотности опухоли.

До начала лечения при визуальной оценке опухоли в нативную фазу у 20 из 24 больных (83%) структура опухоли имела однородный характер, а у 4 (17%) была несколько неоднородна за счет че-

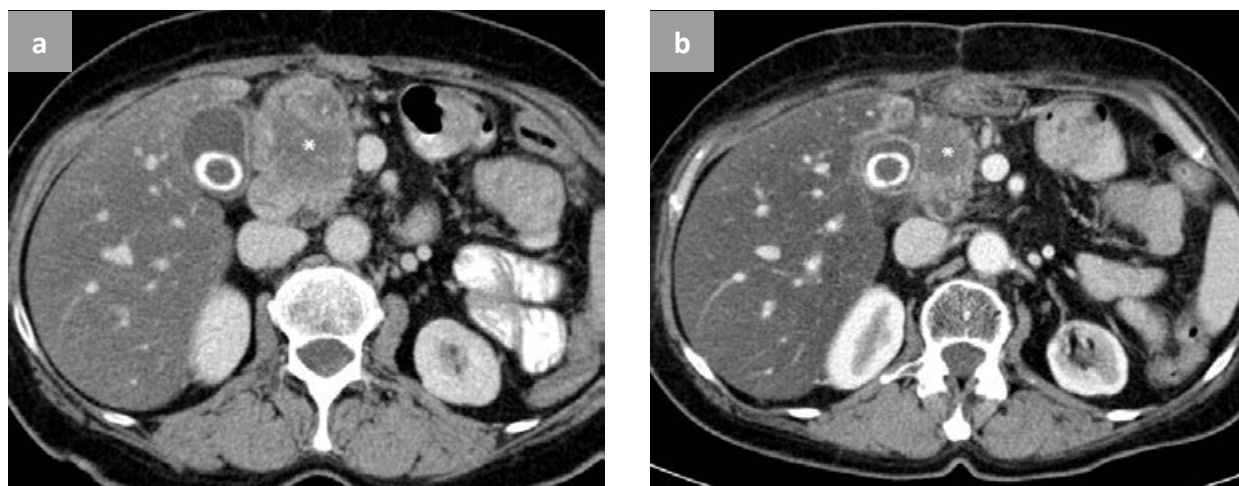


Рис. 5. КТ-симптомы регрессии рецидивной опухоли:
а — до лечения. В области культи двенадцатиперстной кишки определяется патологическое мягкотканное образование (*) неправильной формы, размерами 59×51 мм, имеющее неоднородную плотность
б — исследование через 1 мес. после лечения. Выраженное (до 34×29 мм) уменьшение размеров рецидивной опухоли (*)

Fig. 5. CT-symptoms of recurrent tumor regression:
a — before treatment. In the area of the duodenal stump, a pathological soft tissue formation (*) of irregular shape, 59x51 mm in size, having a non-uniform density, is determined
b — study 1 month after treatment. Pronounced (up to 34x29 mm) reduction in the size of a recurrent tumor (*)

редования участков различной плотности. При контрастном усилении характерный симптом неоднородности опухоли с ярко выраженными, хаотично расположенными участками различной плотности отмечался у 12 из 24 больных (50%) в артериальную фазу исследования и у 21 из 24 больных (88%) в венозную фазу исследования. **После лечения** было отмечено, что структура опухоли становилось более однородной, с появлением «слоистости», особенно в периферических отделах остаточной опухоли; появлялись гиподенсные участки, соответствующие слоям стенки желудка; отмечалось выраженное накопление контрастного вещества в слизистой оболочке желудка у 17 из 24 больных (71%) в артериальную фазу исследования и 20 из 24 больных (83%) в портальную и/или венозную фазы исследования. **После лечения** у 19 больных из 24 (79%) в нативную фазу наблюдалось снижение денситометрической плотности опухолевой ткани в среднем на 19% (от 1,1% до 49,5%). В сосудистые фазы исследования больных также были отмечены более низкие показатели, чем до лечения, особенно в артериальную фазу (у 83% больных). Разброс количественных показателей денситометрической плотности и их динамика были весьма значительны, что объясняется сложными процессами перестройки микроциркуляции в опухолевой ткани и стенке желудка, происходящими под влиянием терапии, а также трудностью измерения денситометрической плотности опухоли, расположенной в желудке из-за топографоанатомических особенностей (инфильтративный характер опухоли, полый, подвижный орган). Но в целом отмечена тенденция к снижению денситометрической плотности ткани опухоли после неoadъювант-

ной химиолучевой терапии. На рисунке 4 представлены ящичковые диаграммы, демонстрирующие статистически значимое снижение показателей денситометрической плотности опухоли в различные фазы исследования после неoadъювантного химиолучевого лечения ($p=0,02$ при преконтрастной и $p=0,01$ при постконтрастной фазах).

В дальнейшем мы планируем сопоставить полученные КТ-данные с результатами патогистологического исследования с целью определения комплекса КТ-симптомов, который наиболее объективно соответствует патоморфозу опухоли под воздействием терапии. На наш взгляд, интересным продолжением нашей работы, имеющим большое значение для клиники, является изучение прогностического значения выявленных КТ-признаков опухоли до начала неoadъювантной терапии.

КТ-оценка ответа рецидивного рака желудка проведена у 5 больных: частичная регрессия была отмечена у 2 больных, стабилизация процесса — у 2, прогрессирование заболевания — у 1. При изучении ответа рецидивной опухоли оценивали все группы КТ-признаков. Но ведущую роль при КТ-оценке эффектов лечения у больных рецидивным раком желудка играли линейные размеры опухоли, включающие максимальные диаметры и площадь поражения (рис. 5), так как рецидивная опухоль имела вид мягкотканного образования, легко поддающегося измерению.

Точное измерение опухоли дало нам возможность оценить эффективность лечения по критериям RECIST 1.1 [15]. Измерение денситометрической плотности рецидивной опухоли в нативную и постконтрастную фазу не показало каких-либо достоверных различий в их изменениях. У больных

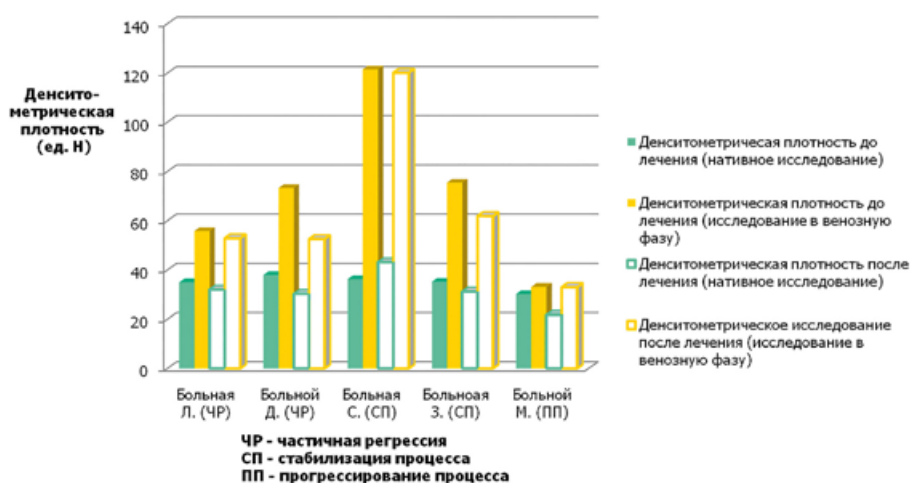


Рис. 6. Денситометрическая плотность рецидивной опухоли до и после неoadъювантного химиолучевого лечения

Fig. 6. Densitometric density of recurrent tumor before and after neoadjuvant chemoradiotherapy

с частичной регрессией и стабилизацией процесса ($n=4$) в артериальную фазу исследования отмечалось выраженное увеличение денситометрической плотности от 60% до 230%. А у больного с дальнейшим прогрессированием заболевания увеличение денситометрической плотности составило всего 10% (рис. 6).

Этот факт заслуживает внимания и требует дальнейшего изучения по мере накопления клинического материала, так как число наблюдений в нашем исследовании крайне маленькое.

Вопросам оценки эффектов лечения онкологических больных посвящено немало работ. И один из важнейших вопросов — каким образом объективизировать ответ опухоли? Ведущая роль принадлежит лучевым методам визуализации, что однозначно не вызывает сомнений [16, 17, 18]. В настоящее время арсенал этих методов обширен. Применение того или иного метода визуализационной диагностики зависит от нозологии, метода лечения, сроков его проведения. Наиболее широко в литературе освещены методы анатомической оценки, основанные на линейных измерениях опухоли, это RECIST-критерии и их модификации [19, 15]. Наряду с этим в практику прочно входят и уже вошли методы молекулярной и функциональной оценки, такие как ПЭТ, ПЭТ-КТ, КТ-перфузия, двухэнергетическая КТ, диффузионно-взвешенная МРТ, МР-спектроскопия и др. И проблема оценки ответа опухоли не теряет своей актуальности. Это связано не только с совершенствованием и появлением новых методов визуализационной диагностики, но в большей степени с появлением новых методов лечения [20]. Опухоли ряда локализаций остаются сложными для оценки эффектов лечения. К таким опухолям относится и рак желудка. Ограничения метода КТ при оценке эффектов неoadъювантной терапии у больных раком желудка связаны с несколькими факторами. Опухоль имеет неправильную форму, инфильтративный характер, расположена в полном подвижном органе. В этих условиях достаточно сложно получить совершенно идентичные изображения опухоли до и после лечения, выделить границы полого органа, каковым являются желудок, оценка эффектов лечения приобретает «временно-емкий» характер. Поэтому мы разделяем мнение многих авторов о необходимости совершенствования методических подходов при применении КТ для оценки регрессии опухоли. О важности этой проблемы говорит факт постоянного совершенствования подходов к оценке регрессии [21, 19, 15, 20].

В рутинной практике у больных раком желудка для оценки опухолевой регрессии необходимо

учитывать такие симптомы, как уменьшение или исчезновение внутрипросветного компонента рака желудка, уменьшение или исчезновение внеорганного компонента опухоли, появление четкости наружного контура в зоне поражения, уменьшение или исчезновение измененных/увеличенных регионарных лимфатических узлов. Как показало наше исследование, происходит выраженное снижение категории Т после проведенного химиолучевого лечения.

В работах многих авторов приводятся данные о роли КТ в диагностике изменений структуры опухолей различной локализации под влиянием лучевой и химиолучевой терапии. Отмечено, что изменение структуры опухоли является симптомом регрессии опухоли [16, 22, 20]. Мы разделяем это мнение и считаем, что появление на месте беструктурной опухолевой массы признаков многослойности (в зоне опухоли или по ее периферии), характерное для нормального строения стенки желудка, и снижение показателей денситометрической плотности опухоли по сравнению с данными, полученными при КТ-исследовании до лечения, являются признаками положительной ответной реакции. И, как было отмечено выше, мы продолжим эти исследования с целью объективного доказательства этого феномена.

А вот при оценке рецидивного рака желудка очень хорошо подходят анатомические критерии (RECIST 1.1), так как в этих случаях опухоли, имеющие на КТ-изображениях вид мягкотканых образований с достаточно четкими контурами, хорошо поддаются точному измерению. Хотя мы считаем, что изменение денситометрической плотности и в этом случае является тем симптомом, который следует изучать как возможный показатель прогноза ответа на лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В руках клиницистов-онкологов мало методов для объективной оценки «поведения» опухоли под влиянием неoadъювантной терапии. Но на сегодняшний день наиболее точным и полезным является КТ. КТ-исследование в динамике значительно расширяет возможности оценки эффектов неoadъювантной химиолучевой терапии рака желудка. Совокупность клинических и инструментальных методов, дополненная компьютерной томографией, позволяет подойти к объективной количественной оценке регрессии опухоли. Это направление очень интересно и актуально в свете совершенствования современных методов лечения и требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2017, 236 с. Доступно по: https://oncology-association.ru/files/medstat/sostoyanie_2017.pdf
2. Chang JS, Choi Y, Shin J, Kim KH, Keum KC, Kim HS, et al. Patterns of Care for Radiotherapy in the Neoadjuvant and Adjuvant Treatment of Gastric Cancer: A Twelve-Year Nationwide Cohort Study in Korea. *Cancer Res Treat.* 2018 Jan; 50(1):118–128. DOI: 10.4143/crt.2016.575
3. Джурбаев М.Д., Худайбердиева М.Ш., Эгамбердиев Д.М. Рецидив рака желудка: современное состояние проблемы. *Сибирский онкологический журнал.* 2009; 3(33):60–62.
4. Чайка А.В., Хомяков В.М., Вашакмадзе Л.А., Черемисов В.В., Рябов А.Б. Опыт хирургического лечения рецидивов рака желудка. *Сибирский онкологический журнал.* 2015; 1(4):12–18.
5. Chang JS, Kim KH, Yoon HI, Hyung WJ, Rha SY, Kim HS, et al. Locoregional relapse after gastrectomy with D2 lymphadenectomy for gastric cancer. *Br J Surg.* 2017 Jun; 104(7):877–884. DOI: 10.1093/annonc/mdg023
6. Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Давыдов И.М., Волков М.Ю. Неоадъювантная химиотерапия при комбинированном лечении рака желудка. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2014; 2(6):13–18. DOI: 10.17116/oncolog2014613–18
7. Newton AD, Datta J, Loaiza-Bonilla A, Karakousis GC, Roses RE. Neoadjuvant therapy for gastric cancer: current evidence and future directions. *J Gastrointest Oncol.* 2015 Oct; 6(5):534–543. DOI: 10.3978/j.issn.2078–6891.2015.047
8. Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., Агабабян Т.А., Волков М.Ю., Глушенко С.А. и др. Планируемое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование II фазы: неоадъювантная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 и адъювантной химиотерапией у больных местнораспространенным раком желудка. *Сибирский онкологический журнал.* 2016; 15(2):12–20. DOI: 10.21294/1814–4861–2016–15–2–12–20
9. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 20; 27(6):851–856. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.0506
10. Charalampakis N, Economopoulou P, Kotsantis I, Tolia M, Schizas D, Liakakos T, et al. Medical management of gastric cancer: a 2017 update. *Cancer Med.* 2018; 7(1):123–133. DOI: 10.1002/cam4.1274

References

1. The state of cancer care in Russia in 2016. Edited by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2017, 236 p. (In Russian). Available by: https://oncology-association.ru/files/medstat/sostoyanie_2017.pdf
2. Chang JS, Choi Y, Shin J, Kim KH, Keum KC, Kim HS, et al. Patterns of Care for Radiotherapy in the Neoadjuvant and Adjuvant Treatment of Gastric Cancer: A Twelve-Year Nationwide Cohort Study in Korea. *Cancer Res Treat.* 2018 Jan; 50(1):118–128. DOI: 10.4143/crt.2016.575
3. Dzhuraev MD, Khudaiberdieva MSh, Egamberdiev DM. Gastric cancer recurrence: recent problems. *Siberian Journal of Oncology.* 2009; 3(33):60–62. (In Russian).

11. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Титова Л.Н., Мардынский Ю.С., Евдокимов Л.В., Силантьева Н.К., и др. Неоадъювантная пролонгированная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 у больных местнораспространенным раком. *Российский Онкологический журнал.* 2010; 4:10–15.
12. Brierley JD., Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. Eighth edition. Oxford, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2017, 241 p.
13. Агабабян Т.А., Силантьева Н.К., Скоропад В.Ю. Диагностика внеорганных распространения рака желудка методом мультиспиральной компьютерной томографии. *Медицинская визуализация.* 2011; 6:21–29.
14. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer.* 2011 Jun; 14(2):101–112. DOI: 10.1007/s10120–011–0041–5
15. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009 Jan 1; 45(2):228–247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
16. Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Березовская Т.П., Гришина О.Г. КТ-оценка эффектов химио- и лучевой терапии злокачественных опухолей. *Медицинская визуализация.* 2014; 6:59–74
17. Tirkes T, Hollar MA, Tann M, Kohli MD, Akisik F, Sandrasegaran K. Response Criteria in Oncologic Imaging: Review of Traditional and New Criteria. *RadioGraphics.* 2013; 33(5):1323–1341. DOI:10.1148/rg.335125214
18. Martens MH, Lambregts DMJ, Kluza E, Beets-Tan RGH. Tumor Response to Treatment: Prediction and Assessment. *Curr Radiol Rep.* 2014 Jul 18; 2 (9):62. DOI: 10.1007/s40134–014–0062-z
19. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92:205–216. DOI: 10.1093/jnci/92.3.205
20. Afaq A, Akin O. Imaging assessment of tumor response: past, present and future. *Future Oncol.* 2011 May; 7(5):669–677. DOI: 10.2217/fon.11.38
21. Miller AB, Hogestraeten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981; 47 (1):207–214. DOI: 10.1002/1097–0142 (19810101)47:1<207::AID-CNCR2820470134>3.0.CO;2–6
22. Гележе П.В., Морозов С.П., Мандельблат Ю.Э., Либсон Е.И. Современные критерии лучевой диагностики в оценке эффективности специального противоопухолевого лечения. *Российский онкологический журнал.* 2014; 19(3):39–46.

4. Чайка АВ, Хомяков ВМ, Вашакмадзе ЛА, Черемисов ВВ, Рябов АВ. Experience of surgical treatment at recurrent gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2015; 1(4):12–18. (In Russian).
5. Chang JS, Kim KH, Yoon HI, Hyung WJ, Rha SY, Kim HS, et al. Locoregional relapse after gastrectomy with D2 lymphadenectomy for gastric cancer. *Br J Surg.* 2017 Jun; 104(7):877–884. DOI: 10.1093/annonc/mdg023
6. Afanasyev SG, Avgustinovich AV, Davydov IM, Volkov MYu. Neoadjuvant chemotherapy in the combined treatment of gastric cancer. *P. A. Herzen Journal of Oncology.* 2014; 2(6):13–18. (In Russian). DOI: 10.17116/oncolog2014613–18
7. Newton AD, Datta J, Loaiza-Bonilla A, Karakousis GC, Roses RE. Neoadjuvant therapy for gastric cancer: current evidence and future directions. *J Gastrointest Oncol.* 2015 Oct; 6(5):534–543. DOI: 10.3978/j.issn.2078–6891.2015.047

8. Skoropad VYu, Afanasyev SG, Gamayunov SV, Agababyan TA, Volkov MY, Glushchenko SA, et al. Planning phase 2 multicenter randomized trial of neoadjuvant chemo-radiotherapy followed by D2 gastrectomy and adjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. *Siberian journal of oncology*. 2016; 15(2):12–20. (In Russian). DOI:10.21294/1814-4861-2016-15-2-12-20
9. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Ri-era-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 20; 27(6):851–856. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.0506
10. Charalampakis N, Economopoulou P, Kotsantis I, Tolia M, Schizas D, Liakakos T, et al. Medical management of gastric cancer: a 2017 update. *Cancer Med*. 2018; 7(1):123–133. DOI: 10.1002/cam4.1274
11. Skoropad VYu, Berdov BA, Titova LN, Mardynsky Yu S, Evdokimov LV, Silantjeva NK, et al. Neoadjuvant prolonged chemoradiation therapy with subsequent D2 gastrectomy in patients with locally advanced cancer. *Russian Oncology Journal*. 2010; 4:10–15. (In Russian).
12. Brierley JD., Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. Eighth edition. Oxford, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2017, 241 p.
13. Agababyan TA, Silantjeva NK, Skoropad VYu. Evaluation of Local Spread of Gastric Cancer with Multidetector Computed Tomography. *Medical Visualization*. 2011; 6:21–29. (In Russian).
14. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 2011 Jun; 14(2):101–112. DOI: 10.1007/s10120-011-0041-5
15. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan 1; 45(2):228–247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
16. Silantjeva NK, Agababian TA, Berezovskaya TP, Grishina OG. CT Assessment of Tumor Response to Chemoand Radiotherapy. *Medical Visualization*. 2014; 6:59–74. (In Russian).
17. Tirkes T, Hollar MA, Tann M, Kohli MD, Akisik F, Sandrasegaran K. Response Criteria in Oncologic Imaging: Review of Traditional and New Criteria. *RadioGraphics*. 2013; 33(5):1323–1341. DOI:10.1148/rg.335125214
18. Martens MH, Lambregts DMJ, Kluza E, Beets-Tan RGH. Tumor Response to Treatment: Prediction and Assessment. *Curr Radiol Rep*. 2014 Jul 18; 2(9):62. DOI: 10.1007/s40134-014-0062-z
19. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92:205–216. DOI: 10.1093/jnci/92.3.205
20. Afaq A, Akin O. Imaging assessment of tumor response: past, present and future. *Future Oncol*. 2011 May; 7(5):669–677. DOI: 10.2217/fon.11.38
21. Miller AB, Hogestraeten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981; 47(1):207–214. DOI: 10.1002/1097-0142 (19810101)47:1<207::AID-CNCR2820470134>3.0.CO;2-6
22. Gelezhe PV, Morozov SP, Mandelblat YE, Libson EV. Current criteria of radial diagnostics assess the effectiveness of specific cancer treatment. *Russian Journal of Oncology*. 2014; 19(3):39–46. (In Russian).

Информация об авторах:

Агабабян Татев Артаковна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения компьютерной томографии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-3451>

Силантьева Наталья Константиновна, д.м.н., заведующая отделением компьютерной томографии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5574-0565>

Скоропад Виталий Юрьевич, д.м.н., заведующий отделом торакоабдоминальной онкологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2136-1994>

Иванов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Каприн Андрей Дмитриевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, генеральный директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба — ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Комин Юрий Анатольевич, врач, Военно-медицинское учреждение. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4777-6020>

Усачева Анна Юрьевна, научный сотрудник отделения компьютерной томографии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2629-1582>

Кудрявцев Дмитрий Дмитриевич, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А.Ф. Цыба — ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0406-0046>

Information about authors:

Tatev A. Agababyan, MD, PhD, senior researcher of the department of computed tomography A. Tsyb Medical Radiological Research Center — Branch of the National Medical Research Radiological Centre (A. Tsyb MRRC). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-3451>

Natalya K. Silantjeva, MD, PhD, DSc, headmaster of the department of computed tomography A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre (A. Tsyb MRRC). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5574-0565>

Vitaly Yu. Skoropad, MD, PhD, DSc, headmaster of the department of thoracoabdominal oncology A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre (A. Tsyb MRRC). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2136-1994>

Sergey A. Ivanov, MD, PhD, DSc, professor, director A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre (A. Tsyb MRRC). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Andrey D. Kaprin, corresponding member of RAS, MD, PhD, DSc, professor, honored doctor of the Russian Federation, general director A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre (A. Tsyb MRRC). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Yuriy A. Komin, doctor, Military Medical Facility. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4777-6020>

Anna Yu. Usacheva, researcher of the department of computed tomography A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre (A. Tsyb MRRC). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2629-1582>

Dmitriy D. Kudryavtsev, researcher of the department of radiation and surgical treatment of thoracic diseases A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre (A. Tsyb MRRC). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0406-0046>



ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОСТРУКТУРЫ МОЗГА МЕТОДОМ ДИФУЗИОННО-ТЕНЗОРНОЙ ТРАКТОГРАФИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ СОТЯСЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.В.Манжурцев^{1,2}, О.Р.Васюкова¹, П.Е.Меньщиков^{2,3}, М.В.Ублинский^{1,2}, И.А.Мельников¹, Т.А.Ахадов¹, Н.А.Семенова^{1,2,4}

1. НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы, 119180, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Полянка, д. 22
2. ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН, 119334, Российская Федерация, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4
3. ООО «Филипс Здравоохранение», 123022, Российская Федерация, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д. 13
4. ФГБУН «ФИЦ химической физики им. Н.Н. Семенова» РАН, 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4

Резюме

Цель исследования. Сотрясение мозга не вызывает изменений вещества мозга, доступных для визуализации с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Однако оно может вызвать изменения на микроструктурном уровне, обнаружить которые позволяет метод диффузионно-тензорной трактографии. Цель настоящего исследования — выявление влияния острого сотрясения мозга на параметры диффузии в мозолистом теле, кортиспинальном тракте и таламусе у детей.

Пациенты и методы. Фракционная анизотропия и измеряемый коэффициент диффузии определены у 11 пациентов с диагнозом сотрясения мозга (41 ± 19 ч с момента получения травмы) и у 11 здоровых испытуемых. Использован магнитно-резонансный томограф Philips Achieva dStream 3T. Данные диффузионно-тензорной трактографии обработаны в программе Philips Intellispace Portal в разделе Fibertrack.

Результаты. В таламусе у пациентов с сотрясением мозга достоверно увеличивается фракционная анизотропия диффузии и снижается измеряемый коэффициент диффузии, в мозолистом теле наблюдается тренд роста фракционной анизотропии.

Заключение. Обнаруженные изменения свидетельствуют о начальной стадии клеточного отека в таламусе, вызванного сотрясением мозга. Диффузионно-тензорная трактография является единственным методом магнитно-резонансной визуализации, который может быть чувствительным к данной патологии.

Ключевые слова:

диффузионно-тензорная трактография, сотрясение головного мозга, фракционная анизотропия, измеряемый коэффициент диффузии, таламус, белое вещество мозга

Оформление ссылки для цитирования статьи

Манжурцев А.В., Васюкова О.Р., Меньщиков П.Е., Ублинский М.В., Мельников И.А., Ахадов Т.А., Семенова Н.А. Предварительное исследование микроструктуры мозга методом диффузионно-тензорной трактографии в остром периоде сотрясения головного мозга. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 102-108. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-10

Для корреспонденции

Манжурцев Андрей Валерьевич, научный сотрудник НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы, младший научный сотрудник ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН
Адрес: 119180, Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Полянка, д. 22
Адрес: 119334, Российская Федерация, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4
E-mail: Andrey.man.93@gmail.com

Информация о финансировании. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №18-315-00165.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 15.09.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

THE PRELIMINARY DIFFUSION TENSOR IMAGING STUDY OF CEREBRAL MICROSTRUCTURE IN THE ACUTE PHASE OF BRAIN CONCUSSION

A.V.Manzhurtsev^{1,2}, O.R.Vasyukova, P.E.Menshchikov^{2,3}, M.V.Ublinskiy^{1,2},
I.A.Melnikov¹, T.A.Akhadov¹, N.A.Semenova^{1,2,4}

1. Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, 22 Bolshaya Polyanka str., Moscow 119180, Russian Federation
2. N.M.Emanuel Institute of Biochemical Physics of the Russian Academy of Sciences, 4 Kosygina str., Moscow 119334, Russian Federation
3. Philips Healthcare, 13 Sergei Makeev str., Moscow 123022, Russian Federation
4. N.N.Semenova Federal Research Center of Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences, 4 Kosygina str., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. Concussion does not cause any lesions available for visualization using computed tomography and magnetic resonance imaging. However, it can cause changes at the microstructural level, which can be detected by the diffusion-tensor imaging. The purpose of this study is to identify the effect of acute concussion on diffusion parameters in the corpus callosum, corticospinal tract, and thalamus in children.

Patients and methods. Fractional anisotropy and the apparent diffusion coefficient were determined in 11 patients with a diagnosis of concussion (41 ± 19 hours from the moment of injury) and in 11 healthy subjects. Philips Achieva dStream 3T magnetic resonance imager was used. Diffusion tensor imaging data were processed in the Philips Intellispace Portal program in the Fibertrack section.

Results. Fractional diffusion anisotropy significantly increases and the apparent diffusion coefficient decreases in the thalamus of patients with concussion. In corpus callosum there is a growth trend in fractional anisotropy.

Conclusion. The detected changes indicate the initial stage of cell edema in the thalamus caused by concussion. Diffusion-tensor imaging is the only magnetic resonance imaging method which may be sensitive to this pathology.

Keywords:

diffusion tensor imaging, cerebral concussion, fractional anisotropy, apparent diffusion coefficient, thalamus, cerebral white matter

For citation

Manzhurtsev A.V., Vasyukova O.R., Menshchikov P.E., Ublinskiy M.V., Melnikov I.A., Akhadov T.A., Semenova N.A. The preliminary diffusion tensor imaging study of cerebral microstructure in the acute phase of brain concussion. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): 102-108. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-10

For correspondence

Andrey V. Manzhurtsev, scientific researcher Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, junior scientific researcher N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics of the Russian Academy of Sciences
Address: 22 Bolshaya Polyanka str., Moscow 119180, Russian Federation
Address: 4 Kosygina str., Moscow 119334, Russian Federation
E-mail: Andrey.man.93@gmail.com

Information about funding. The work is supported by RFBR grant №18-315-00165.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 15.09.2019, accepted for publication 01.12.2019.

ВВЕДЕНИЕ

Сотрясение головного мозга (СГМ) относится к заболеваниям, не вызывающим повреждений мозга, которые можно визуализировать самыми современными методами диагностики — компьютерной томографии (КТ) и структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ). Однако отсутствие видимых повреждений анатомических структур не гарантирует сохранность функций головного мозга. Многие пациенты страдают от таких когнитивных последствий, как нарушение памяти, способности к обучению и запоминанию [1], которые могут продолжаться по несколько месяцев или дольше [2], и это способно серьезно снизить качество их жизни. В отдаленном посттравматическом периоде СГМ у 3–15% пациентов обнаруживаются расстройства центральной нервной системы, повышенная раздражительность, утомляемость, головокружение, частые головные боли [3].

Более того, есть свидетельства в пользу того, что СГМ, особенно повторное, может способствовать развитию нейродегенеративных заболеваний [1]. Механизмы посттравматических расстройств при СГМ до настоящего времени мало изучены и требуют дополнительных исследований. Клинические и экспериментальные данные показывают, что ряд молекулярных и клеточных процессов, возникающих вследствие СГМ, обнаруживаются в подостром посттравматическом периоде (от 2 нед до 3 мес после травмы) [4]. Это может служить основой для развития нейродегенерации и демиелинизации, вследствие которых, вероятно, и возникают посттравматические функциональные расстройства.

Отсутствие при СГМ визуально определяемых повреждений мозга после проведения МРТ, в том числе, по данным изображений с ослабленным сигналом свободной жидкости (FLAIR) или изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI), может означать, что повреждения присутствуют на более тонком, микроструктурном уровне. И действительно, черепно-мозговая травма (ЧМТ) может вызывать микроструктурные нарушения головного мозга [5, 6], выявить которые позволяет метод диффузионно-тензорной трактографии (ДТТ). Он основан на измерении параметров диффузии тканевой воды в трех ортогональных плоскостях. Основным параметром является измеряемый коэффициент диффузии (ИКД). В биологической среде диффузия анизотропна из-за наличия барьеров (клеточных мембран, миелиновых оболочек), препятствующих свободному движению протонов. Степень анизотропии диффузии определяется параметром фракционной анизотропии (ФА).

Изменение ФА и ИКД прямо указывает на микроструктурные повреждения, в частности, на микроразрывы аксонов, возникающие вследствие СГМ. Механический удар, вызывающий травму, создает внезапное ускорение, имеющее разную величину в церебральных локусах различной плотности. Это приводит к смещению таких локусов относительно друг друга и, как следствие, к аксональной травме, выраженность которой определяется силой удара. Наиболее часто изменения выявляются в структурах белого вещества, например, в мозолистом теле (МТ), кортикоспинальном тракте (КСТ), однако нарушения микроструктуры белого вещества не могут полностью объяснить симптоматику СГМ. Показано, что такой распространенный симптом, как головная боль, сопровождается увеличением ФА в таламусе [7], ухудшение когнитивных функций (нарушения внимания, памяти) — изменениями значений ФА и ИКД [8], стресс — снижением ИКД [9]. Таким образом, исследования микроструктуры серого вещества, в частности, таламуса при СГМ, должны быть включены в анализ ее патогенеза.

Результаты измерений ФА и ИКД в МТ, КСТ и таламусе при СГМ зависят от продолжительности посттравматического периода. Отдаленный и подострый период в основном характеризуются снижением ФА и увеличением ИКД в МТ, КСТ и таламусе [10], что свидетельствует о нарушении целостности аксонов и демиелинизации нервных волокон этих структур. В остром периоде, напротив, как правило, обнаруживается увеличение ФА в МТ, КСТ и таламусе при снижении ИКД [5, 6]. Вместе с тем в целом ряде исследований не выявлено изменений в параметрах диффузии в МТ, КСТ и таламусе, следовательно, и нарушений структурной целостности этих зон. Неоднозначность данных, полученных в клинической практике, связана не только с невозможностью учесть механические параметры травматического воздействия (сила удара и точка его приложения), но и с неоднородностью исследованных групп: в пределах одного посттравматического периода заметно различается время с момента получения травмы и возраст пациентов. Большинство результатов получено в отдаленном посттравматическом периоде (от нескольких месяцев до нескольких лет), наименее изучено влияние травмы на параметры диффузии в острой стадии.

Цель исследования: обнаружение возможных микроструктурных повреждений серого (таламус) и белого (МТ, КСТ) веществ головного мозга детей в ранние сроки (не более 60 ч) после СГМ, не сопровождающейся структурными изменениями в мозге.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 22 испытуемых (14 мальчиков и 8 девочек). Группу из 11 человек (5 мальчиков, 6 девочек) с диагнозом СГМ в остром периоде (41 19 ч с момента получения травмы) набирали из числа пациентов НИИ НДХиТ, средний возраст — 16 ± 2 года. Диффузионные данные набирали в рамках стандартного МРТ-обследования, выполненного по назначению лечащего врача. Критерием включения пациентов в исследуемую группу являлось наличие по меньшей мере двух из трех симптомов, связанных с травмой: тошнота, рвота и потеря сознания. В контрольную группу (11 человек: 9 мальчиков, 2 девочки) вошли испытуемые без неврологических отклонений в анамнезе, средний возраст 16 ± 3 года. Письменное информированное согласие на проведение исследования было получено от испытуемых и их родителей. Исследование было одобрено этическим комитетом НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии и соответствовало этическому кодексу Всемирной Организации Здравоохранения (Хельсинкская декларация).

Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе Philips Achieva dStream 3.0T с использованием квадратурной головной катушки SENSE 32-channel в рамках стандартного диагностического исследования. Патологических изменений структур головного мозга ни у одного из испытуемых не выявлено.

Данные диффузионно-взвешенной трактографии получены с использованием импульсной последовательности (ИП) для изотропной ДТТ с диффузионными градиентами, приложенными в 32 неколлинеарных направлениях (DTI_high_iso). Параметры ИП: время повторения (TR) = 3700 мс; время эхо (TE) = 85 мс, матрица 112×110 пикс., размер вокселя $2 \times 2 \times 2$ мм, межсрезовое расстояние = 0, количество

срезов = 60, факторы диффузионного взвешивания (b) = 0 с/мм² и 800 с/мм².

Полученные диффузионные данные обработаны в программе Philips Intellispace Portal в разделе Fibertrack. В нем значения ФА определяются согласно уравнению (1):

$$\Phi_A = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (1)$$

где λ_1 , λ_2 и λ_3 — собственные вектора тензора диффузии; $\langle \lambda \rangle$ — среднее значение λ . Значения ИКД вычисляются по уравнению (2):

$$ИКД = -\frac{\ln\left(\frac{I}{I_0}\right)}{b_1 - b_2} \quad (2)$$

где I_0 — амплитуда сигнала, когда $b_1 = 0$ с/мм², I — при $b_2 = 800$ с/мм².

Для получения значений ФА и ИКД путем выделения областей интереса построены преимущественные направления диффузии воды через МТ (рис. 1 А), правый и левый таламусы (рис. 1 Б), КСТ в правом и левом полушариях мозга (рис. 1 В).

Значения ФА и ИКД в левом и правом полушарии усредняли для каждого индивидуума. Статистическая обработка данных осуществлялась в программе STATISTICA. Для выявления достоверности межгрупповых различий использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни, порог достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты межгруппового анализа ФА и ИКД представлены в таблицах 1 и 2. По данным таблицы 1 обращает на себя внимание рост ФА в мозолистом теле в группе с сотрясением мозга и отсутствие межгрупповых отличий этого параметра в КСТ. ИКД

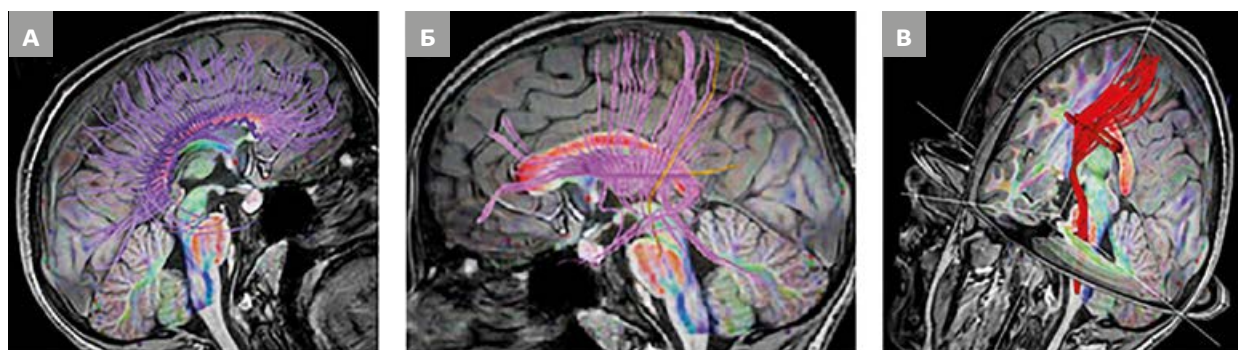


Рис. 1. Преимущественные направления диффузии воды (тракты), проходящие через: А) мозолистое тело, Б) таламус и В) кортикоспинальный тракт. Визуальной разницы между трактами здоровых испытуемых и пациентов с СГМ не выявлено

Fig. 1. The predominant directions of water diffusion (tracts) passing through А) the corpus callosum, Б) the thalamus and В) the corticospinal tract. There was no detected visual difference between the tracts of healthy subjects and patients with SGM

в трактах данных локализаций в группах сотрясения мозга и контрольной группе одинаков. Согласно данным таблицы 2, ФА и ИКД в таламусе направленно статистически достоверно изменяются при СГМ.

Неврологические отклонения, возникающие при СГМ, могут являться следствием микроповреждений аксонов в МТ, КСТ и таламусе. Таламус является центром пересечения аксонов сенсорных систем, участвует практически во всех процессах жизнедеятельности организма, играет важную роль в регулировании сознания, бдительности, возбуждения и внимания [12]. Работы, в которых анализируются диффузионные параметры при остром сотрясении мозга, крайне немногочисленны [13]. Обнаруженное в настоящей работе изменение параметров диффузии воды в таламусе согласуется с результатами работы [5], однако противоречит, например, [14], где, наоборот, обнаружено снижение ФА и увеличение ИКД в таламусе. В [15] и [16] изменений в таламусе у пациентов с сотрясением мозга не обнаружено вовсе.

Выявленные изменения в таламусе указывают на патологические изменения микроструктуры этой церебральной зоны. Возможно, наблюдаемая у пациентов с СГМ симптоматика (тошнота, рвота, потеря сознания) является следствием выявленных микроструктурных нарушений. Симптомы, связанные с нарушениями основных функций МТ и КСТ (нарушение процессов памяти и дискоординация) у пациентов не наблюдались, что согласуется с отсутствием изменения параметров диффузии при СГМ в этих структурах.

Возможным следствием СГМ являются церебральный вазогенный (ВО) или цитотоксический (ЦО) отеки [17]. Оценка параметров диффузии

позволяет дифференцировать эти два вида отека. ВО, вызванный увеличением проницаемости капилляров и эндотелиальных клеток, характеризуется накоплением внеклеточной воды, ростом ИКД [18] и уменьшением ФА [17]. ЦО обусловлен нарушениями энергетического метаболизма вследствие недостатка кислорода и энергетических субстратов, вызванных при СГМ кратковременным нарушением микроциркуляции крови. Сдвиг энергетического обмена приводит к снижению активности АТФ-зависимой $[Na^+]/[K^+]$ помпы, отвечающей за поддержание трансмембранного градиента $[Na^+]$. Из-за избытка внутриклеточного Na^+ создается повышенное осмотическое давление и возникает избыток внутриклеточной воды. Для ЦО характерно увеличение ФА и уменьшение ИКД [5]. Рост ФА обусловлен повышением скорости продольной диффузии по отношению к поперечной [19]. Таким образом, увеличение ФА может быть вызвано уменьшением свободного пространства для поперечной диффузии воды вследствие набухания клеток, т.е. в результате которого пространство между соседними аксонами сокращается.

Аксональный отек, локализованный в белом веществе, обнаружен в остром периоде СГМ: в КСТ на 5-е сутки посттравматического периода наблюдается рост ФА и уменьшение среднего коэффициента диффузии [6]; в МТ выявлено снижение ИКД и рост ФА на 5-е сут [6] и 6 сут [5] после СГМ, а по данным [11] в МТ значения ФА в группе СГМ достоверно выше, чем в норме на 12-е сутки. Обнаруженный нами в МТ тренд к росту ФА (табл. 1) в остром периоде СГМ согласуется с результатами [5, 6] и может указывать на процесс «созревания» нарушений микроструктуры белого вещества,

Таблица 1. Значения ФА и ИКД в белом веществе мозга (Медиана±размах)

Table 1. The values of FA and ADC in the white matter of the brain (Median ± scale)

Область / The area	ФА (отн.ед.) / FA (rel.units)		p	ИКД (мм²/с) / ADC (mm²/sec)		p
	Контроль / Control	СГМ / SGM		Контроль / Control	СГМ / SGM	
МТ	0,43±0,02	0,44±0,02	0,08	0,88±0,05	0,87±0,04	0,53
КСТ / CST	0,52±0,02	0,52±0,02	0,24	0,80±0,05	0,82±0,05	0,15

Таблица 2. Значения ФА и ИКД в таламусе (Медиана ± размах), * - p<0,05

Table 2. The values of FA and ICD in the thalamus (Median ± range), * - p<0,05

ФА (отн.ед.) / FA (rel.units)			ИКД (мм²/с) / ADC (mm²/sec)		
Контроль / Control	СГМ / SGM	p	Контроль / Control	СГМ / SGM	p
0,42±0,02	0,44±0,03	0,006*	0,85±0,02	0,83±0,02	0,042*

в результате чего эти нарушения фиксируются как достоверные изменения показателей диффузии на более поздних сроках после травмы [5, 6, 11], чем первые 3 сут. Как отмечалось ранее, нарушения микроструктуры нервной ткани сопровождаются набуханием клеток, возникающим вследствие повреждения микроциркуляции крови. Известно [20], что серое вещество более чувствительно к ишемии, чем белое, в частности, потребность в кислороде и энергетических субстратах у нейронов значительно выше, чем у глии. Поэтому следует ожидать, что таламус, состоящий из серого вещества, чувствительнее к посттравматическим микронарушениям кровотока, чем состоящие из белого вещества МТ и КСТ. Изменения ФА в белом веществе отмечались в более отдаленные периоды после травмы, чем в таламусе [21].

Ограничения. Ограничениями в настоящем исследовании являются индивидуальные особенности получения травмы каждым пациентом

и небольшой размер выборки. Это обусловлено в первую очередь тем, что МРТ при СГМ не входит в стандарты оказания медицинской помощи и назначается редко. Это также затрудняет разделение пациентов на группы по силе и локализации удара, вызвавшего травму и т. д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диффузионно-тензорная трактография позволила выявить нарушение микроструктуры таламуса, в то время как по данным традиционной магнитно-резонансной томографии никаких изменений в мозге пациентов с сотрясением не выявлено. Рост фракционной анизотропии и снижение измеряемого коэффициента диффузии в этой структуре, вместе с обнаруженным трендом к росту фракционной анизотропии в мозолистом теле, свидетельствуют о начальной стадии клеточного отека, вызванного сотрясением мозга.

Список литературы/References

- Gardner RC, Yaffe K. Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. *Mol Cell Neurosci*. 2015; 66:75–80. DOI: 10.1016/j.mcn.2015.03.001
- Polinder S, Cnossen MC, Real RGL, Covic A, Gorbunova A, Voormolen DC, et al. A Multidimensional Approach to Post-concussion Symptoms in Mild Traumatic Brain Injury. *Front Neurol*. 2018; 9:1113. DOI: 10.3389/fneur.2018.01113
- McCrea M, Iverson GL, McAllister TW, Hammeke TA, Powell MR, Barr WB, et al. An integrated review of recovery after mild traumatic brain injury (MTBI): implications for clinical management. *Clin Neuropsychol*. 2009 Nov; 23(8):1368–1390. DOI: 10.1080/13854040903074652.
- Babcock L, Yuan W, Leach J, Nash T, Wadec S. White matter alterations in youth with acute mild traumatic brain injury. *J Pediatr Rehabil Med*. 2015; 8(4):285–296. DOI: 10.3233/PRM-150347
- Chu Z, Wilde EA, Hunter JV, McCauley SR, Bigler ED, Troyanskaya M, et al. Voxel-Based Analysis of Diffusion Tensor Imaging in Mild Traumatic Brain Injury in Adolescents. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 Feb; 31(2):340–346. DOI: 10.3174/ajnr.A1806
- Henry LC, Tremblay J, Tremblay S, Lee A, Brun C, Lepore N, et al. Acute and chronic changes in diffusivity measures after sports concussion. *J Neurotrauma*. 2011 Oct; 28(10):2049–2059. DOI: 10.1089/neu.2011.1836
- Granziera C, Daducci A, Romascano D, Roche A, Helms G, Krueger G, et al. Structural abnormalities in the thalamus of migraineurs with aura: a multiparametric study at 3 T. *Hum Brain Mapp*. 2014 Apr; 35(4):1461–1468. DOI: 10.1002/hbm.22266
- Little DM, Kraus MF, Joseph J, Geary EK, Susmaras T, Zhou XJ, et al. Thalamic integrity underlies executive dysfunction in traumatic brain injury. *Neurology*. 2010 Feb 16; 74(7):558–564. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c5d5d5
- Lei D, Li L, Li Lei, Suo X, Huang X, Lui S, et al. Microstructural Abnormalities in Children with Post-traumatic Stress Disorder: A Diffusion Tensor Imaging Study at 3.0T. *Sci Rep*. 2015 Mar 11; 5(1):1–6. DOI: 10.1038/srep08933
- Grossman EJ, Ge Y, Jensen JH, Babb JS, Miles L, Reaume J, et al. Thalamus and cognitive impairment in mild traumatic brain injury: a diffusional kurtosis imaging study. *J Neurotrauma*. 2012 Sep; 29(13):2318–2327. DOI: 10.1089/neu.2011.1763
- Mayer AR, Ling J, Mannell MV, Gasparovic C, Phillips JP, Doezeema D, et al. A prospective diffusion tensor imaging study in mild traumatic brain injury. *Neurology*. 2010 Feb 23; 74(8):643–650. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d0ccdd
- Duan Y, Li X, Xi Y. Thalamus Segmentation from Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging. *Int J Biomed Imaging*. 2007; 2007:90216. DOI: 10.1155/2007/90216
- Shenton ME, Hamoda HM, Schneiderman JS, Bouix S, Pasternak O, Rath Y, et al. A Review of Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Imaging Findings in Mild Traumatic Brain Injury. *Brain Imaging Behav*. 2012 Jun; 6(2):137–192. DOI: 10.1007/s11682-012-9156-5
- D'souza MM, Trivedi R, Singh K, Grover H, Choudhury A, Kaur P, et al. Traumatic brain injury and the post-concussion syndrome: A diffusion tensor tractography study. *Indian J Radiol Imaging*. 2015 Dec; 25(4):404–414. DOI: 10.4103/0971-3026.169445
- Wu T, Merkley TL, Wilde EA, Barnes A, Li X, Chu ZD, et al. A preliminary report of cerebral white matter microstructural changes associated with adolescent sports concussion acutely and subacutely using diffusion tensor imaging. *Brain Imaging and Behavior*. 2018 Aug 1; 12(4):962–973. DOI: 10.1007/s11682-017-9752-5

16. Huisman TA, Schwamm LH, Schaefer PW, Koroshetz WJ, Shetty-Alva N, Ozsunar Y, et al. Diffusion tensor imaging as potential biomarker of white matter injury in diffuse axonal injury. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 Mar; 25(3):370–376.
17. Veeramuthu V, Narayanan V, Kuo TL, Delano-Wood L, Chinn K, Bondi MW, et al. Diffusion Tensor Imaging Parameters in Mild Traumatic Brain Injury and Its Correlation with Early Neuropsychological Impairment: A Longitudinal Study. *J Neurotrauma*. 2015 Oct 1; 32(19):1497–1509. DOI: 10.1089/neu.2014.3750
18. Hudak AM, Peng L, Marquez de la Plata C, Thottakara J, Moore C, Harper C, et al. Cytotoxic and vasogenic cerebral oedema in traumatic brain injury: assessment with FLAIR and DWI imaging. *Brain Injury* 2014; 28(12):1602–1609. DOI: 10.3109/02699052.2014.936039
19. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*. 1996 Dec; 201(3):637–648. DOI: 10.1148/radiology.201.3.8939209
20. Bickler PE, Donohoe PhJ. Adaptive responses of vertebrate neurons to hypoxia. *J Exp Biol*. 2002 Dec; 205(Pt 23):3579–3586.
21. Grossman EJ, Ge Y, Jensen JH, Babb JS, Miles L. Thalamus and Cognitive Impairment in Mild Traumatic Brain Injury: A Diffusional Kurtosis Imaging Study. *J Neurotrauma*. 2012; 29(13):2318–2327. DOI: 10.1089/neu.2011.1763

Информация об авторах:

Манжурцев Андрей Валерьевич, научный сотрудник НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы, младший научный сотрудник ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН

Васюкова Ольга Романовна, студент НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы

Меньщиков Петр Евгеньевич, кандидат физико-математических наук, специалист по поддержке научных проектов ООО «Филипс Здравоохранение», младший научный сотрудник ФГБУН «ФИЦ химической физики им. Н.Н. Семенова» РАН

Ублинский Максим Вадимович, к.б.н., научный сотрудник НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы, научный сотрудник ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН

Мельников Илья Андреевич, врач-рентгенолог, НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы

Ахадов Толибджон Абдуллаевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела лучевой диагностики НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы

Семенова Наталия Александровна, д.б.н., главный научный сотрудник НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы, главный научный сотрудник ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН, главный научный сотрудник ФГБУН «ФИЦ химической физики им. Н.Н. Семенова» РАН

Information about authors:

Andrey V. Manzhurtsev, scientific researcher Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, junior scientific researcher N. M. Emanuel Institute of Biochemical Physics of the Russian Academy of Sciences

Olga R. Vasyukova, student, Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology

Peter E. Menschchikov, candidate of physical and mathematical Sciences, specialist in support of scientific projects Philips Healthcare, junior scientific researcher N.N.Semenova Federal Research Center of Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences

Maxim V. Ublinskiy, PhD (Biology), scientific researcher Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, scientific researcher N.M.Emanuel Institute of Biochemical Physics of the Russian Academy of Sciences

Ilya A. Melnikov, radiologist, Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology

Tolibjon A. Akhadov, MD, PhD, DSc, Professor, headmaster of radiological department Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology

Nataliya A. Semenova, PhD, DSc (Biology), chief scientific researcher Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, chief scientific researcher N.M.Emanuel Institute of Biochemical Physics of the Russian Academy of Sciences, chief scientific researcher N.N.Semenova Federal Research Center of Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences



СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМОЙ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

А.М.Аванесов^{1,2}, Е.Н.Гвоздиков¹, Д.А.Хайдар¹, Т.В.Тарасова³,
И.В.Саушев³, Е.П.Тюрина³

1. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
2. ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86
3. ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарёва», 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

Резюме

Цель исследования. Оценить состояние ротовой полости у пациентов с плоскоклеточной карциномой орофарингеальной области после лучевой терапии.

Материалы и методы. В исследование были включены 70 пациентов с выявленной плоскоклеточной карциномой орофарингеальной области. Всем пациентам выполнялась дистанционная лучевая терапия. Мы применяли режим фракционирования дозы: 5 фракций в неделю, разовая очаговая доза — 2 Гр. С помощью оценочной шкалы по RTOG оценивалась степень тяжести орального мукозита.

Результаты. При осмотре ротовой полости до лечения у пациентов с карциномой орофарингеальной области выявлена патология твердых тканей зуба (КПУ — $14,62 \pm 1,08$), воспаление десны (РМА — $41,71 \pm 4,98$), воспаление тканей пародонта (СРITN — $2,54 \pm 0,62$). После окончания лучевой терапии у всех пациентов (100%) был выявлен оральный мукозит. Мы выявили изменения в отрицательную сторону по всем показателям индексов стоматологического статуса по сравнению с исходными: КПУ — $15,26 \pm 0,90$; СРITN — $3,36 \pm 0,58$; РМА — $49,75 \pm 5,28$ ($p < 0,05$). Клинические признаки орального мукозита начинают появляться уже через 7 дней после начала лучевой терапии, RTOG=1,5. Через 3 нед у пациентов развиваются тяжелые поражения слизистой с фибринозным налетом и с выраженным болевым синдромом (RTOG=3,0), требующие интенсивной медикаментозной терапии ($p < 0,05$).

Заключение. В связи с ранним появлением постлучевого орального мукозита профилактические и лечебные мероприятия для улучшения регенерации эпителия слизистой ротовой полости необходимо начинать в первые дни наблюдения за пациентом.

Ключевые слова:

плоскоклеточная карцинома орофарингеальной области, оральный мукозит, суммарная доза облучения

Оформление ссылки для цитирования статьи

Аванесов А.М., Гвоздиков Е.Н., Хайдар Д.А., Тарасова Т.В., Саушев И.В., Тюрина Е.П. Стоматологический статус пациентов с плоскоклеточной карциномой орофарингеальной области. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 109-115. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-11

Для корреспонденции

Хайдар Далила Али, ассистент общей и клинической стоматологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
E-mail: dalila96-96@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5490-1037>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 13.09.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

DENTAL STATUS OF PATIENTS WITH SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE OROPHARYNGEAL REGION

A.M.Avanesov^{1,2}, E.N.Gvozdikova¹, D.A.Khaydar¹, T.V.Tarasova³, I.V.Saushev³, E.P.Tyurina³

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

2. Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR), 86 Profsoyuznaya str., Moscow 117997, Russian Federation

3. National Research Ogarev Mordovia State University, 68 Bolshevistskaya str., Saransk 430005, Republic of Mordovia

Abstract

Purpose of the study. To evaluate changes in the oral cavity in patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region after radiation therapy.

Materials and methods. The study included 70 patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. All patients underwent external beam radiation therapy. We used dose fractionation mode: 5 fractions per week, single focal dose — 2G. The severity of oral mucositis was assessed using the RTOG evaluation scale.

Results. Patients with carcinoma of the oropharyngeal region before the start of the main treatment had pathology of hard tooth tissues (CPU-14.62±1.08), gingival inflammation (PMA-41.71±4.98), periodontal inflammation (CPITN-2.54±0.62). After the end of radiation therapy, oral mucositis was detected in all patients (100%). We found changes in the negative side for all indicators of dental status indices compared to primary CPUs-15.26±0.90; CPITN-3.36±0.58; PMA-49.75±5.28 ($p<0.05$). Clinical signs of oral mucositis begin to appear as early as 7 days after the start of radiation therapy, RTOG=1,5. After 3 weeks, patients develop severe mucosal lesions with fibrinous plaque and severe pain syndrome (RTOG=3.0), requiring intensive drug therapy ($p<0.05$).

Conclusion. In connection with the early appearance of post-radiation oral mucositis, preventive and therapeutic measures to improve the regeneration.

Keywords:

squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region, oral mucositis, total radiation dose

For citation

Avanesov A.M., Gvozdikova E.N., Khaydar D.A., Tarasova T.V., Saushev I.V., Tyurina E.P. Dental status of patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): 109–115. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-11

For correspondence

Dalila A. Khaydar, assistant of the department of general and clinical dentistry Peoples Friendship University of Russia (RUDN University)

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

E-mail: dalila96-96@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5490-1037>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 13.09.2019, accepted for publication 01.12.2019.

Более 90% злокачественных опухолей в области рта являются плоскоклеточными карциномами, возникающими из эпителия слизистой оболочки [1]. Рак головы и шеи относится к числу распространенных злокачественных опухолей, на долю которых приходится около 3% всех случаев злокачественных новообразований [2]. В Англии рак полости рта ежегодно увеличивался на 2,8% у мужчин и на 3,0% у женщин [3]. Рак орофарингеальной области является восьмой причиной смерти от рака во всем мире [4, 5]. Для пациентов с карциномой орофарингеальной области ранней стадии характерна достаточно высокая пятилетняя выживаемость — 82,4% [6]. Однако в 3–4 стадии заболевания количество пациентов с пятилетней выживаемостью сокращается до 33,2% [6].

Плоскоклеточные карциномы головы и шеи в основном лечат с помощью лучевой терапии [7, 8, 9, 10]. Близость нормальных тканевых структур, таких как верхняя и нижняя челюсти, слюнные железы и т. д., к местам первичного опухолевого процесса часто приводит к увеличению радиационного воздействия на области здоровых тканей, что ведет к развитию постлучевых осложнений [7, 11]. Постлучевые осложнения лечения плоскоклеточного рака головы и шеи делят на ранние и поздние (табл. 1) [7].

Лучевая терапия при карциноме орофарингеальной области в большинстве случаев связана с проявлением мукозита [12]. Мукозит полости рта является одним из самых частых побочных эффектов лучевой терапии карциномы головы и шеи. При этом слизистая оболочка полости рта в основном характеризуется воспалительными и язвенными изменениями той или иной степени выраженности. Оральный мукозит чаще возникает и в углах рта, и в боковых поверхностях языка, губ, щек и т. д. [13]. Признаком орального мукозита в начальной стадии является покраснение слизистой оболочки [6]. При прогрессировании заболевания в тяжелых случаях формируются язвенно-некротические образования. Часто при оральном мукозите присоединяется вторичная инфекция, что усугубляет тяжесть течения заболевания [14]. Приблизительно одна треть пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, по-

лучающих лучевую терапию, страдают мукозитом полости рта 3 и 4 степени [14].

Факторы риска, приводящие к развитию орального постлучевого мукозита, разносторонние: хроническое употребление алкоголя, курение сигарет, низкий индекс массы тела (ИМТ<18,5), а также сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, атеросклероз [15, 16]. Наиболее распространенными факторами риска орального мукозита являются плохая гигиена полости рта и заболевания пародонта [6].

Цель исследования: оценить состояние ротовой полости у пациентов с плоскоклеточной карциномой орофарингеальной области после лучевой терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 70 пациентов с выявленной плоскоклеточной карциномой орофарингеальной области. Всем пациентам выполнялась дистанционная лучевая терапия на линейных ускорителях Clinac C2100 (Varian) в режиме тормозного излучения с энергией фотонов 6 MV. Мы применяли режим фракционирования дозы: 5 фракций в неделю, разовая очаговая доза — 2 Гр.

У всех пациентов мы регистрировали состояние ротовой полости с помощью индексов: КПУ (распространенность и интенсивность кариеса), РМА (индекс интенсивности воспаления десны), CPITN (индекс распространенности болезней пародонта). Все вышеуказанные показатели мы оценивали как до начала лучевой терапии, так и после ее окончания. С помощью оценочной шкалы по RTOG оценивалась степень тяжести орального мукозита.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы STATISTICA 6.0. Оценку достоверности различий между количественными показателями выполняли с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты находились в возрасте от 38 до 62 лет. Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли представлено

Таблица 1. Значения ФА и ИКД в белом веществе мозга (Медиана±размах)

Table 1. The values of FA and ADC in the white matter of the brain (Median ± scale)

Постлучевые осложнения лечения плоскоклеточного рака головы и шеи / Post-radiation complications of treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck	
Ранние / Early	Поздние / Late
оральный мукозит гипосаливация / oral mucositis hyposalivation	остеорадионекроз челюсти пародонтоз кариес / osteoradionecrosis of the jaw periodontosis caries

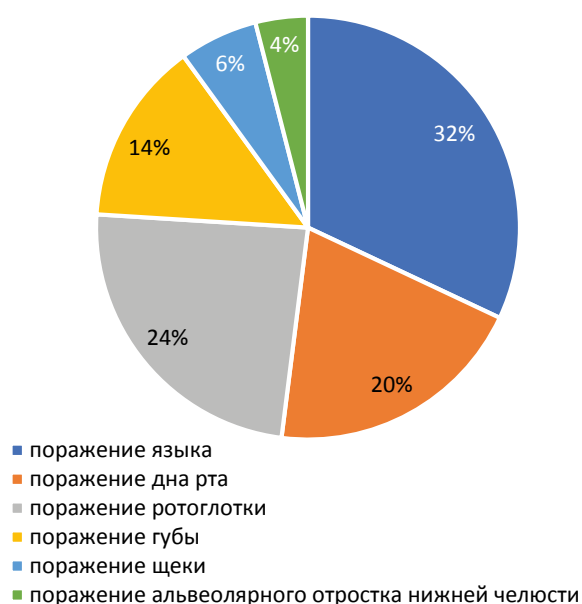


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли

Fig. 1. Distribution of patients depending on tumor localization

на рисунке 1. Больше половины пациентов были с поражением языка (32%) и ротоглотки (24%). Распределение пациентов по стадии заболевания представлено в таблице 2. У большинства пациентов (38,5%) была выявлена 2 стадия заболевания без метастазов в региональные лимфоузлы.

При осмотре ротовой полости до лечения у пациентов с карциномой орофарингеальной области выявлена патология твердых тканей зуба, КПУ — $14,62 \pm 1,08$; воспаление десны, РМА — $41,71 \pm 4,98$; воспаление тканей пародонта, СРITN — $2,54 \pm 0,62$. Таким образом, у всех пациентов до начала лучевой терапии имелись предикторы развития мукозита, однако клинические признаки этого заболевания у всех больных отсутствовали.

После окончания лучевой терапии по всем показателям индексов стоматологического статуса, по сравнению с исходными, мы выявили изменения в отрицательную сторону: КПУ — $15,26 \pm 0,90$ (рис. 2); СРITN — $3,36 \pm 0,58$ (рис. 3); РМА — $49,75 \pm 5,28$ ($p < 0,05$). У всех наблюдаемых пациентов (100%) был выявлен оральный мукозит. Зависимость развития орального мукозита от сроков и суммарной дозы облучения представлена на рисунке 4. Как

Таблица 2. Распределение пациентов по стадии заболевания
Table 2. Distribution of patients by disease stage

Стадия заболевания / Stage of disease	n (70)	%
T1	16	22,8%
T2	27	38,5%
T3	22	31,4%
T4	5	7,1%
Метастазы в регионарные лимфоузлы / Metastases to regional lymph nodes	10	14,2%

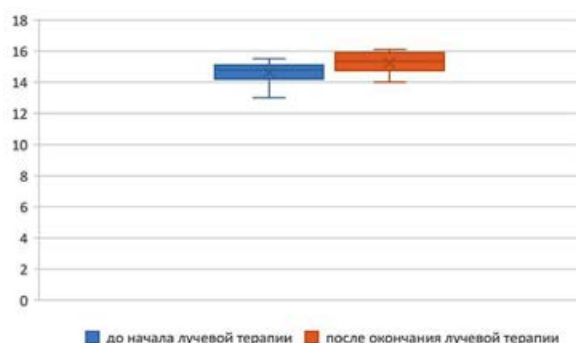


Рис. 2. Динамические показатели КПУ (распространенность и интенсивности кариеса)

Fig. 2. Dynamic performance of the CPU (the prevalence and intensity of caries)

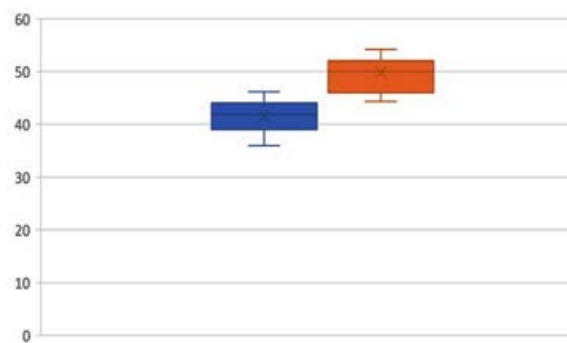


Рис. 3. Динамические показатели РМА (индекс интенсивности воспаления десны) ($p < 0,05$)

Fig. 3. Dynamic indicators of PMA (index of intensity of gingival inflammation) ($p < 0,05$)

видно из представленной диаграммы, клинические признаки орального мукозита начинают появляться уже через 7 дней после начала лучевой терапии, RTOG=1,5. Через 3 нед у пациентов развиваются тяжелые поражения слизистой с фибринозным налетом и с выраженным болевым синдромом (RTOG=3,0), требующие интенсивной медикаментозной терапии ($p<0,05$).

Оральный мукозит является одним из наиболее распространенных постлучевых осложнений у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, с частотой встречаемости до 100% [17]. Многие авторы указывают на положительную корреляцию дозы облучения с развитием постлучевых осложнений [7, 18, 19]. Уже к концу 1-й недели лечения (кумулятивная лучевая терапия в дозе 10 Гр) визуально появляются изменения слизистой оболочки ротовой полости, и пациенты жалуются на жжение и непереносимость острой пищи [20]. При суммарной дозе облучения 30 Гр и более (3-я неделя лечения) диагностируется диффузное изъязвление слизистой оболочки, включающее подвижную слизистую оболочку щек, губ, вентральной и латеральной поверхности языка, дна полости рта и мягкого неба [21]. На этой стадии мукозита больные испытывают болезненные ощущения и затруднения глотания. Средние кумулятивные дозы облучения 40–60 Гр ассоциированы с оральным мукозитом тяжелой степени (OR 10,4; 95% доверительный интервал 2,9–37,1) [22]. Дозы облучения >60 Гр значительно связаны с риском развития остеорадионекроза [23]. В нашем исследовании мы получили прямую зависимость степени тяжести клинического течения орального мукозита и суммарной дозы облучения. Таким образом, результаты этого исследования сопоставимы с результатами других авторов [7, 20, 21, 22].

Помимо используемого протокола лучевой терапии, другие факторы, такие как локализация опухоли в полости рта (OR 6,2; 95% доверительный интервал 2,3–16,8) и одновременное применение химиотерапии (OR 3,3; 95% доверительный интервал 1,4–8,0), увеличивают риск развития орального мукозита и усугубляют тяжесть его течения [22].

Часто пациенты с мукозитом полости рта испытывают интенсивные болевые ощущения и дисфагию, которая может привести к анорексии, потере веса и слабости. Эти проблемы сопровождаются ксеро-

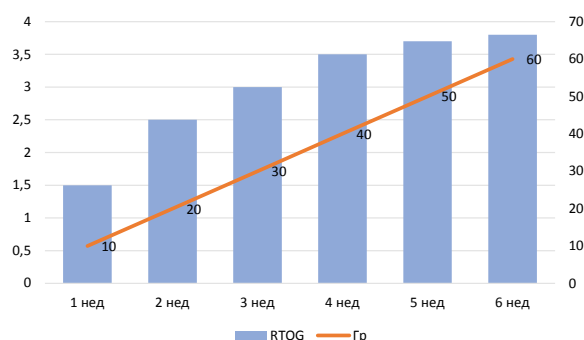


Рис. 4. Зависимость развития орального мукозита от сроков и суммарной дозы облучения

Fig. 4. Dependence of development of oral mucositis on terms and total dose of irradiation

стомией и измененными вкусовыми ощущениями, которые в совокупности могут привести к серьезной нутритивной недостаточности [6]. Персистирующее воспаление и повреждение слизистой оболочки полости рта может также увеличить вероятность возникновения оральных и системных инфекций, таких как кандидоз [25, 26].

Так как оральный мукозит — это не только медицинская, но и социально-экономическая проблема, то на первое место должны выступать не только его лечение, но и профилактика. Профилактика орального мукозита должна быть разносторонней. В первую очередь — это касается ранней диагностики карциномы орофарингеальной области. Также важное значение имеют верификация и устранение факторов риска орального мукозита до начала лучевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка стоматологического статуса пациентов с плоскоклеточной карциномой орофарингеальной области имеет прогностическое и профилактическое значение в плане развития орального постлучевого мукозита. В связи с ранним появлением постлучевого орального мукозита профилактические и лечебные мероприятия для улучшения регенерации эпителия слизистой ротовой полости необходимо начинать в первые дни наблюдения за пациентом.

Список литературы

1. Speight PM, Farthing PM. The pathology of oral cancer. *British Dental Journal*. 2018 Nov; 225(9):841–847. DOI: 10.1038/sj.bdj.2018.926
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017; 67(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387
3. Conway DI, Purkayastha M, Chestnutt IG. The chang-

ing epidemiology of oral cancer: definitions, trends, and risk factors. *British dental journal*. 2018; 225(9):867–873. DOI: 10.1038/sj.bdj.2018.922

4. Ren J, Yang W, Su J, Ren X, Fazelzad R, Albert T, et al. Human papillomavirus and p16 immunostaining, prevalence and prognosis of squamous carcinoma of unknown primary in the head and neck region. *International Journal of Cancer*. 2019; 145(6):1465–1474. DOI: 10.1002/ijc.32164

5. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun M. Cancer Statistics, 2009. CA: A Cancer Journal for clinicians. 2009; 59(4):225–249. DOI: 10.3322/caac.20006
6. Khaw A, Logan R, Keefe D, Bartold M. Radiation-induced oral mucositis and periodontitis — proposal for an inter-relationship. Oral Diseases. 2014; 20(3):7–18. DOI: 10.1111/odi.12199
7. Tsai CJ, Verma N, Owosho AA, Hilden P, Leeman J, Yom S, et al. Predicting radiation dosimetric distribution in different regions of the jaw in patients receiving radiotherapy for squamous cell carcinoma of the tonsil. Head & Neck. 2019; 41(10):3604–3611. DOI: 10.1002/hed.25883
8. Геворков А. Р., Бойко А. В., Завалишина Л. Э., Черниченко А. В. Предикторы Эффективности Лучевого/Химиолучевого лечения плоскоклеточного рака головы и шеи. Российский Онкологический Журнал. 2012; 2:34–38.
9. Mendez LC, Moraes FY, Poon I, Marta GN. The management of head and neck tumors with high technology radiation therapy. Expert Review of Anticancer Therapy. 2016 Jan 2; 16(1):99–110. DOI: 10.1586/14737140.2016.1121111
10. Дмитриева Е. Ф., Нуриева Н. С. Изучение подходов к лучевой терапии рака головы и шеи с целью снижения постлучевых повреждений. Medicus. 2016; 6(12):62–64.
11. Казеко Л. А., Дегтярёва М. И. Оральный Мукозит: Современные Аспекты. Здравоохранение (Минск). 2019; 4(865):12–19.
12. Yahya S, Benghiat H, Nightingale P, Tiffany M, Sanghera P, Hartley A. Does Dose to an Oral Mucosa Organ at Risk Predict the Duration of Grade 3 Mucositis after Intensity-modulated Radiotherapy for Oropharyngeal Cancer? Clinical Oncology. 2016 Dec 1; 28(12):216–219. DOI: 10.1016/j.clon.2016.08.009
13. Xu J-L, Xia R, Sun Z-H, Sun L, Min X, Liu C, et al. Effects of honey use on the management of radio/chemotherapy-induced mucositis: a meta-analysis of randomized controlled trials. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2016 Dec 1; 45(12):1618–1625. DOI: 10.1016/j.ijom.2016.04.023
14. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. Radiotherapy and Oncology. 2003 Mar 1; 66(3):253–262. DOI: 10.1016/S0167-8140(02)00404-8
15. Tao Z, Gao J, Qian L, Huang Y, Zhou Y, Yang L, et al. Factors associated with acute oral mucosal reaction induced by radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: A retrospective single-center experience. Medicine 2017 Dec; 96(50):e8446. DOI: 10.1097/MD.0000000000000846
16. Saito N, Imai Y, Muto T, Sairenchi T. Low body mass index as a risk factor of moderate to severe oral mucositis in oral cancer patients with radiotherapy. Support Care Cancer. 2012 Dec 1; 20(12):3373–3377. DOI: 10.1007/s00520-012-1620-7
17. Lima AG de, Villar RC, Castro G de, Antequera R, Gil E, Rosalmeida MC, et al. Oral Mucositis Prevention By Low-Level Laser Therapy in Head-and-Neck Cancer Patients Undergoing Concurrent Chemoradiotherapy: A Phase III Randomized Study. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2012 Jan 1; 82(1):270–275. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.012
18. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KSC, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy Dose–Volume Effects on Salivary Gland Function. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2010 Mar 1; 76(3):58–63. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.090
19. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, Nam J, Marks LB. Radiation Dose–Volume Effects in the Esophagus. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2010 Mar 1; 76(3):86–93. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.05.070
20. Sonis S. Oral mucositis. Anti-cancer Drugs. 2011 Aug; 22(7):607–612. DOI: 10.1097/CAD.0b013e3283462086
21. Stokman MA, Spijkervet FKL, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JLN, de Vries EGE. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses. J Dent Res. 2006 Aug; 85(8):690–700. DOI: 10.1177/154405910608500802
22. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. Cancer. 2006; 106(2):329–336. DOI: 10.1002/cncr.21622
23. Gomez DR, Estilo CL, Wolden SL, Zelefsky MJ, Kraus DH, Wong RJ, et al. Correlation of osteoradionecrosis and dental events with dosimetric parameters in intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Nov 15; 81(4):207–213. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.003
24. Farthing PM, Speight PM. Educational aspects of oral cancer. British Dental Journal. 2018 Nov; 225(9):875–878. DOI: 10.1038/sj.bdj.2018.925
25. Bensadoun R-J, Patton LL, Lalla RV, Epstein JB. Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation: update 2011. Support Care Cancer. 2011 Jun 1; 19(6):737–744. DOI: 10.1007/s00520-011-1154-4
26. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny A-M, Littlewood A, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Apr 13; (4):CD000978. DOI: 10.1002/14651858.CD000978.pub5

References

1. Speight PM, Farthing PM. The pathology of oral cancer. British Dental Journal. 2018 Nov; 225(9):841–847. DOI: 10.1038/sj.bdj.2018.926
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2017; 67(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387
3. Conway DI, Purkayastha M, Chestnutt IG. The changing epidemiology of oral cancer: definitions, trends, and risk factors. British Dental Journal. 2018 Nov; 225(9):867–873. DOI: 10.1038/sj.bdj.2018.922
4. Ren J, Yang W, Su J, Ren X, Fazlizada R, Albert T, et al. Human papillomavirus and p16 immunostaining, prevalence and prognosis of squamous carcinoma of unknown primary in the head and neck region. International Journal of Cancer. 2019; 145(6):1465–1474. DOI: 10.1002/ijc.32164
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun M. Cancer Statistics, 2009. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2009; 59:225–249. DOI: 10.3322/caac.20006
6. Khaw A, Logan R, Keefe D, Bartold M. Radiation-induced oral mucositis and periodontitis — proposal for an inter-relationship. Oral Diseases. 2014; 20(3):7–18. DOI: 10.1111/odi.12199
7. Tsai CJ, Verma N, Owosho AA, Hilden P, Leeman J, Yom S, et al. Predicting radiation dosimetric distribution in different regions of the jaw in patients receiving radiotherapy for squamous cell carcinoma of the tonsil. Head & Neck. 2019; 41(10):3604–3611. DOI: 10.1002/hed.25883
8. Gevorkov AR, Boyko AV, Zavalishina LE, Chernichenko AV. Predictors of the Efficiency of Radiation/Chemoradiation Treatment for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Russian Journal of Oncology 2012; 2:34–38. (In Russian).
9. Mendez LC, Moraes FY, Poon I, Marta GN. The management of head and neck tumors with high technology radiation therapy. Expert Rev Anticancer Ther. 2016; 16(1):99–110. DOI: 10.1586/14737140.2016.1121111
10. Dmitrieva EF, Nurieva NS. Tudyng approaches to radiation

treatment of head and neck cancer aimed at increase of post-radiation effects. *Medicus*. 2016; 6(12):62–64. (In Russian).

11. Kazeko LA, Degtyareva MI. Oral Mucositis: Current Aspects. *Healthcare (Minsk)*. 2019; 4(865):12–19. (In Russian).

12. Yahya S, Benghiat H, Nightingale P, Tiffany M, Sanghera P, Hartley A. Does Dose to an Oral Mucosa Organ at Risk Predict the Duration of Grade 3 Mucositis after Intensity-modulated Radiotherapy for Oropharyngeal Cancer? *Clinical Oncology*. 2016 Dec 1; 28(12):216–219. DOI: 10.1016/j.clon.2016.08.009

13. Xu J-L, Xia R, Sun Z-H, Sun L, Min X, Liu C, et al. Effects of honey use on the management of radio/chemotherapy-induced mucositis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2016 Dec 1; 45(12):1618–1625. DOI: 10.1016/j.ijom.2016.04.023

14. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiotherapy and Oncology*. 2003 Mar 1; 66(3):253–262. DOI: 10.1016/S0167-8140(02)00404-8

15. Tao Z, Gao J, Qian L, Huang Y, Zhou Y, Yang L, et al. Factors associated with acute oral mucosal reaction induced by radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: A retrospective single-center experience. *Medicine*. 2017 Dec; 96(50): e8446. DOI: 10.1097/MD.0000000000000846

16. Saito N, Imai Y, Muto T, Sairenchi T. Low body mass index as a risk factor of moderate to severe oral mucositis in oral cancer patients with radiotherapy. *Support Care Cancer*. 2012 Dec 1; 20(12):3373–3377. DOI: 10.1007/s00520-012-1620-7

17. Lima AG de, Villar RC, Castro G de, Antequera R, Gil E, Rosalmeida MC, et al. Oral Mucositis Prevention by Low-Level Laser Therapy in Head-and-Neck Cancer Patients Undergoing Concurrent Chemoradiotherapy: A Phase III Randomized Study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2012 Jan 1; 82(1):270–275. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.012

18. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KSC, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy Dose–Volume Effects on Salivary Gland Function. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2010 Mar 1; 76(3):58–63. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.090

19. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, Nam J, Marks LB. Radiation Dose-Volume Effects in the Esophagus. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2010 Mar 1; 76(3):86–93. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.05.0700

20. Sonis S. Oral mucositis. *Anti-cancer Drugs*. 2011 Aug; 22(7):607–612. DOI: 10.1097/CAD.0b013e3283462086

21. Stokman MA, Spijkervet FKL, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JLN, de Vries EGE. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses. *J Dent Res*. 2006 Aug; 85(8):690–700. DOI: 10.1177/154405910608500802

22. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer*. 2006; 106(2):329–336. DOI: 10.1002/cncr.21622

23. Gomez DR, Estilo CL, Wolden SL, Zelefsky MJ, Kraus DH, Wong RJ, et al. Correlation of osteoradionecrosis and dental events with dosimetric parameters in intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15; 81(4):207–213. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.003

24. Farthing PM, Speight PM. Educational aspects of oral cancer. *British Dental Journal*. 2018 Nov; 225(9):875–878. DOI: 10.1038/sj.bdj.2018.925

25. Bensadoun R-J, Patton LL, Lalla RV, Epstein JB. Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation: update 2011. *Support Care Cancer*. 2011 Jun 1; 19(6):737–744. DOI: 10.1007/s00520-011-1154-4

26. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny A-M, Littlewood A, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13; (4):CD000978. DOI: 10.1002/14651858.CD000978.pub5

Информация об авторах:

Аванесов Анатолий Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической стоматологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4068-7698>

Гвоздиков Евгения Николаевна, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической стоматологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8037-594X>

Хайдар Далила Али, ассистент общей и клинической стоматологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Тарасова Татьяна Викторовна, д.б.н., профессор кафедры нормальной и патологической физиологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»

Саушев Игорь Викторович, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»

Тюрина Елена Павловна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»

Information about authors:

Anatoliy M. Avanesov, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of general and clinical dentistry Peoples Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4068-7698>

Eugeniya N. Gvozdikova, MD, PhD, associate professor of general and clinical dentistry Medical Institute of Peoples Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8037-594X>

Dalila A. Khaydar, assistant of general and clinical dentistry Medical Institute of Peoples Friendship University of Russia (RUDN University)

Tatyana V. Tarasova, PhD, DSc (Biology), professor of the department of normal physiology and pathophysiology chair of Medical Institute of National Research Ogarev Mordovia State University

Igor V. Saushev, MD, PhD, DSc, Professor of anesthesiology and resuscitation department of Medical Institute of National Research Ogarev Mordovia State University

Elena P. Tyurina, MD, PhD, associate professor of obstetrics and gynecology of Medical Institute of National Research Ogarev Mordovia State University

ПОВТОРНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ КОМПРЕССИИ ЧРЕВНОГО СТОЛА

Ч.Ван¹, А.М.Игнашов¹, И.П.Дуданов^{3,4}, В.Н.Хирманов², Д.Н.Дойников², А.Н.Морозов¹,
А.Ю.Гичкин¹, С.Д.Мигащук², Д.В.Качалов¹, Ю.А.Игнашов¹, В.В.Ахметов⁴

1. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8
2. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, 194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2
3. ГБУЗ «Городская Мариинская больница», 191014, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Литейный пр-т, д. 56
4. ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», 185910, Республика Карелия, г. Петрозаводск, пр-т Ленина, д. 33

Резюме

Цель исследования. Выяснение причин неудовлетворительных результатов оперативного лечения больных синдромом компрессии чревного ствола (СКЧС) и роли повторных вмешательств позволяет добиться стойкого улучшения состояния здоровья у большинства из них. Уточнение причин неудовлетворительных исходов оперативного лечения больных СКЧС и при этом характера и значения повторных операций.

Пациенты и методы. Из 860 больных СКЧС, которые были оперированы за последние 25 лет, были выделены 82 (9,5%) пациента с неудовлетворительными результатами лечения. Первоначальные обычные абдоминальные операции были выполнены у 26 (31,7%) больных без положительного исхода до декомпрессии чревного ствола (ДЧС). Первичные операции у 82 больных были доказанным СКЧС, из них у 69 (84,1%) — открытая ДЧС: изолированная — у 43 (52,4%) и сочетанная — у 26 (31,7%). Эмболизация аневризмы панкреатодуоденальной артерии (ПДА) отмечена у 1 (1,2%) пациентки. В других лечебных учреждениях были оперированы 15 (18,3%) больных, из них 3 (3,7%) больным была выполнена открытая ДЧС, 4 (4,9%) — лапароскопическая ДЧС, 6 (7,3%) — ангиопластика и стентирование ЧС и 2 (2,4%) — другие реконструктивные операции; у всех этих пациентов технически и клинически вмешательства были безуспешными.

Результаты. После открытой ДЧС у 51 (73,9%) больного из 69 отмечалась нормальная проходимость ЧС. Из них у 1 успешными были только декомпрессия верхней брыжеечной артерии (ВБА) при ее стенозе и окклюзии ЧС при их компрессии и ретроградное шунтирование общей печеночной артерии от общей подвздошной после резекции трех аневризм ПДА. У 4 больных был неустранимый стеноз ЧС и у 15 — рецидивный его стеноз, у одной из них с остаточным стенозом после ДЧС — дважды, что составило 0,5% и 1,7% соответственно из 860 больных. Повторные операции были произведены 51 (62,2%) больному из 82; по восстановлению проходимости ЧС — 28 (34,2%), из них у 4 (4,9%) в сочетании с вмешательствами на органах брюшной полости. Абдоминальные операции при сопутствующих заболеваниях желудочно-кишечного тракта при нормальной проходимости ЧС — у 21 (25,6%) пациента, скеленотомия — у 2 (2,4%) пациентов. Из 28 больных повторная реваскуляризация ЧС оказалась успешной в результате его открытой декомпрессии у 7 из 8, шунтирования — у 9 из 10 и баллонной ангиопластики со стентированием — у 2 из 7: у 1 больной была эффективная первичная ДЧС и у другой — резекция аневризмы ПДА. У 19 больных из 25 отмечен хороший результат после операций на органах брюшной полости.

Заключение. Неудовлетворительные результаты оперативного лечения больных СКЧС связаны с неадекватным восстановлением проходимости или рестенозом ЧС и/или сопутствующими заболеваниями органов брюшной полости. Повторные сосудистые операции: открытая ДЧС, шунтирование или баллонная ангиопластика и стентирование ЧС и/или абдоминальные операции: холецистэктомия, фундопликация по Ниссену, операция по Стронгу имеют первостепенное значение в излечении больных СКЧС.

Ключевые слова:

синдром компрессии чревного ствола, декомпрессия, рестеноз, повторные операции, сопутствующие заболевания

Оформление ссылки для цитирования статьи

Ван Ч., Игнашов А.М., Дуданов И.П., Хирманов В.Н., Дойников Д.Н., Морозов А.Н., Гичкин А.Ю., Мигащук С.Д., Качалов Д.В., Игнашов Ю.А., Ахметов В.В. Повторные операции при неудовлетворительных результатах лечения у больных синдромом компрессии чревного ствола. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 116–126. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-12

Для корреспонденции

Игнашов Анатолий Михайлович, д.м.н., профессор, врач-хирург хирургического отделения №2 НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8
E-mail: a.m.ignashov@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0773-0711>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 30.08.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

REPEATED OPERATIONS IN PATIENTS WITH UNSATISFACTORY RESULTS OF CELIAC ARTERY COMPRESSION SYNDROME TREATMENT

Z.Wan¹, A.M.Ignashov¹, I.P.Dudanov^{3,4}, V.N.Khirmanov², D.N.Doynikov², A.N.Morozov¹, A.Yu.Gichkin¹, S.D.Migashchuk², D.V.Kachalov¹, Yu.A.Ignashov¹, V.V.Ahmetov⁴

1. Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6-8 Leo Tolstoy, str., Saint Petersburg 197022, Russian Federation
2. A.M.Nikiforova All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, 4/2 str. Academician Lebedev, St. Petersburg 194044, Russian Federation
3. Mariinsky City Hospital, 56 Liteyny ave., Saint Petersburg 191014, Russian Federation
4. Petrozavodsk State University, 33 Lenin ave., Petrozavodsk 185910, Republic of Karelia

Abstract

Purpose of the study. The reasons for the unsatisfactory results of surgical treatment of patients with celiac artery compression syndrome (CACS) and the role of repeated interventions allows to achieve a lasting improvement in most of them. The purpose of the study is to clarify the reasons for the unsatisfactory outcomes of surgical treatment of patients with CACS and the nature and significance of repeated operations.

Patients and methods. From 860 patients with CACS who were operated on over the past 25 years 82 patients were selected with unsatisfactory treatment results. Initial conventional abdominal surgery was performed in 26 (31.7%) patients without a positive outcome before decompression of celiac artery (DCA). Primary operations were performed in 82 patients with proven CACS, of which 69 (84.1%) had DCA in open approach, isolated in 43 (52.4%) and combined in 26 (31.7%). Embolization of PDA aneurysm in one (1.2%) patient. In other medical institutions 15 (18.3%) patients were operated, among them 3 (3.7%) patients had DCA in open approach, in 4 (4.9%) laparoscopic DCA, in 6 (7.3%) angioplasty and emergency stenting and two (2.4%) reconstructive operations, all technically and clinically unsuccessful.

Results. After DCA in open approach 51 (73.9%) patients of 69 patients had normal celiac artery flow. 4 patients had unresolved stenosis of the celiac artery and 15 relapsed its stenosis, one of them with residual stenosis after DCA twice, which amounted to 0.5% and 1.7%, respectively of 860 patients. Repeated operations were performed in 51 (62.2%) patients out of 82 to restore the celiac artery in 28 (34.2%), among them 4 (4.9%) in combination with interventions on the abdominal organs. Abdominal operations with concomitant diseases of the gastrointestinal tract with normal flow in celiac artery in 21 (25.6%). Scalenotomy in two (2.4%). Of 28 patients, re-vascularization of the celiac artery was successful as a result of open decompression in 7 out of 8, bypass surgery in 9 out of 10 and balloon angioplasty and with stenting in two out of 7. One had an effective primary DCA and the other resected PDA aneurysm. 19 patients out of 25 showed a good result after operations on the abdominal organs.

Conclusion. The unsatisfactory results of surgical treatment of patients with CACS are associated with inadequate restoration of celiac artery restenosis and/or concomitant diseases of the abdominal organs. Repeated vascular operations are mainly: decompression of celiac artery in open approach, bypass surgery and balloon angioplasty and stenting, and/or abdominal mainly: cholecystectomy, NissenFP, and Strong surgery are of primary importance in the treatment of patients with CACS.

Keywords:

celiac artery compression syndrome, decompression, restenosis, repeated operations, concomitant diseases

For citation

Wan Z., Ignashov A.M., Dudanov I.P., Khirmanov V.N., Doynikov D.N., Morozov A.N., Gichkin A.Yu., Migashchuk S.D., Kachalov D.V., Ignashov Yu.A., Ahmetov V.V. Repeated operations in patients with unsatisfactory results of celiac artery compression syndrome treatment. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): 116-126. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-12

For correspondence

Anatoliy M. Ignashov, MD, PhD, DSc, professor, surgeon of the surgical department no. 2 of the surgery and emergency medicine institute Academician I.P.Pavlov I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University
Address: 6-8 Leo Tolstoy str., Saint Petersburg 197022, Russian Federation
E-mail: a.m.ignashov@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0773-0711>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 30.08.2019, accepted for publication 01.12.2019.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром компрессии чревного ствола (СКЧС) вызывается механическим сдавлением этой артерии и чревного сплетения срединной дугообразной связкой диафрагмы (СДСД) и ее внутренними ножками и обнаруживается у 1,7% больных хронической абдоминальной болью [1, 2]. В последних ESVS (Guidelines Diseases of Mesenteric Arteries and Veins) не приводятся рекомендации относительно лечения больных СКЧС из-за недостаточного числа клинических наблюдений, относительной редкости этой патологии. Необходимы многоцентровые исследования, предпочтительно на международном уровне, чтобы предложить оптимальные методы лечения таких больных [3]. Считается, что в диагностике СКЧС должны быть исключены другие возможные причины хронической боли в животе и сопутствующие заболевания органов брюшной полости [3, 4]. При сопутствующих СКЧС заболеваниях возможна симультанная операция при соответствующей клинической ситуации [5, 6]. Однако лечебная тактика у больных сочетанным вариантом СКЧС при первичных и повторных операциях отражена недостаточно [5, 7]. Оперативное лечение больных СКЧС является основным и включает открытую декомпрессию чревного ствола (ДЧС) или, в последнее время, лапароскопическую и робот-ассистированную ДЧС, которым некоторые авторы отдают предпочтение [8, 9].

При таких операциях удается ликвидировать боли в животе, другие симптомы и улучшить качество жизни у 70–80% оперированных больных. Однако у некоторых из них, менее чем в 10% случаев, могут вновь возникать абдоминальные боли или иные клинические проявления в поздние сроки после операции. Такие больные должны подвергаться тщательному обследованию для выявления причин рецидива болевого синдрома [10, 11]. При остаточном или рецидивном стенозе ЧС основными методами восстановления его проходимости являются баллонная ангиопластика или баллонная ангиопластика со стентированием [12, 13]. При безуспешном эндоваскулярном вмешательстве и сохраняющихся симптомах принимается решение о шунтировании ЧС. Сопутствующие заболевания как вероятная причина боли в животе после операции на ЧС и нормальной его проходимости не рассматриваются, эти больные направляются к гастроэнтерологу. Полагают, что симптомы могут быть обусловлены функциональными гастроинтестинальными нарушениями [12, 13, 14].

Имеются отдельные сообщения о повторных успешных операциях на ЧС и органах брюшной полости при неблагоприятных исходах открытой ДЧС

или баллонной ангиопластики и стентирования ЧС [4, 15, 16, 17]. Опыт лечения больных при идентифицированном остаточном или рецидивном стенозе ЧС с клиническими симптомами остается недостаточным из-за ограниченного количества случаев отдаленных результатов [18]. Выяснение причин неудовлетворительных исходов декомпрессии чревного ствола и роли повторных вмешательств является важным обстоятельством в лечении больных СКЧС [19, 20].

Цель исследования: уточнить причины неудовлетворительных результатов оперативного лечения больных СКЧС, характер и исходы повторных вмешательств на ЧС и органах брюшной полости при его остаточном или рецидивном стенозе и сопутствующих гастроинтестинальных заболеваниях.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с 1991 по декабрь 2017 гг. в клинике госпитальной хирургии № 1 и факультетской хирургии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» и клинике № 2 ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова были обследованы и оперированы 860 больных с СКЧС. В порядке целенаправленной выборки из них были выделены 82 (9,5%) больных с СКЧС с неудовлетворительными результатами лечения после первичных операций до выявления СКЧС, а также первичных операций по поводу диагностированного СКЧС и повторных операций при их неблагоприятных исходах.

Мужчин было 34 (41,4%), женщин 48 (58,6%). На момент первичной операции по поводу СКЧС их возраст составил в среднем 39,8 года (колебания от 19 до 71 года). Средний возраст мужчин был 38,9 года, женщин — 40,7 года.

По анамнестическим данным, возраст, в котором появились первые симптомы СКЧС, был в среднем 22,9 года, длительность болезни до восстановления проходимости ЧС — в среднем 16,8 года. Ухудшение состояния наступило в среднем за 2,1 года до ДЧС. Постепенное начало заболевания было у 77 (93,9%), острое — у 5 (6,1%) больных. Прогрессирующее течение болезни было у 73 (89,7%), персистирующее — у 5 (6,1%) и рецидивное — у 4 (4,2%).

Клинические симптомы у 82 больных СКЧС включали: у 100,0% боль и дискомфорт в виде ощущения полноты, тяжести, у 65,4% — вздутие живота в надчревной области после приема пищи, у 53,2% больных наблюдалась изжога, у 17,8% — дисфагия. Симптомы расстройств нейровегетативной системы были у 94,3% пациентов, сердечно-сосудистой — у 85,2%, дыхательной — у 53,4%. Болезненность и систолический шум в надчревной области имелись у 95,1% и 84,7% больных.

У 29 (35,4%) больных из 82 до установления диагноза СКЧС при хронической боли в животе и других симптомах по показаниям были выполнены следующие операции: сердечно-сосудистые — у 4, включая 1 больного после холецистэктомии, абдоминальные — у 25 (табл. 1).

Представляет интерес сочетание СКЧС и ишемической болезни сердца (ИБС) у 2 (6,9%) больных и стеноза внутренней сонной артерии у 1 (3,4%) из них, СКЧС, стеноза ВБА и хронической ишемии органов пищеварения (ХИОП) у 1 (3,4%), слабости синусового узла и СКЧС у 1 (3,4%) из 29 больных. После первичных операций у всех 29 (35,4%) больных до выявления СКЧС и ДЧС отмечались прежние гастроинтестинальные клинические симптомы в сроки от года до 14 лет, в среднем 4,5 года, и они были повторно оперированы.

Первичная ДЧС была выполнена у 19 (65,5%)

из 29, у 1 больной (3,4%) — баллонная ангиопластика и стентирование ЧС, у 8 (27,2%) — ДЧС и фундопликация (ФП) по Ниссену, у 1 (3,4%) — ДЧС и операция по Стронгу.

Перед первичной операцией по данным ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) пиковая систолическая скорость кровотока (ПССК) ЧС была $2,3 \pm 0,1$ м/сек и степень стеноза — $62,1 \pm 1,6\%$. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и ангиографии (АГ) и катетерной ангиографии степень стеноза ЧС была $64,3 \pm 1,5\%$. У 3 (10,2%) больных выявлена аневризма нижней панкреатодуоденальной артерии (ПДА). При этом у 1 из них с окклюзией ЧС и стенозом ВБА 40% по компрессионному типу были обнаружены 4 аневризмы этой артерии. Посттравматическая артериовенозная аневризма ветвей ВБА и вены выявлена у одной больной.

Таблица 1. Характер первичных операций до выявления синдрома компрессии чревного ствола (n = 29)

Table 1. The nature of the primary operations before the detection of celiac trunk compression syndrome (n = 29)

Название операции / The name of the operation	Количество больных / Number of patients	
	n	%
Сердечно-сосудистые / Cardiovascular:	4	13,6
ангиопластика и стентирование коронарных артерий / angioplasty and stenting of coronary arteries	1	3,4
ангиопластика и стентирование коронарных и внутренней сонной артерий, холецистэктомия (калькулезный холецистит) / angioplasty and stenting of coronary and internal carotid arteries, cholecystectomy (calculous cholecystitis)	1	3,4
ангиопластика и стентирование верхней брыжеечной артерии (атеросклеротический стеноз) / angioplasty and stenting of the superior mesenteric artery (atherosclerotic stenosis)	1	3,4
имплантация постоянного электрокардиостимулятора / implantation of a permanent pacemaker	1	3,4
Абдоминальные / Abdominal:	25	86,4
лапароскопия диагностическая / laparoscopy diagnostic	5	17,4
в том числе резекция тонкой кишки (повреждение) / including resection of the small intestine (damage)	1	3,4
лапаротомия диагностическая / laparotomy diagnostic	1	3,4
холецистэктомия (бескаменный холецистит) / cholecystectomy (stone-free cholecystitis)	6	20,4
антирефлюксная операция (рефлюкс-эзофагит) / antireflux surgery (reflux esophagitis)	5	17,0
аппендэктомия (хронический аппендицит) / appendectomy (chronic appendicitis)	2	6,8
резекция желудка (язва двенадцатиперстной кишки) / resection of the stomach (duodenal ulcer)	3	10,2
эндопиллосфинктеротомия и дуоденоюностомия (хронический панкреатит) / endopillosphincterotomy and duodenojejunostomy (chronic pancreatitis)	1	3,4
нефропексия (нефроптоз) / nephropexy (nephroptosis)	1	3,4
Всего / total of	29	100,0

В результате у 55 (67,1%) из 82 больных был диагностирован исключительно СКЧС, из них у 2 больных вначале ошибочно считали, что стеноз ЧС вызван неспецифическим аорто-артериитом. У 27 (32,9%) СКЧС протекал в сочетании с другими заболеваниями. У 24 (29,3%) имелось поражение органов брюшной полости. У 21 (25,6%) больного наблюдали рефлюкс-эзофагит, у 2 (6,8%) из них — низкую хроническую дуоденальную непроходимость с синдромом выхода из грудной клетки у 1. У 1 (6,8%) — грыжу Трейца и низкую хроническую дуоденальную непроходимость, которая у 1 (3,4%) больной была изолированной и еще у 1 (3,4%) больной наблюдали хронический калькулезный холецистит.

Ближайшие и отдаленные результаты первичных операций при СКЧС были изучены в течение 2017 г. по июнь 2018 г. у 82 больных. В сроки от года до 10 лет — у 47 (57,3%), от 11 до 20 лет — у 20 (24,4%), от 21 до 30 лет — у 14 (17,1%) и от 31 лет и больше — у 1 (1,2%). Состояние ЧС и кровотока в нем оценено с помощью УЗДС у 82 больных, МСКТ-АГ — у 49 (59,8%) и катетерной АГ — у 21 (25,6%).

В общем у 30 (36,6%) больных из 82 после открытой ($n = 18$), лапароскопической ($n = 4$) ДЧС, баллонной ангиопластики и стентирования ($n = 6$) ЧС и реконструктивных операций ($n = 2$) на ЧС был обнаружен остаточный или рецидивный стеноз/окклюзия ЧС.

У 51 (62,2%) больного из 82 СКЧС после первичного оперативного лечения наблюдались персистирующие или рецидивные симптомы заболевания, и эти больные были обследованы, включая УЗДС ЧС у 51, МСКТ-АГ у 38 и катетерную АГ у 10 больных с измерением градиента АД в ЧС — у 6.

В результате из 82 больных были выделены три группы пациентов: исключительно со стенозом ЧС — 24 (29,3%); стенозом ЧС и сопутствующими заболеваниями органов брюшной полости — 4 (4,9%) и только сопутствующими заболеваниями органов брюшной полости при нормальной проходимости ЧС — 21 (25,6%). Кроме того, у 2 (2,4%) больных был нейрогенный синдром выхода из грудной клетки.

У 51 (62,2%) больного определены показания к выполнению повторной операции. Они включали: реваскуляризацию ЧС — у 24 (29,3%), симультанную операцию на ЧС и органах брюшной полости — у 4 (4,9%), только абдоминальную операцию — у 21 (25,6%) больного, скаленотомию — у 2 (2,4%). Интервал до повторной операции на ЧС составил в среднем 3 года (колебания 1–22 года) и до абдоминальной — в среднем 5,7 года (колебания 1–26 лет).

До 2010 г. были оперированы 58 (70,7%) больных из 82 и 24 (29,3%) — до декабря 2017 г. Различные

первоначальные операции до ДЧС в других медицинских учреждениях были выполнены у 29 (35,4%) больных и первичные операции по поводу СКЧС — у 15 (18,3%).

Диагностика СКЧС основывалась на клинично-анамнестических данных. Учитывались все симптомы и сопутствующие заболевания органов брюшной полости, и результаты лабораторного, инструментального и аппаратного методов обследования.

Компрессионный стеноз чревного ствола (КСЧС) у 76 (92,7%) больных был обнаружен посредством УЗДС на диагностической системе General Electric Vivid-7 Dimension с помощью многочастотного матричного конвексного датчика с частотой 6 МГц при респираторных и ортостатических пробах. Значимыми считались основные анатомические и гемодинамические показатели УЗДС ЧС при спокойном дыхании [2, 15].

У 56 (68,3%) больных была осуществлена МСКТ на томографе Optima CT-660 и у 34 (41,5%) — прямая рентгеноконтрастная АГ с использованием АГ-системы Philips Allura Xper FD20 в фазе вдоха и выдоха. Значимым считался стеноз ЧС 50% и больше по диаметру [21]. Видеоэзофагогастродуоденоскопия (ВЭГДС) была произведена у 82 больных при помощи эндоскопа Olympus GIFH-180 с функцией NBI на видеостойке Olympus CV 180 Evis Extrall. УЗИ органов брюшной полости, особенно желчного пузыря, выполнено у всех больных. У 26 (31,7%) больных видеорентгенография (ВРГ) верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) была сделана с помощью диагностической системы Dira-RC-000-02UM и у 23 (28,1%) — видеоколоноскопия (ВКС). При необходимости дополнительно выполнялись другие методы исследования.

Обследование больных и принятие решения о показаниях к операции при СКЧС проводилось мультидисциплинарной командой специалистов. Первичные и повторные операции, за исключением эндоваскулярных и лапароскопических, были выполнены одним и тем же сосудистым и абдоминальным хирургом (проф. Игнашов А. М.). Показанием к оперативному лечению являлся КСЧС, симптомы ХИОП и другие проявления, а также сопутствующие заболевания органов брюшной полости, которые не могли быть купированы с помощью лекарственных средств, и аневризмы ветвей ЧС и ВБА.

Первичная открытая ДЧС у 70 (85,4%) из 82 больных СКЧС выполнялась из верхнего срединного лапаротомного доступа, путем рассечения и частичного иссечения СДСД и ее внутренних ножек до устранения их соприкосновения с ЧС, затем экцизия лигаментарной нейрофиброзной ткани во-

круг ЧС пери- или субадвентициально не менее чем на 180 градусов от его ветвей до супрацелиакальной части аорты. Такая методика считается предупредительной мерой рецидивного компрессионного стеноза [22].

Технический успех ДЧС определялся визуально и мануально. У 25 больных выполнялось интраоперационное УЗИ ЧС с оценкой проходимости артерии, наличия турбулентных потоков, наличия стенозов.

При необходимости дополнительно производилась операция на органах брюшной полости — резекция или выключение из кровотока аневризмы ветвей ЧС или верхней брыжеечной артерии (ВБА) с шунтированием. При рефлюкс-эзофагите (РЭ) операция ФП по Ниссену совершалась в модификации [23] и низкой хронической дуоденальной непроходимости (НХДН) по [24].

Результаты операции определялись на основании динамики исходных клинических симптомов и качества жизни больных и данных инструментального обследования [25].

Неудовлетворительный результат операции считался при выраженных неразрешившихся или рецидивных симптомах при нормальной проходимости ЧС, его окклюзии или существенном стенозе более чем 30% и систолическом градиенте АД (артериальное давление) в нем выше 10 мм рт. ст.

Имело значение суждение самих больных о состоянии здоровья по сравнению с таковым предоперационным согласно анкете оценки качества жизни SF-36 по 5-балльной системе, адаптированной к задачам исследования [27].

При неудовлетворительном исходе ДЧС обследование и лечение таких больных заключалось в оценке проходимости ЧС, ВБА и нижней брыжеечной артерии (НБА) с помощью УЗИ, МСКТ-АГ или прямой ангиографии с измерением градиента АД в ЧС, а также органов брюшной полости для выявления сопутствующих, присоединившихся заболеваний или поражений, связанных с послеоперационными осложнениями.

При остаточном или рецидивном КЧС при наличии клинических симптомов были выполнены три вида операций: баллонная ангиопластика и, в случае необходимости, стентирование чревного ствола.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы STATISTICA 10 En (StatSoft, Inc.). Для сравнения в группах использовался парный и непарный Т-критерии. Достоверным считался результат при $p < 0,05$.

Информированное согласие, а также дизайн исследования были утверждены и одобрены этическим комитетом ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 82 больных были выполнены следующие первичные операции: открытая ДЧС у 69 (84,1%), из них изолированная — у 43 (52,4%) и одновременно ДЧС в сочетании с другими вмешательствами — у 26 (31,7%). Из них у 2 (2,4%) — сосудистые и у 24 (29,2%) — абдоминальные операции. Только эмболизация аневризмы нижней ПДА выполнена у 1 (1,2%) больной. Также у 1 больной с аневризмой ПДА вначале была выполнена адекватная ДЧС при критическом его стенозе, после которой позднее была сделана успешно резекция этой аневризмы.

При сочетанном варианте СКЧС и аневризмы ПДА у 1 больной компрессионной окклюзией ЧС и стенозом ВБА была произведена открытая декомпрессия этих артерий, подвздошно-общепеченочное шунтирование и резекция трех аневризм ПДА. У 1 была выполнена эмболизация ПДА при добавочной печеночной артерии от ВБА. У третьей вначале была сделана открытая ДЧС при его критическом стенозе, позднее успешно резекция аневризмы ПДА. У четвертой после ДЧС сразу была выключена из кровотока артериовенозная аневризма ветвей ВБА и вены прошиванием их устьев изнутри ее мешка. У пятой больной осуществлено аорто-чревное шунтирование в связи с повреждением его во время лапароскопической ДЧС.

Открытая ДЧС в сочетании с абдоминальными операциями была проведена 24 (29,3%) больным из 82, из них ФП по Ниссену — 21 (25,6%) вместе с операцией по Стронгу — 2 (2,4%) и скаленотомией — 1 (1,2%). При этом у 4 (4,9%) больных, упомянутых ранее, после неэффективной предыдущей антирефлюксной операции по Dor J., Toupet F., Watson A., Шалимову А. А. соответственно, была ФП по Ниссену. Еще у 1 (1,2%) больной после безуспешной операции по Dor J. была выполнена операция по Стронгу. У 1 (1,2%) больного устранена грыжа Трейца и сделана операция по Стронгу, а также холецистэктомия у другой больной (1,2%).

У 51 (73,9%) больного из 69 после открытой ДЧС была констатирована его нормальная проходимость в сроки наблюдения от года до 10 лет; у 31 (44,9%) больного — в сроки от 11 до 20 лет; у 13 (18,8%) больных — от 21 года и больше — у 7 (10,1%) больных. Из них у одной, отмеченной прежде, успешной была только декомпрессия ВБА, и кровоток к ветвям окклюзированного ЧС был восстановлен с помощью шунта. У других 18 (26,1%) больных из 69 после открытой ДЧС было обнаружено нарушение проходимости ЧС. У 4 (5,8%) больных, включая трех, оперированных в иных стационарах, неустранимый стеноз ЧС был обнаружен после

ДЧС в течение первого года и подтвержден анатомической ревизией повторной ДЧС. У 15 (21,7%) больных наступил рецидивный стеноз ЧС, включая одну из ранее названных 4 остаточным стенозом. У этой больной после повторной открытой ДЧС впоследствии рецидивировал компрессионный стеноз ЧС с интервалом в 6 лет, и ДЧС была успешно выполнена в третий раз. Через 1–3 года — у 4, через 4–10 лет — у 6, через 11–20 лет — у 5, в среднем — 6,6 года после ДЧС.

Из 24 больных с изолированным поражением ЧС у 6 (25,0%) была выполнена повторная открытая ДЧС в связи с остаточным стенозом, у трех из них после открытой и одной лапароскопической ДЧС,

при этом была обнаружена нетронутая СДЧС и ее внутренние ножки. У 2 (2,8%) больных с рецидивным КСЧС была иссечена субадвентициально нейрофиброзная ткань согласно гистологическому заключению. Еще у 1 (4,2%) больной была открытая ДЧС через 4 мес после эмболизации ЧС. У 1 больной (4,2%) была выполнена резекция аневризмы ПДА через 7 мес после ДЧС, как планировалось первоначально.

Шунтирование ЧС и его ветвей было осуществлено у 8 (33,3%) больных и ВБА — у 1 (4,2%) из 24; из них аорто-чревное — у 2 после ангиопластики и стентирования ЧС; аорто-общепеченочное — у 6 (у 1 — после стентирования ЧС, у 4 — после от-

Таблица 2. Характер первичных операций у больных с синдромом компрессии чревного ствола (n = 82)
Table 2. The nature of the primary operations in patients with celiac trunk compression syndrome (n = 82)

Название операции / The name of the operation	Количество больных / Number of patients	
	N	%
Декомпрессия чревного ствола / Decompression of the ventral trunk	43	52,6
Декомпрессия чревного ствола в сочетании с другими операциями, в том числе / Decompression of the ventral trunk in combination with other operations, including:	29	35,2
сосудистые / vascular:	2	2,4
шунтирование аорто-общепеченочное и резекция трех аневризм панкреатодуоденальной артерии / aorto-hepatic bypass and resection of three pancreaticoduodenal artery aneurysms	1	1,2
устранение артериовенозной аневризмы ветвей верхней брыжеечной артерии и вены / elimination of arteriovenous aneurysm of branches of the superior mesenteric artery and vein	1	1,2
Абдоминальные / Abdominal:	27	32,4
операция по Стронгу / Strong's operation	1	1,2
устранение грыжи Трейтца и операция по Стронгу / Treitz hernia repair and Strong's surgery	1	1,2
холецистэктомия / cholecystectomy	1	1,2
фундопликация по Ниссену / fundoplication by Nissen	21	25,2
в том числе операция по Стронгу / including operation by Strong	2	2,4
и в сочетании со скаленотомией / and combined with a scalenotomy	1	1,2
Лапароскопическая декомпрессия чревного ствола, в том числе / Laparoscopic decompression of the ventral trunk, including:	10	12,1
аутовенозное аорто-чревное шунтирование / autovenous aorto-celiac artery bypass	1	1,2
ангиопластика и стентирование чревного ствола / angioplasty and stenting of the ventral trunk	6	7,3
шунтирование чревного ствола протезом / bypass of the ventral trunk with a prosthesis	1	1,2
ангиопластика чревного ствола заплатой / angioplasty of the celiac trunk salary	1	1,2
эмболизация аневризмы панкреатодуоденальной артерии / embolization of aneurysms of the pancreaticoduodenal artery	1	1,2
Всего / Total of	82	100,0

крытой декомпрессии ЧС и у 1 — после пластики ЧС заплатой). Синтетический протез использован у 7 больных и аутовена — у 2. У 7 больных шунты нормально функционируют, у одной пациентки возник стеноз проксимального аорто-протезного анастомоза без существенных клинических проявлений. У 1 больной аорто-общепеченочный шунт через 4 мес оказался тромбированным и был удален, одновременно была сделана ДЧС с иссечением нейрофиброзной ткани вскоре после ангиопластики ЧС. Произошло восстановление просвета ЧС до 70% и разрешение клинических симптомов. Оставалась окклюзия общей печеночной артерии в месте стента при компенсаторно расширенной ПДА. Дополнительно у 1 больной в связи с аррозивным кровотечением после аутовенозного шунтирования при ятрогенном повреждении ЧС во время лапароскопической ДЧС были лигированы ветви ЧС.

Эндоваскулярное вмешательство на ЧС или ВБА было выполнено у 7 (29,1%) больных из 24. В связи с рестенозом ЧС у 2 больных и ЧС и ВБА у 1 после открытой декомпрессии ЧС баллонная ангиопластика и стентирование ЧС и ВБА у 2 (8,3%) больных соответственно, нами выполненными, оказались технически и клинически успешными. У третьей больной (4,7%) ангиопластика не удалась из-за неподатливости стенки артерии. У трех больных без ДЧС была безуспешная попытка выполнения баллонной ангиопластики и стентирования ЧС — у 1 больного однократно, еще у 1—дважды с последующим аорто-чревным шунтированием и у 1 — дважды ангиопластика и еще дважды со стентированием и затем торакоскопическая спланхнотомия; у 1 больной с кратковременным положительным исходом после ангиопластики ЧС заплатой.

Результаты повторных реваскуляризаций ЧС были неудовлетворительными у 2 (8,3%) больных из 24: у 1 — при КСЧС и многократных эндоваскулярных вмешательствах и у другой — в связи с перевязкой ветвей ЧС из-за кровотечения после лапароскопической ДЧС. У них сохраняются симптомы заболевания.

У 4 (4,9%) больных из 82 были выполнены повторные симультанные операции: у 2 — технически успешная открытая ДЧС, ФП по Ниссену и операция по Стронгу, у 1 —интраоперационная ревизия ЧС в связи с планируемой повторной декомпрессией или шунтированием, которые оказались невыполнимыми из-за выраженного фиброза. Произведено низведение двенадцатиперстной кишки по Стронгу. У четвертого больного выполнено аорто-верхнебрыжеечное шунтирование и резекция тонкой кишки. У 2 больных операции были сделаны с коротким интервалом между ними. Хороший отдаленный

результат отмечен у 3 и удовлетворительный — у 1 с менее выраженным остаточным стенозом ЧС, чем вскоре после операции, у которого произошло частичное разрешение боли в животе.

У 21 (25,6%) больного из 82, в соответствии с выявленными клинически значимыми сопутствующими заболеваниями органов брюшной полости при нормальной проходимости ЧС, были выполнены холецистэктомия по поводу калькулезного холецистита у 5 (23,8%) больных, в сочетании с ФП по Ниссену и операцией по Стронгу у 2 (9,5%) из них. ФП по Ниссену выполнена у 9 (42,9%) больных, из них операция по Стронгу — у 4 (19,1%). Операция по Стронгу — у 5 (23,8%), из них дуоденоеюностомия — у 2 (9,5%). Резекция желудка по поводу язвы двенадцатиперстной кишки — у 1 (4,8%) и диагностическая лапаротомия по поводу опухоли брыжейки тонкой кишки — у 1 (4,8%). У 13 (61,9%) больных из 21 были отдельные абдоминальные операции и у 8 (38,1%) — симультанные.

Отдаленный результат абдоминальных операций хороший оценивался у 19 (90,5%) больных и удовлетворительный — у 2 (9,5%) в связи с частичным разрешением симптомов рефлюкс-эзофагита после повторной лапароскопической ФП у одного и наступившей хронической дуоденальной непроходимости — у другого.

В целом среди 25 больных СКЧС, которым были выполнены повторные абдоминальные операции, включая 4 симультанные, сопутствующие заболевания органов брюшной полости были у 15 (60,0%) и вновь возникшие — у 10 (40%).

Скаленотомия передней лестничной мышцы была у 2 (2,4%) больных из 82 по поводу нейрогенного синдрома выхода из грудной клетки, симптомы которого стали более отчетливыми после ДЧС, снижали степень качества жизни и свидетельствовали о наличии у каждой из них двух компрессионных синдромов в разных анатомических областях. Наступило выздоровление.

После повторных операций на ЧС у всех 28 больных проходимость непарных висцеральных артерий оценена посредством УЗДС и МСКТ-ангиографии и катетерной — у 7. Требуют внимания 13 (15,9%) больных из 82, у которых в поздние сроки сохраняется стеноз/окклюзия ЧС после только первичной операции у 7 (8,6%) и повторной — у 6 (7,3%). После открытой ДЧС рецидивный компрессионный стеноз обнаружен у 4 (4,9%) больных, атеросклеротический — у 1 (1,2%) при нормальной проходимости ВБА без клинических симптомов. Вопрос о повторной операции у таких больных остается нерешенным, оперировать до появления симптомов или после их наступления [3]. У одного больно-

го с остаточным компрессионным стенозом ЧС отмечено восстановление его просвета на вдохе при умеренных симптомах, повторное вмешательство на ЧС не требуется. После лапароскопической ДЧС сохраняется остаточный стеноз у 2 (2,4%) и окклюзия ЧС и его ветвей — у 1 (1,2%) больной с клиническими проявлениями. Повторные операции были показаны, но технически выполнимы были только у 2 больных. Одна больная отказалась от вмешательства, другому больному планируется ангиопластика или открытая ДЧС.

Повторная ангиопластика и стентирование ЧС оказались безуспешными у 3 (3,7%) больных. Повторная реваскуляризация ЧС была необходима одному из них. У 1 наступила окклюзия ЧС без клинических проявлений при достаточно хорошо развитых коллатералях. Еще у 1 больной был наложен аорто-чревный шунт. У 1 (1,2%) больного с тромбированным аорто-чревым шунтом и окклюзированным ЧС клинические симптомы умеренные. Повторное шунтирование из-за недостаточной проходимости его ветвей сочли неосуществимым.

После первичной ДЧС у 3 (3,7%) больных из 82 были случайно выявлены конкременты в желчном пузыре без клинических проявлений и у 1 — низкая хроническая дуоденальная непроходимость с клиническими проявлениями. Однако эти больные пока не согласны на операцию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Из 860 больных СКЧС после его открытой декомпрессии у 4 (0,5%) был остаточный стеноз ЧС и рецидивный стеноз ЧС — у 15 (1,7%), причем у 1 больной дважды после устранения остаточного стеноза ЧС, при этом в сочетании с возникшим атеросклеротическим стенозом ВБА у 2 из них (0,2%). У одной больной после ДЧС при нормальной проходимости ЧС наступил атеросклеротический стеноз ВБА (0,1%).

До сих пор не имеется параметров оценки отдаленных результатов оперативного лечения ХИОБП, включая СКЧС, и характеристики главного симптома — боли в животе и качества жизни больного [3]. Эта ситуация усугубляется из-за потенциального влияния сопутствующих СКЧС заболеваний и любой абдоминальной операции вслед за восстановлением проходимости ЧС [26].

При наличии значимого стеноза ЧС и отсутствии симптомов заболевания результат операции рассматривался как хороший без полного выздоровления, лечебная тактика в такой ситуации остается нерешенной [3].

По мнению Mak G. Z., некоторым больным может неоднократно потребоваться баллонная ангиопла-

стика ЧС [11]. Открытая ДЧС, к которой отмечается сдержанное отношение в связи с вероятными техническими трудностями и осложнениями [28]. Третий вид — шунтирование ЧС и его ветвей. При сочетанном варианте СКЧС или только наличии сопутствующих заболеваний производились симультанные операции или исключительно на органах брюшной полости при соответствующих показаниях.

По нашим данным, после открытой ДЧС у 51 (73,9%) больного из 69 отмечалась нормальная проходимость ЧС. Из них у одной успешной была только декомпрессия ВБА при ее стенозе и окклюзии ЧС при их компрессии и ретроградное шунтирование общей печеночной артерии от общей подвздошной после резекции трех аневризм ПДА. У 4 больных был неустранимый стеноз ЧС и у 15 — рецидивный его стеноз, у одной из них с остаточным стенозом после ДЧС — дважды, что составило 0,5% и 1,7% соответственно из 860 больных. Повторные операции были произведены у 51 (62,2%) больного из 82; по восстановлению проходимости ЧС — у 28 (34,2%), из них у 4 (4,9%) — в сочетании с вмешательствами на органах брюшной полости. Абдоминальные операции при сопутствующих заболеваниях желудочно-кишечного тракта при нормальной проходимости ЧС — у 21 (25,6%) пациента, скаленотомия — у 2 (2,4%) пациентов. Из 28 больных повторная реваскуляризация ЧС оказалась успешной в результате его открытой декомпрессии у 7 из 8, шунтирования — у 9 из 10 и баллонной ангиопластики со стентированием — у 2 из 7: у 1 больной была эффективная первичная ДЧС и у другой — резекция аневризмы ПДА. У 19 больных из 25 отмечен хороший результат после операций на органах брюшной полости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неудовлетворительные результаты оперативного лечения больных СКЧС были обусловлены недостаточно полным восстановлением проходимости ЧС при выполненных первичных вмешательствах или рецидивом стеноза и сопутствующими заболеваниями органов брюшной полости. Образовались три группы больных с неблагоприятными исходами вмешательств: исключительно с нарушением проходимости ЧС (48,9%), стенозом ЧС и сопутствующими заболеваниями органов брюшной полости (8,2%) и только сопутствующими заболеваниями органов брюшной полости при нормальной проходимости ЧС (42,9%). Соответственно были выполнены операции на ЧС, ЧС и органах брюшной полости с благоприятным исходом.

На ЧС открытая декомпрессия выполнялась при его остаточном или рецидивном компрессионном

стенозе, которая оказалась выполнимой и преимущественно эффективной. Первичная и повторная баллонная ангиопластика без или со стентированием ЧС оказалась безуспешной у больных с исходно неустраненным КСЧС. Шунтирование ЧС и ВБА при рецидивном стенозе или окклюзии, а также после резекции аневризм их ветвей дало стойкий положительный результат у большей части таких боль-

ных. Следовательно, первичные или повторные, отдельные или симультанные вмешательства на ЧС и органах брюшной полости являются основным методом лечения больных СКЧС и делают возможным выздоровление оперированных больных или значительное улучшение их состояния у большей части (не менее 90%).

Список литературы/References

- Kim EN, Lamb K, Relles D, Moudgill N, DiMuzio PJ, Eisenberg JA. Median Arcuate Ligament Syndrome-Review of This Rare Disease. *JAMA Surg.* 2016 May 1; 151(5):471–477. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.0002
- Scholbach T. Celiac artery compression syndrome in children, adolescents, and young adults: clinical and color duplex sonographic features in a series of 59 cases. *J Ultrasound Med.* 2006 Mar; 25(3):299–305. DOI: 10.7863/jum.2006.25.3.299
- Björck M, Koelemay M, Acosta S, Bastos Goncalves F, Kölbel T, Kolkman JJ, et al. Editor's Choice — Management of the Diseases of Mesenteric Arteries and Veins: Clinical Practice Guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017; 53(4):460–510. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.01.010
- Белов Ю. В., Комаров Р. Н., Генс А. П., Потеев М. А. Протезирование чревного ствола с использованием лапаротомного доступа Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2009; 2(2):8–10./Belov YuV, Komarov RN, Gens AP, Poteev MA. Celiac trunk grafting using laparotomy approach Thoracic and cardiovascular surgery. 2009; 2(2):8–10. (In Russian).
- Поташов Л. В., Князев М. Д., Игнашов А. М. Ишемическая болезнь органов пищеварения. Л.: Медицина, 1985./Potashov LV, Knjazev MD, Ignashov AM. Ishemicheskaya bolezni organov pishchevareniya, 1985. (In Russian).
- Cienfuegos JA, Estevez MG, Ruiz-Canela M, Pardo F, Diez-Caballero A, Vivas I, et al. Laparoscopic Treatment of Median Arcuate Ligament Syndrome: Analysis of Long-Term Outcomes and Predictive Factors. *J Gastrointest Surg.* 2018; 22(4):713–721. DOI: 10.1007/s11605-017-3635-3
- Huber TS, Lee WA. Mesenteric Vascular Disease: Chronic Ischemia. *Rutherford's Vascular Surgery.* — 7th ed. by Cronenwett JL, Johnston KW. Saunders Elsevier; 2010, 2273–2288 p.
- Старков Ю. Г., Джантукханова С. В., Глаголева Н. Ю. Хирургическое лечение экстравазальной компрессии чревного ствола. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2017; (12):85–89. / Starkov YuG, Dzhantukhanova SV, Glagoleva NYu. Surgical treatment of extravasal compression of the celiac trunk. *Pirogov Russian Journal of Surgery Khirurgiya.* 2017; (12):85–89. DOI: 10.17116/hirurgia20171285-89
- Khrucharoen U, Dutson EP, Jimenes JC. Laparoscopic Transperitoneal Approach Mesenteric Vascular Disease. *Current Therapy ed. Oderich G. S. Springer;* 2015, 361–374 p. DOI: 10.1007/978-1-4939-1847-8_29
- Jimenez JC, Harlander — Locke M, Dutson EP. Open and laparoscopic treatment of median arcuate ligament syndrome. *J. Vasc. Surg.* 2012; 56:869–873. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.04.057
- Mak GZ. In Patients with Celiac Artery Compression Syndrome, Does Surgery Improve Quality of Life? In: Skelly CL, Milner R, editors. *Difficult Decisions in Vascular Surgery: An Evidence-Based Approach.* Cham: Springer International Publishing; 2017, 263–74 p. DOI: 10.1007/978-3-319-33293-2_22
- Иванов Ю. В., Чупин А. В., Орехов П. Ю., Терехин А. А., Шабловский О. Р. Современные подходы к хирургическому лечению экстравазальной компрессии чревного ствола (синдром Данбара). Клиническая и Экспериментальная Хирургия. Журнал им. академика Б. В. Петровского. 2017; 5 (4 (18)):18–29. /Ivanov YuV, Chupin AV, Orekhov PYu, Terexhin AA, Shablovsky OR. Modern approaches to surgical treatment of extravascular compression of the celiac trunk syndrome (Dunbar). *Clinical and experimental surgery. Petrovsky journal.* 2017; 5 (4 (18)):18–29. (In Russian).
- Tulloch AW, Jimenez JC, Lawrence PF, Dutson EP, Moore WS, Rigberg DA, et al. Laparoscopic versus open celiac ganglionectomy in patients with median arcuate ligament syndrome. *J Vasc Surg.* 2010 Nov; 52(5):1283–1289. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.05.083
- Duffy AJ, Panait L, Eisenberg D, Bell RL, Roberts KE, Sumpio B. Management of median arcuate ligament syndrome: a new paradigm. *Ann Vasc Surg.* 2009 Dec; 23(6):778–784. DOI: 10.1016/j.avsg. 2008.11.005.
- Игнашов А. М., Ван Ч., Баландов С. Г., Качалов Д. В., Блинов Е. В., Мамченкова М. В., и др. Сравнительная характеристика и результаты хирургического лечения больных синдромом компрессии чревного ствола и в сочетании с рефлюкс-эзофагитом. Ученые Записки СПбГМУ им. академика И. П. Павлова. 2018; 25(1):68–76./Ignashov AM, Wang Zhuo, Balandov SG, Kachalov DV, Blinov EV, Mamchenkova MV, et al. Comparative Characteristics and results of surgical treatment in patients with median arcuate ligament syndrome in combination with reflux esophagitis. *The Record of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University* 2018; 25(1):68–76. (In Russian).
- Mensink PBF, Geelkerken RH, Huisman AB, Kuipers EJ, Kolkman JJ. Twenty-four hour tonometry in patients suspected of chronic gastrointestinal ischemia. *Dig Dis Sci.* 2008 Jan; 53(1):133–139. DOI: 10.1007/s10620-007-9833-1
- Gloviczki P, Duncan AA. Treatment of celiac artery compression syndrome: does it really exist? *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2007 Sep; 19(3):259–263. DOI: 10.1177/1531003507305263
- Columbo J, Trus T, Nolan B, Goodney P, Rzcudlo E, Powell R, et al. Contemporary management of median arcuate ligament syndrome provides early symptom improvement. *J Vasc Surg.* 2015; 62(1):151–156. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.01.050
- Chou J-W, Lin C-M, Feng C-L, Ting C-F, Cheng K-S, Chen Y-F. Celiac Artery Compression Syndrome: An Experience in a Single Institution in Taiwan. *Gastroenterology research and practice.* 2012; 2012:6. DOI: 10.1155/2012/935721
- Cinà CS, Safar H. Successful treatment of recurrent celiac axis compression syndrome. A case report. *Panminerva Med.* 2002 Mar; 44(1):69–72.
- Park CM, Chung JW, Kim HB, Shin SJ, Park JH. Celiac axis stenosis: incidence and etiologies in asymptomatic individuals. *Korean J Radiol.* 2001 Mar; 2(1):8–13. DOI: 10.3348/kjr.2001.2.1.8
- Stoney R. J. Regarding «Celiac Artery Compression Syndrome». *Vasc. Endovasc. Surg.* 2004; 38(1):99. DOI: 10.1177/153857440403800114

23. Donahue PE, Samelson S, Nyhus LM, Bombeck CT. The floppy Nissen fundoplication. Effective long-term control of pathologic reflux. Arch Surg. 1985 Jun; 120(6):663–668. DOI: 10.1001/archsurg.1985.01390300013002
24. Strong EK. Mechanics of arteriomesenteric duodenal obstruction and direct surgical attack upon etiology. Ann Surg. 1958 Nov; 148(5):725–730. DOI: 10.1097/0000658-195811000-00001
25. Черноусов А. Ф., Хоробрых Т. В., Ветшев Ф. П., Ионова Т. И., Мугадзавета Д., Осминин С. В., и др. Качество жизни больных, оперированных по поводу рефлюкс-эзофагита и его осложнений. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017; 12:17–27. /Chernousov AF, Khorobrykh TV, Vetshev FP, Ionova TI, Mugadzaveta D, Osminin SV, et al. Quality of life of patients with complicated reflux-esophagitis followed antireflux surgery. Pirogov Russian Journal of Surgery Khirurgiya. 2017; 12:17–27. (In Russian). DOI: 10.17116/hirurgia20171217–27
26. Reilly LM, Ammar AD, Stoney RJ, Ehrenfeld WK. Late results following operative repair for celiac artery compression syndrome. J Vasc Surg. 1985 Jan; 2(1):79–91.
27. Ware J, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey: Manual & Interpretation Guide. Boston, RI: QualityMetric Incorporated, 1993.
28. Чупин А. В., Орехов П. Ю., Лебедев Д. П., Паршин П. Ю., Лесняк В. Н., Кемеж Ю. В., и др. Этапное лечение синдрома компрессии чревного ствола. Клиническая практика 2013; 4(2):26–34. /Chupin AV, Orekhov PY, Lebedev DP, Parshin PY, Lesnyak VN, Kemezh YV, et al. If. Stage treatment of celiac trunk compression syndrome (Case report and literature review). Journal of Clinical Practice 2013; 4(2):26–34. (In Russian). DOI: 10.17816/clinpract4226–34

Информация об авторах:

Чжо Ван, аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2415-4982>

Игнашов Анатолий Михайлович, д.м.н., профессор, врач-хирург хирургического отделения № 2 НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4785-9608>

Дуданов Иван Петрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой общей и факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», руководитель регионального сосудистого центра СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0629-6581>

Хирманов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела кардиологии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитова» МЧС России

Доиников Дмитрий Николаевич, к.м.н., заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитова» МЧС России

Морозов Алексей Николаевич, заведующий отделением рентгеновской компьютерной томографии № 1 ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Гичкин Алексей Юрьевич, врач ультразвуковой диагностики отделения функциональной диагностики № 4 ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мигащук Станислав Дмитриевич, врач-хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитова» МЧС России

Качалов Денис Викторович, врач-хирург хирургического отделения № 4 НИИ Хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Игнашов Юрий Анатольевич, ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0773-0711>

Ахметов Владимир Вениаминович, докторант кафедры общей и факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7625-9156>

Information about authors:

Wan Z., postgraduate student, department of faculty surgery Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2415-4982>

Anatoliy M. Ignashov, MD, PhD, DSc, professor, surgeon of the surgical department no. 2 of the surgery and emergency medicine institute Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4785-9608>

Ivan P. Dudanov, MD, PhD, DSc, professor, corresponding member of the Russian academy of sciences, head of the department of general and faculty surgery Petrozavodsk State University, head of the regional cardiovascular center Mariinsky City Hospital. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0629-6581>

Vladimir N. Khirmanov, MD, PhD, DSc, professor, head of the department A.M.Nikiforova All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine

Dmitriy N. Doynikov, MD, PhD, head of the department A.M.Nikiforova All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine

Alexey N. Morozov, head of the department of computed tomography № 1 Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Alexey Yu. Gichkin, doctor of ultrasound diagnostics of the functional diagnostics department № 4 Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Stanislav D. Migashchuk, surgeon, department of cardiovascular surgery A.M.Nikiforova All-Russian center of emergency and radiation medicine

Denis V. Kachalov, surgeon of the surgery department № 4 of the research institute of surgery and emergency medicine Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Yuriy A. Ignashov, assistant of the department of urology Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0773-0711>

Vladimir V. Ahmetov, doctoral student of the department of general and faculty surgery Petrozavodsk State University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7625-9156>



ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ САРКОПИИ

В.Л.Масенко¹, А.Н.Коков¹, И.И.Григорьева², К.Е.Кривошапова¹

1. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, Российская Федерация, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6
2. ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 650056, Российская Федерация, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Резюме

Одним из процессов, сопровождающих старение организма и снижение качества жизни пожилых людей, является саркопения, или утрата мышечной ткани, и связанное с ней ограничение подвижности. Выявление этого состояния у пациентов на стадии, когда имеет место лишь начальное уменьшение мышечной массы без снижения мышечной силы, имеет большое значение для определения причины заболевания и своевременного начала лечения. В настоящем обзоре приведено описание возможностей методов лучевой диагностики в оценке количества и качества мышечной ткани и их недостатков с позиции верификации и динамического наблюдения саркопии. Отсутствие единого стандарта инструментальной диагностики данной патологии и настороженности специалистов в отношении саркопии при рутинном обследовании является одной из основных причин недостаточного выявления утраты мышечной массы в когорте пожилых пациентов. Настоящий обзор представляет интерес для широкого круга врачей клинических специальностей, представителей лучевой диагностики, встречающихся в своей практической деятельности с пациентами старших возрастных групп.

Ключевые слова:

саркопения, лучевая диагностика, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, ультразвуковая диагностика

Оформление ссылки для цитирования статьи

Масенко В.Л., Коков А.Н., Григорьева И.И., Кривошапова К.Е. Лучевые методы диагностики саркопии. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 127-137. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-13

Для корреспонденции

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

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7573-0636>

E-mail: radiology@bk.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 13.05.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-13

RADIOLOGY METHODS OF THE SARCOPENIA DIAGNOSIS

V.L.Masenko¹, A.N.Kokov¹, I.I.Grigoreva, K.E.Krivoshapova¹

1. Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 3 Sosnovy Boulevard, Kemerovo 650002, Russian Federation

2. Kemerovo State Medical University, 22a Voroshilova str., Kemerovo 650056, Russian Federation

Abstract

One of the processes that accompany the aging of the body and the decline in the quality of life of older people is sarcopenia or loss of muscle tissue and the associated restriction of mobility. The identification of this condition in patients at the stage when there is only an initial decrease in muscle mass without a decrease in muscle strength is of great importance for determining the cause of the disease and the timely start of treatment. This review describes the capabilities of the methods of radiation diagnosis in assessing the quantity and quality of muscle tissue and their shortcomings from the standpoint of verification and dynamic observation of sarcopenia. The lack of a unified standard for the instrumental diagnosis of this pathology and the alertness of specialists regarding sarcopenia during routine examination is one of the main reasons for the insufficient detection of muscle loss in the cohort of elderly patients. This review is of interest to a wide range of clinical physicians and radiologists, who are found in their practice with patients of older age groups.

Keywords:

sarcopenia, radiodiagnosis, magnetic resonance imaging, computed tomography, dual-energy x-ray absorptiometry, ultrasound diagnostics

For citation

Masenko V.L., Kokov A.N., Grigoreva I.I., Krivoshapova K.E. Radiology methods of the sarcopenia diagnosis. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): p. 127-137. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-13

For correspondence

Alexandr N. Kokov, MD, PhD, head of laboratory of x-ray and tomographic diagnostics Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
Address: 6 Sosnovy Bulvar, Kemerovo 650002, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7573-0636>
E-mail: radiology@bk.ru

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 13.05.2019, accepted for publication 01.12.2019.

*Старость наша есть болезнь,
которую нужно лечить, как всякую другую.*
И. И. Мечников

Прогрессирующее старение населения в настоящее время становится одним из наиболее значимых факторов, оказывающих влияние практически на все сферы современного общества. По прогнозам экспертов ВОЗ, число людей в возрасте 60 лет и старше увеличится в 2025 г. до 1,2 млрд., а затем до 2 млрд. в 2050 г. [1]. Эти демографические изменения требуют смещения глобального акцента на удовлетворение потребностей пожилых людей в области здравоохранения. Негативный эффект полиморбидности хронических заболеваний, присущих стареющему населению, усугубляется фоновым влиянием синдрома старческой астении (СА).

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ и Российской ассоциации геронтологов и гериатров, «старческая астения — это ключевой гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти» [2]. Распространенность СА среди пожилых людей в возрасте от 65 лет и старше, по данным ряда исследований, составляет от 10,7% до 43,9% [3, 4]. Данный клинический синдром представляет собой сочетание снижения веса, потери мышечной силы, повышенной утомляемости, снижения скорости ходьбы, значительного снижения физической активности в целом. Диагноз СА устанавливается на основании наличия у пациента трех и более симптомов. Выявление одного или двух симптомов трактуется как старческая преастения [5]. При этом доказано, что при отсутствии своевременных мер по лечению и реабилитации преастения переходит в полноценную форму астении в течение 4–5 лет [6].

Пожалуй, наиболее явным и значимым проявлением СА является уменьшение мышечной массы, для которого в 1989 г. И. Розенберг предложил термин «саркопения» (от греч. *sarcs* — плоть и *penia* — дефицит). По мере старения человеческого организма скелетная мышечная масса, начиная с 30 лет, уменьшается ежегодно на 0,1–0,5% с резким ускорением процесса после 65 лет [7]. Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей (EWGSOP) в 2009 г. дала определение этому состоянию как «мышечному заболеванию, заключающемуся в неблагоприятных изменениях мышц, кото-

рые накапливаются на протяжении всей жизни». При этом отмечается, что саркопения распространена не только среди людей пожилого возраста, но может встречаться и в более молодом возрасте. Согласно рекомендациям EWGSOP 2019, снижение мышечной силы как ключевой симптом для подтверждения диагноза саркопении требует инструментального подтверждения снижения количества и качества мышц [8]. Саркопения не просто снижает качество жизни пациентов в возрасте от 60 лет. Доказано, что саркопения является предиктором прогрессирования хронических заболеваний, развития послеоперационных как инфекционных, так и неинфекционных осложнений, а также достоверно связана с увеличением смертности от всех причин [9].

Учитывая факт, что мышцы человека являются крупнейшим резервуаром белка в организме, неудивительно, что мышечная масса может выступать маркером общих физиологических резервов пациента. При этом предмет изучения требует в первую очередь использования методов количественной оценки. Хотя в настоящее время доступен весьма широкий спектр визуализирующих, функциональных и биологических маркеров саркопении, объективное измерение показателей саркопении затрудняется ограничениями, присущими всем инструментам оценки [10]. С позиции объективности, визуализирующие методы оценки морфометрических биомаркеров старения представляются наиболее точными и воспроизводимыми, в том числе для оценки прогрессирования астении, которая не всегда правильно и своевременно оценивается клиницистами.

Для количественной оценки доменов саркопении наиболее широкое применение получили двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ). Однако имеющиеся особенности использования, ограничения методик не позволяют выделить определенный золотой стандарт. В настоящем обзоре представлена краткая характеристика основных методов лучевой диагностики количественных и качественных показателей мышечной массы и их возможностей в диагностике саркопении как составляющей синдрома СА.

Компьютерная томография

Благодаря значительным достижениям в совершенствовании технологии получения изображений, КТ стала одним из наиболее используемых методов визуализации в настоящее время. В частности, КТ является стандартным диагностическим инструментом для нейровизуализации, онкологической

патологии, туберкулеза и сердечно-сосудистых заболеваний. Анализ морфологии тканей на изображениях, полученных при КТ-исследованиях, основан на ослаблении рентгеновского излучения при прохождении через тело пациента, выраженного в единицах Хаунсфилда (НУ).

В откалиброванной КТ-системе чистая вода имеет значение плотности НУ, равной нулю. За исключением воздуха в легких, пазухах носа и желудочно-кишечном тракте, жировая ткань является единственной структурой, которая представлена рядом отрицательных значений плотности НУ, тогда как остальные ткани и органы занимают положительный диапазон шкалы Хаунсфилда. Ограничение плотности жировой ткани в диапазоне между -190 и -30 НУ позволяет достоверно дифференцировать ее от мышечной массы на аксиальном срезе и активно использовать КТ для диагностики саркопении и ассоциированных с ней состояний. Возросшая доступность метода КТ с возможностью оценки структуры тела человека на любом анатомическом уровне привели к каскаду исследований мышечной массы с использованием совершенно различных индикаторных показателей [11–14].

Наиболее простым количественным показателем является площадь мышц в одном срезе или объем мышцы в нескольких последовательных срезах, захватывающих мышцу целиком. Эти измерения требуют предварительной сегментации изображения, которая может быть достаточно сложной из-за низкого контраста мягких тканей, особенно в туловище, где мышцы и окружающие органы имеют примерно одинаковые значения плотности. Упрощенный подход к сегментации — это выделение мышц вручную [15], особенно если количество обрабатываемых срезов невелико. Точность ручной сегментации определя-

ется использованием оператором знаний анатомии для определения границы мышц. Однако при большом количестве обрабатываемых срезов требуется автоматизированный подход к сегментации с возможностью быстрой обработки массива данных [16].

В качестве точек приложения количественной оценки мышечной массы различными авторами предлагаются средняя треть бедра, голени, предплечья [11, 17, 18]. В исследовании Kim J. с соавт. была измерена площадь поперечного сечения *m. psoas* на уровне третьего поясничного позвонка (LIII) с поправкой на квадрат роста. Авторы предполагают, что мышечный индекс поясничной мышцы отражает состояние всей массы скелетных мышц. По результатам исследования они определили нижнюю границу нормативных значений данного показателя. Для мужчин в возрасте 50–59 лет она составила $422 \text{ мм}^2/\text{м}^2$, для женщин — $242 \text{ мм}^2/\text{м}^2$ [12].

Имеются также данные об оценке массы паравerteбральных мышц как на протяжении всего поясничного отдела позвоночника, так и на уровне отдельных межпозвонковых дисков [19, 20]. Наибольшее распространение в количественной оценке мышечной ткани получил подход с определением площади всех поперечнополосатых мышц, входящих в зону сканирования на уровне LIII позвонка (*m. psoas major*, *m. erector spinae*, *m. quadratus lumborum*, *m. obliquus externus abdominis*, *m. obliquus internus abdominis*, *m. transversus abdominis*, *m. rectus abdominis*). Для этого на КТ-изображении, полученном на уровне каудального края тела LIII, вручную выделяется область и определяется площадь (см^2) мышечной ткани (рис. 1). Используемый диапазон ослабления рентгеновского излучения для скелетных мышц — от $+150$ до -29 НУ, что позволяет нивелировать попадание в зону интереса костной ткани, паренхиматоз-



Рис. 1. Выделение скелетных мышц на компьютерной томограмме, уровень позвонка LIII

Fig. 1. Selection of skeletal muscles on a CT scan, the level of the vertebra LIII

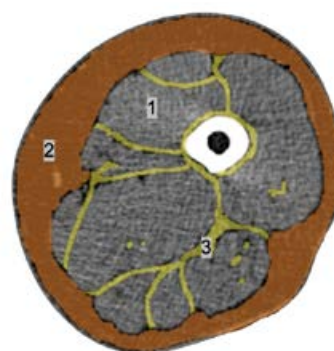


Рис. 2. Поперечное КТ-изображение средней трети бедра: 1 — поперечнополосатая мускулатура; 2 — подкожная жировая ткань; 3 — межмышечная жировая ткань

Fig. 2. Transverse CT image of the middle third of the thigh: 1-striated muscle; 2-subcutaneous adipose tissue; 3-intermuscular adipose tissue

ных органов, подкожного и висцерального жира [21]. Измерения площади должны быть нормализованы к квадрату роста, чтобы быть репрезентативными для оценки мышечной массы человека в целом [15]. Таким образом, вычисляется «скелетно-мышечный индекс» (СМИ), равный отношению полученного показателя площади скелетной мускулатуры на уровне тела LIII позвонка к квадрату показателя роста пациента. За пороговое значение СМИ, ниже которого состояние мышечной ткани расценивается как саркопения, принимается $52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $38,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для женщин [14].

Помимо количественной характеристики мышечной ткани с использованием КТ-диагностики, в настоящее время достаточно большое внимание уделяется оценке качественных возрастных изменений мышц с позиции вклада мышечной атрофии и жировой инфильтрации мышечных волокон в феномен саркопении и синдрома СА. Одним из главных преимуществ КТ является возможность оценки изменения плотности мышц, также называемой аттенуацией мышечной ткани, которая линейно зависит от количества жировой ткани в мышцах.

Выделяют два основных депо жира в мышечной ткани. Адипоциты, располагающиеся между мышечными группами поперечнополосатой мускулатуры (перимышечная жировая ткань) и внутри мышцы в виде скоплений и прослоек жировой ткани между мышечными волокнами, формируют межмышечную жировую ткань (ММЖ) (рис. 2). Второе жировое депо представлено внутриклеточными липидами миоцитов и составляет от 6 до 14% их объема [22]. Увеличение количества ММЖ доказано коррелирует с сердечно-сосудистым риском, в то время как увеличение показателя внутриклеточных липидов является независимым фактором риска инсулинорезистентности [23, 24].

Дифференцированная оценка внутри- и перимышечной жировой ткани по данным КТ сопряжена со значительной сложностью ввиду анатомических особенностей мышц, таких как большое количество мышечных групп, обилие фасций и связок в зоне интереса. Визуальная верификация внутриклеточных липидов также затруднена ограниченной пространственной разрешающей способностью КТ. В связи с этим детальная мышечная сегментация всего массива ткани в зоне исследования для определения плотности мышц не используется, а репрезентативные значения плотности мышц могут быть получены с помощью измерения в проекции наиболее четко визуализируемого участка оцениваемой мышцы или группы мышц [25].

Но, несмотря на высокую информативность КТ в оценке количества и качества мышечной ткани,

а также визуализации лучевых паттернов саркопении, до настоящего времени среди исследователей сохраняется вариабельность терминологии определяемого субстрата. Термин «мышца» обычно используется для обозначения мышцы как органа, который включает в себя как поперечнополосатую мускулатуру, так и ММЖ. Тогда как определение «мышечная ткань» включает внутриклеточные липиды, но исключает жировую ткань вокруг самих мышечных волокон. Вместе с тем некоторые авторы используют термин «мышечная ткань» как синоним мышцы [26]. Включение в измеряемую область жировой ткани снижает показатели аттенуации ткани. Но изменение показателей мышечных волокон с позиции изучения саркопении нецелесообразно рассматривать в отрыве от жирового депо мышечной ткани. Увеличение количества ММЖ и внутриклеточных липидов понижает показатели аттенуации мышечной ткани, является рентгенологическим признаком саркопенического ожирения и может быть использовано как показатель низкого качества мышц в изучении вклада саркопении в полиморбидную клиническую картину [27].

Саркопеническое ожирение предстает предиктором тяжелых послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших операцию на печени, поджелудочной железе, кишечнике [28, 29]. У больных с саркопеническим ожирением выживаемость после радикальной мастэктомии по поводу рака молочной железы ниже, чем у пациентов с саркопенией без изменения плотности мышц [30]. Наличие саркопении и низкой плотности мышц у пациентов, перенесших замену аортального клапана, не коррелирует с традиционными методами оценки прогноза. Но при этом в группе больных с сопутствующим саркопеническим ожирением риск развития неблагоприятных исходов открытой хирургии достоверно выше, что послужило основанием для использования саркопении в качестве суррогатного маркера для определения подходов к транскатетерной имплантации аортального клапана [31].

Магнитно-резонансная томография

Изучение тела человека с использованием явления магнитного резонанса протонов водорода, в отличие от КТ, не имеет негативного биологического эффекта, присущего ионизирующему излучению. Современные протоколы сканирования МРТ разработаны для оптимальной визуализации различных тканей организма, включая мышцы, жировую ткань, костные структуры. Благодаря превосходной контрастности мягких тканей, МРТ активно используется как средство исследования скелетных мышц с достаточно хорошим разрешением изображе-

ния. Метод МРТ хорошо зарекомендовал себя при оценке эффективности лечения и мониторинге прогрессирования заболеваний, сопровождающихся изменением структуры и состава тканей. Высокая чувствительность к изменению парамагнитных характеристик исследуемого субстрата позволяет использовать МРТ для выявления отека мышц или фасций, жировой инфильтрации, фиброза и атрофии мышечной ткани [32]. Например, с помощью МРТ-сканирования тканей нижней конечности были подробно изучены отрицательные эффекты быстрой жировой инфильтрации мышц и мышечной дегенерации при миодистрофии Дюшенна, а также при травматическом повреждении спинного мозга [33, 34].

Стоит отметить, что стандартизированный подход к получению МРТ-изображений исследуемой зоны имеет важнейшее значение для точности и воспроизводимости количественного определения объема скелетных мышц и жира с помощью данной методики. Однако общепринятого протокола не существует. Отчасти это связано с особенностями параметров сканирования МР-томографов разных производителей. Кроме того, большинство исследователей предлагают собственные алгоритмы постпроцессорной обработки МР-изображений и способы расчета интересующих показателей. Сегментация тканей при этом может выполняться как в ручном, так и в полуавтоматическом или автоматизированном режимах. Чаще всего для оценки мы-

шечной морфологии применяются T1-взвешенные «спин-эхо» последовательности МРТ, обеспечивающие наилучший контраст между мышцами и жиром [35]. Часть исследователей используют в качестве объекта изучения среднюю треть бедра, другие — поперечные срезы брюшной полости [36, 37].

При изучении мышц бедра проводится сканирование на уровне средней трети бедренной кости в аксиальной плоскости с получением трех срезов толщиной 5 мм с интервалом 1–3 см. На основании полученных сканов поперечного сечения бедра определяется средняя площадь (см²) ММЖ и безжировой мышечной массы. Это достигается путем программного анализа с определением содержания фракции жира или мышечной массы в каждом пикселе зоны интереса. Такой подход позволяет учитывать дробный вклад жира и мышц в каждый пиксель, что обеспечивает определение минимального количества жира в мышечной ткани [38].

Другой диагностический подход предполагает использование для оценки количества и качества мышечной ткани паравертебральных мышц на поясничном уровне с помощью их ручной или полуавтоматической сегментации (рис. 3) и последующего определения площади и количественной оценки внутримышечного жира и безжировой мышечной массы [39]. На наш взгляд, эта методика в большей степени подходит для верификации и динамического наблюдения саркопенического ожирения, так как сравнительный анализ результатов МРТ бедренной

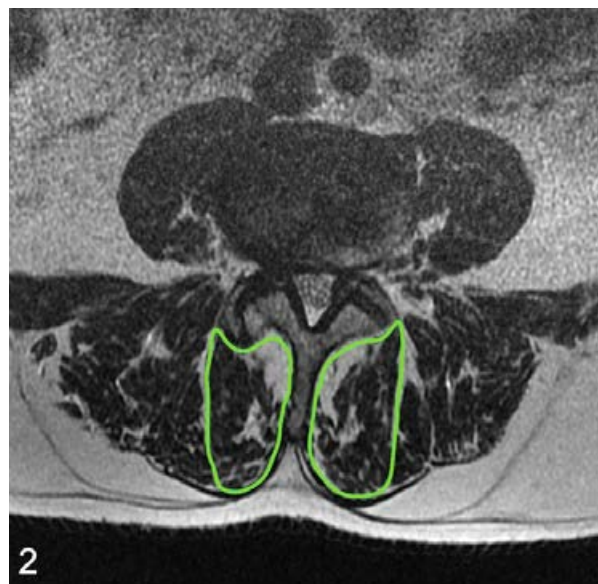
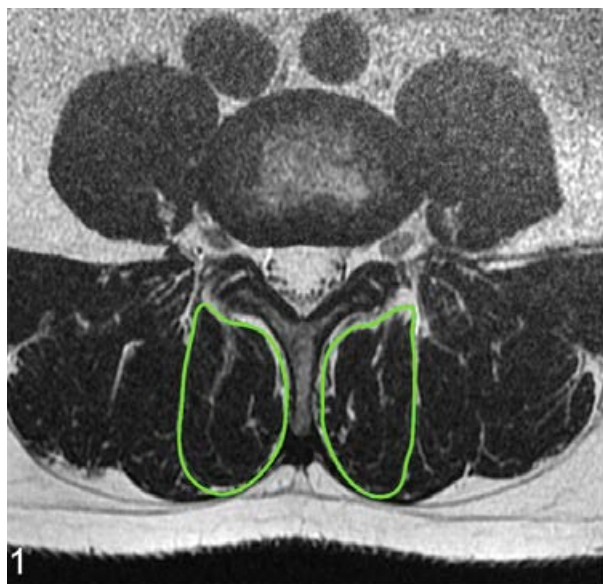


Рис. 3. Примеры сегментации параспинальных мышц на поперечных МР-изображениях поясничного уровня у пациента с нормальной мышечной массой (1) и у больного с саркопенией (2)

Fig. 3. Examples of paraspinal muscle segmentation on transverse lumbar Mr images in a patient with normal muscle mass (1) and in a patient with sarcopenia (2)

мускулатуры и мышц поясничной области указывает на значительно более высокую среднюю долю ММЖ и возрастное увеличение доли жировой ткани со стороны паравerteбральных мышц в отличие от мышц нижних конечностей. При этом индекс массы тела положительно связан с бедренной, но не паравerteбральной жировой фракцией мышечной ткани [40].

Количество жировых и фиброзных прослоек в мышечной ткани увеличивается по мере старения организма. В нескольких исследованиях с использованием МРТ у пожилых людей было установлено, что жировая инфильтрация мышечной ткани обратно связана с показателями физической функции, препятствует функциональному восстановлению на фоне реабилитации, достоверно снижает качество жизни и повышает риск инвалидности [41–43]. Так, миостеатоз у женщин старше 50 лет связан с повышенным риском остеопоротических переломов и является мощным предиктором снижения подвижности [44].

Развитие технологии МРТ оказало значимое влияние на оценку состава тканей организма. Появление МР-спектроскопии реализовало на практике количественную оценку внутриклеточных липидов *in vivo*, которая остается недоступной для прочих диагностических методов [45]. Однако, несмотря на все достоинства, МРТ также имеет ряд недостатков, таких как высокая стоимость и временные затраты на проведение исследования. Кроме того, ферромагнитные импланты, имплантированные электронные устройства, а также клаустрофобия и невозможность длительного нахождения пациента в положении лежа на спине в определенной степени ограничивают использование оценки мышечной ткани на МРТ у пожилых людей. По аналогии с КТ, другим фактором, ограничивающим широкое применение МРТ в диагностике саркопении, является отсутствие протокола золотого стандарта для анализа. Различия в протоколах получения изображений лишь усугубляют проблемы при сопоставлении результатов исследований. Учитывая эти особенности, МРТ лучше подходит для одноцентровых исследований, в которых необходимы точные измерения количества и качества мышц [46]. Чтобы повысить ценность МРТ в отношении саркопении и саркопенического ожирения исследователи и клиницисты должны прийти к консенсусу и разработать стандартизированные протоколы анализа параметров скелетных мышц.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

Оценка мышечной и жировой ткани с учетом разницы величины поглощения рентгеновских лучей нашла реализацию при использовании двухэнер-

гетической абсорбциометрии (ДРА) — измерения ослабления двух пиков энергии излучения [47]. Метод ДРА, первоначально разработанный для оценки минерального состава костной ткани, в основном используется для диагностики остеопороза, оценки риска переломов и мониторинга терапии. Однако, с учетом возможности количественной оценки, наряду с костной тканью, жирового и мышечного компартментов, данный метод был предложен в качестве потенциального инструмента диагностики саркопении [1].

Стандартное сканирование ДРА включает оценку минеральной плотности кости, содержания минералов в области интереса, а также сухой (тощей) мышечной массы. Точная оценка мышечной массы при сканировании всего тела может быть затруднена из-за попадающих в зону интереса паренхиматозных органов. Поэтому наиболее широкое применение получила оценка поперечнополосатых мышц конечностей или так называемой аппендикулярной мышечной массы. Было установлено, что результаты измерения аппендикулярной мышечной массы с помощью ДРА, в отличие от общей мышечной массы, сильно коррелируют с данными как КТ, так и МРТ скелетных мышц [48].

Для характеристики мышечной ткани при этом используются показатель аппендикулярной мышечной массы конечностей и автоматически рассчитываемый производный показатель — СМИ [49]. В отличие от СМН при КТ на поясничном уровне расчет ДРА-производного СМН основан не на площади, а на массе мышечной ткани и измеряется в кг/м². База референсных значений входит в состав программного обеспечения денситометров и представлена средними значениями СМН молодой популяции. Снижение значений СМН на два и более стандартных отклонений ниже референса позволяет верифицировать снижение мышечной массы, соответствующее саркопении [1]. Однако следует отметить, что средние значения показателей мышечной массы, принятые в качестве контроля, могут отличаться от средних значений популяции в зависимости от этнической принадлежности, региона проживания. Кроме того, референсные базы, аппаратные и программные пакеты могут различаться у разных производителей денситометров. В настоящее время отсутствуют общепринятые пороговые значения мышечной массы для половозрастных групп. Все эти несоответствия ограничивают возможность сравнения результатов измерений, полученных на разных сканерах.

Следует также отметить, что использование ДРА как в клинических, так и в исследовательских целях для оценки массы скелетных мышц не позволяет

оценить их качество [50, 51]. Основным ограничением ДРА является невозможность количественного определения жирового компонента ММЖ внутри и вокруг мышечных волокон. Поскольку жировая инфильтрация мышц может влиять на показатели их плотности, а также снижать мышечную функцию и подвижность, это обстоятельство существенно снижает диагностическую ценность ДРА в диагностике синдрома саркопении. Другим ограничением ДРА является недооценка быстрого изменения массы скелетных мышц при динамическом наблюдении по сравнению с методами КТ или МРТ.

Ультразвуковое исследование

Несмотря на то что КТ и МРТ являются наиболее точными и воспроизводимыми методами исследования мышечной ткани, их использование в повседневной клинической практике не всегда возможно. Ультразвуковое сканирование представляет собой более доступный неинвазивный метод диагностики, основными преимуществами которого являются простота использования, низкая стоимость и визуализация области интереса в реальном времени без радиационного воздействия. Безусловно, эта технология является многообещающей в гериатрической практике, но методика оценки не стандартизирована, и в настоящее время ни одна из клинических рекомендаций по саркопении не включает ультразвук в свой диагностический алгоритм [52].

Измерения мышечной массы, полученные с помощью ультразвука, показали высокий уровень корреляции с результатами, полученными с помощью эталонных методов КТ и МРТ [53]. В 2005 г. K. Sanada и соавт. разработали математическую модель для оценки общей и региональной массы скелетных мышц у здоровых респондентов с использованием ультразвука на девяти участках тела (латеральная часть предплечья, передняя и задняя части плеча, живот, подлопаточная мышца, передняя и задняя части бедра, передняя и задняя поверхности голени) [54]. Толщина мышц, интенсивность эхо-сигнала, длина пучка и угол наклона являются параметрами, наиболее часто оцениваемыми при ультразвуковом исследовании. В перистых мышцах угол пеннации, определяемый как угол, образованный в месте прикрепления волокон к глубокому и поверхностному апоневрозу, предоставляет информацию о механических и сократительных свойствах мышцы [55]. Все эти параметры в разной степени ассоциированы с возрастом, однако получение подтвержденных пороговых значений для ультразвуковой оценки снижения мышечной массы у гериатрических пациентов и включение их в диагностические алгоритмы требуют проведения дополнительных исследований.

Здоровые мышцы гипозхогенны, поскольку звуковые волны проходят через однородную ткань и отражаются обратно только тогда, когда они взаимодействуют с волокнистыми структурами, такими как сосудистая сеть и фасции. По мере старения и развития саркопении в скелетных мышцах появляется все больше жировых прослоек и участков фиброза, что приводит к появлению новых плоскостей отражения звука и увеличению эхогенности ткани. Эти эффекты оцениваются количественно с помощью программного обеспечения для ультразвуковой визуализации, позволяя верифицировать развитие саркопенического ожирения. Отмечена достоверная обратная связь между интенсивностью эха и мышечной силой у пожилых пациентов [56].

В изучении качественных показателей мышц используется также метод визуализации распределения напряжения скелетных мышечных тканей и изменения упругости в режиме реального времени — ультразвуковая эластография. Старение и саркопении из-за фиброзирующих изменений могут привести к биомеханическим изменениям скелетных мышц (жесткость и потеря эластичности), которые можно верифицировать с помощью ультразвуковой эластографии [57].

В настоящее время опыт исследования саркопении с помощью УЗ-диагностики ограничен. Несмотря на то что УЗИ позволяет оценить мышечную массу, а также изменения ее качественных характеристик, связанных с увеличением внутримышечной фиброзной и жировой ткани, имеются определенные ограничения методики, такие как отсутствие достоверной воспроизводимости количественной оценки мышечной массы и высокая операторозависимость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подходы лучевой диагностики к количественной и качественной оценке массы скелетных мышц продолжают развиваться с внедрением новых технологий, предоставляя широкий выбор вариантов для использования в исследованиях и клинических условиях. Выбор наиболее подходящего метода визуализации для измерения скелетных мышц зависит от доступности тех или иных технических возможностей, наличия опыта исследователя, необходимого для получения и анализа изображений, характеристики целевой популяции, анатомической области интереса и желаемого уровня структурной детализации. Важно отметить необходимость учета потенциальных рисков для пациента или участника исследования, воспроизводимость протоколов получения и анализа изображений, а также ценность

проводимых измерений для диагностики и прогноза синдрома СА и саркопении.

Использование методов лучевой диагностики в качестве стандартного скрининга саркопении не может рассматриваться в силу экономических ограничений и избыточной лучевой нагрузки. Но нельзя забывать о возможности оппортунистического скрининга саркопении, использования данных рутинных исследований, проводимых в обычной медицинской деятельности, для верификации снижения количества и качества мышечной массы пациентов, что позволяет инициировать поиск возможных причин саркопении и оптимизировать клиническое сопровождение. В настоящее время в литературе нет данных об исследовании экономической и клинической эффективности оппортунистического скрининга саркопении с использованием УЗИ, ДРА, КТ или МРТ. В первую очередь это связано с отсутствием стандартов специальной оценки мышечной ткани в рамках стандартной диагностической процедуры, трудоемкостью сегментации зоны интереса и низкой настороженностью специалистов в отношении саркопении.

Новый виток развития диагностической визуализации связывается с первыми попытками внедрения в практику технологии «искусственного интеллекта» [15, 17], развитием машинного обучения

и анализа больших наборов данных. Значительный массив данных, таких как плотность костей, ожирение и мышечная масса, в настоящее время может упускаться из внимания при проведении томографических исследований. Тем не менее эти результаты имеют непосредственное отношение к общему благополучию пациентов и могут быть использованы для автоматического анализа. Кроме того, сравнение с номограммами, основанными на возрасте, поле и этнической принадлежности пациента, является трудной задачей, которая может быть быстро и точно выполнена автоматизированной системой. Однако использование таких автоматизированных процессов пока остается за рамками современной практики.

Поскольку персонализированная медицина становится стандартом медицинской помощи, на данном этапе развития следует рассматривать все возможные методы диагностической визуализации с позиции оппортунистического скрининга саркопении. Объем информации, полученной в ходе любого лучевого исследования и доступной для оценки количества и качества скелетных мышц, позволяет предположить важную роль такого подхода в стратификации риска и в определении стратегии лечения на ранней стадии, когда вмешательства могут быть наиболее эффективными в предотвращении заболеваемости и снижении смертности, связанной с саркопенией.

Список литературы/References

1. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia. European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in older people. *Age Ageing*. 2010; 39(4):412–423. DOI: 10.1093/ageing/afq034
2. Старческая астения: клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров» М. 2018. Доступно по: http://uzrf.ru/userfiles/file/rokgvv/GeriatricCenter/01-1-astenia_recomend.pdf / Senile asthenia: clinical recommendations. All-Russian public organization "Russian Association of gerontologists and geriatricians" Moscow. 2018. (In Russian). Available at: http://uzrf.ru/userfiles/file/rokgvv/GeriatricCenter/01-1-astenia_recomend.pdf
3. Collard RM. Prevalence of frailty in community dwelling older persons: a systematic review. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012 Aug; 60(8):1487–1492. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x
4. Gurina NA, Frolova EV, Degryse JM. A roadmap of aging in Russia: the prevalence of frailty in community-dwelling older adults in the St. Petersburg district — the «Crystal» study. *J. Amer. Geriatr. Soc.* 2011 Jun; 59(6):980–988. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03448.x
5. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences & Medical Sciences*. 2004; 59(3):255–263. DOI: 10.1093/gerona/59.3.m255
6. Fisher AL. Just what defines frailty? *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007; 53(12):2229–2230. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.00510.x
7. Curcio F, Ferro G, Basile C, Liguori I, Parrella P, Pirozzi F et al. Biomarkers in sarcopenia: a multi-factorial approach. *Exp Gerontol*. 2016 Dec; 85:1–8. DOI: 10.1016/j.exger.2016.09.007
8. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan; 48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
9. Beaudart C, Zaaria M, Pasleau FEO, Reginster JY, Bruyère O. Health outcomes of sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Jan; 12(1):e0169548. DOI: 10.1371/journal.pone.0169548
10. Marzetti E. Editorial: imaging, functional and biological markers for sarcopenia: the pursuit of the golden ratio. *J Frailty Aging*. 2012; 1(3):97–98. DOI: 10.14283/jfa.2012.15
11. Sherk VD, Thiebaud RS, Chen Z, Karabulut M, Kim SJ, Bemben DA. Associations between pQCT-based fat and muscle area and density and DXA-based total and leg soft tissue mass in healthy women and men. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2014; 14(4):411–417.
12. Kim JS, Kim WY, Park HK, Kim MC, Jung W, Ko BS. Simple age specific cutoff value for sarcopenia evaluated by computed tomography. *Annals of nutrition & metabolism*. 2017 Jan; 71(3–4):157–163. DOI: 10.1159/000480407
13. Joglekar S, Asghar A, Mott SL, Johnson BE, Button AM,

- Clark E, et al. Sarcopenia is an independent predictor of complications following pancreatectomy for adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2015 Dec; 111(6):771–775. DOI: 10.1002/jso.23862
14. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts. A population based study. *Lancet. Oncol.* 2008 Jun 1; 9(7):629–635. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70153-0
15. Takahashi N, Sugimoto M, Psutka SP, Chen B, Moynagh MR, Carter RE. Validation study of a new semiautomated software program for CT body composition analysis. *Abdom Radiol.* 2017 Apr; 42(9):2369–2375. DOI: 10.1007/s00261-017-1123-6
16. Van Vugt JL, Levolger S, Gharbharan A, Koek M, Niessen WJ, Burger JW, et al. A comparative study of software programmes for cross-sectional skeletal muscle and adipose tissue measurements on abdominal computed tomography scans of rectal cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017 Apr; 8(2):285–297. DOI: 10.1002/jcsm.12158
17. Yokota F, Otake Y, Takao M, Ogawa T, Okada T, Sugano N, et al. Automated muscle segmentation from CT images of the hip and thigh using a hierarchical multi-atlas method. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2018 Jul; 13(7):977–986. DOI: 10.1007/s11548-018-1758-y
18. Erlandson MC, Lorbergs AL, Mathur S, Cheung AM. Muscle analysis using pQCT, DXA and MRI. *Eur J Radiol.* 2016 Aug; 85(8):1505–1511. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.03.001
19. Hyun SJ, Bae CW, Lee SH, Rhim SC. Fatty degeneration of the paraspinal muscle in patients with degenerative lumbar kyphosis: a new evaluation method of quantitative digital analysis using MRI and CT scan. *Clin Spine Surg.* 2016 Dec; 29(10):441–447. DOI: 10.1097/BSD.0b013e3182aa28b0
20. Lee SH, Park SW, Kim YB, Nam TK, Lee YS. The fatty degeneration of lumbar paraspinal muscles on computed tomography scan according to age and disc level. *Spine J.* 2017 Jan; 17(1):81–87. DOI: 10.1016/j.spinee.2016.08.001
21. Коков А. Н., Брель Н. К., Масенко В. Л., Груздева О. В., Каретникова В. Н., Кашталап В. В. и др. Количественная оценка висцерального жирового депо у больных ишемической болезнью сердца с использованием современных томографических методик. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; 8(3):113–119. / Kokov AN, Brel NK, Masenko VL, Gruzdeva OV, Karetnikova VN, Kashtalap VV, et al. Quantitative assessment of visceral adipose depot in patients with ischemic heart disease by using of modern tomographic methods. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017; 8(3):113–119. (In Russian). DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-3-113-119
22. Schrauwen-Hinderling VB, Hesselink MK, Schrauwen P, Kooi ME. Intramyocellular lipid content in human skeletal muscle. *Obesity.* 2006; 14(3):357–367. DOI: 10.1038/oby.2006.47
23. Yim JE, Heshka S, Albu J, Heymsfield S, Kuznia P, Harris T, et al. Intermuscular adipose tissue rivals visceral adipose tissue in independent associations with cardiovascular risk. *Int J Obes.* 2007; 31(9):1400–1405. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803621
24. Perreault L, Bergman BC, Hunerdosse DM, Eckel RH. Altered intramuscular lipid metabolism relates to diminished insulin action in men, but not women, in progression to diabetes. *Obesity.* 2010; 18(11):2093–2100. DOI: 10.1038/oby.2010.76
25. Aubrey J, Esfandiari N, Baracos VE, Buteau FA, Frenette J, Putman CT, et al. Measurement of skeletal muscle radiation attenuation and basis of its biological variation. *Acta Physiol.* 2014; 210(3):489–497. DOI: 10.1111/apha.12224
26. Werf A van der, Langius JAE, Schueren MAE de van der, Nur-mohamed SA, Pant KAMI van der, Blauwhoff-Buskermolen S, et al. Percentiles for skeletal muscle index, area and radiation attenuation based on computed tomography imaging in a healthy Caucasian population. *Eur J Clin Nutr.* 2018 Feb; 72(2):288–296. DOI: 10.1038/s41430-017-0034-5
27. Мисникова И. В., Ковалева Ю. А., Климина Н. А. Саркопическое ожирение. Русский медицинский журнал. 2017; 25(1):24–29. / Misnikova IV, Kovaleva YuA, Klimina NA. Sarcopenic obesity. *RMJ — Russian Medical Journal* 2017; 25(1):24–29. (In Russian).
28. Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Ito T, Fujimoto Y, Ogawa K, et al. Preoperative intramuscular adipose tissue content is a novel prognostic predictor after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015; 22(6):475–485. DOI: 10.1002/jhbp.236
29. Boer BC, de Graaff F, Brusse-Keizer M, Bouman DE, Slump CH, Slee-Valentijn M, et al. Skeletal muscle mass and quality as risk factors for postoperative outcome after open colon resection for cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2016; 31(6):1117–1124. DOI: 10.1007/s00384-016-2538-1
30. Del Fabbro E, Parsons H, Warneke CL, Pulivarthi K, Litton JK, Dev R, et al. The relationship between body composition and response to neoadjuvant chemotherapy in women with operable breast cancer. *Oncologist.* 2012; 17(10):1240–1245. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0169
31. Paknikar R, Friedman J, Cron D, Deeb GM, Chetcuti S, Grossman PM, et al. Psoas muscle size as a frailty measure for open and transcatheter aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 151(3):745–750. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.11.022
32. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(4):393–394. DOI: 10.1056/NEJMr1402225
33. Grogoy AS, Dudley GA. Skeletal muscle atrophy and increased intramuscular fat after incomplete spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2007; 45(5):304–309. DOI: 10.1038/sj.sc.3101968
34. Mathur S, Lott DJ, Senesac C, Germain SA, Vohra RS, Sweeney HL, et al. Age-related differences in lower-limb muscle cross-sectional area and torque production in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2010; 91(7):1051–1058. DOI: 10.1016/j.apmr.2010.03.024
35. Seabolt LA, Welch EB, Silver HJ. Imaging methods for analyzing body composition in human obesity and cardiometabolic disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2015; 1353(1):41–59. DOI: 10.1111/nyas.12842
36. Prado CM, Heymsfield SB. Lean tissue imaging: a new era for nutritional assessment and intervention. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38(8):940–953. DOI: 10.1177/0148607114550189
37. Sinelnikov A, Chuanxing Qu, David T, Fetzer M, Pelletier JS, Michael A, et al. Measurement of Skeletal Muscle Area: Comparison of CT and MR Imaging. *Eur J Radiol.* 2016; 85(10):1716–1721. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.07.006
38. Kovanlikaya A, Guclu C, Desai C, Becerra R, Gilsanz V. Fat quantification using three-point Dixon technique: in vitro validation. *Acad Radiol.* 2005; 12(5):636–639. DOI: 10.1016/j.acra.2005.01.019
39. Schlaeger S, Inhuber S, Rohrmeier A, Dieckmeyer M, Freitag F, Klupp E, et al. Association of paraspinal muscle water-fat MRI-based measurements with isometric strength measurements. *Eur Radiol.* 2019 Feb; 29(2):599–608. DOI: 10.1007/s00330-018-5631-8
40. Teichtahl AJ, Urquhart DM, Wang Y, Wluka AE, Wijethilake P, O'Sullivan R, et al. Fat infiltration of paraspinal muscles is associated with low back pain, disability, and structural abnormalities in community-based adults. *Spine J.* 2015; 15(7):1593–1601. DOI: 10.1016/j.spinee.2015.03.039
41. Buford TW, Lott DJ, Marzetti E, Wohlgemuth SE, Vandenberg K, Pahor M, et al. Age-related differences in lower extremity tissue compartments and associations with physical function in

- older adults. *Exp. Gerontol.* 2012; 47(1):38–44. DOI: 10.1016/j.exger.2011.10.001
42. Lobergs AL, Noseworthy MD, Adachi JD, Stratford PW, MacIntyre NJ. Fat infiltration in the leg is associated with bone geometry and physical function in healthy older women. *Calcif. Tissue Int.* 2015; 97(4):353–363. DOI: 10.1007/s00223-015-0018-1
43. Han A, Bokshan SL, Marcaccio SE, DePasse JM, Daniels AH. Diagnostic Criteria and Clinical Outcomes in Sarcopenia Research: A Literature Review. *J Clin Med.* 2018; 7(4):70. DOI: 10.3390/jcm7040070
44. Murphy RA, Reinders I, Register TC, Ayonayon HN, Newman AB, Satterfield S, et al. Associations of BMI and adipose tissue area and density with incident mobility limitation and poor performance in older adults. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99(5):1059–1065. DOI: 10.3945/ajcn.113.080796
45. White LJ, Ferguson MA, McCoy SC, Kim H. Intramyocellular lipid changes in men and women during aerobic exercise: a(1) H-magnetic resonance spectroscopy study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(12):5638–5643. DOI: 10.1210/jc.2003-031006
46. Rubbieri G, Mossello E, Di Bari M. Techniques for the diagnosis of sarcopenia. Clinical cases in mineral and bone metabolism: the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases. 2014; 11(3):181–184 DOI: 10.11138/ccmbm/2014.11.3.181
47. Pietrobelli A, Formica C, Wang Z, Hetmsfield SB. Dual-energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.* 1996; 271(6):941–951. DOI: 10.1152/ajpendo.1996.271.6.E941
48. Freda P, Wei S, Reyes-Vidal C, Eliza B, Arias-Mendoza F, Gallagher D, et al. Skeletal muscle mass in acromegaly assessed by magnetic resonance imaging and dual-photon X-ray absorptiometry. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(8):2880–2886. DOI: 10.1210/jc.2009-0026
49. Sirola J, Kroger H. Similarities in acquired factors related to postmenopausal osteoporosis and sarcopenia. *J Osteoporos.* 2011; 2011:14. DOI: 10.4061/2011/536735
50. Мисникова И. В., Ковалева Ю. А., Климина Н. А., Полякова Е. Ю. Оценка мышечной и жировой массы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. *Альманах клинической медицины.* 2018; 46(3):222–232. / Misnikova IV, Kovaleva YuA, Klimina NA, Polyakova EY. Assessment of muscle and fat mass in type 2 diabetes mellitus patients by dual-energy X-ray absorptiometry. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018; 46(3):222–232. (In Russian). DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-222-232
51. Lee S, Kuk JL. Changes in fat and skeletal muscle with exercise training in obese adolescents: comparison of whole-body MRI and dual energy X-ray absorptiometry. *Obesity.* 2013; 21(10):2063–2071. DOI: 10.1002/oby.20448
52. Ticinesi A, Meschi T, Narici MV, Lauretani F, Maggio M. Muscle Ultrasound and Sarcopenia in Older Individuals: A Clinical Perspective. *J Am Med Dir Assoc.* 2017; 18(4):290–300. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.11.013
53. Berger J, Bunout D, Barrera G, de la Maza MP, Henriquez S, Leiva L, et al. Rectus femoris(RF) ultrasound for the assessment of muscle mass in older people. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015; 61(1):33–38. DOI: 10.1016/j.archger.2015.03.006
54. Sanada K, Kearns CF, Midorikawa T, Abe T. Prediction and validation of total and regional skeletal muscle mass by ultrasound in Japanese adults. *Eur J Appl Physiol.* 2006; 96(1):24–31. DOI: 10.1007/s00421-005-0061-0
55. Narici M, Franchi M, Maganaris C. Muscle structural assembly and functional consequences. *J Exp Biol.* 2016; 219:276–284. DOI: 10.1242/jeb.128017
56. Watanabe Y, Yamada Y, Fukumoto Y, Ishihara T, Yokoyama K, Yoshida T, et al. Echo intensity obtained from ultrasonography images reflecting muscle strength in elderly men. *Clin Interv Aging.* 2013; 8:993–998. DOI: 10.2147/CIA.S47263
57. Drakonaki EE, Allen GM, Wilson DJ. Ultrasound elastography for musculoskeletal applications. *Br J Radiol.* 2012; 85(1019):1435–1445. DOI: 10.1259/bjr/93042867

Информация об авторах:

Масенко Владислава Леонидовна, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории рентгеновской и томографической диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3970-4294>

Коков Александр Николаевич, к.м.н., заведующий лабораторией рентгеновской и томографической диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7573-0636>

Григорьева Инесса Игоревна, клинический аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кривошапова Кристина Евгеньевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2384-5682>

Information about authors:

Vladislav L. Masenko, MD, PhD, junior researcher of the laboratory of x-ray and tomographic diagnostics Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3970-4294>

Alexander N. Kokov, MD, PhD, head of laboratory of x-ray and tomographic diagnostics Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7573-0636>

Inessa I. Grigoreva, clinical post-graduate student of the department of propaedeutics of internal diseases Kemerovo State Medical University

Kristina E. Krivoshapova, MD, PhD, researcher laboratory of pathophysiology of multifocal atherosclerosis Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2384-5682>



КОНЦЕПЦИЯ НАРУЖНЫХ БРЮШНЫХ ГРЫЖ КАК ФОРМЫ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПАЗИИ ДЛЯ ПОИСКА ЭФФЕКТИВНЫХ СПОСОБОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Р.И.Райляну, Г.И.Подолынский

ГОУ «Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко» (ПГУ),
3300, Приднестровская Молдавская Республика, г. Тирасполь, ул. 25 Октября, д. 128

Резюме

В статье проведен обзор литературных данных по проблеме соединительнотканной дисплазии и предпринята попытка уточнения ее роли в механизмах герниогенеза в передней брюшной стенке. Грыженосители представлены в качестве пациентов с системной патологией соединительной ткани, что позволило по-новому интерпретировать факт высокой частоты встречаемости среди них коморбидных грыжевых дефектов хронических полиорганных и полисистемных нарушений и представить спектр возможных осложнений в течение раннего и позднего послеоперационного периода. Рассмотрены вопросы о необходимости более точной диагностики внешних и висцеральных признаков дисплазии соединительной ткани у грыженосителей согласно принятым диагностическим схемам. Изучены возможности и результаты гистологических и лабораторных методов верификации уровня выраженности недифференцированной соединительнотканной патологии. Обобщен опыт способов хирургического лечения наружных брюшных грыж, учитывающих наличие среди больных дисплазии соединительной ткани.

Ключевые слова:

дисплазия соединительной ткани, наружные брюшные грыжи, диагностические критерии соединительнотканной дисплазии, гистологическая диагностика дисфибриллогенеза, лабораторные биомаркеры, герниопластика

Оформление ссылки для цитирования статьи

Райляну Р.И., Подолынский Г.И. Концепция наружных брюшных грыж как формы соединительнотканной дисплазии для поиска эффективных способов хирургического лечения. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 138-150. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-14

Для корреспонденции

Райляну Радугу Иванович, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней медицинского факультета ГОУ «Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко» (ПГУ)

Адрес: 3300, Приднестровская Молдавская Республика, г. Тирасполь, ул. 25 Октября, д. 128

E-mail: railianu.radu@yandex.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0235-3937>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 22.04.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

THE CONCEPT OF EXTERNAL ABDOMINAL HERNIAS AS FORMS OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA THE SEARCH FOR EFFECTIVE METHODS OF SURGICAL TREATMENT

R.I.Railyanu, G.I.Podolinnyi

T.G. Shevchenko Pridnestrovian State University, 128 25 October st., Tiraspol 3300, Transnistrian Moldovan Republic

Abstract

The article reviews the literature data on the problem of connective tissue dysplasia and attempts to clarify its role in the mechanisms of herniogenesis in the anterior abdominal wall. Hernia carriers are presented as patients with systemic pathology of the connective tissue, which made it possible to reinterpret the high frequency of occurrence among them comorbid hernial defects of chronic multiorgan and polysystem disorders and present a range of possible complications during the early and late postoperative period. The questions about the need for a more accurate diagnosis of external and visceral signs of connective tissue dysplasia in hernias according to accepted diagnostic schemes are considered. The possibilities and results of histological and laboratory methods of verifying the level of severity of undifferentiated connective tissue pathology were studied. Generalized experience of methods of surgical treatment of external abdominal hernia, considering the presence of connective tissue among dysplasia patients.

Keywords:

dysplasia of the connective tissue, external abdominal hernia, the diagnostic criteria for connective tissue dysplasia, histologic diagnosis of dysfibrogenesis, laboratory biomarkers, hernioplasty

For citation

Railyanu R.I., Podolinnyi G.I. The concept of external abdominal hernias as forms of connective tissue dysplasia the search for effective methods of surgical treatment. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): 138-150. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-14

For correspondence

Radu I. Railianu, MD, PhD, associate professor of the department of surgical diseases of the medical faculty T.G. Shevchenko Pridnestrovian State University
Address: 128 25 October str., Tiraspol 3300, Transnistrian Moldovan Republic
E-mail: railianu.radu@yandex.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0235-3937>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 22.04.2019, accepted for publication 01.12.2019.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на стремительно увеличивающееся число используемых на практике способов герниопластики, проблема лечения наружных брюшных грыж при любой локализации на современном этапе развития хирургии далека от окончательного решения [1, 2, 3]. С одной стороны, этот парадокс обусловлен сохраняющимся высоким удельным весом грыжевой болезни передней брюшной стенки в операционной деятельности хирургических стационаров. Так, известно, что частота грыжесечений составляет 10–21% всех операций, и в мире ежегодно выполняется примерно 20 млн. хирургических вмешательств по поводу наружных брюшных грыж [4, 5, 6]. Следовательно, встречаемость первичных и послеоперационных грыж в человеческой популяции в целом не имеет тенденции к уменьшению и до сих пор находится среди женщин на уровне 2,5%, среди мужчин — 6–7%, а у лиц пожилого возраста закономерно возрастает до 15–17% [4, 7, 8, 9]. Паховые грыжи встречаются у 70% грыженосителей; 21% приходится на послеоперационные срединные и боковые грыжи живота, 7% — на пупочные грыжи. Остальные грыжи (бедренные, белой линии живота, спигелиевой линии, поясничные и др.) составляют не более 1% [6, 10, 11]. С другой стороны, решение вопроса о выборе способа герниопластики осуществляется большинством авторов волюнтаристически и предполагает использование однокритериального подхода в основном с оценкой возраста пациентов, или их половой принадлежности, или размеров грыжевых дефектов, или выраженности дистрофических изменений мягких тканей в области грыжевых ворот, что не позволяет в полной мере учесть патогенез грыжевой болезни передней брюшной стенки и способствует сохранению на высоком уровне частоты неудовлетворительных результатов хирургического лечения [1, 7, 12]. Третьим важным аспектом лечения грыженосителей является необходимость соблюдения принципа безопасности оперативного вмешательства [13, 14, 15]. В этой связи основные успехи были достигнуты в плановой хирургии, когда летальность после герниопластики грыжевых выпячиваний передней брюшной стенки обширных размеров не превышала 0,2–0,3% [2, 4], и только в 7% случаев причиной летальных исходов становился абдоминальный компрессионный синдром [7, 16]. При ущемленных вентральных грыжах летальность в послеоперационном периоде резко увеличивается до 20–30%; причем у 86% больных осложнения приходится на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, а число неудовлетворительных результатов лечения на фоне абдоминального компрессионного синдрома достигает 42–68% [2, 12, 13].

Цель написания обзора. Разработка концепции о наружных брюшных грыжах как о форме соединительнотканной дисплазии с патогенетически верным пониманием механизмов герниогенеза в передней брюшной стенке для поиска эффективных способов герниопластики.

Анализ результатов исследования.

В хирургическом лечении наружных брюшных грыж используется свыше 600 оперативных способов и модификаций. Основная их часть проводится открытым доступом и, несмотря на 46% вероятность рецидива, преимущественно за счет собственных тканей больного [1, 14]. Совершенствование синтетических материалов и методов их имплантации позволило на порядок уменьшить число рецидивов при паховой герниопластике и вдвое снизить их число при оперативном лечении послеоперационных вентральных грыж. Так, рецидивы после сложных реконструктивных операций по поводу обширных срединных послеоперационных грыж с использованием дополнительных протезирующих материалов встречаются в 0,5–7,2% случаев [3, 5, 16]. Но протезирующей герниопластике свойственны специфические осложнения, обусловленные качеством синтетических протезов или биоматериалов, хроническим воспалением в зоне фиксации протезов, техническими ошибками протезирующей герниопластики, что увеличивает вероятность рецидива заболевания до 61,8% или может способствовать развитию летальности у 1,6% грыженосителей [17, 18, 19]. Лапароскопическая техника преимущественно применяется при герниопластике паховых и послеоперационных срединных грыж, но ее всеобщему распространению препятствуют дороговизна лапароскопической аппаратуры и расходных материалов для протезирующей герниопластики, техническая сложность выполнения хирургических вмешательств [6].

Анализируя мировой опыт лечения больных с наружными брюшными грыжами, можно с уверенностью сказать, что ни один из самых современных способов герниопластики не обеспечивает абсолютного положительного результата, а рецидивы после различных герниопластик появляются с постоянной частотой [3, 7]. У 59,3% прооперированных грыженосителей возврат заболевания наступает в сроки более 6 лет от момента операции, так как, по-видимому, роль основных факторов грыжеобразования в передней брюшной стенке сохраняется даже в условиях проведенного хирургического лечения [10]. Повторное появление грыжи, а также осложнения, связанные с ее хирургическим лечением, существенно влияют на самочувствие пациентов и значительно снижают качество жизни грыженосителей [2, 5, 20].

Причинно-следственные взаимосвязи факторов первичного и рецидивного грыжеобразования в передней брюшной стенке до сих пор остаются малоизученными, но особое место среди них занимает феномен соединительнотканной недостаточности [4, 7, 21, 22]. Так, известно, что среди больных с грыжами передней брюшной стенки симптомы разной степени дисплазии соединительной ткани встречаются в 69–97,2% случаев [20, 23, 24, 25]. Соединительная ткань выполняет в организме множество важнейших функций и представлена фибробластами или их разновидностями и межклеточным веществом. Гелеобразную форму межклеточному веществу придают полимерные макромолекулы протеогликанов и гликопротеинов, которые располагаются в тканевой жидкости и связаны ковалентными связями с коллагеновыми и эластическими волокнами. Коллагеновые волокна придают соединительной ткани прочность и определенный уровень растяжимости, эластические — способность изменять форму. Коллаген составляет 30% массы белков в теле млекопитающих, причем 40% общего количества коллагена находится в коже, 50% — в костной ткани и 10% — в строме внутренних органов [4]. Разнообразные генетически обусловленные дефекты в синтезе и катаболизме волокнистых структур межклеточного вещества или их ферментов-регуляторов в эмбриональном и постнатальном периодах способствуют нарушению физических свойств соединительной ткани и развитию функциональных полиорганных и полисистемных нарушений с проградентным течением — соединительнотканной дисплазии [26, 27, 28]. Учитывая данные литературы, можно утверждать, что наружные брюшные грыжи являются важным критерием диагностики степени выраженности дисплазии соединительной ткани [7, 27, 29, 30].

Механизмы герниогенеза при каждой локализации грыжевой болезни в передней брюшной стенке носят свои специфические черты, но в формировании всех наружных брюшных грыж характерно участие в различных комбинациях с другими причинами фактора недостаточности соединительнотканной ткани. Так, например, доказано, что у больных с паховыми и бедренными грыжами присутствует «слабость» поперечной фасции живота, которая является главным каркасом задней стенки пахового канала и закрывает внутреннее отверстие бедренного канала (перегородка Клоке), защищая их от воздействия внутрибрюшной гипертензии. Современными генетическими исследованиями выявлена взаимосвязь генов *EFEMP1*, *WT1*, *EBF2*, *ADAMTS6* с грыженосительством в паховой области. При этом в эксперименте на мышах доказано уча-

стие данных генов в метаболизме соединительной ткани. Снижение защитных свойств соединительнотканых образований пахового канала компенсируется, согласно теории Fruchaud, сокращением брюшных мышц вокруг глубокого и поверхностного паховых колец, которые активно противостоят внутрибрюшному давлению. При этом необходимо помнить, что диспластические изменения в сухожилиях и апоневрозах мышц передней брюшной стенки у грыженосителей способны отразиться и на их сократительной способности [7, 21, 24, 31, 32, 33].

Пациентам с пупочными грыжами присуща анатомическая особенность, выражающаяся в повышенной растяжимости и куполообразной деформации белой линии живота при физической нагрузке, что чревато формированием в этих областях недостаточно прочного послеоперационного рубца с вероятностью рецидива заболевания [34–37]. Изменение соотношения количества зрелых коллагеновых волокон I типа с числом незрелых коллагеновых волокон III типа, неоднородность и разволокнение пучков коллагена и эластина в межклеточном веществе определяют склонность к прорезыванию наложенных швов в присутствии значительного натяжения тканей при герниопластике послеоперационных вентральных грыж [25, 38, 39, 40]. Повышению внутрибрюшного давления, как одному из кофакторов послеоперационного грыжеобразования в передней брюшной стенке, способствуют в том числе и дистрофические изменения в соединительной ткани вокруг грыжевых ворот, приводящие к прогрессирующей ригидности и функциональной недостаточности мышц передней брюшной стенки [1, 2, 20].

В связи с тем, что капсулы органов, выполняя опорную функцию и создавая пути кровоснабжения функциональным элементам, представлены в основном соединительной тканью, стромальные нарушения у «больных-диспластиков» с течением времени приводят к многочисленным хроническим заболеваниям,отягощающим общее состояние и определяющим осложненное течение раннего послеоперационного периода среди грыженосителей [7, 41]. Одним из заболеваний, ассоциированных с высоким уровнем дисплазии соединительной ткани у больных, является пролапс митрального клапана [27]. Так, известно, что у пациентов с митральным пролапсом частота варикозной болезни нижних конечностей составляет 12,9%, а при множественных аномально расположенных хордах вероятность развития венозной патологии достигает практически 100% [29, 42, 43], что обуславливает склонность, в том числе и у грыженосителей, к тромбозамболическим послеоперационным

осложнениям. Только у 18,2% пациентов с соединительнотканной дисплазией имеется нормальный тип микроциркуляции по данным лазерной флоуметрии, у остальных обнаруживаются снижение эластичности сосудистой стенки и повышение сопротивляемости сосудов или замедление венозного оттока из микроциркуляторного русла [44, 45, 46]. Бронхиальная обструкция и хронический кашель на фоне трахеобронхиальной дискинезии выявляются у 73,3% больных с соединительнотканной недостаточностью [47, 48], объясняя возможное развитие обструктивных дыхательных нарушений или воспаления легких после обширных герниопластик. Патология желудочно-кишечного тракта в виде долихосигмы, атонии кишечника, дискинезии желчного пузыря с холецистолитиазом, дивертикулеза кишечника, спаечной болезни брюшной полости, энтероптозов, склонности к образованию больших язвенных дефектов в желудке и двенадцатиперстной кишке встречается среди 57–69% пациентов с малыми аномалиями сердца [48] и служит причиной симультанных операций, проводимых наряду с грыжесечением. У больных с выраженным уровнем соединительнотканной дисплазии нефроптоз выявляется в 82,1%, а геморрагический синдром встречается в 62,5% случаев, что определяет при тяжелом течении раннего послеоперационного периода склонность к олигоанурии и повышенной кровоточивости тканей с образованием массивных гематом в области послеоперационных ран [29, 48, 49, 50]. Внутривнутрибрюшная гипертензия, возникающая после пластики срединных грыж обширных размеров, увеличивает нагрузку на ткани в зоне операции, влияет на гемодинамику и внешнее дыхание грыженосителей и вызвана диспластической ригидностью мышц передней брюшной стенки [51]. Соединительнотканые нарушения способны значительно повлиять на здоровье и снизить качество жизни в послеоперационном периоде у 70% грыженосителей: так, известно, что длительность и высокая интенсивность болей в послеоперационном рубце сохраняются в течение первых 5–10 лет, как и снижение общего самочувствия, которое максимально нарастает у грыженосителей к 10 году после окончания операции [45, 52, 53, 54].

По-видимому, для грыженосителей свойственен определенный перечень тяжелых коморбидных состояний, среди которых преобладают сердечная (для мужчин-грыженосителей она характерна в 47,8%, для женщин — в 45,5% случаев) и сосудистая (для мужчин-грыженосителей она характерна в 73,9%, для женщин — в 50% случаев) патология. На третьем месте находятся заболевания опорно-двигательного аппарата, встречающиеся у 24%

пациентов с наружными брюшными грыжами. Сопутствующая патология дыхательной системы регистрируется у каждого десятого грыженосителя, причем замечено, что присутствует склонность к увеличению частоты коморбидных состояний при ухудшении вентиляционной функции легких. Избыточная масса тела сопутствует грыженосительству в 69,7% случаев [7, 9].

Таким образом, лечение больных с наружными брюшными грыжами, особенно при грыжевых дефектах больших и гигантских размеров, в связи с необходимостью учета всех патофизиологических механизмов грыжеобразования и присутствием коморбидной этим грыжам тяжелой сопутствующей патологии, является сложной хирургической задачей, требующей для своего решения порой нестандартных тактических и оперативных приемов.

В настоящее время основными критериями в постановке диагноза дисплазии соединительной ткани, в том числе и у грыженосителей, являются фенотипические и висцеральные ее признаки [24, 26, 27, 28, 55, 56]. Сложность диагностики уровня соединительнотканной дисплазии связана с неоднозначностью интерпретации некоторых ее клинических проявлений, что диктует необходимость более строгого отношения не только к выявлению, но, в большей степени, к измерению и инструментальному подтверждению факта обнаружения телесных или висцеральных симптомов дисфибриллогенеза. В клинической практике для уточнения степени выраженности проявлений дисплазии наиболее часто используют диагностические критерии Т. Милковской–Дмитровой [4, 47]. В этой классификации автором подмечено, что для диагностики соединительнотканной дисплазии существуют более значимые критерии, которые названы главными, а именно: гиперподвижность суставов, гиперэластичность кожи, деформация грудной клетки и позвоночного столба, высокое небо, плоскостопие, варикозное расширение вен ног, патология зрения и др., и второстепенные признаки, способные, в принципе, присутствовать у здоровых людей в виде конституциональных особенностей, — аномалии ушных раковин, аномалии развития зубов, толстые губы, голубые склеры, особенности в форме черепа и волосяного покрова головы и др. К второстепенным признакам автором были отнесены также наружные брюшные грыжи, хотя, на наш взгляд, изменение формы передней брюшной стенки в результате грыжеобразования является весомым признаком патологии коллагенового матрикса. Уровень выраженности дисплазии соединительной ткани определялся по числу обнаруженных у пациента как главных, так и второстепенных

признаков. Так, легкая степень дисплазии соединительной ткани диагностировалась при наличии только двух главных признаков, средняя — четырех главных и двух второстепенных, выраженная — пяти и более главных и трех-четырёх второстепенных признаков. В детской практике для оценки степени тяжести соединительнотканной дисплазии используется классификация Т.И. Кадуриной и В.Н. Горбуновой [4, 55]. Отличие ее заключается в том, что критерии дисфибриллогенеза распределены в ней согласно системам тела человека и, главное, расписаны очень подробно. Необходимо заметить, что грыжам передней брюшной стенки в данной классификации авторы присвоили один из самых высоких баллов. При сумме баллов не более 12 диагностируется легкая степень, от 13 до 23 — умеренная степень и при 24 и выше — выраженная степень тяжести дисплазии соединительной ткани. В акушерской и гинекологической практике распространены критерии степени выраженности соединительнотканной дисплазии Т.Ю. Смольновой [30, 49, 57]. Наряду с остальными наиболее частыми внешними признаками дисплазии в этой системе оценки значительное внимание уделяется признакам недифференцированной соединительнотканной патологии со стороны женской половой сферы, таким как наличие в анамнезе угроз прерывания беременности, преждевременных родов, быстрых и стремительных родов, послеродовых гипотонических и атонических кровотечений, выпадения матки, влагиалища, альгодисменореи и др. При сумме баллов до 9 соответственно данной схеме диагностируется легкая степень дисплазии соединительной ткани, при сумме баллов 10–16 — средняя и при сумме баллов 17 и выше — тяжелая степень тяжести дисфибриллогенеза.

В связи с определенной условностью подобных диагностических критериев А.В. Клеменов [56] разработал алгоритм диагностики основных синдромов и фенотипов соединительнотканной дисплазии. Автором выделяются следующие формы недостаточности соединительной ткани: дисплазия преимущественно висцеральной локализации, MASS-подобный фенотип, марфаноподобный фенотип, элерсоподобный фенотип и недифференцированный фенотип, под которым понимают повышенную диспластическую стигматизацию у обследуемого.

Кроме основных классификационных схем, уточнения требует диагностика отдельных клинических проявлений дисплазии соединительной ткани. Так, определение уровня растяжимости кожи возможно в надключичных областях или в области локтевого сустава при его максимальном сгибании. Если в над-

ключичной области удастся сформировать складку кожи длиной более 2 см, а в области локтевого сустава — более 3 см (показатель Г.А. Сухановой), у больного диагностируется кожный гиперэластоз [4, 24, 54]. Арахнодактилию выявляют на основании теста большого пальца: I палец фиксируется поперек ладони и в случае выпячивания его ногтевой фаланги за край ульнарной части ладони подтверждается наличие у обследуемого арахнодактилии. О брахидактилии можно говорить в том случае, когда обследуемому не удастся сомкнуть большой палец и мизинец при попытке обхвата запястья.

При отношении размаха рук к росту больного, превышающему коэффициент 1,1, можно признать тип его телосложения астеническим. Тип конституции грыженосителя можно определить согласно индексу Пинье, который рассчитывается на основании вычитания данных веса и обхвата грудной клетки больного из параметра его роста. При этом индекс Пинье, равный менее 10, указывает на крепкое, в пределах 10–20 — нормальное, 21–25 — среднее, 26–35 — слабое и более 36 — очень слабое телосложение [47, 53].

Гипермобильность суставов, свойственную больным с дисплазией соединительной ткани, выявляют при помощи диагностических критериев С. Carter и J. Wilkinson в модификации Р. Beighton. При этом первые четыре критерия оцениваются дважды, так как изменения в суставах возможны с обеих сторон, а четвертый — только один раз, поэтому максимальное количество баллов равняется девяти. Используется следующий перечень критериев: способность к пассивному разгибанию пястно-фалангового сустава V пальца; способность к пассивному сгибанию I пальца в сторону предплечья при условии максимального сгибания в лучезапястном суставе; переразгибание в локтевом суставе свыше 10°; переразгибание в коленном суставе свыше 10°; способность к дотрагиванию до пола ладонями при наклоне туловища вперед при фиксированных коленях. При показателе от 0 до 2 баллов — мобильность суставов считается нормальной; от 3 до 5 баллов — выявляется умеренная; от 6 до 9 баллов — выраженная гипермобильность суставов. Реже используются критерии гипермобильности суставов R. Wypne-Davis, которые учитывают переразгибание локтевых и коленных суставов; способность касаться большим пальцем кисти предплечья при сгибании запястья; способность установить пальцы кисти параллельно предплечьям при разгибании запястий в метакарпальных суставах; способность к дорсальному сгибанию стопы более 45° [4, 43, 48].

Измерительная оценка степени выраженности продольного плоскостопия проводится с помощью

подометрического индекса Фридланда. Для этого высчитываются длина и высота стопы (расстояние от подошвы до верхнего края ладьевидной кости). Высота стопы умножается на 100 и делится на длину. Норма подометрического индекса составляет 29–31. Если он равен 29–27 — диагностируется 1-я степень плоскостопия; 26–25 — 2-я степень плоскостопия; ниже 25 — 3-я степень плоскостопия. Поперечное плоскостопие определяется по наличию отклонения I пальца стопы наружу и формирование *hallus valgus* [54].

Гипертелоризм выявляется на основании расчета межорбитального индекса (отношение расстояния между орбитами к окружности головы, умноженное на 100). Так, при межорбитальном индексе в пределах от 3,8 до 6,8 можно говорить о нормотелоризме. Если он выше 6,8 — диагностируется гипертелоризм, ниже 3,8 — гипотелоризм [27, 47, 54].

Для выявления степени воронкообразной деформации груди используется классификация В.К. Урманаса, Н.И. Кондрашина с индексом *Gizyska*. При расчете отношения наименьшего и наибольшего размеров стерновертебрального пространства по данным боковых рентгенограмм получаемая величина более 0,7 говорит о 1-й степени; от 0,7 до 0,5 — о 2-й степени; менее 0,5 — о 3-й степени воронкообразной деформации груди. Определение килевидной мальформации груди основывается на классификации Г.А. Баирова и А.А. Фокина, согласно которой выделяют манубриокостальный (выпуклость находится на стыке тела и рукоятки грудины); корпокостальный (выпуклость грудины располагается в нижней трети грудины вместе с изгибами ребер) и костальный (ребра выгнуты вперед в местах их сочленения с грудиной) тип деформации грудной клетки [55].

Диагностика висцеральных проявлений дисплазии соединительной ткани основана на проведении дополнительных инструментальных методов исследования. Так, оценку состояния вегетативной нервной системы выполняют методом пульсометрии при регистрации и математическом анализе синусового сердечного ритма, изменение которого на фоне дисплазии возможно у 69% грыженосителей [54]. Для определения функционального состояния мышц живота рекомендуются к проведению УЗИ и электромиография передней брюшной стенки, так как доказано, что у больных-диспластиков присутствует «слабость» прямых мышц живота [7]. Для выявления малых аномалий сердца (патологии клапанного аппарата сердца, межпредсердной и межжелудочковой перегородок) выполняется Эхо-КГ [47]. Объективизация состояния системы дыхания доступна методами спирометрии и капнографии [9].

Повышению достоверности выявления дисплазии соединительной ткани способствует внедрение морфологических методов диагностики [17, 25, 38, 55]. Наиболее часто используется свето-оптическая микроскопия забранных во время операции у грыженосителей и окрашенных гематоксилин-эозином или по Ван Гизону участков грыжевого мешка, кожи или апоневроза [4, 20, 54, 55]. При этом у пациентов с дисплазией соединительной ткани в межклеточном веществе выявляются очаги дегенерации соединительной ткани, которые чередуются с разнонаправленными коллагеновыми волокнами. Между волокнами располагаются пролиферирующие фибробласты. В верхних слоях дермы присутствует набухание соединительной ткани, в глубоких — коллагеновые волокна располагаются хаотично и имеют разный диаметр. Стенки артерий утолщены, вены — наоборот, истончены с плохо развитым мышечным слоем и со складками по внутреннему контуру. Коллагеновые волокна в сосудах располагаются в виде кольцевых структур и имеют неравномерную толщину [4, 23, 35, 38]. Дополнение световой микроскопии математическим анализом на основании программного продукта *ImageJ* позволяет вычислить толщину, удельную площадь, яркость окрашивания и направление коллагеновых волокон в микропрепарате [4, 7, 25, 54]. Для выявления типов коллагена, соотношение которых изменяется при соединительнотканной дисплазии, применяется окрашивание микропрепаратов красителем *Sirius Red* или проведение иммуногистохимических исследований. После окраски биоптатов пикросириусом красным анализ цветовой составляющей фотоизображений проводится программой *ImageProPlus* для подсчета областей в полях зрения от красно-оранжевого (коллаген I типа) до светло-зеленых (коллаген III типа). После чего вычисляется отношение коллагена I типа к III типу. Причем заметна обратная корреляционная связь между выраженностью дисплазии соединительной ткани и результатом расчета данного соотношения: так, у больных с односторонней паховой грыжей оно оказалось равным 4,35; с двусторонней паховой грыжей — 4, а при рецидивной паховой грыже — 3,49 [24, 25]. При иммуногистохимических исследованиях определение соотношения коллагеновых волокон I типа с коллагеном III типа выполняется после их типирования моноклональными антителами и анализа микропрепаратов в люминесцентном микроскопе. Оптическую плотность иммунофлуоресценции от антител оценивают способом количественного определения антигена в биологических жидкостях. По высчитанному соотношению делают заключение о наличии соединительнотканых нарушений [35, 38, 58].

Изменения в метаболизме соединительной ткани у грыженосителей оценивают по содержанию в крови или моче обследуемых продуктов обмена коллагена или межклеточного вещества. К лабораторным биомаркерам дисплазии соединительной ткани в первую очередь относят определение концентрации свободного гидроксипролина и гликозаминогликанов, экскреция которых с мочой повышается на фоне превалирования процессов деградации коллагеновых волокон или компонентов межклеточного вещества [22, 27, 40, 54]. Косвенным признаком усиления функции металлопротеиназ, ответственных за разрушение коллагенового матрикса, является снижение в плазме концентрации микроэлемента магния. Для соединительнотканной дисплазии характерно нарушение синтеза полисахаридных цепей гиалуронана в межклеточном веществе, вызванное снижением активности магнийзависимой гиалуронансинтетазы [30, 48, 50]. Одним из способов оценки обмена коллагена является определение интенсивности резорбции костной ткани и интенсивности костеобразования по концентрации в крови пентосидина, гемоцистеина, диоксипиридинолина, щелочной фосфатазы, остеокальцина иммуноферментными тест-системами [40, 57, 59].

Учитывая вышепредставленный взгляд на механизмы герниогенеза, разработка и внедрение новых эффективных способов герниопластики должны учитывать, в том числе, и степень выраженности дисплазии соединительной ткани. Так, известно, что герниоаутопластика у грыженосителей без дисплазии соединительной ткани способствует рецидивам с частотой в 16%, с дисплазией — от 20 до 40%. Причем даже при соединительнотканной дисплазии умеренной степени выраженности вероятность рецидива неизбежна у каждого второго грыженосителя. Герниоаллопластика у пациентов с дисплазией соединительной ткани приводит к 6,5% рецидиву после грыжесечений по поводу паховых и послеоперационных грыж. Частота рецидивов паховых грыж после лапароскопической герниопластики среди пациентов с дисплазией соединительной ткани достигает уровня 2,6% [17]. Большинство авторов, интересующихся проблематикой соединительнотканной дисплазии, предпочитают в лечении грыж живота применять в различных вариантах безнатяжные или укрепленные сеткой способы герниопластики [1, 4, 5, 9, 10, 23, 54].

В первом случае у больных с паховыми грыжами рекомендуется использование аллопластики по Лихтенштейну [6]; при послеоперационных вентральных грыжах — пластики сеткой по технологии «bridge» или лапароскопической герниопла-

стики эндопротезом [14, 16, 20]. Мнение некоторых авторов, что в связи с пенсионным возрастом большинства грыженосителей и отсутствием у них регулярной физической нагрузки возможны лишь корректирующие пластики эндопротезами, а реконструктивные операции им не показаны [7], является, на наш взгляд, неоправданным, так как восстановление анатомии и функции брюшной стенки положительно сказывается на общем состоянии пациентов и работе внутренних органов. В связи с этим применение релаксирующих разрезов при аутопластике паховых грыж или сепарационных или мостовидных пластик при послеоперационных вентральных грыжах обширных размеров, уменьшающих натяжения сшиваемых в области герниопластики тканей, является вариантом альтернативного хирургического лечения грыж передней брюшной стенки [3, 15, 16]. Так, замечено, что после нанесения послабляющих разрезов на переднюю стенку влагалища прямой мышцы живота волнообразной формы, натяжение тканей в области герниопластики снижается с 27,2 до 15,8 Н, а внутрибрюшное давление уменьшается до 11,7 мм рт. ст. [51]. Во втором случае сама имплантация синтетической сетки рассматривается авторами как способ борьбы с соединительнотканной недостаточностью передней брюшной стенки в условиях снижения ее механических свойств в послеоперационном периоде [25, 39, 40]. Для протезирования некоторых вариантов аутопластики возможно применение в том числе и аутодермального лоскута [60].

Не стоит оставлять без внимания методы терапевтического корректирующего лечения дисплазии соединительной ткани, которые заключаются в приеме таблетированных препаратов для стимуляции коллагенообразования (витамин С, магневая соль оротовой кислоты, карнетин, В-комплекс витаминов в сочетании с медью, марганцем, магнием), препаратов для коррекции синтеза и метаболизма гликозаминогликанов (глюкозаминосульфат), стабилизаторов минерального обмена (витамин Д, кальций Д3), корректоров биоэнергетического состояния макроорганизма (эссенциальные кислоты, препараты фосфорных соединений) [4, 27, 40, 50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Высокая частота встречаемости признаков соединительнотканной дисплазии среди грыженосителей, достигающая, по данным некоторых авторов, 97,2%, позволяет рассматривать грыжу как форму недифференцированной патологии соединительной ткани.

2. Присутствие при соединительнотканной дисплазии коморбидной обширным грыжам хронической полиорганной и полисистемной дисфункции может способствовать тяжелому течению раннего послеоперационного периода или развитию разного рода осложнений.

3. Учитывая наличие соединительнотканной патологии в брюшной стенке у грыженосителей, при хирургическом лечении грыж любой локализации должны соблюдаться принципы безнатяжной герниопластики и обязательно использоваться протезирующий материал.

Список литературы

1. Винник Ю. С., Чайкин А. А., Назарьянц Ю. А., Петрушко С. И. Современный взгляд на проблему лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами. Сибирское медицинское образование. 2014; 6(90):5–9. DOI: 10.20333/25000136–2014–6–5–13
2. Чарышкин А. Л., Фролов А. А. Проблемы герниопластики у больных с послеоперационными вентральными грыжами. Ульяновский медико-биологический журнал. 2015; 2:40–47.
3. Егиев В. Н., Кулиев С. А., Евсюкова И. В. Результаты задней сепарационной пластики у пациентов со срединными вентральными грыжами. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б. В. Петровского. 2017; 5(2 (16)):29–32.
4. Тимофеев С. И. Особенности структуры и течения грыж передней брюшной стенки у детей с различной степенью дисплазии соединительной ткани: Диссертация. к.м.н. Ставрополь. 2015.
5. Шестаков А. Л., Инаков А. Б., Цховребов А. Т. Оценка эффективности герниопластики у больных с грыжами передней брюшной стенки с помощью опросника SF–36. Вестник национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. 2017; 12(3):50–53.
6. Насибян А. Б. Выбор способа операции у больных с рецидивной паховой грыжей после аутопластических и протезирующих грыжесечений: Диссертация. к.м.н. Самара. 2014.
7. Муравьев С. Ю. Выбор метода коррекции передней брюшной стенки в зависимости от её морфофункционального состояния у грыженосителей: Диссертация. д.м.н. Рязань. 2017.
8. Дибиров М. Д., Торшин С. А. Профилактика осложнений и результаты вентропластики у лиц пожилого и старческого возраста. Журнал «Хирург». 2014; 7:74–87.
9. Федосеев А. В., Муравьев С. Ю. Основные принципы безрецидивной хирургии грыж. IX конференция актуальные вопросы герниологии; 31 окт. — 1 ноя. 2012 года, Москва.
10. Чотчаев М. К. Способ реконструктивной операции пахового канала при рецидивных паховых грыжах: Диссертация. к.м.н. Астрахань. 2017.
11. Борисов А. Е., Кубачев К. Г., Кукушкин А. В., Заркуа Н. Э., Зайцев Д. А. Диафрагмальные грыжи. Диагностика и хирургическое лечение. Вестник хирургии. 2014; 171(6):38–42. DOI: 10.24884/0042–4625–2012–171–6–038–042
12. Ieh DD., Alam HB. Hernia emergencies. Surgical clinics of North America. 2014; 94(1):97–130. DOI: 10.1016/j.suc.2013.10.009
13. Brandl A, Laimer E, Perathoner A, Zitt M, Pratschke J, Kafka-Ritsch R. Incisional hernia rate after open abdomen treatment with negative pressure and delayed primary fascia closure. Hernia. 2014; 18(1):105–111. DOI: 10.1007/s10029-013-1064-0
14. Чарышкин А. Л., Фролов А. А. Сравнительные результаты герниопластики у больных с большими послеоперационными вентральными грыжами. Ульяновский медико-биологический журнал. 2014; 1:55–63.
15. Протасов А. В., Богданов Д. Ю., Навид М. Н., Гусейнов И. И. Безнатяжная пластика гигантских грыж передней брюшной стенки. Оперативная хирургия и клиническая анатомия. 2017; 1(2):21–29.
16. Татьянченко В. К., Ткачев М. Н., Сухая Ю. В., Богданов В. Л. Хирургическое лечение вентральных грыж срединной локализации с использованием разработанной технологии. Здоровье и образование в XXI веке. 2018; 20(3):93–96.
17. Плечев В. В., Корнилаев П. Г., Феоктистов Д. В., Шавалеев Р. Р., Хамаков Т. Ш. Морфологическая оценка эффективности способа профилактики раневых осложнений при имплантационной герниопластике. Медицинский вестник Башкортостана. 2014; 9(5):41–44.
18. Бабаев А. П., Гуляев М. Г. Профилактика раневых осложнений у пациентов при выполнении протезирующей герниопластики комбинированным способом. Аспирантский вестник Поволжья. 2014; 5–6:85–87.
19. Сонис А. Г., Грачев Б. Д., Столяров Е. А., Ишутов И. В. Профилактика и лечение инфекционных раневых осложнений при протезирующих грыжесечениях. Журнал раны и раневые инфекции. 2014; 1(2):16–19.
20. Абалян А. К. Комплексная профилактика рецидивов вентральных грыж с учетом морфологических особенностей тканей грыжевых ворот: Диссертация. к.м.н. Ставрополь. 2017.
21. Burgmeier C, Dreyhaupt J, Schier F. Comparison of inguinal hernia and asymptomatic patent processus vaginalis in term and preterm infants. J. of Pediatric Surgery. 2014; 49(9):1416–1418. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.03.013
22. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Connective tissue diseases in children. Rheumatology. 2014; 105:868–875.
23. Сивков А. С. Внутривентральная пластика с использованием коллагеновой субстанции при вентральных грыжах (экспериментально — клиническое исследование): Автореферат Диссертация к.м.н. Москва. 2017.

24. Дженг Ш, Добровольский С. Р. Дисплазия соединительной ткани как причина развития рецидива паховой грыжи. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2014; 9:61–63.
25. Лазаренко В. А., Иванов И. С., Цуканов А. В., Иванов А. В., Горяинова Г. Н., Обьедков Е. Г., и др. Архитектоника коллагеновых волокон в коже и апоневрозе у больных с вентральными грыжами и без грыжевой болезни. Курский научно — практический вестник «Человек и его здоровье». 2014; 2:41–45.
26. Rosenbaum RB. Connective tissue diseases, vasculitis and the nervous system. *Aminoff's neurology and general medicine*. 2014; 1003–1029 с. DOI: 10.1016/b978-0-12-407710-2.00050-3
27. Мартынов А. И., Нечаева Г. И. Национальные рекомендации российского научного общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016; 11(1):2–76.
28. Нечаева Г. И., Дрокина О. В., Мартынов А. И., Логина Е. Н. Основы курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в первичном звене здравоохранения. Терапия. 2015; 1(1):29–37.
29. Стяжкина С. Н., Чернышева Т. Е., Сметанин М. Ю. Дисплазия соединительной ткани у больных хирургического профиля. Журнал «Здоровье и образование в XXI веке». 2017; 19(12):281–284.
30. Строев Ю. И., Чурилова Л. П. Системная патология соединительной ткани: руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ, 2014.
31. Oberg S, Andersen K, Rosenberg J. Etiology of inguinal hernias: a comprehensive review. *Front. Surg.* 2017; 4(52):1–8. DOI: 10.3389/fsurg.2017.00052
32. Жаров А. В., Насибян А. Б. Патогенез бедренной грыжи(обзор литературы). Аспирантский вестник Поволжья. 2014; 5–6:92–95.
33. Jensen KK, Kjaer M, Jorgensen LN. Abdominal muscle function and incisional hernia: a systematic review. *Hernia*. 2014; 18(4):481–486. DOI: 10.1007/s10029-014-1242-8
34. Федосеев А. В., Муравьев С. Ю., Бударев В. Н., Инютин А. С., Зацаринный В. В. Некоторые особенности белой линии живота, как предвестники послеоперационной грыжи. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2016; 24(1):109–114.
35. Чайкин Д. А., Черданцев Д. В. Новые данные о патогенезе паховых грыж (обзор литературы). Медицина и образование в Сибири. 2015; 3:23.
36. Criss CN, Petro CC, Krpata DM, Scafler CV, Lai N, Fiutem J, et al. Functional abdominal wall reconstruction improves core physiology and quality-of-life. *Surgery*. 2014; 156(1):176–182. DOI: 10.1016/j.surg.2014.04.010
37. Strigard K, Clay L, Stark B, Gunnarsson U, Falk P. Giant ventral hernia — relationship between abdominal wall muscle strength and hernia area. *BMC Surg.* 2016 Aug 2; 16(1):50. DOI: 10.1186/S12893-016-0166-x
38. Деркач Н. Н., Кондратюк Э. Р., Гривенко С. Г. Особенности коллагенообразования в стромально-сосудистом компоненте тканей грыжевых ворот и грыжевого мешка у больных с послеоперационными вентральными грыжами. Научный электронный журнал INNOVA. 2016; 4(5):25–28.
39. Курбонов К. М., Факиров Х. З., Назирбоев К. Р. Некоторые аспекты патогенеза вентральных грыж. Вестник Авиценны. 2017; 19(2):198–202.
40. Гривенко С. Г., Деркач Н. Н., Кондратюк Э. Р. Особенности нарушений метаболизма соединительной ткани при послеоперационных грыжах живота и возможные пути их коррекции. Медицинский вестник Юга России. 2017; 8(3):33–37. DOI: 10.21886/2219-8075-2017-8-3-33-37
41. Golber WN. Exome analysis of connective tissue dysplasia: death and rebirth of clinical genetics? *American journal of medical genetics*. 2014; 164(5):1209–1212. DOI: 10.1002/ajmg. a.36463
42. Задорожный В. Д., Ржевская В. М. Современная методы хирургического лечения варикозной болезни. Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2018; 4(23):22–24.
43. Mosca M. Mixed connective tissue diseases: new aspect of clinical pictures, prognosis and pathogenesis. *Isr. Med. Assoc. J.* 2014; 16(11):725–726.
44. Орлова Н. И. Нарушение микроциркуляции у пациентов с дисплазией соединительной ткани: механизмы формирования, клиническое значение. Современные проблемы науки и образования. 2016; 6:263.
45. Семенкин А. А., Дрокина О. В., Нечаева Г. И., Живилова Л. А., Женатов А. Б. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015; 12(3):29–34.
46. Аксенов С. И., Лялюкова Е. А., Нечаева Г. И., Игнатьев Ю. Т. Структурные изменения коронарных сосудов у пациентов с дисплазией соединительной ткани кросс-секционное наблюдение. Лечащий врач. 2016; 2:27–29.
47. Клеменов А. В. Внекардиальные проявления дисплазии соединительной ткани при пролапсе митрального клапана. Российский кардиологический журнал. 2014; 1(45):87–89.
48. Демидов Р. О., Лапшина С. А., Якулова С. П., Мухина Р. Г. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению. Практическая медицина. 2015; 4–2(89):37–40.
49. Логина Е. Н., Нечаева Г. И., Надей Е. В., Лялюкова Е. А. Пиелонефрит у пациентов с дисплазией соединительной ткани: особенности клиники, диагностики и лечения. Лечащий врач. 2015; 9:7–10.
50. Волчкова Н. С., Субханкулова С. Ф., Субханкулова А. Ф. Наследственные нарушения соединительной ткани: основные диспластические синдромы и фенотипы, тактика ведения больных. Ульяновский медико-биологический журнал. 2016; 1:8–16.
51. Черных А. В., Белянский К. Д., Закурдаев Е. И., Нагитова Д. М. Клинико-анатомическое исследование нового способа уменьшения внутрибрюшного давления при протезирующей пластике срединных послеоперационных грыж передней брюшной стенки. Морфологические ведомости. 2017; 25(3):26–31.

52. Кононова Н. Ю., Иванова И. Л., Чернышова Т. Е. Анализ показателей качества жизни у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Архив внутренней медицины. 2015; 3(23):23–25.
53. Сесорова И. С., Шниткова Е. В., Лазаренко Т. В., Здорокова М. А. Показатели качества жизни при дисплазии соединительной ткани. Международный научно-исследовательский журнал. 2016; 11–3(33):159–161.
54. Садиков Н. М. К оценке результатов хирургического лечения грыж передней брюшной стенки с синдромом дисплазии соединительной ткани: Диссертация, к.м.н. Тверь. 2017.
55. Соколов С. В. Хирургическая тактика при лечении пупочных и паховых грыж у детей с дисплазией соединительной ткани: Диссертация. к.м.н. Ростов-на-Дону. 2016.
56. Клеменов А. В. Номенклатура и алгоритм диагностики наследственных нарушений соединительной ткани. Клиницист. 2015; 1:42–49.
57. Сметанин М. Ю., Пименов Л. Т., Чернышева Т. Е. Гормональный профиль и показатели минерального обмена

у женщин с дисплазией соединительной ткани. Практическая медицина. 2018; 1(112):140–143.

58. Гуменюк С. Е., Батчаева Р. А., Гуменюк И. С., Сотниченко А. С., Кувда Е. В., Губарева Е. А. и др. Клинические и иммуногистохимические исследования в диагностике недифференцированной дисплазии соединительной ткани у лиц с желчекаменной болезнью. Кубанский научный медицинский вестник. 2016; 6(161):38–42.
59. Черепанова Ю. А., Мальчиков А. Я. Результаты лечения паховых грыж у пациентов с синдромом соединительной ткани. Хирургическая практика. 2016; 2:11–13.
60. Ботезату А. А., Баулин А. В., Райляну Р. И., Монул С. Г., Коцюруба А. М. Ненатяжная пластика обширных срединных грыж передней брюшной стенки у больных с тяжелой сопутствующей патологией. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. 2017; 1(41):66–75.

References

1. Vinnik YuS, Chaikin AA, Nazar'yants YuA, Petrushko SI. Contemporary view on the problem of treatment the patients with postoperative ventral hernias. Siberian Medical Review. 2014; 6(90):5–9. (In Russian). DOI: 10.20333/25000136–2014–6–5–13
2. Charyshkin AL, Frolov AA. Hernioplasty problems in patients with postoperative ventral hernias. Ulyanovsk Biomedical Journal. 2015; 2:40–47. (In Russian).
3. Egiev VN, Kuliev SA, Evsyukova IV. Results of posterior separation plasty in patients with mid ventral hernias. Clinical and experimental surgery. 2017; 2:29–32. (In Russian).
4. Timofeev SI. Osobennosti struktury i techeniya gryzh perednei bryushnoi stenki u detei s razlichnoi stepen'yu displazii soedinitel'noi tkani Features of the structure and course of hernia of the anterior abdominal wall in children with varying degrees of connective tissue dysplasia. Dissertation. Stavropol. 2015. (In Russian).
5. Shestakov AL, Inakov AB, Tskhovrebov AT. Evaluation of the effectiveness of hernioplasty in patients with hernias of the anterior abdominal wall using the SF-36 questionnaire. Bulletin of the National Medical and Surgical Center. N.I. Pirogov. 2017; 12(3):50–53. (In Russian).
6. Nasibyan AB. The choice of a method of operation in patients with recurrent inguinal hernia after autoplasic and prosthetic hernia repair: The Dissertation. MD, PhD. Samara 2014. (In Russian).
7. Muravyov SYu. The choice of the correction method of the anterior abdominal wall depending on its morphofunctional state in hernias: The dissertation. MD, PhD, DSc Ryazan. 2017. (In Russian).
8. Dibirov MD, Torshin SA. Prevention of complications and results of a ventroplasty at persons of advanced and senile age. Journal Surgeon. 2014; 7:74–87. (In Russian).
9. Fedoseev AV, Murav'ev SYu. The basic principles of relapse-free surgery of hernia. IX conference topical issues of herniology; 31 Oct — 1 Nov. 2012, Moscow. (In Russian).
10. Chotchaev MK. The method of reconstructive surgery of

the inguinal canal with recurrent inguinal hernias. Dissertation. Astrakhan. 2017. (In Russian).

11. Borisov AE, Kubachev KG, Kukushkin AV, Zarkua NE, Zaitsev DA. Diaphragmatic hernia. Diagnosis and surgical treatment. Bulletin of Surgery. 2012; 171(6):38–42. (In Russian). DOI: 10.24884/0042–4625–2012–171–6–038–042
12. Ieh DD, Alam HB. Hernia emergencies. Surgical clinics of North America. 2014; 94(1):97–130. DOI: 10.1016/j.suc.2013.10.009
13. Brandl A, Laimer E, Perathoner A, Zitt M, Pratschke J, Kafka-Ritsch R. Incisional hernia rate after open abdomen treatment with negative pressure and delayed primary fascia closure. Hernia. 2014; 18(1):105–111. DOI: 10.1007/s10029–013–1064–0
14. Charyshkin AL, Frolov AA. Comparative results of hernioplasty in patients with large postoperative ventral hernias. Ulyanovsk Biomedical Journal. 2014; 1:55–63. (In Russian).
15. Protasov AV, Bogdanov DYU, Navid MN, Guseynov II. Non-tension plastic surgery for giant hernia of the anterior abdominal wall. Operative surgery and clinical anatomy. 2017; 1(2):21–29.
16. Tat'yanchenko VK, Tkachev MN, Sukhaya YUV, Bogdanov VL. Surgical treatment of ventral hernias of the middle localization using the developed technology. Health and education in the 21st century. 2018; 20(3):93–96. (In Russian).
17. Plechev VV, Kornilayev PG, Feoktistov DV, Shavaleyev RR, Khamakov TSH. Morphological assessment of the effectiveness of the method of preventing wound complications during implantation hernia repair. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2014; 9(5):41–44. (In Russian).
18. Babayev AP, Gulyayev MG. Prevention of wound complications in patients when performing prosthetic hernioplasty in a combined way. Postgraduate Bulletin of the Volga region. 2014; 5–6:85–87. (In Russian).
19. Sonis AG, Grachev BD, Stolyarov YeA, Ishutov IV. Prevention and treatment of infectious wound complications in prosthetic

- hernias. Journal of wounds and wound infections. 2014; 1(2):16–19. (In Russian).
20. Abalyan AK. Comprehensive prevention of recurrence of ventral hernias taking into account the morphological features of the hernia gate tissue: Dissertation MD, PhD. Stavropol. 2017. (In Russian).
21. Burgmeier C, Dreyhaupt J, Schier F. Comparison of inguinal hernia and asymptomatic patent processus vaginalis in term and preterm infants. J. of Pediatric Surgery. 2014; 49(9):1416–1418. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.03.013
22. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Connective tissue diseases in children. Rheumatology. 2014; 105:868–875.
23. Sivkov AS. Intra-abdominal plastic with the use of collagen substance in case of ventral hernias(experimentally — clinical research): Abstract of the Dissertation of the candidate of medical sciences Moscow. 2017. (In Russian).
24. Dzheng SH, Dobrovol'skiy SR. Connective tissue dysplasia as a cause of recurrent inguinal hernia. Surgery. Journal. N. I. Pirogov. 2014; 9:61–63. (In Russian).
25. Lazarenko VA, Ivanov IS, Tsukanov AV, Ivanov AV, Goryainova GN, Obyedkov EG., et al. The architectonics of collagen fibers in the skin and aponeurosis in patients with ventral hernias and without hernial disease. Kursk scientific — practical bulletin «Man and his health». 2014; 2:41–45. (In Russian).
26. Rosenbaum RB. Connective tissue diseases, vasculitis and the nervous system. Aminoff's neurology and general medicine. 2014; 1003–1029 p. DOI: 10.1016/b978-0-12-407710-2.00050-3
27. Martynov AI, Nechayeva GI. National recommendations of the Russian scientific community of physicians for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. Medical Journal of the North Caucasus. 2016; 11(1):2–76. (In Russian).
28. Nechayeva GI, Drokina OV, Martynov AI, Loginova YeN. Fundamentals of curation of patients with connective tissue dysplasia in primary care. Therapy. 2015; 1(1):29–37. (In Russian).
29. Styazhkina SN, Chernysheva TYe, Smetanin MYu. Dysplasia of the connective tissue in surgical patients. Journal «Health and Education in the XXI century». 2017; 19(12):281–284. (In Russian).
30. Stroyev Yul, Churilova LP. Systemic pathology of connective tissue: a guide for doctors. St. Petersburg: ELBI, 2014. (In Russian).
31. Oberg S, Andersen K, Rosenberg J. Etiology of inguinal hernias: a comprehensive review. Front. Surg. 2017; 4(52):1–8. DOI: 10.3389/fsurg.2017.00052
32. Zharov AV, Nasibyan AB. Pathogenesis of femoral hernia(literature review). Postgraduate Bulletin of the Volga region. 2014; 5–6:92–95. (In Russian).
33. Jensen KK, Kjaer M, Jorgensen LN. Abdominal muscle function and incisional hernia: a systematic review. Hernia. 2014; 18(4):481–486. DOI: 10.1007/s10029-014-1242-8
34. Fedoseyev AV, Murav'yev SYu., Budarev VN, Inyutin AS, Zatsarinnyy VV. Some features of the white line of the abdomen, as harbingers of postoperative hernia. Russian Medical and Biological Bulletin them. Acad. I. P. Pavlova. 2016; 24(1):109–114. (In Russian).
35. Chaykin DA, Cherdantsev DV. New data on the pathogenesis of inguinal hernias(literature review). Medicine and education in Siberia. 2015; 3:23. (In Russian).
36. Criss CN, Petro CC, Krpata DM, Scafler CV, Lai N, Fiutem J, et al. Functional abdominal wall reconstruction improves core physiology and quality-of-life. Surgery. 2014; 156(1):176–182. DOI: 10.1016/j.surg.2014.04.010
37. Strigard K, Clay L, Stark B, Gunnarsson U, Falk P. Giant ventral hernia — relationship between abdominal wall muscle strength and hernia area. BMC Surg. 2016 Aug 2; 16(1):50. DOI: 10.1186/S12893-016-0166-x
38. Derkach NN, Kondratyuk ER, Grivenko SG. Features of collagen formation in the stromal-vascular component of the tissues of the hernial ring and hernial sac in patients with postoperative ventral hernias. Scientific electronic journal INNOVA. 2016; 4(5):25–28. (In Russian).
39. Kurbonov KM, Fakirov KHZ, Nazirboyev KR. Some aspects of the pathogenesis of ventral hernias. Avicenna Bulletin. 2017; 19(2):198–202. (In Russian).
40. Grivenko SG, Derkach NN, Kondratyuk ER. Features of metabolic disorders of connective tissue in postoperative abdominal hernias and possible ways to correct them. Medical Bulletin of the South of Russia. 2017; 8(3):33–37. (In Russian). DOI: 10.21886/2219-8075-2017-8-3-33-37
41. Golber WN. Exome analysis of connective tissue dysplasia: death and rebirth of clinical genetics? American journal of medical genetics. 2014; 164(5):1209–1212. DOI: 10.1002/ajmg. a.36463
42. Zadorozhnyy VD, Rzhetskaya VM. Modern methods of surgical treatment of varicose veins. Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region. 2018; 4(23):22–24. (In Russian).
43. Mosca M. Mixed connective tissue diseases: new aspect of clinical pictures, prognosis and pathogenesis. Isr. Med. Assoc. J. 2014; 16(11):725–726.
44. Orlova NI. Impaired microcirculation in patients with connective tissue dysplasia: mechanisms of formation, clinical significance. Modern problems of science and education. 2016; 6:263.
45. Semenko AA, Drokina OV, Nechaeva GI, Zhivilova LA, Zhenatov AB. Undifferentiated connective tissue dysplasia as an independent predictor of structural and functional changes in arteries. Cardiovascular therapy and prevention. 2015; 12(3):29–34. (In Russian).
46. Aksenov SI, Lyalukova EA, Nechaeva GI, Ignatiev YuT. Structural changes in coronary vessels in patients with connective tissue dysplasia cross-sectional observation. Attending doctor. 2016; 2:27–29. (In Russian).
47. Klemenov AV. Extracardiac manifestations of connective tissue dysplasia in mitral valve prolapse. Russian Journal of Cardiology. 2014; 1(45):87–89.
48. Demidov RO, Lapshina SA, Yakulova SP, Mukhina RG. Connective tissue dysplasia: modern approaches to the clinic, diagnosis and treatment. Practical medicine. 2015; 4–2(89):37–40. (In Russian).

49. Loginova EN, Nechaeva GI, Nadey EV, Lyalyukova EA. Pyelonephritis in patients with connective tissue dysplasia: clinical features, diagnosis and treatment. Attending doctor. 2015; 9:7–10. (In Russian).
50. Volchkova NS, Subkhankulova SF, Subkhankulova AF. Hereditary connective tissue disorders: major dysplastic syndromes and phenotypes, patient management tactics. Ulyanovsk Biomedical Journal. 2016; 1:8–16. (In Russian).
51. Chernykh AV, Belyansky KD, Zakurdaev EI, Nagitova DM. Clinical–anatomical study of a new method of reducing intra-abdominal pressure with prosthetic repair of postoperative median hernias of the anterior abdominal wall. Morphological statements. 2017; 25(3):26–31. (In Russian).
52. Kononova NYu, Ivanova IL, Chernyshova TE. Analysis of indicators of quality of life in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. Archive of internal medicine. 2015; 3(23):23–25. (In Russian).
53. Sesorova IS, Shnitkova EV, Lazarenko TV, Zdorikova MA. Indicators of quality of life in connective tissue dysplasia. International Research Journal. 2016; 11–3(33):159–161. (In Russian).
54. Sadizhov N.M. To the assessment of the results of surgical treatment of hernias of the anterior abdominal wall with connective tissue dysplasia syndrome: Dissertation, MD, PhD. Tver. 2017. (In Russian).
55. Sokolov SV. Surgical tactics in the treatment of umbilical and inguinal hernias in children with connective tissue dysplasia: The Dissertation. MD, PhD Rostov-on-Don. 2016. (In Russian).
56. Klemenov AV. Nomenclature and algorithm for the diagnosis of hereditary connective tissue disorders. Clinician. 2015; 1:42–49. (In Russian).
57. Smetanin MYu, Pimenov LT, Chernysheva TE. Hormonal profile and indicators of mineral metabolism in women with connective tissue dysplasia. Practical medicine. 2018; 1(112):140–143. (In Russian).
58. Gumenyuk SE, Batchaeva RA, Gumenyuk IS, Sotnichenko AS, Kuevda EV, Gubareva EA et al. Clinical and immunohistochemical studies in the diagnosis of undifferentiated connective tissue dysplasia in people with gallstone disease. Kuban Scientific Medical Herald. 2016; 6(161):38–42. (In Russian).
59. Cherepanova YuA, Malchikov AY. The results of the treatment of inguinal hernia in patients with connective tissue syndrome. Surgical practice. 2016; 2:11–13. (In Russian).
60. Botezatu AA, Baulin AV, Railyanu RI, Monul SG, Koczyuruba AM. Non-tension plastic surgery of extensive median hernias of the anterior abdominal wall in patients with severe concomitant pathology. Proceedings of higher educational institutions. Volga region. 2017; 1(41):66–75. (In Russian)

Информация об авторах:

Райляну Радугу Иванович, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней медицинского факультета ГОУ «Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко» (ПГУ). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0235-3937>

Подолинный Гарик Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии №1 медицинского факультета ГОУ «Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко» (ПГУ). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2238-4565>

Information about authors:

Radu I. Railyanu, MD, PhD, associate professor of the department of surgical diseases of the medical faculty T.G.Shevchenko Pridnestrovian State University. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0235-3937>

Garik I. Podolinniy, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of therapy No. 1 of the faculty of medicine T.G.Shevchenko Pridnestrovian State University. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2238-4565>



ЭХИНОКОККОЗ ПОЧКИ

В.Б.Филимонов^{1,2}, Р.В.Васин^{1,2}, С.В.Снегур², В.Н.Панченко¹

1. ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390026, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9
2. ГБУ РО «Областная клиническая больница», 390039, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Интернациональная, д. 3а

Резюме

Эхинококкоз почек – это достаточно редкое тяжелое паразитарное заболевание, обусловленное внедрением и развитием в организме личиночной стадии ленточного гельминта рода *Echinococcus* с образованием паразитарных кист в почках, требующее дифференциальной диагностики с опухолью почек. Эхинококкоз почки занимает седьмое место по частоте после эхинококкоза печени, легких, брюшины, сальника, мышц, селезенки и составляет от 1,5 до 5% по отношению к эхинококковым поражениям других органов. Для диагностики эхинококкоза почки необходимо использовать данные эпидемиологического анамнеза, определения антител крови к эхинококку методом иммуноферментного анализа, ультрасонографии почек и брюшной полости, рентгенографии легких, обзорной и экскреторной урографии, нефросцинтиграфии, рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии. В работе представлен клинический случай эхинококкового поражения левой почки у пациентки. Окончательный диагноз был установлен во время операции (нефрэктомии слева), что свидетельствует о трудностях диагностики этого заболевания. В послеоперационном периоде проведена противопаразитарная химиотерапия. Последующее динамическое наблюдение за пациенткой не выявило рецидива эхинококкоза.

Ключевые слова:

эхинококк, биогельминтоз, эхинококковая болезнь почек, альвеолярные кисты

Оформление ссылки для цитирования статьи

Филимонов В.Б., Васин Р.В., Снегур С.В., Панченко В.Н. Эхинококкоз почки. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 151-157
DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-15

Для корреспонденции

Филимонов Виктор Борисович, д.м.н., заведующий кафедрой урологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 390026, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9
E-mail: Filimonov1974@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2199-0715>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 25.04.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

CLINICAL CASE REPORTS

DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-15

ECHINOCOCCOSIS OF KIDNEYS

V.B.Filimonov^{1,2}, R.V.Vasin^{1,2}, S.V.Snegur², V.N.Panchenko¹

1. I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, 9 Vysokovoltynaya str., Ryazan 390026, Russian Federation

2. Regional Clinical Hospital, 3A Internatsionalnaya str., Ryazan 390039, Russian Federation

Abstract

Echinococcosis is a severe parasitic disease with a fecal-oral mechanism of the pathogen transmission. It caused by the introduction into the organism and development in the body of the larval stage of tapeworm of the genus *Echinococcus*, with the formation of parasitic cysts in the liver, lungs, kidneys and other organs. Kidney echinococcosis ranks seventh in frequency after echinococcosis of the liver, lungs, peritoneum, omentum, muscles, spleen, and ranges from 1.5 to 5% relative to echinococcal lesions of other organs. It is necessary to use data from the epidemiological history, determination of blood antibodies to echinococcus by enzyme immunoassay, ultrasonography of the kidneys and the abdominal cavity, radiography of the lungs, review and excretory urography, nephroscintigraphy, x-ray computer and magnetic resonance imaging for the diagnostics of kidney echinococcosis. The article presents a clinical case of the echinococcal lesion in the left patient's kidney. The final diagnosis was made during the operation (left nephrectomy). It indicates some difficulty of diagnostics of this disease. Antiparasitic chemotherapy was performed in the postoperative period. Subsequent dynamic observation of the patient revealed no recurrence of echinococcosis.

Keywords:

echinococcus, biohelminthiasis, echinococcal kidney disease, alveolar cyst

For citation

Filimonov V.B., Vasin R.V., Snegur S.V., Panchenko V.N. Echinococcosis of kidneys. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): 151-157. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-15

For correspondence

Victor B. Filimonov, MD, PhD, DSc, headmaster of department of urology and nephrology I.P.Pavlov Ryazan State Medical University

Address: 9 Vysokovoltynaya str., Ryazan 390026, Russian Federation

E-mail: Filimonov1974@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2199-0715>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 25.04.2019, accepted for publication 01.12.2019.

ВВЕДЕНИЕ

Эхинококкоз почек — это редкий хронически протекающий зоонозный биогельминтоз с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя рода *Echinococcus*, характеризующийся образованием паразитарных кист в почках [1]. Различают две формы эхинококковой болезни человека: однокамерную, или гидатидную, и многокамерную, или альвеолярную [2]. Заражение человека эхинококком происходит через слизистые оболочки ЖКТ (алиментарный путь, наиболее частый), раневую поверхность (имплантационный путь) или анаэробным путем [1, 3].

Эхинококкоз почки занимает седьмое место по частоте после эхинококкоза печени, легких, брюшины, сальника, мышц, селезенки и составляет от 1,5 до 5% по отношению к эхинококковым поражениям других органов [1, 2]. Очень редко эхинококкозом поражаются одновременно обе почки [1–4]. Заболевание встречается в возрасте от 20 до 60 лет и старше, преимущественно у женщин, что объясняется более тесным контактом женщин с домашними животными [4].

В почку и клетчатку забрюшинного пространства онкосфера (эхинококковый зародыш) попадает гематогенным путем. Развитие гельминтозной кисты происходит преимущественно в корковом слое почки. Увеличение кисты в размерах (в среднем около 1 см в год) происходит за счет постоянного образования дочерних пузырей и повышения внутрипузырного давления [5]. В процессе роста киста вызывает атрофию прилежащей к ней почечной ткани и может спаиваться с соседними органами: печенью, селезенкой, кишечником, диафрагмой и др. Паразитарная киста может перфорировать в чашечно-лоханочную систему, что сопровождается

ся попаданием жидкости и мелких кист в мочевые пути. Инфицирование эхинококковой кисты может привести к гнойному распаду ее содержимого. Вскрытие кисты в мочевые пути и ее нагноение вызывают пиелонефрит и пионефроз. Патогномичным признаком открытого эхинококкоза почки является гидатидурия. При прорыве кисты в полость лоханки может развиваться почечная колика в результате закупорки мочеточника отходящими дочерними пузырьками и их оболочками. Попадание этих элементов в мочевой пузырь вызывает дизурию. Нагноение открытой гидатидозной кисты сопровождается пиурией. Функциональная способность почки при эхинококкозе страдает в различной степени в зависимости от локализации и размеров кист, интенсивности их роста. При закрытой форме эхинококкоза почки изменений мочи не наблюдается, что затрудняет диагностику [6].

Методы диагностики эхинококкоза почки включают данные эпидемиологического анамнеза, определение антител крови к эхинококку методом иммуноферментного анализа, ультразвукового исследования (УЗИ) почек и брюшной полости, рентгенографии легких, обзорной и экскреторной урографии, нефросцинтиграфии, рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [7]. Но не всегда даже эти методы исследования позволяют установить точный диагноз до оперативного вмешательства.

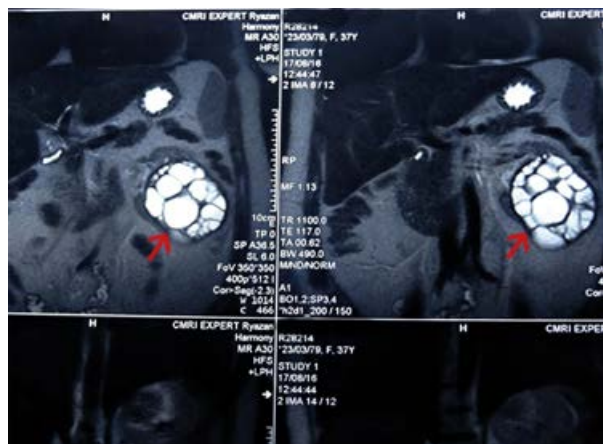


Рис. 1. МРТ-картина кистозно-солидного образования левой почки

Fig. 1. MRI picture of a cystic solid formation of the left kidney



Рис. 2. Урограмма через 7 минут после внутривенного введения контрастного вещества. Деформация ЧЛС слева

Fig. 2. The program after 7 minutes after intravenous administration of a contrast medium. Deformation of the CLS on the left

Основной метод лечения эхинококкоза почки — хирургический. Выбор метода оперативного вмешательства (резекция почки или нефрэктомия) зависит от размеров, состояния, локализации паразитарной кисты, ее отношения к окружающим органам и тканям и общего состояния больного [8]. В случаях разрыва кист, нарушения целостности кисты во время операции, опасности обсеменения, а также в случаях множественных кист показана химиотерапия. Основным противопаразитарным препаратом при эхинококкозе является альбендазол [1].

Редкость данного заболевания и его клиническая картина, сходная с опухолями почек, обуславливают трудности и ошибки диагностики эхинококкоза почки. Цель демонстрации представленного ниже клинического случая — показать особенности диагностики и лечения пациентов с этой нечастой почечной патологией.

Клинический случай

Пациентка И.Ж.А., 1979 г.р. (38 лет), обратилась в августе 2016 г. в медицинский центр к урологу с жалобами на боль в поясничной области слева, периодическое повышение температуры

тела до субфебрильных цифр, общую слабость. При амбулаторном обследовании выявлено: 1) в общем анализе крови от 23.08.2016 г. повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 30 мм/ч, анемия (снижение эритроцитов до $3,5 \times 10^{12}/л$ и гемоглобина до 10^8 г/л), лейкоциты — $4,0 \times 10^9/л$, лейкоцитарная формула нормальная; 2) в общем анализе мочи от 23.08.2016 г. — протеинурия (0,066 г/л), лейкоцитурия до 30–35 в п./зр., эритроцитурия до 40–45 в п./зр.; 3) биохимический анализ крови от 23.08.2016 г. в пределах нормы (креатинин — 59 мкмоль/л). УЗИ почек от 23.09.2016 г. — картина опухоли левой почки. УЗИ органов брюшной полости от 23.09.2016 г. — патологии не выявлено.

17.08.2016 г. с целью уточнения диагноза выполнена МРТ органов забрюшинного пространства (рис. 1), при которой выявлено: деформация левой почки; в нижней и средней трети ее многокамерное кистозно-солидное образование округлой формы, с четкими контурами, капсулой (толщиной до 0,3 см), общими размерами $10,3 \times 9,4 \times 8,4$ см, с неоднородным сигналом; сосудистая ножка левой почки не изменена; чашечно-лоханочная система (ЧЛС) слева деформирована, мочеточник не расши-



Рис. 3. Макропрепарат: удаленная почка, вскрытая по ребру

Fig. 3. Macro drug: removed kidney, opened along the edge

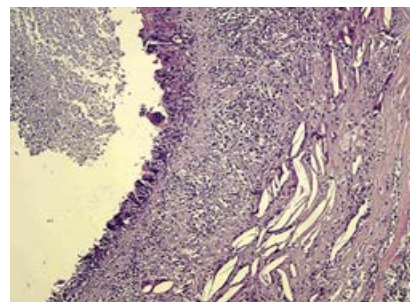
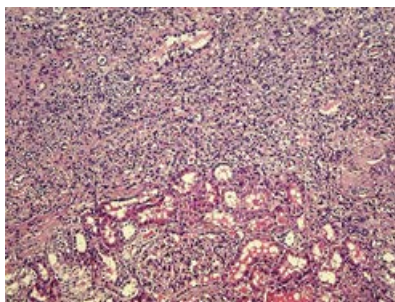
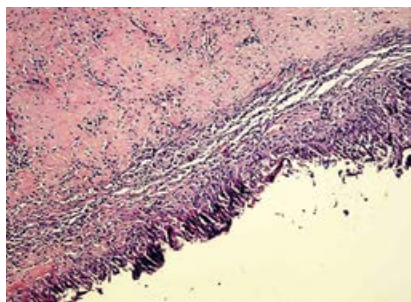


Рис. 4. Микропрепарат: фрагменты почечной ткани, прилежащей к эхинококковой кисте. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 4. Microdrug: fragments of renal tissue adjacent to an echinococcal cyst. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$

рен; правая почка без особенностей; убедительных признаков гиперплазии регионарных лимфатических узлов не выявлено.

С подозрением на опухоль левой почки пациентка была направлена и госпитализирована в урологическое отделение кафедры урологии и нефрологии ФГБОУ ВО «РязГМУ». Из анамнеза выяснено, что пациентка до 2010 г. проживала в Узбекистане, в настоящее время проживает в сельской местности Рязанской области, имеет домашнее хозяйство и домашних животных (кошка и собака). Хронические заболевания отрицает, у врачей на учете не состояла. При поступлении состояние удовлетворительное, температура тела нормальная, почки, мочевой пузырь не пальпируются, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон, дизурических явлений нет. При обследовании: 1) в общем анализе крови от 23.08.2016 г. анемия (эритроциты — $3,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — $10^8 г/л$), лейкоцитоз (лейкоциты — $9,8 \times 10^{12}/л$, эозинофилы — 2%, палочкоядерные нейтрофилы — 2%, сегментоядерные нейтрофилы — 79%, лимфоциты — 11%, моноциты — 6%), повышение СОЭ до 41 мм/ч; 2) в общем анализе мочи от 23.08.2016 г. без патологии; 3) в биохимическом анализе крови от 23.08.2016 г. в пределах нормы. Флюорография от 15.07.2016 г. — органы грудной клетки без патологии. На серии экскреторных урограмм от 14.09.2016 г. выявлены следующие изменения: на 7, 15-й минутах после введения контраста лоханка справа несколько расширена; слева деформирована, узкая, нарушена визуализация чашечек (видны не все чашечки), деформация чашечек за счет сдавления извне; мочеточники видны не на всем протяжении, слева верхние отделы сужены со смещением вправо. Заключение: объемное образование левой почки, выделительная

функция обеих почек сохранена (рис. 2).

В связи с наличием у пациентки новообразования левой почки выставлены показания к операции. 15.09.2016 г. под интубационным наркозом выполнены лапаротомия, радикальная нефрэктомия (при ревизии брюшной полости определяется гигантское опухолевидное образование левой почки, в печени видимых очаговых изменений не выявлено). При экстренном гистологическом исследовании выявлено: почка размерами $12 \times 8 \times 7$ см, с паранефральной клетчаткой, на разрезе 2/3 паренхимы почки занимает однокамерное кистозное образование $8,5 \times 9 \times 8$ см с плотной серой капсулой толщиной 0,3–0,4 см, в полости кисты множество пузырьков с тонкой полупрозрачной стенкой диаметром от 0,7 до 4,5 см, заполненных мутноватой жидкостью, стенка кисты перфорирует в лоханку, слизистая лоханки гиперемирована, в полости мелкие пузырьки диаметром до 1 см (рис. 3). Выставлен диагноз «эхинококкоз почки».

При гистологическом исследовании кисты из удаленной почки выявлено: стенка капсулы представлена фиброзной тканью с очаговым некрозом внутренней выстилки, диффузно-очаговой лимфоидной инфильтрацией с наличием гигантских клеток инородных тел, в прилежащей к капсуле почечной ткани отмечаются склероз и гиалиноз клубочков, склерозирующий васкулит (рис. 4, 5). Окончательное патогистологическое исследование № 137 cito от 15.09.2016 г. — эхинококкоз почки.

В последующем диагноз был подтвержден положительной иммунологической реакцией ИФА (титр антител к эхинококку IgG в крови составил 1:400).

Учитывая большие размеры и многокамерность эхинококковой кисты и высокий риск обсеменения окружающих тканей, пациентке проведен курс про-

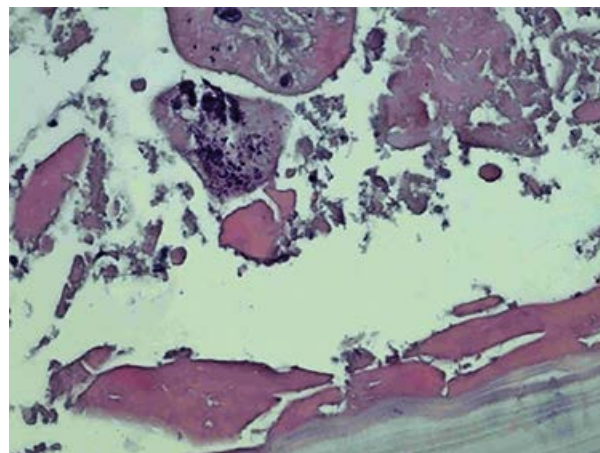
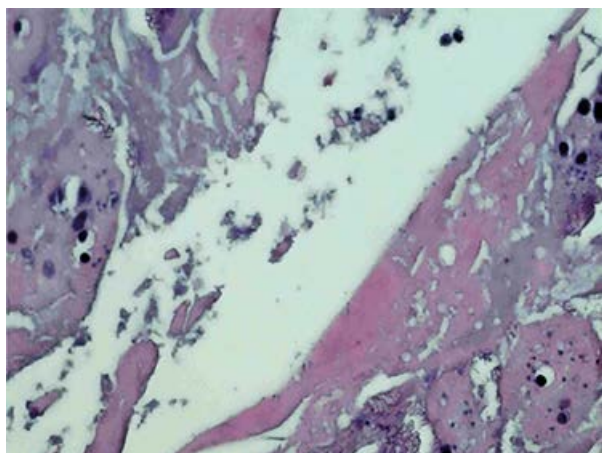


Рис. 5. Микропрепарат: хитиновая оболочка эхинококка с герминативным слоем. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 5. Microdrug: chitinous membrane of echinococcus with a germinal layer. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 400$

тивопаразитарной химиотерапии альбендазолом. Пациентка в удовлетворительном состоянии была выписана на амбулаторное лечение под наблюдение инфекциониста и уролога. Рекомендовано продолжить терапию альбендазолом 400 мг 2 раза в день, курс лечения 28 дней, интервалы между курсами не менее 2 нед, продолжительность лечения не менее 12–18 мес. Последующее динамическое наблюдение в течение 3 лет пациенткой не выявило рецидива эхинококкоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленный случай эхинококкового поражения почки показал, что из-за редкости заболевания у врачей нет настороженности в отношении эхинококкоза. Длительное бессимптомное течение заболевания привело к большим

деструктивным изменениям паренхимы почки. Оценивая эпидемиологический анамнез, следует всегда быть настороженным в отношении эхинококкоза почек среди пациентов, проживавших в странах Центральной Азии, в том числе и в Узбекистане, являющихся эндемической зоной по эхинококкозу. Данный клинический случай подтверждает, что диагностика эхинококкоза почек даже по данным РКТ затруднительна. При выявлении этого заболевания во время операции не следует забывать о правилах удаления эхинококковых кист с целью предотвращения обсеменения окружающих тканей и методах предотвращения рецидивов заболевания. Для профилактики рецидивов необходимо проведение динамического КТ-мониторинга и назначение курса противопаразитарной терапии альбендазолом у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу эхинококкоза.

Список литературы

1. Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я. Инфекционные болезни: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 1056 с.
2. Буткевич А. Ц., Воробьев Ю. А., Богданов С. Н., Сорокин М. Н. Сочетанный эхинококкоз печени и почки. Анналы хирургической гепатологии. 2010; 15(4):100–104.
3. Лопаткин Н. А. Урология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, 1024 с.
4. Хужамбердиев У. Э. У., Неъматов А. А. У., Тургунов Д. Х. У., Хамдамов Ш. У. У., Джураев М. Г., Хамраев О. А. Особенности диагностики и лечения эхинококкоза почек. Молодой ученый. 2017; 49(183):138–143.
5. Урология по Дональду Смит [В. Амэнд-младший и др.]; под ред. Э. Танаго, Д. Маканинча; пер. с англ. под ред. В. М. Нечушки-

- ной. — Сер. Классика современной медицины (КСМ). 2015, 819 с.
6. Краснов Е. А., Климова Н. В., Дарвин В. В., Цыкура В. А., Лысак М. М. Визуализационная диагностика различных форм эхинококкоза печени. Вестник СУРГУ. Медицина. 2016. 2(28):37–45.
7. Tiseo D, Borrelli F, Gentile I, Benassai G, Quarto G, Borgia G. Cystic echinococcosis in humans: our clinic experience. Parassitologia. 2004 Jun; 46(1–2):45–51.
8. Холин А. В., Аманбаева Г. Т., Абдыкадырова Ж. Э. Состояние проблемы и комплексная лучевая диагностика эхинококковых кист различных локализаций (Часть II: Собственные Наблюдения). Профилактическая и клиническая медицина. 2015; 2 (55):87–100.

References

1. Yushchuk ND, Vengerov JY. Infectious diseases: the national guide. Moscow: GEOTAR-media, 2010, 1056 p. (In Russian).
2. Butkevich ATs, Vorobiov YuA, Bogdanov SN, Sorokin MN. Complex Echinococcosis of the Liver and the Kidney. Annals of surgical Hepatology. 2010; 15(4):100–104. (In Russian).
3. Lopatkin NA. Urology: a national guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2009, 1024 p. (In Russian).
4. Khujamberdiev UEU, Nematov AAU, Turgunov DKhU, Khamdamov USU, Djuraev MG, Khamraev OA. Features of diagnostics and treatment of echinococcosis of the kidneys. Young scientist. 2017; 49(183):138–143. (In Russian).
5. Urology by Donald Smith [V. Amend Jr. et al.]; ed. E. Tanago, D. Makanincha; TRANS. under the editorship of V. M. Nechushki-

- na. — Ser. Classics of modern medicine (CSM). 2015, 819 p. (In Russian).
6. Krasnov EA, Klimova NV, Darwin VV, Tsykura VA, Lysak MM. Various forms imaging diagnostics of liver echinococcosis. Bulletin of SURGU. Medicine. 2016. 2(28):37–45. (In Russian).
7. Tiseo D, Borrelli F, Gentile I, Benassai G, Quarto G, Borgia G. Cystic echinococcosis in humans: our clinic experience. Parassitologia. 2004 Jun; 46(1–2):45–51.
8. Kholin AV, Amanbaeva GT, Abdykadyrova JE. Hydatid disease: current state of the problem and diagnostic imaging of different disease locations (Part II: Own cases). Preventive and clinical medicine. 2015; 2(55):87–100. (In Russian).

Информация об авторах:

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

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

Снегур Светлана Владимировна, врач-патологоанатом высшей категории ГБУ РО «Областная клиническая больница»

Панченко Виталий Николаевич, аспирант кафедры урологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about authors:

Victor B. Filimonov, MD, PhD, DSc, headmaster of the urological and nephrological department I. P. Pavlov Ryazan State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2199-0715>

Roman V. Vasin, MD, PhD, assistant professor of the urological and nephrological department, I. P. Pavlov Ryazan State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0216-2375>

Svetlana V. Snegur, pathologist of the highest category in Regional Clinical Hospital

Vitaliy N. Panchenko, postgraduate student of the urological and nephrological department I.P.Pavlov Ryazan State Medical University



КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНОМ РАКЕ ПЕЧЕНИ – КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.Н.Поляков¹, Ю.И.Патютко¹, А.Ю.Сыслова^{1,2}, К.А.Романова¹, И.С.Базин¹, О.Н.Сергеева¹, Э.Р.Виршке¹, Е.С.Макаров¹, Е.Ю.Антонова^{1,3}, А.А.Киршин⁴, Д.В.Подлужный¹

1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 24
2. ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
3. 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
4. БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, 426000, Российская Федерация, г. Ижевск, ул. Труда, д. 3

Резюме

Резекция печени является стандартом лечения больных локальным неосложненным раком внутривисцерального желчного протока. Системная химиотерапия назначается при наличии отдаленных метастазов. Трудности в выборе метода лечения возникают при распространении опухоли на окружающие структуры, множественном поражении печени, признаках вовлечения регионарных лимфоузлов. Свое влияние на тактику оказывает наличие осложнений.

Представленный случай описывает возможности индивидуального мультимодального подхода при местнораспространенной холангиокарциноме печени, осложненной механической желтухой, холангитом, холангиогенными абсцессами. Хирургический подход выбран основным. Своевременно применены методы интервенционной радиологии, химиотерапии, лучевой терапии. Вышеуказанный подход позволил добиться в этой сложной клинической ситуации хороших результатов: больная жива более четырех лет от момента операции, признаков прогрессирования в настоящее время не определяется.

Ключевые слова:

рак внутривисцерального желчного протока, комбинированное лечение, обширная резекция печени, резекция желчных протоков, интервенционный билиодигестивный анастомоз, послеоперационная химиотерапия, внутривисцеральная лучевая терапия

Оформление ссылки для цитирования статьи

Поляков А.Н., Патютко Ю.И., Сыслова А.Ю., Романова К.А., Базин И.С., Сергеева О.Н., Виршке Э.Р., Макаров Е.С., Антонова Е.Ю., Киршин А.А., Подлужный Д.В. Комбинированное лечение при местнораспространенном холангиоцеллюлярном раке печени – клинический случай. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 158–167. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-16

Для корреспонденции

Александр Николаевич Поляков, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24

E-mail: Dr.alex@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 11.09.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

CLINICAL CASE REPORTS

DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-16

COMBINED TREATMENT FOR LOCALLY ADVANCED CHOLANGIOCELLULAR LIVER CANCER – THE CASE REPORT

A.N.Polyakov¹, Yu.I.Patyutko¹, A.Yu.Syskova^{1,2}, K.A.Romanova¹, I.S.Bazin¹, O.N.Sergeeva¹, E.R.Virshke¹, E.S.Makarov¹, E.Yu.Antonova^{1,3}, A.A.Kirshin⁴, D.V.Podluzhnyi¹

1. N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kashirskoye sh., Moscow 115478, Russian Federation
2. N.I.Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 1 Ostrovityanova str., Moscow 117997, Russian Federation
3. I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation
4. S.G.Primushko Republican clinical Oncology dispensary, 3 Truda-str., Izhevsk 426009, Russian Federation

Abstract

Liver resection is the standard in the treatment of patients with the local uncomplicated intrahepatic bile duct cancer. Systemic chemotherapy is prescribed in the presence of distant metastases. Difficulties in a choice of the treatment method come up when one or several factors are revealed: the tumor spread towards the surrounding structures, multiple liver lesions, lymph nodes involvement signs. The complications presence manages treatment strategy too. The case describes the possibilities of an individual multimodal approach in a treatment strategy for the patient with locally advanced liver cholangiocarcinoma complicated by obstructive jaundice, cholangitis, cholangiogenic abscesses. The surgical approach was approved as the main one. Methods of interventional radiology, chemotherapy, radiation therapy were applied when necessary. The mentioned above treatment strategy allowed us to achieve good results in this difficult clinical case. The patient is alive for more than four years from the time of surgery, signs of progression are not currently defined.

Keywords:

intrahepatic bile duct cancer, combined treatment, extensive liver resection, bile ducts resection, interventional biliary anastomosis, postoperative chemotherapy, intraductal radiotherapy

For citation

Polyakov A.N., Patyutko Y.I., Syskova A.Y., Romanova K.A., Bazin I.S., Sergeyeva O.N., Virshke E.R., Makarov E.S., Antonova E.Y., Kirshin A.A., Podluzhnyi D.V. Combined treatment for locally advanced cholangiocellular liver cancer – the case report. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): 158-167. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-16

For correspondence

Aleksandr N. Polyakov, MD, PhD, the senior researcher of the oncology department of surgical treatment methods №7 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone) N.N.Blokhin National Medical Research Centre of Oncology
Address: 24 Kashirskoye sh., Moscow 115478, Russian Federation
E-mail: Dr.alex@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 11.09.2019, accepted for publication 01.12.2019.

INTRODUCTION

Liver resection with dissection of regional lymph nodes in compliance with radicalism principles still remains the preferential treatment option for the patients with intrahepatic bile duct cholangiocarcinoma [1]. Extensive liver surgery (70%) is often required to increase radicalism as well as resection of extrahepatic bile ducts (20%) and general vessels (5%). However the frequency of nonradical surgery even in these cases reaches 15% [2]. The involvement of extrahepatic bile ducts and large vessels most often occurs if portal type of liver cholangiocarcinoma is observed, for which, infiltrative periductal growth, presence of mechanical jaundice and a high frequency

of postoperative complications are typical in distinction from peripheral type [3].

In inoperable cases the methods of local or regional impact, radiotherapy or systemic treatment can be applied which may converse the tumor into a resectable condition [4, 5]. The search for optimal schemes and regimen of additional treatment is managed to improve the results of surgical treatment following the radicalism principles [4].

Clinical case

On the 12th of December 2014 patient G., female, 1987 y.b., noted icteric staining of the skin. Complex examination revealed mechanic type of jaundice. Bile hypertension was caused by the tumor located in the

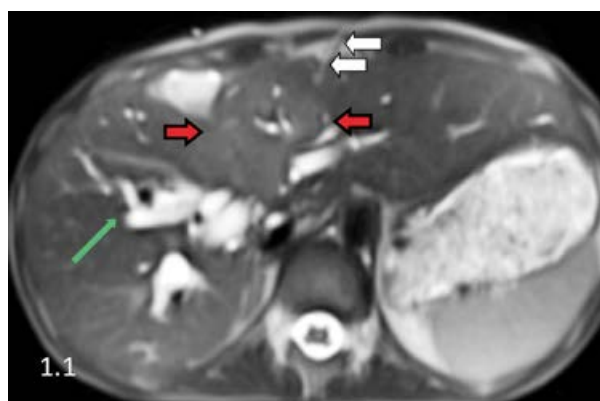


Fig. 1. Abdominal MR-scan data from 02/12/2015

Fig. 1.1. T2-weighted images in axial projection demonstrate a tumor mass in the central part of the liver (56*55*43 mm, red arrows). The tumor invades extrahepatic bile ducts confluence causing significant widening of bile ducts (up to 10 mm, green arrow). In the ducts of the left lobe is introduced a drainage which passes directly through a tumor mass (white arrows)

Рис. 1. МР-томограммы органов брюшной полости от 12.02.15

Рис. 1.1. На Т2-изображениях в аксиальной проекции (рис 1.1) в центральных отделах печени определяется опухолевый узел 5,6х5,5х4,3 см (красные стрелки). Опухоль распространяется на конfluence желчных протоков, вызывая значительное, до 1 см, расширение протоков (длинная зеленая стрелка). В протоках левой доли установлен дренаж, который проходит сквозь опухоль (белые стрелки)

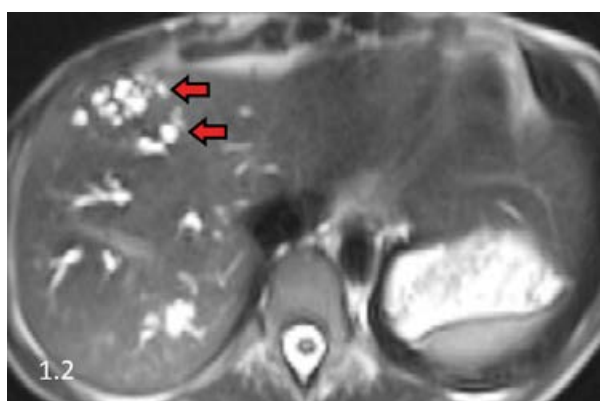


Fig. 1.2. Numerous abscesses up to 15 mm in diameter in the right lobe (red arrows)

Рис. 1.2. В правой доле печени – множественные холангиогенные абсцессы размерами до 1,5 см (красные стрелки)

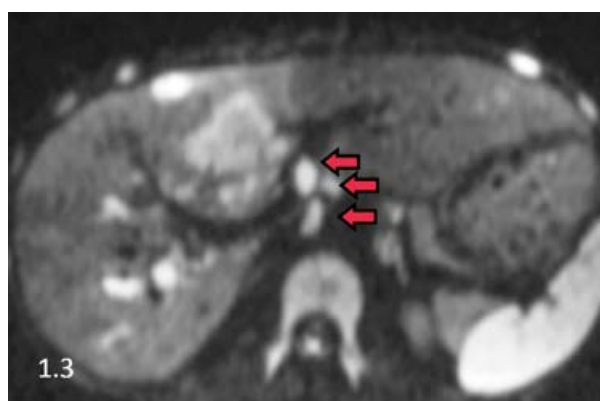


Fig. 1.3. Diffuse-weighted images in addition to the main tumor lesion in the central part of the liver demonstrate hilar lymph nodes enlargement up to 20 mm (red arrows)

Рис. 1.3. На диффузионно-взвешенных изображениях, помимо основной опухоли в центральных отделах печени, в области ворот визуализируются увеличенные лимфатические узлы до 2-х см (красные стрелки)

central part of the liver up to 5 cm in diameter which compressed the external bile ducts confluence. The level of total bilirubin was 346 $\mu\text{mol/l}$.

12/22/2014 transcutaneous transhepatic cholangiostoma was introduced into the left lobe bile ducts under the US-guidance. As soon as biliary decompression was reached on the 19th of January 2015 laparotomy was performed, however high infiltration level of the right and left extrahepatic bile ducts forced to consider the tumor unresectable. The biopsy of the lesion was taken which proved the diagnosis of intrahepatic bile duct cholangiocarcinoma. The patient was directed to the Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health

of the Russian Federation (N.N.Blokhin NMRCO) for further diagnosis and treatment.

On admission: ECOG 1, complaints of weakness, periodical fever up to 38.5 C. Height 154 cm, weight 35 kg, body mass index (BMI) = 14,8. The stomach is soft, painless, without any palpable masses. Approximately 500ml of bile was daily extracting from the external cholangiostoma. Bacteriological examination of the bile obtained the growth of *Klebsiella Pneumonia* ESBL, which was in vitro sensitive to carbopenems and aminoglycosides. Biochemistry and general blood test parameters as well as coagulogram had no significant deviations. Tumor markers level from 02/12/2015 was: CEA = 2.49 ng/ml, AFP = 1.4 U/ml, CA-199 = 1670 U/ml.

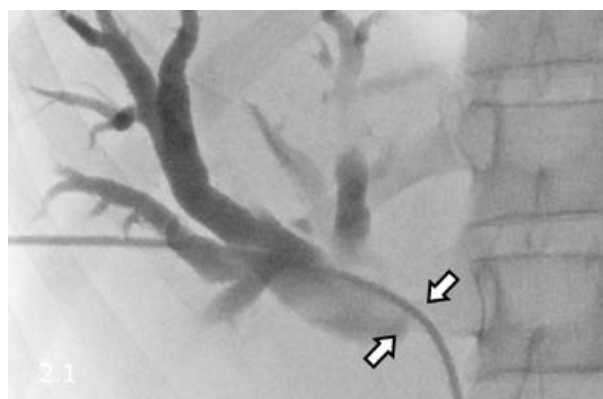


Fig. 2. Preoperational stages of bile ducts draining

Fig. 2.1. Right-hand access transcutaneous transhepatic cholangiogram from 02/26/2015 depicts severe widening of the right lobe bile ducts with hilar block level (white arrows)

Рис. 2. Этапы предоперационного дренирования желчных протоков

Рис. 2.1. Чрескожная чреспеченочная холангиостомия правосторонним доступом 26.02.2015. При холангиографии отмечается расширение желчных протоков правой доли печени с блоком (белые стрелки) на уровне ворот печени



Fig. 2.2. Control cholangiogram from 03/02/2015. Condition after separate drainage of bile ducts. Right-sided catheter 9F (white arrows) is introduced directly through the stricture zone and fixed in the distal portion of choledochus (external-internal pass). Left-sided catheter 7F (red arrow) is fixed in the distal portion of the 3rd segmental duct (external drainage)

Рис. 2.2. Контрольная холангиография 02.03.2015. Состояние после раздельного дренирования желчных протоков обеих долей печени. Холангиостомический катетер 9F (белые стрелки) справа проведен через зону стриктуры с фиксацией его верхушки в дистальном отделе холедоха (наружно-внутреннее дренирование). Слева - наружное дренирование с фиксацией катетера 7F в дистальном отделе 3-го сегментарного протока (красная стрелка)

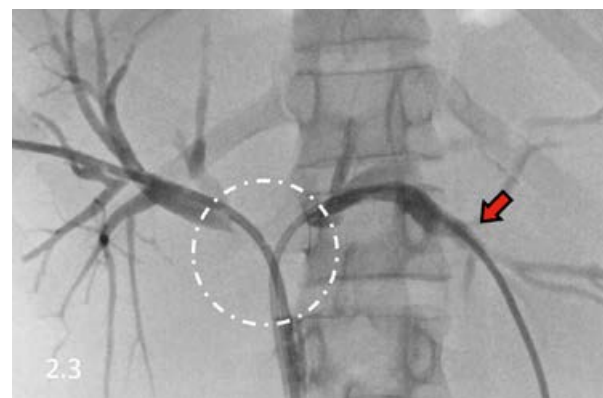


Fig. 2.3. Control cholangiogram from 03/16/2015. Condition after re-drainage of the left intrahepatic bile ducts from 03/12/2015: catheter 8F is introduced through the proximal portion of the 3rd segmental duct (red arrow) and fixed in the distal portion of common hepatic duct. Hilar block level (dotted line); left lobular duct is invaded, right sectoral ducts are spread out and divided

Рис. 2.3. Контрольная холангиография 16.03.2015. Состояние после редренирования слева (12.03.15) через проксимальный отдел (красная стрелка) третьего сегментарного протока с фиксацией верхушки катетера 8F в дистальном отделе общего печёночного протока. Блок на уровне конfluence ЖП - слева распространение на долевой проток, справа - с разобщением секторальных желчных протоков (уровень блока ЖП схематично указан пунктиром)

Abdominal MRI with intravenous enhancement from 02/12/2015 (fig.1) revealed a tumor mass up to 56 mm in the central part of the liver which was infiltrating extrahepatic bile ducts confluence causing biliary hypertension and cholangiogenic abscesses. The enlargement of hilar lymph nodes was also noted which were highly suspicious to be metastatic.

Biopsy probe histological examination depicted tumor cells growth, the structure of which was most appropriate to low-grade cholangiocellular carcinoma. Immunohistochemical examination also revealed cholangiocellular carcinoma.

Complex diagnostic examination showed no sign of distant expansion of the tumor.

The local impact methods were doubtful on the first stage because of suspicion to hilar lymph node metastases. Low frequency of objective response to systemic treatment for cholangiocarcinoma, as well as high risk of the further obstruction of sectoral and segmental bile ducts with progression of cholangitis and cholangiogenic abscesses were taken into the account when it was decided to perform extensive right hemihepatectomy added by resection of extrahepatic bile ducts as the first stage of the combined treatment for this patient. It required to perform additional separate drainage of right and left bile ducts. Firstly, on the 26th of February 2015 — right lobe ducts were drained (fig.2.1) to decrease clinics of cholangitis and

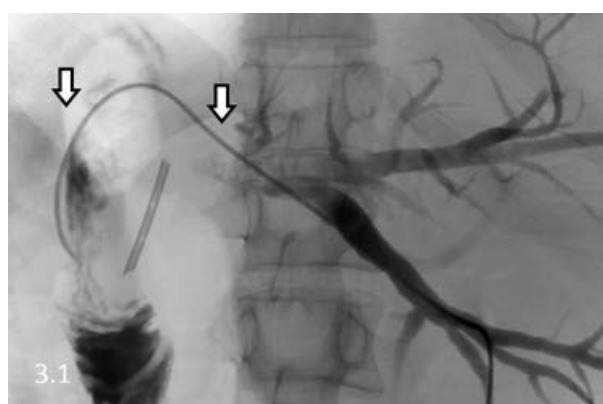


Fig. 3. Performance of the interventional biliodigestive anastomosis and intraductal radiotherapy preparation steps

Fig. 3.1. Cholangiogram from 07/14/2015. Manipulative catheter (white arrows) is installed into the duodenal cavity through the superelastic metal introducer

Рис. 3.1. Манипуляционный катетер (белые стрелки) установлен в полость 12-перстной кишки по суперэластичному металлическому проводнику. 14.07.2015

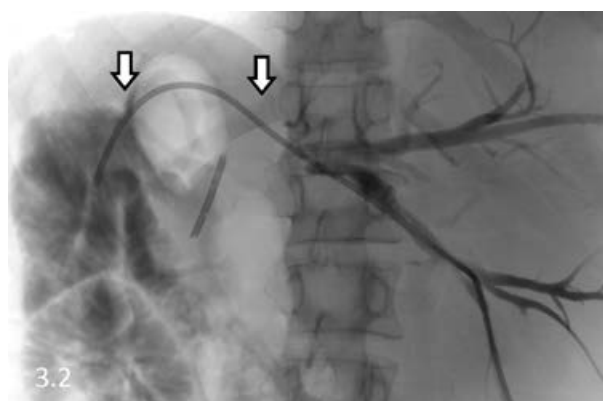


Fig. 3.2. Cholangiogram from 07/14/2015. Manipulative catheter is replaced by straight 7F drainage (white arrows) which apex is fixed in the duodenal cavity

Рис. 3.2. По проводнику манипуляционный катетер заменен на прямой дренаж 7F (белые стрелки) с фиксацией его верхушки в полости луковицы 12-перстной кишки. 14.07.2015

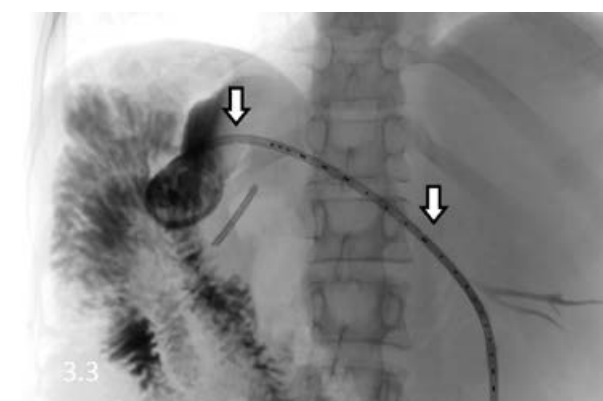


Fig. 3.3. Cholangiogram from 11/02/2015. A source imitator for intraductal radiotherapy (white arrows) is installed into the 12F cholangiostomic drainage

Рис. 3.3. В просвет холангиостомического дренажа 12F установлен имитатор источника (белые стрелки) для выполнения разметки внутрипросветного облучения. 02.11.2015

cholangiogenic abscesses. The primary drainage in the left lobe ducts was introduced directly through the tumor (fig.1.1) and had a high risk of migration (fig.2.2). 03/12/2015 transcutaneous transhepatic cholangioscopy was performed through the proximal portion of the 3rd segmental duct which allowed to manage an external-internal passage. The previously introduced catheter was extracted. Control cholangiogram was performed on the 16th of March 2015 (fig.2.3).

After preoperative preparation laparotomy was performed on the 19th of March 2015 which revealed the tumor mass up to 60 mm in the central part of the liver invading the bile ducts starting from the gallbladder duct completely to the liver parenchyma and also enlargement of regional lymph nodes up to 25 mm (hepatoduodenal ligamentum region, behind the pancreatic head, along common hepatic artery). Extensive right hemihepatectomy was performed with 1st segment dissection added by resection of the extrahepatic bile ducts, cholecystectomy, dissection of lymph nodes of hilar zone, along common hepatic artery, behind pancreatic head and around the celiac trunk region. During liver parenchyma resection there was observed pus coming from the cross-section of widened bile ducts. Left extrahepatic bile ducts were resected 2 mm distal to the 2nd and 3rd ducts confluence: duct stump diameter was 4 mm, sectoral ducts diameter was up to 2 mm. In the crossed left lobe ducts there was also observed pus. Express histological exam of the dissected retropancreatic lymph node revealed metastatic adenocarcinoma cells. Microscopy of bile ducts resection borders showed no sign of tumor. It was decided to stitch the bile duct stump tightly because of absence of conditions to create a reliable biliodigestive anastomosis simultaneously according to severe cholangitis clinics and high bile ducts resection level. External choangiostoma was left to assess biliary decompression. The rear wall of the pyloric portion of the stomach and duodenum bulb were mobilized and attached to liver capsule next to the stitched bile duct stump to perform an interventional biliodigestive anastomosis later.

Hystological conclusion: liver tumor mass up to 50 mm with several satellite nodules up to 5–10 mm is presented by poorly differentiated cholangiocarcinoma cells invading intrahepatic bile ducts; 3 of 11 examined lymph nodes also have metastatic cholangiocarcinoma cells (one node taken from hepatoduodenal ligamentum zone, two — retropancreatic). Microscopy revealed liver resection border invasion near the resected bile duct. 1st segment parenchyma was intact; the proximal and distal borders of the resected bile ducts showed no sign of tumor cells.

During April till September 2015 according to non-radical surgery type (R1) and lymph node involvement the patient underwent 6 courses of systemic

chemotherapy repeating each 28 days in the following regimen: gemcitabine 1000 mg/m² intravenously at 1st, 8th and 15th day, capecitabine 1600 mg/m² daily on the 1st-14th days. Hematological toxicity of the 3rd grade (thrombocytopenia, neutropenia, anemia) was observed between courses.

Control complex examination after three courses of systemic chemotherapy on the 14th of July 2015 (including abdominal MRI with contrast enhancement and chest x-ray) revealed no sign of progression. Tumor marker levels (CEA, CA-199) were within normal values. It was decided to create an interventional puncture biliodigestive anastomosis. Previously fixed portion of duodenum was punctured through the bile duct stump with 20G needle under fluoroscopic guidance. The confirmation of the needle tip in the cavity of the hollow organ was obtained. After that 0,038 J-conductor was put through the needle by which a manipulative 5F catheter was introduced (fig.3.1). The next step was a 7F choangiostomic catheter installation (fig.3.2) to manage external-internal pass.

The complex control examination held on the 10/06/2015 (including abdominal MRI with contrast enhancement and chest CT) showed no sign of tumor progression. Inhomogeneity of liver parenchyma was noted with thickening of soft tissue around the bile duct stump. The stump caliber was 6 mm, segmental ducts — 3 mm. Tumor marker levels: CEA = 2,0 ng/ml, CA-199 = 15,0 U/ml. Control cholangiogram from 11/02/2015 demonstrated adequate bile drainage function thus 7F catheter was replaced by 12F one with the source imitator (fig.3.3.) installation to perform intraductal radiotherapy as the next step in combined treatment strategy.

From 11/02/2015 to 11/19/2015 in order to reduce the risk of continued tumor growth in the area of microscopically nonradical surgery (liver parenchyma near the intersection of the left bile ducts) intraductal radiotherapy was performed on the left lateral sectoral and 3rd segmental ducts (from the 1st to the 7th mark, the length of the active line was 50 mm, the distance from the center of the source was 10 mm, fig.3.3). An 18-channel microSelectron HDR device was used for the radiotherapy. Ir192 was a source of radiation with a normal activity of 10 Ci. Twelve sessions of 4 Gy were performed, the course dose was 60 Gy by the isoeffect.

In case of a very high probability of post-beam stricture of biliodigestive anastomosis development as well as tumor relapse risk — choangiostomic drainage was kept until June 2017 to prevent obstructive jaundice. The drainage was changed each 3 month with checking of its location and correction if necessary. The internal part of the drainage was located in the duodenal bulb cavity, the external end was blocked.

Control complex examination data from 06/06/2017 (including abdominal MRI with contrast enhancement, chest X-ray and cholangiography) showed no evidence of tumor progression. Bile ducts widening was within previous values (up to 6 mm for biliodigestive anastomosis region, 3 mm for segmental ducts). Tumor markers level: CEA = 1.52 ng/ml, CA-199 = 0.63 U/ml.

06/05/2017 (19 months after an interventional anastomosis creation) cholangiostomic catheter was moved under fluoroscopic guidance so that its internal end was placed above biliodigestive anastomosis level. In this condition anastomosis remained completely passable, no stricture signs were observed (fig.4.1). Cholangiostomic drainage was blocked. 4 days later

(06/09/2017) control cholangiogram data depicted complete opening of the anastomosis with no sign of bile ducts widening (fig.4.2.). Cholangiostomic catheter was ejected.

Complex control examination data from 03/14/2018 (including abdominal MRI with contrast enhancement and chest fluoroscopy) showed no sign of tumor progression. Duodenoscopy revealed bile admission through a tiny defect in the upper duodenum bulb wall.

Control examination taken in May of 2019 (MRI data — fig.4.3) revealed no sign of tumor progression or biliary hypertension. Tumor markers level: CEA = 1.26 ng/ml, CA-199 = 0 U/ml.

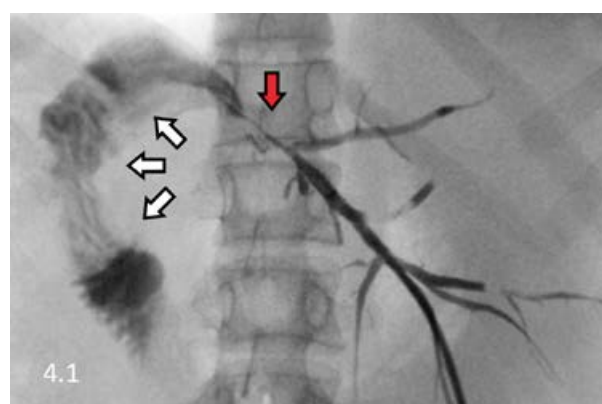


Fig. 4. Steps of cholangiostomic drainage ejection and dynamic abdominal MRI data

Fig. 4.1. Control cholangiogram data from 06/05/2017 depict the location of the apex of direct 10F drainage is proximal to biliodigestive anastomosis. Contrast agent (white arrows) admission into duodenal cavity through the formed channel (red arrows) is complete and fluent

Рис. 4. Фистулохолангиография перед удалением холангиостомического дренажа и МРТ при динамическом наблюдении

Рис. 4.1. Контрольная холангиография 05.06.2017, верхушка прямого дренажа 10F установлена проксимальнее билиодигестивного соустья. Контрастное вещество (белые стрелки) свободно поступает по сформированному каналу (красные стрелки) в просвет 12ПК

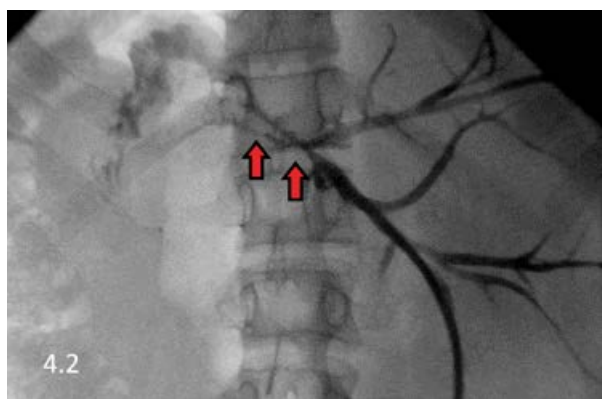


Fig. 4.2. Cholangiogram data from 06/09/2017 shows the absence of left lobe bile ducts widening. Contrast agent fluently admits duodenal cavity by the formed channel (red arrows)

Рис. 4.2. Контрольная холангиография 09.06.2017 (на 4 сутки после перекрытия холангиостомы). Желчные протоки левой доли печени не расширены. Контрастное вещество свободно по сформированному каналу (красные стрелки) поступает в просвет 12ПК



Fig. 4.3. Abdominal MRI data from 05/07/2019. T2-weighted images, frontal projection. Liver resection border shows no sign of tumor regrowth. Minimal widening of bile ducts in the remaining liver parenchyma remains stable (white arrows)

Рис. 4.3. МР-томограммы при динамическом наблюдении от 07.05.19. Т2-изображения, фронтальная проекция: по краю резецированной печени - без видимых патологических образований, сохраняется минимальное расширение желчных протоков оставшейся печени (белые стрелки)

DISCUSSION

Surgical treatment is a potentially radical method for intrahepatic bile duct cancer patients. It is reasonable to value the use of local destruction methods or radiotherapy variety, as well as chemoinfusion or hepatic artery chemoembolization, and, finally, — systemic chemotherapy in case if surgery is impossible [4].

In case of little tumor size with isolated liver lesion the usefulness of surgery usually leaves no doubt. The prevalence of systemic chemotherapy in case of hematogenous or implant metastases is also obvious. Treatment strategy for patients with no sign of distant tumor metastases but having such negative prognostic factors as lymph node metastases, multiple liver lesions, vessel and/or extrahepatic bile ducts invasion with obstructive jaundice development still remains discussable [1].

In such cases the current conservative treatment strategies with application of radiotherapy, systemic and regional chemotherapy attract firstly by their relative safety and by increasing effectiveness [6, 7, 8]. Combination of gemcitabine, cisplatin and nab-paclitaxel allowed to reach a partial answer to therapy in 45% of cases [9]. For some of the previously inoperable patients (12.5–36.4%) liver resection can be performed after induction chemoradiotherapy is applied and then, in R0-surgery cases it can help to achieve survival results comparable to the ones for primary resectable cases [5, 10].

Taking a review of the presented case it's worth noting that the usefulness of preoperational therapy was also discussed. Such factors as reasonable doubt in surgery radicalism and lymph node enlargement revealed by MRI pushed to use preoperative therapy however, there was no confidence that chemotherapy would be provided completely taking in account BMI < 15 and a source of infection existence (cholangitis and cholangiogenic abscesses) which was significantly hard to sanitize. It is also important to underline that the actual chemotherapy regimen for cholangiocarcinoma patients in 2014th year was gemcitabine and cisplatin combination: in case of its usage only 19% of objective answer was expected and less than half of patients included in the cited study managed to finish the complete course [11].

The presence of enlarged lymph nodes suspicious to be metastatic in liver hilar region, behind pancreatic head and along common hepatic artery made the usefulness of local or regional therapy methods very doubtful. Persistence of infection in the undrained liver segments leading to cholangiogenic abscesses formation also significantly reduced the safety of these methods. During surgery lymph node metastases were proved as well as persistence of purulent cholangitis in spite of separate bilateral bile ducts drainage performed. According to mentioned above reasons it was

decided not to perform reconstructive step on site of surgery which required further creation of an interventional biliodigestive anastomosis.

Because of poor results of surgical treatment for cholangiocarcinoma patients, the search for effective methods of additional therapy is justified. Preoperative therapy in inductive variety was discussed above while neoadjuvant treatment in case of deliberately resectable tumors is not recommended [12]. Standard adjuvant chemotherapy for biliary cancer patients is presented by capecitabine usage in monoregimen after BILCAP work is published [13]. There are no randomized trials which demonstrate the advantages of other schemes in adjuvant regimen compared to common cohort [14], but their usage can be justified in case of unfavorable factors are revealed [15, 16].

By the way, we could not rely on the above-mentioned modern sources at those time, however, taking into account nonradical surgery results the usefulness of postoperative treatment was doubtless; besides that, Murakami et al. suggested that addition of adjuvant chemotherapy improves the long-term survival results in lymph node invasion patient group [17]. In order to reduce the risk of distant progression chemotherapy was performed for 6 month in combination of gemcitabine and capecitabine. Intraductal radiotherapy was performed on the left lateral sectoral and 3rd segmental ducts (the area of maximum local relapse risk) after the systemic treatment and exception of further tumor progression according to abdominal MRI and chest CT data were finished. This type of radiotherapy was chosen for its maximum safety and accuracy of impact.

By the time of publication (4 years after the surgery) the patient is alive and has no complaints. ECOG 0, weight 42 kg, BMI = 17.7. Clinical and diagnostic examination data show no sign of tumor progression.

CONCLUSION

Reported clinical case demonstrates the result of successful use of individual combined treatment strategy for the patient with cholangiocellular liver cancer with extrahepatic bile ducts and regional lymph nodes invasion. Interventional methods were used to reduce the clinics of jaundice and cholangitis, biliary reconstruction and radiation source admission. Surgical stage was presented by R1-extensive resection. Systemic chemotherapy scheme selected in account with available at the time information sources and drugs as well as intraductal radiotherapy use allowed to reach good results in the difficult clinical condition: by the time of the article preparation (May of 2019) the patient was alive and had no sign of tumor progression.

Список литературы/References

- Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, Kokudo N, Miyazaki M, Pawlik TM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. HPB (Oxford). 2015 Aug; 17(8):669–680. DOI: 10.1111/hpb.12441
- Ribero D, Pinna AD, Guglielmi A, Ponti A, Nuzzo G, Giulini SM, et al. Surgical Approach for Long-term Survival of Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multi-institutional Analysis of 434 Patients. Arch Surg. 2012 Dec; 147(12):1107–1113. DOI: 10.1001/archsurg.2012.1962
- Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Sueda T. Intrahepatic cholangiocarcinoma: clinicopathological differences between peripheral type and hilar type. J Gastrointest Surg. 2012 Mar; 16(3):540–548. DOI: 10.1007/s11605-011-1730-4
- Waseem D, Tushar P. Intrahepatic, perihilar and distal cholangiocarcinoma: Management and outcomes. Ann Hepatol. 2017; 16(1):133–139. DOI: 10.5604/16652681.1226927
- Cho Y, Kim TH, Seong, J. Improved oncologic outcome with chemoradiotherapy followed by surgery in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. Strahlenther Onkol. 193(8):620–629. DOI: 10.1007/s00066-017-1128-7
- Putzer D, Schullian P, Jaschke WR, Bale R. Minimally invasive locoregional treatment of intrahepatic cholangiocellular carcinoma. Surg. Gastroenterol. Oncol. 2018; 23(5):303–308. DOI: 10.21614/sgo-23-5-303
- Park JO, Oh DY, Hsu C, Chen JS, Chen LT, Orlando M, et al. Gemcitabine Plus Cisplatin for Advanced Biliary Tract Cancer: A Systematic Review. Cancer Res Treat. 2015 Jul; 47(3):343–361. DOI: 10.4143/crt.2014.308
- Gabriel E, Gandhi S, Attwood K, Kuvshinov B, Hochwald S, Iyer R. Gemcitabine and capecitabine for advanced biliary cancer. J Gastrointest Oncol. 2017 Aug; 8(4):728–736. DOI: 10.21037/jgo.2017.01.24
- Shroff RT, Javle MM, Xiao L, Kaseb AO, Varadhachary GR, Wolff RA, et al. Gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for the treatment of advanced biliary tract cancers. A phase 2 clinical trial. JAMA Oncol. 2019 Jun 1; 5(6):824–830. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0270
- Kato A, Shimizu H, Ohtsuka M, Yoshidome H, Yoshitomi H, Furukawa K, et al. Surgical resection after downsizing chemotherapy for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer: a retrospective single-center study. Ann Surg Oncol. 2013 Jan 1; 20(1):318–324. DOI: 10.1245/s10434-012-2312-8
- Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med. 2010 Apr 8; 362(14):1273–1281. DOI: 10.1056/NEJMoa0908721
- Imperatori M, D'Onofrio L, Marrucci E, Pantano F, Zoccoli A, Tonini G. Neoadjuvant treatment of biliary tract cancer: state-of-the-art and new perspectives. Hepat Oncol. 2016 Jan; 3(1):93–99. DOI: 10.2217/hep.15.43
- Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019 May 1; 20(5):663–673. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30915-X
- Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, Watelet J, Hammel P, Joly JP, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2019 Mar 10; 37(8):658–667. DOI: 10.1200/JCO.18.00050
- Miura JT, Johnston FM, Tsai S, George B, Thomas J, Eastwood D, et al. Chemotherapy for Surgically Resected Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Ann Surg Oncol. 2015 Oct; 22(11):3716–3723. DOI: 10.1245/s10434-015-4501-8
- Morine Y, Shimada M, Ikemoto T, Arakawa Y, Iwahashi S, Saito YU, et al. Effect of Adjuvant Gemcitabine Combined with Low-dose 5-Fluorouracil and Cisplatin Chemotherapy for Advanced Biliary Carcinoma. Anticancer Res. 2017 Nov; 37(11):6421–6428. DOI: 10.21873/anticancer.12096
- Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Kondo N, et al. Prognostic factors after surgical resection for intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma. Ann Surg Oncol. 2011 Mar; 18(3):651–658. DOI: 10.1245/s10434-010-1325-4

Информация об авторах:

Поляков Александр Николаевич, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>

Патютко Юрий Иванович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9254-1346>

Анна Юрьевна Сысцова, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Проходит обучение в онкологическом отделении хирургических методов лечения № 7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7163-2089>

Романова Ксения Александровна, к.м.н., научный сотрудник рентгенодиагностического отделения, научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8938-3313>

Базин Игорь Сергеевич, д.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2624-9341>

Сергеева Ольга Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории интервенционной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1932-5983>

Вишке Эдуард Рейнгольдович, д.м.н., заведующий лабораторией интервенционной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4006-3642>

Макаров Евгений Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник отделения радиохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Антонова Елена Юрьевна, клинический ординатор кафедры онкологии института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) на базе НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации отделения химиотерапии № 1 торако-абдоминального отдела.

Киршин Александр Александрович, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 1 БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики

Подлужный Данила Викторович, к.м.н., заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 7 (опухолей гепатопанкреато-билиарной зоны) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>

Information about authors:

Aleksandr N. Polyakov, MD, PhD, the senior researcher of the oncology department of surgical treatment methods № 7 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone) N.N.Blokhin National Medical Research Centre of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>

Yuriy I. Patyutko, MD, PhD, DSc, professor, chief researcher of the oncology department of surgical treatment methods № 7 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone), N.N.Blokhin National Medical Research Centre of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9254-1346>

Anna Y. Syskova, postgraduate, department of oncology and radiation therapy, faculty of therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Passes trained the Oncology Department of surgical methods of treatment No. 7 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7163-2089>

Ksenia A. Romanova, MD, PhD, researcher of the diagnostic radiology department, Research Institute of clinical and experimental radiology, N.N.Blokhin National Medical Research Centre of Oncology. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8938-3313>

Igor S. Bazin, MD, PhD, DSc, senior researcher of the department of clinical pharmacology and chemotherapy, N.N.Blokhin National Medical Research Centre of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2624-9341>

Olga N. Sergeeva, MD, PhD, senior researcher of the interventional radiology laboratory, N.N.Blokhin National Medical Research Centre of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1932-5983>

Eduard R. Virshke, MD, PhD, DSc, head of the interventional radiology laboratory, N.N.Blokhin National Medical Research Centre of Oncology

Evgeniy S. Makarov, MD, PhD, researcher of the oncology department of radiosurgery, N.N.Blokhin National Medical Research Centre of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4006-3642>

Elena Y. Antonova, clinical resident of the department of oncology, institute of clinical medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), at the Institute of clinical Oncology. N.N.Trapeznikova, N.N.Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health Ministry of the Russian Federation.

Kirshin A. Aleksandr, head of the oncological department of surgical treatment methods № 1, S.G.Primushko Republican clinical Oncology dispensary

Danila V. Podluzhnyi, MD, PhD, head of the oncology department of surgical treatment methods № 7 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone), N.N.Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health Ministry of the Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>



УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИ ПОЛУЧАЕМОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ

Е.Е.Жильцова¹, Л.Р.Чахоян², О.Е.Коновалов^{3,4}, М.А.Ходорович³

1. ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390026, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9
2. ООО «Клиника омоложения Левона Чахояна», 127051, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубная, д. 15
3. ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
4. ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Мнение пациентов о разных сторонах деятельности медицинских организаций зависит от многих факторов, среди которых наиболее значимыми являются место жительства, социальное положение, уровень образования, материального обеспечения и другие.

Цель исследования. Изучить удовлетворенность получаемой специализированной помощью пациентов с хроническими дерматозами в условиях мегаполиса.

Материалы и методы. Удовлетворенность пациентов с хроническими дерматозами качеством оказанных услуг в клиниках дерматовенерологического профиля была изучена на основе анкетного опроса 412 больных, проживающих в г. Москве.

Результаты. Качеством оказания дерматологической помощи были удовлетворены 74,0% пациентов, скорее удовлетворены, чем нет — 19,6%, скорее не удовлетворены, чем да — 5,8%, не удовлетворены — 0,6%. Внимательное и доброжелательное отношение медицинского персонала к пациентам в поликлинических и стационарных отделениях профильных медицинских организаций отметили 91,7% респондентов, невнимательное — 0,6% и затруднились с ответом — 7,7%. Большинство респондентов (97,8%) оценили график работы врачей как удобный, а время ожидания приема врача-дерматовенеролога в поликлинике как непродолжительное (96,8%). Минимальная доля пациентов (1,3%) указали на отказ в проведении необходимых, по их мнению, обследований и лечении.

Заключение. Большинство пациентов были удовлетворены полученной специализированной помощью и практически не испытывали трудностей при посещении профильных медицинских организаций ввиду достаточного их количества в разных районах города.

Ключевые слова:

больные хроническими дерматозами, анкетный опрос, медицинская помощь, удовлетворенность пациентов, качество дерматологической помощи, посещение профильных медицинских организаций

Оформление ссылки для цитирования статьи

Жильцова Е.Е., Чахоян Л.Р., Коновалов О.Е., Ходорович М.А. Удовлетворенность больных хроническими дерматозами получаемой медицинской помощью. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 168-173. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-17

Для корреспонденции

Коновалов Олег Евгеньевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения Медицинского института ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

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

E-mail: konovalov_oe@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1974-9882>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 04.07.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

THE SATISFACTION OF PATIENTS WITH CHRONIC DERMATOSES ACCORDING TO THE MEDICAL CARE THEY RECEIVED

E.E.Ziltsova¹, L.R.Chakhoyan², O.E.Konovalov^{3,4}, M.A.Khodorovich³

1. I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, 9 Vysokovolt'naya str., Ryazan 390026, Russian Federation

2. Levon Chakhoyan Rejuvenation Clinic, 15 Trubnaya str., Moscow 127051, Russian Federation

3. Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

4. N.I.Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 1 Ostrovityanova str., Moscow 117997, Russian Federation

Abstract

The article deals with the opinion of patients about different activities of medical organizations. It was established that opinion of patients about the activities of medical organizations depends on many factors, among which the most important were the place of residence, social status, level of education, material security and others.

Purpose of the study. To study the satisfaction of patients with chronic dermatoses with the medical care they receive in a metropolis.

Materials and methods. The satisfaction of patients with chronic dermatoses with the quality of the services provided in dermatovenerological clinics was studied on the basis of a questionnaire survey of 412 patients living in Moscow.

Results. It was established that 74.0% of patients were satisfied with the quality of dermatological care, 19.6% were more likely satisfied than not, 5.8% were more unsatisfied than yes, 0.6% were not satisfied. The attentive and friendly attitude of medical personnel to patients in polyclinic and inpatient departments of specialized medical organizations noted in 91.7% of respondents, inattentive — in 0.6% and found it difficult to answer — 7.7%. The majority of respondents (97.8%) rated the schedule of doctors as convenient and waiting time for a dermatovenerologist's appointment in the clinic is not long (96.8%). The minimum proportion of patients (1.3%) indicated a refusal to conduct the necessary in their opinion examinations and treatment.

Conclusion. The majority of patients were satisfied with the specialized care received and practically had no difficulties visiting specialized medical organizations in view of their sufficient number in different areas of the city.

Keywords:

patients with chronic dermatoses, questionnaire survey, medical care, satisfaction of patients, quality of dermatological help, visiting specialized medical organizations

For citation

Ziltsova E.E., Chakhoyan L.R., Konovalov O.E., Khodorovich M.A. The satisfaction of patients with chronic dermatoses according to the medical care they received. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): 168-173. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-17

For correspondence

Oleg E. Konovalov, MD, PhD, DSc, professor of department of public health, health care and hygiene of Medical institute Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), professor of the department of public health and health care, health economics, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) of the Health Ministry of Russia

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

Address: 1 Ostrovityanova str., Moscow 117997, Russian Federation

E-mail: konovalov_oe@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1974-9882>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Повышение доступности и качества медицинской помощи, развитие профилактики заболеваний для широких слоев населения определены ориентирами социально-экономической стратегии развития Российской Федерации на период до 2020 г. При этом главной целью преобразований в здравоохранении должно быть обеспечение такого объема и качества медицинских услуг, которые соответствовали бы потребностям населения [1, 2].

В настоящее время одной из важных задач здравоохранения является необходимость учета мнений граждан при оказании медицинской помощи [3]. Под термином «удовлетворенность пациентов» подразумеваются формирование взглядов пациентов на характеристики медицинской помощи и указание личных оценок этих характеристик [4].

Мнение пациентов о разных сторонах деятельности медицинских организаций зависит от многих факторов, среди которых наиболее значимыми являются место жительства, социальное положение, уровень образования, материального обеспечения и другие [5, 6, 7]. В связи с этим могут быть существенные различия в уровне удовлетворенности пациентов медицинской и, в частности, дерматологической помощью, а также их информированности о предоставляемых медицинских услугах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с целью исследования были отобраны объекты наблюдения — пациенты, страдающие хроническими дерматозами.



Рис. 1. Распределение пациентов по удовлетворенности качеством медицинской помощи в филиалах МНПЦ ДК ДЗМ, %

Fig. 1. Distribution of patients by satisfaction with the quality of medical care in the branches of MNPC DC DZM, %

Использовался эмпирический метод исследования — анкетирование. Плюсом этого метода является возможность охвата большого количества человек и получение наиболее точных данных.

Была использована специально разработанная анкета, которая содержала вопросы, касающиеся возраста и пола, социальной принадлежности, уровня образования больных, а также блока вопросов, касающихся удовлетворенности пациентов с хроническими дерматозами качеством оказанных услуг в клиниках дерматовенерологического профиля (отношение медицинского персонала к пациентам, причины неудовлетворенности больных оказываемой медицинской помощью, возникающие трудности при посещении медицинской организации).

Все опрошенные пациенты — 412 человек — наблюдались по поводу кожного заболевания в поликлиниках филиалов Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (МНПЦДК ДЗМ).

Теоретические методы исследования — анализ и синтез были применены при обработке анкетных данных. Для выполнения расчетов использовалось соответствующее программное обеспечение: программа Excel и пакет стандартных статистических программ STATISTICA 6.0.

Математическая обработка полученных данных проводилась с использованием методов вариационной статистики. Доверительный интервал для средних величин вычислялся с заданным уровнем достоверности 0,95. Для оценки достоверности различий применялся параметрический критерий Стьюдента.

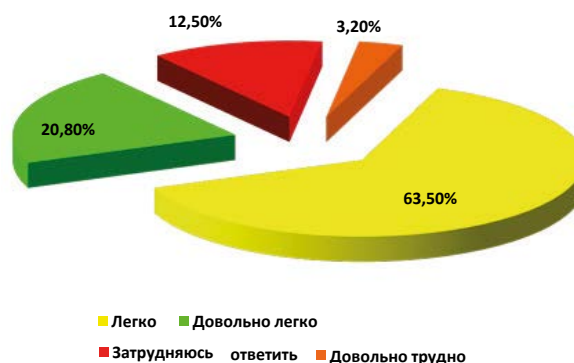


Рис. 2. Распределение пациентов по ответам на вопрос: «Легко ли Вам добираться до дерматовенерологического учреждения?», %

Fig. 2. Distribution of patients according to the answers to the question: "Is it easy for You to get to the dermatovenereological institution?", %

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимость учета мнений граждан при оказании медицинской помощи в наше время стала одной из важных задач здравоохранения. Под термином «удовлетворенность» подразумеваются формирование взглядов пациентов на характеристики медицинской помощи и указание личных оценок этих характеристик.

Удовлетворенность пациентов с хроническими дерматозами качеством оказанных услуг в клиниках дерматовенерологического профиля была изучена на основе анкетного опроса 412 больных, проживающих в г. Москве. Средний возраст респондентов составил $43,4 \pm 10,8$ года, доля женщин и мужчин составила 62,2% и 37,8% соответственно.

Опрошенные пациенты характеризовались тем, что были городскими жителями, преимущественно со средним специальным и высшим образованием, в основном служащими государственных учреждений и работниками коммерческих структур, состоящими в зарегистрированном браке, со средним материальным положением.

При ответе на вопросы внимательное и доброжелательное отношение медицинского персонала к пациентам в поликлинических и стационарных отделениях профильных медицинских организаций отметили 91,7% респондентов, невнимательное — 0,6% и затруднились с ответом — 7,7%. Отличий по половому признаку в ответах на данный вопрос не отмечалось. Различий по возрастным группам также отмечено не было.

На внимательное и доброжелательное отношение к себе и другим пациентам указали 88,9% мужчин и 93,3% женщин, то есть среди мужского населения оказалось больше пациентов, внимание медицинского персонала которым показалось недостаточным.

Качеством оказания дерматологической помощи в поликлинических и стационарных отделениях филиалов МНПЦДК ДЗМ были удовлетворены 74,0% пациентов, скорее удовлетворены, чем нет — 19,6%, скорее не удовлетворены, чем да — 5,8%, не удовлетворены — 0,6% (рис. 1).

Анализируя полученные данные, необходимо отметить, что количество респондентов, давших ответы «да» и «скорее да, чем нет» на вопрос об удовлетворенности медицинской помощью, составило большинство — 93,6%.

Отличий по гендерному признаку в ответах отмечено не было, однако пациенты в возрасте от 20 до 29 лет наиболее высоко оценили качество медицинской помощи, доля их положительных ответов приближалась к 100%, чуть менее позитивны

были респонденты в возрасте старше 60 лет, которые дали 86,8% положительных ответов.

Различие в ответах на вопрос об удовлетворенности оказанной медицинской помощью отмечалось у пациентов в зависимости от уровня образования, хотя и было незначительным.

Положительную оценку (сумма ответов «да» и «скорее да, чем нет») в большинстве случаев дали респонденты с общим средним (95,2%) и средним специальным (95,3%) образованием. Далее распределились респонденты с неоконченным высшим и высшим образованием (93,8% и 91,4% соответственно) и пациенты с неполным средним образованием (90,9%).

По мнению пациентов, неудовлетворенных оказанной медицинской помощью, для повышения качества дерматологической помощи необходимы улучшение материально-технической базы и внедрение информационной системы в работу всех медицинских учреждений.

Еще один показатель, который является неотъемлемой частью требований к оказываемой медицинской помощи, это ее доступность. Для более детального изучения данного параметра был предложен ряд вопросов, который, с нашей точки зрения, позволил дать достаточно объективную оценку.

Ответы на вопрос «Легко ли Вам добираться до медицинского учреждения?» были распределены следующим образом: легко — ответили 63,5% человек, довольно легко — 20,8%, затрудняюсь ответить — 12,5%, довольно трудно — 3,2% опрошенных. Таким образом, надо отметить, что пациенты практически не испытывали трудностей при посещении медицинских организаций ввиду достаточного их количества в разных районах города.

Большинство респондентов (97,8%) указали график работы врачей учреждения удобным и время ожидания приема врача-дерматовенеролога в поликлинике — непродолжительным (96,8%).

Минимальная доля пациентов (1,3%) указала на отказ в проведении необходимых, по их мнению, обследований и лечения, у остальных (98,7%) опрошенных подобных проблем не было отмечено.

В ходе анализа опроса респондентов было выявлено, что для всех пациентов являлось важным внимание медицинского персонала, доброжелательный контакт с врачом, получение комплексного обследования и лечения. Все вместе это можно охарактеризовать, как возможность получения квалифицированной медицинской помощи.

Высокая доля пациентов, удовлетворенных дерматологической помощью, показывает достаточно хороший уровень подготовки и квалификации врачебных кадров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Согласно полученным данным, внимательное и доброжелательное отношение медицинского персонала к пациентам в поликлинических и стационарных отделениях профильных медицинских организаций отметили 91,7% респондентов, невнимательное — 0,6% и затруднились с ответом — 7,7%.

2. Качеством оказания дерматологической помощи в поликлинических и стационарных отделениях филиалов МНПЦДК ДЗМ были удовлетворены 74,0% пациентов, скорее удовлетворены, чем нет —

19,6%, скорее не удовлетворены, чем да — 5,8%, не удовлетворены — 0,6%.

3. Анализ анкетных данных позволяет отметить, что пациенты в большинстве случаев были удовлетворены оказываемой им медицинской помощью, не испытывали трудностей при посещении медицинского учреждения, а помощь, оказанная им, вполне соответствовала их нуждам и позволила справиться с проблемами здоровья.

4. Мнение граждан об оказании медицинской помощи является необходимым звеном для формирования стратегии повышения ее качества и должно учитываться учреждениями.

Список литературы

1. Королёв С. В. Вильк М. Ф. Медико-социальная характеристика пациентов санатория, медицинская результативность, социальная удовлетворенность лечением. Клинический Опыт Двадцатки. 2014; 1 (21):61–63
2. Серов Д. В. Оценка доступности и удовлетворенность амбулаторно-поликлинической помощью взрослого населения г. Москвы. Российский Медико-Биологический Вестник Имени Академика И.П. Павлова. 2016; 24(2):31–37. DOI: 10.17816/PAVLOVJ2016231–37
3. Светличная Т. Г., Цыганова О. А. Медико-социологический подход к анализу удовлетворенности населения качеством медицинских услуг. Социальные аспекты здоровья населения. 2011; 3(19):6.
4. Юрьев В. К., Харбедия Ш. Д., Хведелидзе М. Г. Оценка удовлетворенности пациентов качеством лечения в условиях областного кожно-венерологического диспансера. Современные проблемы науки и образования. Электронный научный журнал. 2013; 5:298.

References

1. Korolev SV, Wilk MF. Medical and social characteristics of the patients of the sanatorium, medical effectiveness, social satisfaction with treatment. Clinical experience of the Twenties. 2014; 1(21):61–63. (In Russian).
2. Serov DV. Assessment of the accessibility and satisfaction adult population of the Moscow in outpatient care. IP Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2016; 24(2):31–37. (In Russian). DOI: 10.17816/PAVLOVJ2016231–37
3. Svetlichnaya TG, Tsyganova OA. Medical-sociological approach to analysis of population satisfaction with quality of medical services. Electronic scientific journal Social aspects of public health. 2011; 3(19):6. (In Russian).
4. Yurev VK, Zaslavsky DV, Khvedelidze MG. Evaluation of patients' satisfaction with the quality of treatment in a regional dermatovenerologic dispensary. Modern problems of science and education. Electronic scientific journal. 2013; 5:298.

5. Бейсенбаева Ж. М. Оценка пациентами с болезнями системы кровообращения оказываемой им кардиологической помощи. Профилактическая медицина как научно-практическая основа сохранения и укрепления здоровья населения: сборник научных трудов. Н. Новгород: Издательство «Ремедиум Приволжье». 2017; 4:193–195.
6. Бейсенбаева Ж. М. Удовлетворенность пациентов с болезнями системы кровообращения доступностью и качеством стационарной помощи. Клинические и теоретические аспекты современной медицины — 2017. Материалы всероссийской научной конференции с международным участием: Сборник тезисов. М.: РУДН; 2017. с. 34.
7. Артемьева М. А. Удовлетворенность пациентов медицинской помощью в различных условиях ее предоставления. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2017; 5(3):389–399. DOI:10.23888/HMJ20173389–399

5. Beisenbaeva ZhM. Evaluation by patients with diseases of the circulatory system of the cardiological assistance provided to them. Preventive medicine as a scientific and practical basis for maintaining and strengthening public health: a collection of scientific papers. Nizhny Novgorod: Publishing House Remedium Volga Region. 2017; 4:193–195. (In Russian).
6. Beisenbaeva ZhM. Satisfaction of patients with circulatory system diseases with the availability and quality of inpatient care. Clinical and theoretical aspects of modern medicine — 2017. Materials of the All-Russian scientific conference with international participation: collection of abstracts. Moscow: RUDN; 2017. p. 34. (In Russian).
7. Artem'eva MA. Patient satisfaction with medical assistance provided in different conditions. Nauka molodykh (Eruditio Juvenium). 2017; 5(3):389–399. (In Russian). DOI: 10.23888/HMJ20173389–399

Информация об авторах:

Жильцова Елена Егоровна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой дерматовенерологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9406-6841>

Чахоян Левон Робертович, главный врач ООО «Клиника омоложения Левона Чахояна». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3773-9226>

Коновалов Олег Евгеньевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения Медицинского института ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1974-9882>

Ходорович Максим Александрович, ассистент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7515-3034>

Information about authors:

Elena E. Zhiltsova, MD, PhD, DSc, associate professor, headmaster of the department of dermatovenereology, I.P.Pavlov Ryazan State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9406-6841>

Levon. R. Chakhoyan, chief physician Levon Chakhoyan Rejuvenation Clinic. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3773-9226>

Oleg E. Kononov, MD, PhD, DSc, professor of department of public health, health care and hygiene of Medical Institute Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), professor of the department of public health and health care, health economics N.I.Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1974-9882>

Maxim A. Khodorovich, assistant of the department of public health, health and hygiene of Medical Institute Peoples Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7515-3034>



МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОНТИНГЕНТА ДЕТЕЙ, ПРОШЕДШИХ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

И.А.Кротов^{1,2}, О.Е.Коновалов¹, Р.Н.Терлецкая², С.Н.Гресь¹

1. ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
2. ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 119296, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1

Резюме

Ультразвуковая диагностика является не просто скрининговым методом, а представляет собой инструмент, который играет важную роль в постановке правильного заключительного диагноза. Благодаря этому спрос на ультразвуковые исследования (УЗИ) в последние годы значительно вырос.

Цель исследования. Изучить возрастные особенности назначения и прохождения детьми УЗИ в условиях многопрофильного стационара.

Материалы и методы. Проведен анализ медицинской документации на 1435 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет, прошедших УЗИ в условиях многопрофильного стационара.

Результаты. Большинство (61,4%) детей-пациентов стационара получали медицинские услуги в рамках высокотехнологичной медицинской помощи. Значительную долю (32%) составляли дети, которые обследовались и лечились по системе обязательного медицинского страхования. На платные медицинские услуги приходилось 5,8%, на добровольное медицинское страхование — 0,8%. Установлено, что новорожденные дети достоверно ($p < 0,05$) чаще направлялись на УЗИ из педиатрического, урологического и хирургического отделений. На первом году жизни в ультразвуковом обследовании больше нуждались пациенты, находящиеся в педиатрическом, ревматологическом и урологическом отделениях. Данная тенденция сохранялась и в последующие возрастные периоды. В то же время в младшем школьном возрасте увеличивается доля больных из отделений гастроэнтерологического профиля. Проведенный анализ также показал, что с увеличением возраста детей, направленных на УЗИ, растет доля пациентов из отделений нефрологического, кардиологического, дерматологического и ревматологического профиля и сокращается — из урологического и хирургического отделений.

Заключение. Распределение детей-пациентов стационара, прошедших УЗИ, по его видам, источникам финансирования и частоте повторных госпитализаций зависит от возраста детей.

Ключевые слова:

дети различных возрастных групп, ультразвуковое исследование, финансирование медицинских услуг, многопрофильный стационар

Оформление ссылки для цитирования статьи

Кротов И.А., Коновалов О.Е., Терлецкая Р.Н., Гресь С.Н. Медико-демографические особенности контингента детей, прошедших ультразвуковое исследование в условиях многопрофильного стационара. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 174–180. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-18

Для корреспонденции

Коновалов Олег Евгеньевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»

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

E-mail: konovalov_oe@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1974-9882>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 29.09.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

MEDICAL AND DEMOGRAPHIC PARTICULARITIES OF THE CONTINGENT OF CHILDREN WHO UNDERWENT ULTRASONIC EXAMINATION IN MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

I.A.Krotov^{1,2}, O.E.Kononov¹, R.N.Terletskaia², S.N.Gres¹

1. Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

2. National Medical Research Center of Children Health, 2/1 Lomonosov ave., 119296, Russian Federation

Abstract

Ultrasound diagnostics is not just a screening method, but is a tool that plays an important role in making the correct final diagnosis. Due to this, the demand for ultrasonic examinations has increased significantly in recent years.

Purpose of the study. Study of age-related particularities of ultrasonic examinations prescription and passage in multidisciplinary hospital by children.

Materials and methods. The analysis of medical records for 1435 patients aged from 0 to 18 years, who underwent ultrasonic examination in multidisciplinary hospital, was conducted.

Results. The majority (61.4%) of pediatric patients of hospital received medical services within the framework of high-tech medical care. The significant proportion (32%) were children, who were examined and treated under compulsory health insurance system. Paid medical services accounted for 5.8% and voluntary health insurance — for 0.8%. It was established that newborn children significantly ($p<0,05$) were more often referred for ultrasonic examinations from pediatric, urological and surgical departments. In the first year of life the ultrasonic examinations were need to patients from pediatric, rheumatology and urological departments. This trend continued in subsequent periods. In the same time, the proportion of pediatric patients from gastroenterological departments increases in primary school age. The conducted analysis also showed that with increasing of the children age referred ultrasonic examinations, the proportion of patients from Nephrology, cardiology, dermatology and rheumatology departments increases while from urological and surgical departments — decreases.

Conclusion. The distribution of hospital pediatric patients who underwent ultrasonic examination, by its types, sources of findings and the frequency of re-hospitalizations depends on the age of children.

Keywords:

children of different age groups, ultrasonic examination, financing of medical services, multidisciplinary hospital

For citation

Krotov I.A., Kononov O.E., Terletskaia R.N., Gres S.N. Medical and demographic particularities of the contingent of children who underwent ultrasonic examination in multidisciplinary hospital. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): 174-180. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-18

For correspondence

Oleg E. Kononov, MD, PhD, DSc, professor, professor of department of public health, health care and hygiene Peoples Friendship University of Russia (RUDN University)

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

E-mail: kononov_oe@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1974-9882>

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

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 29.09.2019, accepted for publication 01.12.2019.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ультразвуковое исследование (УЗИ) — это самое широко используемое средство визуального исследования в медицине [1, 2]. К его преимуществам относятся относительно низкая стоимость, отсутствие ионизирующего излучения и потенциальной токсичности, вызываемой контрастными веществами, возможность проведения сканирования одновременно в различных плоскостях и проведения множественных повторных исследований для наблюдения за детьми в динамике [3, 4, 5].

УЗИ является бесспорным лидером первичной визуальной диагностики в педиатрии [6, 7]. У детей УЗИ считается основным методом первичной диагностики, преимуществами которого кроме отсутствия лучевой нагрузки являются безболезненность, относительно короткое время процедуры, что позволяет пациентам, особенно младшей возрастной группы, легко его переносить [8, 9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ медицинской документации 1435 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет (средний возраст $11,5 \pm 3,9$ года), прошедших УЗИ в условиях стационара «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Проводилась выкопировка данных о возрасте и поле ребенка. При этом выделялись следующие возрастные группы детей: период новорожденности, продолжающийся до 28 дней жизни; грудной возраст, длящийся от 28 дней до 1 года; ранний — от 1 года до 3 лет; дошкольный — от 3 до 7 лет; младший школьный — от 7 до 12 лет; старший школьный — от 12 до 18 лет.

Анализировалось распределение детей-пациентов по источникам финансирования их пребывания в стационаре, а также по отделениям, из которых детей различных возрастных групп направляли

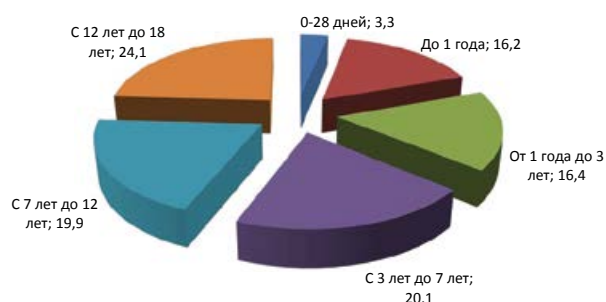


Рис. 1. Возрастная структура детей-пациентов стационара, прошедших УЗИ, %

Fig. 1. Age structure of children-patients of the hospital who have passed Ultrasonic research, %

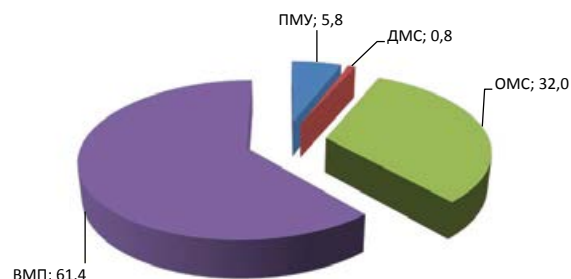


Рис. 2. Распределение детей-пациентов стационара по источникам финансирования, %

Fig. 2. Distribution of children-patients of hospital on sources of financing, %

Таблица 1. Распределение пациентов стационара по возрасту и полу, абс./%
Table 1. Distribution of hospital patients by age and sex, abs./%

Возрастные группы / Aging groups	Оба пола / Both sexes		Мальчики / Boys		Девочки / Girls	
	Абс. / Abs.	%	Абс. / Abs.	%	Абс. / Abs.	%
0-28 дней / 0-28 days	47	3,3	33	4,2	14	2,1
До 1 года / Until 1 y.o.	233	16,2	126	16,1	107	16,4
От 1 года до 3 лет / From 1 year up to 3rd year	235	16,4	133	17,0	102	15,6
С 3 лет до 7 лет / From 3 years up to 7 years	289	20,1	148	19,0	141	21,6
С 7 лет до 12 лет / From 7 up to 12 years	285	19,9	161	20,6	124	19,0
С 12 лет до 18 лет / From 12 up to 18 years	346	24,1	180	23,0	166	25,4
Всего / Total of	1435	100,0	781	100,0	654	100,0

на УЗИ. Изучалось распределение детей-пациентов стационара различных возрастных групп по видам УЗИ. При этом учитывалась частота повторных госпитализаций ребенка.

Выполнялись УЗИ органов системы кровообращения (сердце, магистральные и периферические сосуды), эндокринной системы (щитовидная железа, надпочечники), репродуктивной системы (яички

Таблица 2. Распределение пациентов стационара различных возрастных групп по источникам финансирования, %
Table 2. Distribution of hospital patients of different age groups by funding sources, %

Возрастные группы / Aging groups	Источник финансирования / Source of financing			
	ПМУ / PMU	ДМС / DMS	ОМС / OMS	ВМП / VMP
0-28 дней / 0-28 days	4,3	2,1*	42,6*	51,1
До 1 года / Until 1 y.o.	3,0	0,4	28,8	67,8*
От 1 года до 3 лет / From 1 year up to 3rd year	5,1	0,9	28,1	66,0*
С 3 лет до 7 лет / From 3 years up to 7 years	6,9*	0,3	28,0	64,7
С 7 лет до 12 лет / From 7 up to 12 years	6,7*	1,4	31,9	60,0
С 12 лет до 18 лет / From 12 up to 18 years	6,6*	0,9	38,7*	53,8
Всего / Total of				

Примечание: * – межгрупповые (по возрасту) различия достоверны, $p < 0,05$

Note: * – intergroup (age) differences are significant, $p < 0.05$

Таблица 3. Распределение по отделениям детей-пациентов стационара различных возрастных групп, прошедших УЗИ, %
Table 3. Distribution on departments of children - patients of a hospital of different age groups which have passed ultrasound research, %

Наименование отделения / The name of the branch	Возрастные группы / Aging groups					
	0-28 дней / 0-28 days	До 1 года / Until 1 y.o.	От 1 года до 3 лет / From 1 year up to 3rd year	С 3 лет до 7 лет / From 3 years up to 7 years	С 7 лет до 12 лет / From 7 up to 12 years	С 12 лет до 18 лет / From 12 up to 18 years
Гастроэнтерология / Gastroenterology	8,5	9,0	7,2	8,0	10,2*	8,4
Кардиология и кардиохирургия / Cardiology and cardiac surgery	8,5	6,4	8,1	5,5	9,5	9,0*
Нейроортопедия / Neuroorthopedic	0,0	1,7	0,0	1,4	0,0	0,3
Нефрология / Nephrology	2,1	6,9	5,5	5,5	7,7	6,1
Реанимация / Reanimation	6,4	0,4	0,4	0,7	0,7	0,9
Дерматология / Dermatology	0,0	7,3	6,0	7,3	7,4	9,2*
Психоневрология / Psychoneurology	4,3	6,9	8,1	5,5	5,3	5,5
Педиатрия / Pediatrics	21,3*	25,3*	28,9*	28,7*	30,9*	28,3*
Ревматология / Rheumatology	10,6	15,9*	15,7*	15,9*	13,3*	14,2*
Оториноларингология / Otorhinolaryngology	2,1	0,0	0,4	0,3	0,0	0,0
Урология / Urology	19,1*	12,9*	14,0*	12,1*	10,2*	11,3*
Хирургия / Surgery	17,0*	7,3	5,5	9,0	4,9	6,9
Всего / Total of	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Примечание: * – межгрупповые (по возрасту) различия достоверны, $p < 0,05$

Note: * – intergroup (age) differences are significant, $p < 0.05$

и половой член у мальчиков, матка и ее придатки у девочек), костно-мышечной системы (суставы, сухожилия, мышцы), почек и забрюшинного пространства (мочеточники и мочевого пузыря, паранефральная клетчатка), органов брюшной полости (печень, желчные протоки и желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, брюшной сегмент пищевода, желудок, кишечник).

УЗИ головного мозга проводилось через незакрытый большой родничок. После закрытия родничка детям выполнялось транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головного мозга транстемпорально через чешую височной кости и субокципитально через большое затылочное отверстие. УЗИ головного мозга и транскраниальное дуплексное сканирование обозначаются одним кодом в системе ОМС.

Математическая обработка полученных данных проводилась с использованием методов вариационной статистики. Доверительный интервал для средних величин вычислялся с заданным уровнем достоверности 0,95. Для оценки достоверности различий применялся параметрический критерий Стьюдента. Обработку полученных результатов производили с помощью пакета статистических программ Statistica v.6.1. и программы Microsoft Office Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наибольшая доля приходилась на детей в возрасте с 12 до 18 лет (24,1%). Примерно одинаковое число детей было в возрасте до 1 года и от 1 года до 3 лет — 16,2% и 16,4% соответственно. Одну пятую часть составляли дети в возрасте с 3 до 7 лет и от 7 до 12 лет — 20,1 и 19,9 лет соответственно. Доля новорожденных составила 3,3%. Таким образом, на детей школьного возраста приходилось до 40,0% обследованных (рис. 1).

Соотношение мальчиков и девочек было 1:0,8, при этом доля мальчиков составляла 54,4%, девочек — 45,6%. Следует отметить, что возрастная структура мальчиков достоверно не отличалась от таковой у девочек и от группы наблюдаемых детей в целом (табл. 1).

Распределение детей-пациентов стационара по источникам финансирования представлено на рисунке 2. Большинство (61,4%) из них получали медицинские услуги в рамках высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП). Значительную долю (32%) составляли дети, которые обследовались и лечились по системе обязательного медицинского страхования (ОМС). На платные медицинские услуги (ПМУ) приходилось 5,8%, на добровольное медицинское страхование — 0,8%.

Таблица 4. Распределение пациентов стационара различных возрастных групп по видам УЗ-исследования, %
Table 4. Distribution of hospital patients of different age groups by types of Ultrasound examination, %

Виды УЗИ-исследования / Types of ultrasound examination	Возрастные группы / Aging groups					
	0-28 дней / 0-28 days	0-28 дней / 0-28 days	0-28 дней / 0-28 days	0-28 дней / 0-28 days	0-28 дней / 0-28 days	0-28 дней / 0-28 days
Органы брюшной полости / The abdominal organs	20,0	30,6	27,9	31,0	32,1	32,1*
Органы системы кровообращения / Organs of the circulatory system	15,7	21,7	22,5	21,7	23,7	22,5*
Костно-мышечная система / Musculoskeletal system	0,0	1,1	1,0	0,3	1,0	0,5
Головной мозг / Brain	10,4	6,2	8,9	5,2	6,8	6,7*
Почки и забрюшинное пространство / Kidneys and retroperitoneal space	38,3	31,9	31,4	32,4	29,5	29,6*
Органы эндокринной системы/ Organs of the endocrine system	1,7	1,8	1,1	1,3	1,6	0,9
Органы репродуктивной системы / Organs of reproductive system	1,7	1,4	0,6	0,7	2,0	1,6
Прочее / Other	12,2	5,3	6,5	7,5	3,4	6,1*
Всего / Total of	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Примечание: * – межгрупповые различия достоверны, $p < 0,05$
Note: * – intergroup differences are significant, $p < 0.05$

Отмечалась зависимость частоты выбора вида оплаты медицинских услуг от возраста детей. Так, достоверно ($p<0,05$) чаще ПМУ использовались в дошкольной, младшей и старшей школьной группах (6,9%, 6,7% и 6,6%), ДМС — у новорожденных (2,1%), а ОМС — у новорожденных (42,6%) и старших школьников (38,7%). ВМП преобладали при оплате медицинских услуг во всех возрастных группах, различие было достоверным ($p<0,05$) для детей в возрасте до 1 года и от 1 года до 3 лет (табл. 2).

Потребность в УЗИ зависела от профиля отделений. Наибольшее число исследований приходилось на общие педиатрические отделения, доля которых составляла 28,3%. Следующие ранговые места по убыванию занимали отделения ревматологии, урологии, гастроэнтерологии, кардиологии и кардиохирургии, дерматологии, хирургии, нефрологии и психоневрологии. Значительно реже (менее 1%) УЗИ проводилось детям из реанимационного, нейроортопедического и оториноларингологического отделений (рис. 3).

Новорожденные дети достоверно ($p<0,05$) чаще направлялись из педиатрического, урологического и хирургического отделений — в 21,3%, 19,1% и в 17% случаев соответственно (табл. 3). На первом году жизни в УЗИ больше нуждались пациенты, находящиеся в педиатрическом, ревматологическом и урологическом отделениях, — в 25,3%, 15,9% и 12,9%. Данная тенденция сохранялась и в последующие возрастные периоды.

Однако в младшем школьном возрасте увеличивается доля больных из отделений гастроэнтерологического профиля, а среди старших школьников — из отделения дерматологии, кардиологии и кардиохирургии. Анализ показал, что с увеличением возраста больных, направленных на ультразвуковое

обследование, растет доля пациентов из отделений нефрологического, кардиологического, дерматологического и ревматологического профиля и сокращается — из урологического и хирургического отделений.

С возрастом происходит перераспределение пациентов стационара по видам УЗИ. Так, достоверно увеличилась доля УЗИ органов брюшной полости (с 20% до 32,1%, $p<0,05$) и органов системы кровообращения (с 15,7% до 22,5%, $p<0,05$). При этом сократились исследования головного мозга (с 10,4% до 6,7%, $p<0,05$), почек и забрюшинного пространства (с 38,3% до 29,6%, $p<0,05$) (табл. 4).

Таким образом, распределение пациентов стационара, прошедших УЗИ, по заболеваемости и его видам зависит от возраста детей.

Почти две трети пациентов (59,9%), прошедших ультразвуковое обследование, были госпитализированы неоднократно. При этом только 26,4% больных поступали в стационар повторно, остальные 75,6% — госпитализировались многократно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Согласно полученным данным, большинство (61,4%) детей-пациентов ВМП медицинской помощи. Значительную долю (32%) ОМС медицинского страхования. На ДМС добровольное медицинское страхование — 0,8%.

2. Установлено, что на первом году жизни в ультразвуковом обследовании больше нуждались дети, госпитализированные в педиатрическое, ревматологическое и урологическое отделения. В младшем школьном возрасте увеличивается доля больных из отделений гастроэнтерологического профиля. Проведенный анализ также показал, что с увеличением возраста детей, направленных на УЗИ, растет доля пациентов из отделений нефрологического, кардиологического, дерматологического и ревматологического профиля и сокращается — из урологического и хирургического.

3. Распределение пациентов стационара, прошедших УЗИ, по заболеваемости и его видам зависит от возраста детей. С увеличением возраста достоверно ($p<0,05$) увеличивается доля УЗИ органов брюшной полости с 20% до 32,1% и органов системы кровообращения с 15,7% до 22,5%. При этом сокращается удельный вес исследований головного мозга с 10,4% до 6,7%, почек и забрюшинного пространства с 38,3% до 29,6%.

4. Почти две трети пациентов (59,9%), прошедших ультразвуковое обследование, были госпитализированы неоднократно. При этом только 26,4% больных поступали в стационар повторно, остальные 75,6% госпитализировались многократно.



Рис. 3. Распределение по отделениям детей-пациентов стационара, прошедших УЗИ, %

Fig. 3. Distribution on departments of children - patients of the hospital who have passed Ultrasonic research, %

Список литературы

1. Головина С. М., Юркин Ю. Ю., Загоруйченко А. А. Развитие лучевой диагностики в мире и в России. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. 2014; S:78–82.
2. Draijer L, Benninga M, Koot B. Pediatric NAFLD: an overview and recent developments in diagnostics and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 May; 13(5):447–461. DOI: 10.1080/17474124.2019.1595589
3. Тюрин И. Е. Лучевая диагностика в Российской Федерации в 2016 г. Вестник рентгенологии и радиологии. 2017; 98(4):219–226. DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-4-219-226
4. Щепин В. О. Оснащенность и деятельность подразделений ультразвуковой диагностики медицинских организаций Российской Федерации. Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. 2014; S:20–26.
5. Coleman JL, Navid F, Furman WL, McCarville MB. Safety of ultrasound contrast agents in the pediatric oncologic population:

- a single-institution experience. *AJR Am J Roentgenol.* 2014 May; 202(5):966–970. DOI: 10.2214/AJR.13.12010
6. Вобликова В. Ф. Оптимизация планирования деятельности службы ультразвуковой диагностики в современных условиях (на примере Иркутской области): Диссертация. докт. мед. наук. Иркутск, 2010; 155 с.
7. Robbin ML, Lockhart ME, Weber TM, Tessler FN, Clements MW, Hester FA, et al. Ultrasound quality and efficiency: how to make your practice flourish. *J Ultrasound Med.* 2011 Jun; 30(6):739–743.
8. Гуревич А. И., Зубарева Е. А., Богуславская М. А., Титова Е. А., Вокуева Т. И., Кочетова Е. А. Ультразвуковые методы исследования в педиатрии. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». 2017; 6:48.
9. Иванов Д. О., Полякова Е. В., Рязанов В. В., Садыкова Г. К., Труфанов Г. Е., Ямпольская Е. Н. Практическая ультразвуковая диагностика в педиатрии. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018, 216 с.

References

1. Golovina SM, Yurkin YuYu, Zagoruichenko AA. The development of radiology in the world and in Russia. The Bulletin of the National Research Institute of public health named after N. A. Semashko. 2014; S:78–82. (In Russian).
2. Draijer L, Benninga M, Koot B. Pediatric NAFLD: an overview and recent developments in diagnostics and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 May; 13(5):447–461. DOI: 10.1080/17474124.2019.1595589
3. Tiurin IE. Radiology in Russian Federation in 2016. Bulletin of X-ray radiography and radiology. 2017; 98(4):219–226. (In Russian). DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-4-219-226
4. Shepin VO. Equipment and activities of ultrasound diagnostics of medical organizations of the Russian Federation. The Bulletin of the National Research Institute of Public Health named after N. A. Semashko. 2014; S:20–26. (In Russian).
5. Coleman JL, Navid F, Furman WL, McCarville MB. Safety of ultrasound contrast agents in the pediatric oncologic population:

- a single-institution experience. *AJR Am J Roentgenol.* 2014 May; 202(5):966–970. DOI: 10.2214/AJR.13.12010
6. Voblikova VF. Optimization of service activity of ultrasonic diagnostics planning in modern conditions (on the example of Irkutsk region). Dissertation. Moscow, 2015. (In Russian).
7. Robbin ML, Lockhart ME, Weber TM, Tessler FN, Clements MW, Hester FA, et al. Ultrasound quality and efficiency: how to make your practice flourish. *J Ultrasound Med.* 2011 Jun; 30(6):739–743.
8. Gurevich AI, Zubareva EA, Boguslavskaya MA, Titova EA, Vokueva TI, Kochetkova EA. Ultrasound research methods in Pediatrics. Series «Best Practices of Radiation and Instrumental Diagnostics». 2017; 6:48. (In Russian).
9. Ivanov DO, Polyakova EV, Ryazanov VV, Sadykova GK, Trufanov GE, Yampolskaya EN. Practical ultrasound diagnostics in Pediatrics. A Guide for Doctors. Moscow: «GEOTAR-Media» Publ., 2018, 216 p. (In Russian).

Информация об авторах:

Кротов Иван Анатольевич, очный аспирант кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8799-1895>

Коновалов Олег Евгеньевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1974-9882>

Терлецкая Римма Николаевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела организационно-аналитической работы ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6313-3810>

Гресь София Николаевна, ассистент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1681-0273>

Information about authors:

Ivan A. Krotov, post-graduate student of the department Peoples Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8799-1895>

Oleg E. Kononov, MD, PhD, DSc, professor, professor of department of public health, health care and hygiene Peoples Friendship University of Russia (RUDN University)

Rimma N. Terletskaia, MD, PhD, DSc, professor, project leader of organizational and analytical department National Medical Research Center of Children Health. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6313-3810>

Sofiya N. Gres, assistant of the department Peoples Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1681-0273>



КАЧЕСТВО РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ГОРОДСКИХ ЖЕНЩИН ВРАЧАМИ ВЗРОСЛЫХ ПОЛИКЛИНИК

В.А.Козлов¹, Б.А.Поляков², Д.Л.Мушников², Е.Л.Фунтикова¹, Д.А.Недавний¹

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 пр-т, д. 8

Резюме

В онкологии одно из ведущих мест принадлежит раку молочной железы. Эта проблема особо значима в современной ситуации, когда в связи с неблагоприятными демографическими тенденциями, отмечающимися в нашей стране, остро встает вопрос репродуктивного здоровья женского населения. Ранняя диагностика предопухолевых заболеваний и начальных стадий рака возможна лишь при активном поиске больных среди практически здоровых людей. Однако, несмотря на доступность молочной железы для осмотра в условиях взрослых поликлиник, злокачественные опухоли этих локализаций нередко обнаруживаются со значительным опозданием. Важнейшим фактором успешности ранней диагностики онкопатологии является работа врачей первичного звена здравоохранения. Однако исследований по изучению качества ранней диагностики рака молочной железы у городских женщин в современных условиях не проводилось.

Цель исследования. Изучить состояние качества ранней диагностики рака молочной железы у городских женщин врачами взрослых поликлиник.

Материалы и методы. Базой исследования определены взрослые поликлиники № 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12 г. Иваново. Исследование проводилось в 2018 г. Программа исследования предусматривала использование методов: экспертного, социологического, математико-статистического. Единицы наблюдения: женщина со злокачественным новообразованием молочной железы, проживающая в условиях города; случай выявленного и подтвержденного злокачественного новообразования молочной железы. Проведен ретроспективный анализ 600 экспертных заключений, методом опроса по анкете изучалась удовлетворенность женщин преморбидной профилактикой в условиях взрослой поликлиники и доступностью ранней диагностики рака молочной железы (100 пациенток). Полученные данные обрабатывались с помощью прикладных компьютерных программ.

Результаты. Установлено, что основными причинами поздней диагностики рака молочной железы у городских женщин являются: несвоевременное обращение больной в лечебно-профилактическое учреждение, отклонения от стандарта обследования женщин на онкопатологию, ошибки в диагностике, особенности течения заболевания (молниеносная или латентная формы), несоблюдение преемственности при ведении больной.

Заключение. Анализ экспертных заключений по запущенным случаям рака молочной железы показал, что основная часть установленных дефектов предотвратимы и связаны с низкой онконастороженностью врачей и невыполнением в полном объеме и должным образом стандарта обследования на онкопатологию.

Ключевые слова:

рак молочной железы, качество ранней диагностики, городские женщины

Оформление ссылки для цитирования статьи

Козлов В.А., Поляков Б.А., Мушников Д.Л., Фунтикова Е.Л., Недавний Д.А. Качество ранней диагностики рака молочной железы у городских женщин врачами взрослых поликлиник. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 181-186. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-19

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 10.03.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

THE QUALITY OF EARLY BREAST CANCER DIAGNOSIS IN URBAN WOMEN BY DOCTORS OF ADULT POLYCLINICS

V.A.Kozlov¹, B.A.Polyakov², D.L.Mushnikov², E.L.Funtikova¹, D.A.Nedavniy¹

1. Ivanovo Regional Oncology Dispensary, 5 Lyubimova str., Ivanovo 153040, Russian Federation

2. Ivanovo State Medical Academy, 8 Sheremetevskij ave., Ivanovo 153012, Russian Federation

Abstract

In oncology, one of the leading places belongs to breast cancer. This problem is particularly significant in the current situation, when the issue of reproductive health of the female population is acute lyuped in connection with the unfavourable demographic trends in our country. Early diagnosis of precancerous diseases and initial stages of cancer is possible only with active search of patients among practically healthy people. However, despite the availability of breast for examination in adult clinics, malignant tumors of these locations are often found with considerable delay. The most important factor in the success of early diagnosis of oncopathology is the work of primary health care physicians. However, there have been no studies on the quality of early diagnosis of breast cancer in urban women in modern settings.

Purpose of the study. to study the quality of early diagnosis of breast cancer in urban women by doctors of adult polyclinics.

Materials and methods. Adult clinics №.1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12 of Ivanovo have been identified as the basis of the study. The study was conducted in 2018. The program of the study included the use of methods: expert, sociological, mathematical and statistical. Surveillance units: a woman with a malignant breast formation living in the city; case of detected and confirmed malignant breast formation. A retrospective analysis of 600 expert opinions was carried out, the survey method on the questionnaire studied women's satisfaction with premorbid prevention in the adult clinic and the availability of early diagnosis of breast cancer (100 patients). The data were processed using applied computer programs.

Results. It has been established that the main causes of late diagnosis of breast cancer in urban women are: untimely treatment of the patient in a medical and preventive institution, deviations from the standard of examination of women for oncopathology, errors in diagnosis, features of the course of the disease (lightning or latent form), non-compliance with continuity in the management of the patient.

Conclusion. Analysis of expert opinions on advanced cases of breast cancer showed that the bulk of the defects detected are preventable and are associated with low cancer of doctors and failure to fully and properly perform the standard of examination oncopathology.

Keywords:

breast cancer, quality of early diagnosis, urban women

For citation

Kozlov V.A., Polyakov B.A., Mushnikov D.L., Funtikova E.L., Nedavniy D.A. The quality of early breast cancer diagnosis in urban women by doctors of adult polyclinics. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): 181-186. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-19

For correspondence

Vladimir A. Kozlov, MD, PhD, Chief Doctor, Ivanovo Regional Oncology Dispensary
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.

The article was received 10.03.2019, accepted for publication 01.12.2019.

В онкологии, как показывают данные литературы [1, 2, 3], одно из ведущих мест принадлежит раку молочной железы. Многими авторами [4, 5, 6] подчеркивается особая значимость этой проблемы в современной ситуации, когда в связи с неблагоприятными демографическими тенденциями, отмечающимися в нашей стране, остро встает вопрос репродуктивного здоровья женского населения. Согласно данным литературных источников [7, 8], из четырех ведущих направлений в противораковой борьбе (профилактика, ранняя диагностика, лечение, борьба с болью) мировое онкологическое сообщество сегодня возлагает наибольшие надежды на два из них — предупреждение рака и его раннюю диагностику. Достижения клинической онкологии показывают, что ранняя диагностика предопухолевых заболеваний и начальных стадий рака возможна лишь при активном поиске больных среди практически здоровых людей [9, 10, 11]. Однако, несмотря на доступность молочной железы для осмотра в условиях взрослых поликлиник, злокачественные опухоли этой локализации нередко обнаруживаются со значительным опозданием [12, 13]. Так, лишь у 14–15% больных раком молочной железы, направляемых в специализированные стационары, оказывается первая стадия опухоли. У остальных же больных выявляются более распространенные опухоли, приводящие к развитию отдаленных метастазов почти в половине случаев [14]. На эффективность ранней диагностики злокачественных новообразований влияет множество факторов, в том числе биологические и клинические особенности опухолевого процесса, чувствительность и специфичность методов скрининга, степень охвата женского населения скринингом, периодичность скрининга и другие. Однако важнейшим фактором успешности ранней диагностики онкопатологии является работа врачей первичного звена здравоохранения. Между тем качественный уровень профилактической деятельности врачей, уровень их онконастороженности остается на низком уровне, что, по данным исследований, составляет 35,0% причин запущенности [15]. Причина, по нашему мнению [16], заключается в целом ряде обстоятельств: врачи не получают компенсацию за осуществление профилактических мероприятий, плохо информированы о том, какие профилактические меры необходимо проводить, слишком заняты, чтобы уделять внимание еще и профилактическим процедурам. Однако исследований по изучению качества ранней диагностики рака молочной железы у городских женщин врачами взрослых поликлиник в современных условиях не проводилось.

Цель исследования: изучить состояние качества ранней диагностики рака молочной железы у городских женщин врачами взрослых поликлиник.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с целью исследования базой исследования определены взрослые поликлиники № 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12 г. Иваново. Исследование проводилось в период 01.01–31.01.2018 года. Программа исследования предусматривала использование экспертного, социологического и математико-статистического методов. Единицы наблюдения: женщина со злокачественным новообразованием молочной железы, проживающая в условиях города; случай выявленного и подтвержденного злокачественного новообразования молочной железы. Проведен ретроспективный анализ 600 экспертных заключений региональной комиссии Департамента здравоохранения Ивановской области по анализу запущенных случаев злокачественных новообразований. Информационной основой экспертных заключений являлись следующие документы: «Протокол разбора запущенного случая злокачественного новообразования» (форма 027/У), «Медицинская карта амбулаторного больного» (форма № 025/У). Методом направленного отбора сформирована выборка женщин с запущенными злокачественными новообразованиями молочной железы, среди них проведен опрос по специально составленной анкете на предмет их удовлетворенности преморбидной профилактикой в условиях взрослой поликлиники и доступностью ранней диагностики рака молочной железы в течение последнего года (100 пациенток). Средний возраст опрошенных составил $57 \pm 12,0$ года. Все пациентки, участвующие в исследовании, были проинформированы о цели и порядке его проведения, от всех пациентов получено информированное добровольное согласие на проведение исследования по форме, утвержденной решением локального Этического комитета ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России. Полученные данные обрабатывались с помощью прикладных компьютерных программ (программы Statistica 10.0) с расчетом относительных величин, достоверности их разности по критерию t . Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе экспертных данных было установлено, что основными причинами поздней диагностики рака молочной железы у городских женщин явля-

ются (рис. 1): несвоевременное обращение больной в лечебно-профилактическое учреждение (50,7%), отклонения от стандарта обследования женщин на онкопатологию (34,3%), ошибки в диагностике (6,8%), особенности течения заболевания (молниеносная или латентная формы) (5,2%), несоблюдение преемственности при ведении больной (3,0%).

Детальный анализ случаев обращения женщин за медицинской помощью во взрослую поликлинику до обнаружения рака позволил установить, что в среднем каждая больная сделала за год до постановки диагноза 2,3 посещения к врачам поликлиники. Однако только в 67,5% случаев был полностью реализован стандарт осмотра на онкопатологию. В 32,5% экспертиз отмечены отклонения от стандарта. В частности, в 18,7% случаев не было отметки об осмотре молочных желез. Кроме того, установлено, что в 24,3% случаев не полностью использовались инструментальные возможности обследования. Ни в одном случае не было предложено пациенткам проведение УЗИ молочной железы и маммографии. В ряде случаев (12,4%) отмечено позднее направление пациенток на консультацию к онкологу-маммологу.

Установлены дефекты в работе смотровых кабинетов взрослых поликлиник. Отмечено, что в 13,7% случаев женщины посещали смотровой кабинет поликлиники до установления диагноза рака, однако у них не были определены признаки злокачественного новообразования. Следует отметить, что уровень охвата женского населения медицинскими осмотрами на участке обслуживания поликлиниками составил 75,0%.

Экспертиза показала также, что одной из ведущих причин поздней выявляемости рака молочной железы у женщин являются отсутствие системности в организации профилактической работы во взрослых поликлиниках, плохая координация действий между поликлиникой и онкодиспансером. Так, определено, что в 15,4% случаев имелось нарушение преемственности в ведении больной с подозрением на онкопатологию молочной железы,

не отслеживался путь пациентки от врача первого контакта к врачу консультанту.

На преморбидном этапе, как показали данные экспертизы, в 98,7% случаев не было отметки о проведении беседы с пациенткой о возможностях и методах профилактики онкопатологии, в 89,5% — не собраны данные анамнеза об имеющихся у пациентки производственных, бытовых, наследственных и других индивидуальных факторах риска рака молочной железы, в 97,6% случаев не даны рекомендации по их нейтрализации и не предложены оздоровительные мероприятия, в 23,4% случаев не назначена консультация специалиста-онколога. Следовательно, можно говорить о неполной реализованности возможностей медицинских работников в осуществлении профилактических мероприятий и ранней диагностики рака.

В ходе анализа экспертных данных были определены ведущие медико-организационные дефекты, препятствующие ранней диагностике рака молочной железы у городских женщин (рис. 2).

Как видно из данных рисунка 2, в структуре медико-организационных дефектов ранней диагностики рака молочной железы преобладают следующие: диагностические (невыполнение медицинским персоналом стандарта онкоскрининга, не использование инструментальных и лабораторных методов исследования) — 70,5%; организационно-тактические (нарушение преемственности на каналах связи «поликлиника-онкодиспансер»; нарушение правил оформления результатов онкосмотра в первичной медицинской документации) — 18,0%; лечебно-профилактические (недостаточное внимание к женщинам с факторами риска онкопатологии, низкий уровень санитарно-просветительной работы) — 11,5%.

Анализ данных социологического опроса женщин с запущенным раком молочной железы показал, что удовлетворены оказанной в поликлинике помощью, несмотря на ее низкий результат, 64,8% женщин, не удовлетворены — 35,2%. Каждая четвертая из опрошенных женщин (25,2%)



Рис. 1. Структура причин поздней диагностики рака молочной железы у городских женщин, %

Fig. 1. Structure of causes in late breast cancer diagnosis in urban women, %

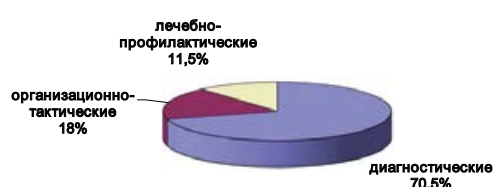


Рис. 2. Структура медико-организационных дефектов ранней диагностики рака молочной железы у городских женщин, %

Fig. 2. Structure of medical and organizational defects of early breast cancer diagnosis in urban women, %

при обращении в поликлинику не получила ожидаемой помощи от врача. Часть респондентов (11,5%) отмечали наличие случаев нарушения этики и профессионального долга со стороны медицинских работников, грубость и невнимательность (35,0%). Среди профилактических рекомендаций, которые давались врачами, женщины отметили следующие: использования витаминов (80,0%), соблюдения режима сна и отдыха (7,5%), диеты (6,5%). В качестве сдерживающих факторов для своевременного обращения к врачу и ранней диагностики рака женщины указывали: сложность попасть на прием (50,7%), неполноту и низкое качество профилактических рекомендаций (12,0%), сложность выполнить рекомендации (2,9%), причины личного порядка (36,4%). Следует отметить, что практически все опрошенные женщины (96,0%) отмечали отсутствие рекомендаций со стороны врачей поликлиники по технике и порядку самообследования молочных желез. Со слов пациенток, пальпация молочных желез проводилась лишь в 31,0% случаев обращений к лечащему врачу поликлиники. Это говорит, с одной стороны, о низком уровне онконастороженности врачей поликлиники, а с другой — об отсутствии у них установки на профилактическую работу.

Список литературы

1. Заридзе Д. Г., Каприн А. Д., Стилиди И. С. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в России. Вопросы Онкологии. 2018; 64(5):578–591.
2. Гордиенко В. П., Мажарова О. А., Коробкова Т. Н. Некоторые аспекты эпидемиологии злокачественных новообразований в дальневосточном федеральном округе. Амурский Медицинский Журнал. 2018; 3(23):38–41. DOI: 10.22448/AMJ.2018.3.38–41
3. Аксель Е. М., Виноградова Н. Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. Онкогинекология. 2018; 3(27):64–78.
4. Сыч Г. В., Косолапов В. П., Летникова Л. И., Ласточкина К. С. Онкологическая заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований в Воронежской области. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2018; 17(2):479–485.
5. Ванинов А. С. Заболеваемость злокачественными новообразованиями женских репродуктивных органов и молочной железы в кыргызской республике. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019;(8):50–3. DOI: 10.17513/mjprfi.12824
6. Мерабишвили В. М. Среднесрочный вариантный прогноз смертности населения России от злокачественных новообразований. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(4):5–12. DOI: 10.21294/1814–4861–2019–18–4–5–12
7. Леонов М. Г., Ахматханов Х. У., Чернов С. Н., Горяшко О. В. Анализ выявляемости и диагностики злокачественных новообразований шейки матки в Российской Федерации

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные позволили сделать следующие выводы.

1. Анализ экспертных заключений по запущенным случаям рака молочной железы показал, что основная часть установленных дефектов предотвратимы и связаны с низкой онконастороженностью врачей и невыполнением в полном объеме и должным образом стандарта обследования на онкопатофизиологию.

2. Совершенствование системы ранней диагностики рака молочной железы у городских женщин требует скоординированных усилий врачей первичного звена медицинской помощи и специалистов-онкологов, а также внимательного отношения к своему здоровью и адекватной медицинской активности самих женщин.

3. Повышение качества ранней диагностики рака молочной железы должно быть основано на рациональном использовании кадрового потенциала первичного звена здравоохранения, внедрении технологии обеспечения качества «ноль дефектов», создании организационных условий для бездефектного труда, социально-гигиеническом мониторинге подготовленности социальной и медицинской среды к онкопрофилактике.

- в 2016 г. Эффективная Фармакотерапия. 2018; (25):30–32.
8. Ворошина Н. В., Важенин А. В., Тюков Ю. А. Эффективность системы раннего выявления злокачественных новообразований молочных желез и шейки матки по оценке женщин фертильного возраста. Уральский медицинский журнал. 2019; 4(172):91–95.
9. Балтабеков Н. Т., Олжаев С. Т., Нурмалов С. Р., Жумашев У. К., Игисина Г. С., Аманбеков Н. А., и др. Пути улучшения ранней диагностики злокачественных новообразований среди лиц старше 65 лет. Онкология И Радиология Казахстана. 2018; 1(47):6–11.
10. Каприн А. Д., Александрова Л. М., Старинский В. В., Мамонтов А. С. Технологии диагностики и скрининга в раннем выявлении злокачественных новообразований. Онкология журнал им. П. А. Герцена. 2018; 7(1):34–40. DOI: 10.17116/onkolog20187134–40
11. Сыч Г. В., Косолапов В. П., Гулов В. П., Джавахадзе Р. Е. Организация онкологической службы на территории Воронежской области: состояние, проблемы и перспективы развития. Вестник новых медицинских технологий электронное издание. 2018; 3:112–126. DOI: 10.24411/2075–4094–2018–16048
12. Иконникова А. В., Джуроева Ш. Ф. Онконастороженность Врачей-Стоматологов: Вопросы Первичной Диагностики Рака Языка. Современная Стоматология. 2019; 2(75):46–48.
13. Гатагажева З. М. Внедрение новых организационных форм онкогинекологической и онкомаммологической помощи женскому населению в работу республиканской онкогинекологической службы и её результаты. Социальные аспекты здоровья населения. 2018; 1(59):6.

14. Кондрашкина Н. Б., Камаев И. А. Совершенствование медицинской помощи онкологическим больным в современных социально-экономических условиях отдельно взятого региона (калужская область). Современная наука: Актуальные проблемы теории и практики серия: естественные и технические науки. 2018; (12):132–136.
15. Гатагажева З. М., Зеленова О. В. Результаты внедрения новых организационных форм онкогинекологической и он-

коматологической помощи женскому населению в работу региональной онкологической службы. Профилактическая Медицина. 2018; 21(5):35–44. DOI: 10.17116/profmed20182105135

16. Козлов В. А., Фунтикова Е. Л., Поляков Б. А., Мушников Д. Л. Принципы формирования региональной политики здравоохранения в части онкологической помощи. Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2017; 19(12):100–103.

References

1. Zaridze DG, Kaprin AD, Stilidi IS. Dynamics of morbidity and mortality from malignant tumors in Russia. Problems in oncology. 2018; 64(5):578–591. (In Russian).
2. Gordienko VP, Mazharova OA, Korobkova TN. Some aspects of epidemiology of malignant tumors in the far eastern federal district. Amur Medical Journal. 2018; 3(23):38–41. (In Russian). DOI: 10.22448/AMJ.2018.3.38–41
3. Aksel EM, Vinogradova NN. Statistics of malignant neoplasms of female reproductive organs. Gynecologic Oncology. 2018; 3(27):64–78. (In Russian).
4. Sych GV, Kosolapov VP, Letnikova LI, Lastochkina KS. Oncological morbidity and mortality from malignant novelties in the Voronezh region. System analysis and management in biomedical systems. 2018; 17(2):479–485. (In Russian).
5. Vaninov AS. Incidence of malignant new growths of female reproductive organs and mammary gland in the kyrgyz republic. International journal of applied and fundamental research. 2019; (8):50–53. (In Russian). DOI: 10.17513/mjpf.12824
6. Merabishvili VM. Medium-term prognosis of cancer mortality among the population of Russia. Siberian journal of oncology. 2019; 18(4):5–12. (In Russian). DOI: 10.21294/1814–4861–2019–18–4–5–12
7. Leonov MG, Akhmatkhanov KhU, Chernov SN, Goryashko OV. Data analysis of detection and diagnosis state of cervical cancer in the Russian Federation in 2016. Effective Pharmacotherapy. 2018; (25):30–32. (In Russian).
8. Voroshina NV, Vazhenin AV, Tyukov YA. Effectiveness of the early detection system of malignancies of the breasts and cervix by the assessment of women of fertile age. Ural Medical Journal. 2019; 4(172):91–95. (In Russian).
9. Baltabekov NT, Olzhaev ST, Nurmalov SR, Zhumashev UK, Igisnova GS, Amanbekov NA, et al. Ways to improve early detection

of malignant neoplasms in people above 65. Oncology and radiology of Kazakhstan. 2018; 1(47):6–11. (In Russian).

10. Kaprin AD, Aleksandrova LM, Starinsky VV, Mamontov AS. Technologies for early diagnosis and screening in the early detection of malignant neoplasms. P. A. Herzen journal of oncology. 2018; 7(1):34–40. (In Russian). DOI: 10.17116/onkolog20187134–40

11. Sych GV, Kosolapov VP, Gulov VP, Dzhavahadze RE. The organization of cancer services in the territory of the voronezh region: state, problems and prospects of development. Journal of new medical technologies, eEdition. 2018; 3:112–116. (In Russian). DOI: 10.24411/2075–4094–2018–16048

12. Ikonnikova AV, Dzhuraeva Sh. F. Onconsistence of dentists: issues of primary diagnosis of cancer of the tongue. Modern dentistry. 2019; 2(75):46–48. (In Russian).

13. Gatagazheva ZM. Implementing new organizational forms of onco-gynecological and onkomammological care to female population into republican onco-gynecological service and its results. Social aspects of population health. 2018; 1(59):6. (In Russian).

14. Kondrashkina NB, Kamaev IA. Improvement of medical care for cancer patients in the current socio-economic conditions of a particular region (Kaluga region). Scientific and practical journal «Modern science: actual problems of theory and practice». 2018; (12):132–136. (In Russian).

15. Gatagazheva ZM, Zelenova OV. The results of introducing the novel organizational forms of gynecological breast cancer care for the female population in the work of a regional cancer service. Russian Journal of Preventive Medicine and public health. 2018; 21(5):35–44. (In Russian). DOI: 10.17116/profmed20182105135

16. Kozlov VA, Funtikova EL, Polyakov BA, Mushnikov DL. Principles of formation of regional policy health in cancer care part. Journal of scientific articles Health and Education millennium. 2017; 19(12):100–103. (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, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, информатики и истории медицины ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Фунтикова Елена Леонидовна, врач ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» Департамента здравоохранения Ивановской области

Недавний Дмитрий Александрович, врач ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» Департамента здравоохранения Ивановской области

Information about authors:

Vladimir A. Kozlov, MD, PhD, chief doctor Ivanovo Regional Oncology Dispensary

Boris A. Polyakov, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of public health and healthcare, informatics and medical history Ivanovo State Medical Academy

Dmitriy L. Mushnikov, MD, PhD, assistant professor of the department of public health and healthcare service, informatics and medical history Ivanovo State Medical Academy

Elena L. Funtikova, physician Ivanovo Regional Oncology Dispensary

Dmitriy A. Nedavniy, physician Ivanovo Regional Oncology Dispensary



ПЕРВИЧНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ В РОЛИ СКРИНИНГА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПО ДАННЫМ АРХАНГЕЛЬСКОГО ОБЛАСТНОГО КАНЦЕР-РЕГИСТРА

Л.Е.Валькова¹, М.Л.Левит^{1,2}, В.М.Мерабишвили³, А.Ю.Панкратьева², Д.М.Дубовиченко^{1,2}, А.В.Агаева², А.Ю.Рыжов⁴, Е.Ф.Потехина², М.Ю.Вальков^{1,2}

1. ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 163061, Российская Федерация, г. Архангельск, Троицкий пр-т., д. 51
2. ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», 163045, Российская Федерация, г. Архангельск, пр-т Обводный канал, д. 145, корп. 1
3. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197758, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68
4. Национальный институт рака, 03022, Украина, г. Киев, ул. Ломоносова, д. 33/43

Резюме

Цель исследования. Оценить динамику заболеваемости и доли I стадии подлежащих скринингу злокачественных новообразований (ЗНО) до и после внедрения диспансеризации отдельных групп взрослого населения (ДОГВН) на основе данных Архангельского областного канцер-регистра (АОКР).

Материалы и методы. Из базы данных АОКР были взяты анонимизированные данные больных индексными ЗНО (ободочной, прямой кишки, легкого, молочной железы, шейки, тела матки, яичников, предстательной железы, почки), подлежащими обследованию (скринингу) на первом этапе ДОГВН с 2000 по 2018 годы. Оценивали динамику числа новых случаев, грубых, стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости и доли I стадии. Интервенционное значение ДОГВН считали положительным в случае обнаружения изменения линейного тренда избранных показателей при сегментированной регрессии в период между 2012 и 2014 гг.

Результаты. Итоговая выборка включала 46146 случаев ЗНО. Ежегодное число новых случаев и грубые показатели заболеваемости при всех взятых для анализа ЗНО с 2000 по 2018 гг. возрастали. После стандартизации по возрасту рост заболеваемости наблюдался при всех индексных ЗНО, кроме рака легкого. В модели сегментированной регрессии для большинства ЗНО этот прирост был монотонным с ежегодным изменением от 1,5% (при раке яичников) до 5,0% (рак шейки матки). При раке предстательной железы излом линейного тренда стандартизованной по возрасту заболеваемости с ростом на 8,5% в год обнаружен в 2012 г. Доля I стадии не изменилась либо монотонно возрастала после внедрения ДОГВН при раке тела матки и яичников, ободочной кишки. Увеличение прироста пропорции I стадии обнаружено при раке прямой кишки с 2010 г., молочной железы с 2011 г., шейки матки с 2013 г., предстательной железы с 2014 г., почки с 2006 г. на 7,5%, 9,6%, 9,6%, 40,3%, 13,4% в год в последнем временном сегменте, соответственно.

Заключение. Диагностические тесты, использованные в рамках ДОГВН, чувствительны к выявлению ранних стадий рака молочной железы, шейки матки, предстательной железы; при колоректальном раке и раке почки их значение сомнительно. Эффективность ранней диагностики в рамках ДОГВН не подтверждена при раке легкого, тела матки, яичников. При ЗНО, чувствительных к скринингу, необходимо проведение анализа смертности и выживаемости.

Ключевые слова:

диспансеризация отдельных групп взрослого населения, скрининг рака, ранняя диагностика рака, заболеваемость, пропорция I стадии, сегментированный анализ

Оформление ссылки для цитирования статьи

Валькова Л.Е., Левит М.Л., Мерабишвили В.М., Панкратьева А.Ю., Дубовиченко Д.М., Агаева А.В., Рыжов А.Ю., Потехина Е.Ф., Вальков М.Ю. Первичная эпидемиологическая оценка эффективности Всеобщей диспансеризации в роли скрининга онкологических заболеваний по данным Архангельского областного канцер-регистра. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 187-199. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-20

Для корреспонденции

Валькова Людмила Евгеньевна, ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 163061, Российская Федерация, г. Архангельск, Троицкий пр-т, д. 51
E-mail: ludmila1valkova@gmail.com

Информация о финансировании. Исследование выполнялось в рамках государственного задания МЗ РФ № 056-00121-18-00 на 2018-2020 гг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 04.09.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

PRIMARY EPIDEMIOLOGICAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE ALL-NATIONAL DISPENSARIZATION AS A CANCER SCREENING BY THE DATA OF THE ARKHANGELSK REGIONAL CANCER REGISTRY

L.E.Valkova¹, M.L.Levit^{1,2}, V.M.Merabishvili³, A.Yu.Pankrateva², D.M.Dubovichenko^{1,2}, A.V.Agaeva², A.Yu.Ryzhov⁴, E.F.Potekhina², M.Yu.Valkov^{1,2}

1. Northern State Medical University, 51 Troitsky ave., Arkhangelsk 163061, Russian Federation

2. Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital, 145/1 Obvodny canal ave., Arkhangelsk 163045, Russian Federation

3. N.N. Petrov Research Institute of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg 197758, Russian Federation

4. National Cancer Institute, 33/43 Lomonosov str., Kiev 03022, Ukraine

Abstract

Purpose of the study. Was to assess the variations of the incidence rate and Stage I proportion of screened malignant neoplasms (MNs) before and after the implementation of All-National Dispensarization of certain groups of the adult population (DCGAP) based on data from the Arkhangelsk Regional Cancer Registry (AOCR).

Materials and methods. Anonymous data were taken from the AOCR database about all cases of each of the index MNs (colon, rectum, lung, mammary gland, cervix, uterus, ovary, prostate, and kidney) from 2000 to 2018. The change over time of the number of new cases, crude, age-standardized incidence and the proportion of Stage I, were estimated. The intervention value of the DCGAP was considered positive if a change in the linear trend of selected indicators was detected with segmented regression between 2012 and 2014.

Results. The final sample included 46146 cases of MNs. The annual number of new cases and crude incidence for all taken for the analysis MNs from 2000 to 2018 have been increasing. After standardization by age, an increase in incidence was observed for all index MNs, except for lung cancer. In the segmented regression model, this increase for majority MNs was monotonous with an annual percentage change (APC) from 1.5% (for ovarian cancer) to 5.0% (cervical cancer). In prostate cancer, a change of the linear trend of age-standardized incidence with an increase of 8.5% per year was detected in 2012. The proportion of Stage I did not change or increased monotonously after the introduction of DCGAP in uterus, ovarian, and colon cancers. An increasing change of the trend of annual Stage I proportion was found in colorectal cancer since 2010, breast cancer since 2011, cervical cancer since 2013, prostate cancer since 2014, kidneys since 2006 with APC by 7.5%, 9, 6%, 9.6%, 40.3%, 13.4%, respectively.

Conclusion. Diagnostic tests used in the framework of the DCGAP are sensitive to the detection of early stages of cancer of the breast, cervix, and prostate; for colorectal cancer and kidney cancer, their value is doubtful. The effectiveness of early diagnosis is not confirmed for the lung, uterus, ovarian cancers. For screening-sensitive MNs, an analysis of mortality and survival is necessary.

Keywords:

Dispensarization of certain groups of the adult population, cancer screening, early diagnosis of cancer, incidence, stage I proportion, segmented analysis

For citation

Valkova L.E., Levit M.L., Merabishvili V.M., Pankrateva A.Yu., Dubovichenko D.M., Agaeva A.V., Ryzhov A.Yu., Potekhina E.F., Valkov M.Yu. Primary epidemiological evaluation of the effectiveness of the All-National Dispensarization as a cancer screening by the data of the Arkhangelsk Regional Cancer Registry. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): 187-199. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-20

For correspondence

Ludmila E. Valkova, assistant of the department of radiology, radiotherapy and oncology, Northern State Medical University

Address: 51 Troitsky ave., Arkhangelsk 163061, Russian Federation

E-mail: ludmila1valkova@gmail.com

Information about funding. The research is carried out within the state task of the Ministry of health of Russian Federation No. 056-00121-18-00 for 2018-2020.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 04.09.2019, accepted for publication 01.12.2019.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются второй по частоте причиной смерти в мире [1]. По данным Федеральной службы государственной статистики РФ, смертность от ЗНО в 2018 г. также занимала второе место с грубым показателем 200,6 случаев на 100 000 населения [2], уступая только смертности от заболеваний системы кровообращения.

В указе президента РФ № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» к 2018 году предполагалось снизить уровень смертности от новообразований (в том числе от злокачественных) до 192,8 на 100 000 населения [3]. Новый целевой индикатор, установленный президентом в майском указе 2018 года — снижение уровня смертности до 185 случаев на 100 000 населения. При этом будут предприняты меры к увеличению в 2024 году ожидаемой продолжительности жизни населения до 78 лет [4].

Одним из признанных путей снижения смертности от ЗНО является скрининг — комплекс диагностических мероприятий, направленных на выявление рака до появления симптомов, в ранней стадии. Согласно рекомендациям ВОЗ, скрининг рака может быть внедрен при наличии необходимых условий, включающих высокую распространенность заболевания, наличие эффективного и доступного диагностического теста, широкий охват этим тестом популяции риска и наличие безопасного и эффективного метода лечения раннего рака, а также системы мониторинга качества вторичной профилактики [5]. Поэтому спектр заболеваний, подлежащих скринингу может различаться между странами. Так, в США и других странах Запада в течение многих десятилетий успешно используется скрининг рака шейки матки, молочной железы, колоректального рака, с недавних пор — рака легкого [6]; в Японии и Южной Корее — дополнительно рака желудка [7].

Диспансеризация отдельных групп взрослого населения (ДОГВН), после длительного перерыва внедренная в Российской Федерации в 2013 г. [8] и в дальнейшем претерпевшая ряд корректив [9–11], имеет черты скрининга. На первом ее этапе населению из возрастных групп риска проводят ряд диагностических тестов, включающих цервикальный мазок, анализ кала на скрытую кровь иммунохимическим методом, маммографию, рентгенографию органов грудной клетки и др., направленных на раннее выявление онкологической патологии.

Популяционный раковый регистр с системой персонализированных электронных записей о ЗНО с момента первичной диагностики до смерти явля-

ется основой для детализированной оценки степени поражения населения злокачественными новообразованиями [12], включающей заболеваемость, распространенность, смертность, выживаемость. Архангельский областной канцер-регистр (АОКР) существует более 20 лет, за это время неоднократно успешно проходил внешний аудит, что позволяет проводить на основе его данных научные исследования [13, 14].

Эффективный скрининг должен приводить к снижению смертности от ЗНО [15], но на последнюю могут сильно влиять и другие факторы, например, заболеваемость и качество лечения. При этом влияние скрининга на смертность всегда отсроченное, но введение скрининга (даже впоследствии признанного неэффективным) всегда сопровождается непосредственным увеличением заболеваемости, в первую очередь, за счет увеличения числа выявленной ранней онкологической патологии.

Цель исследования: оценить динамику заболеваемости и доли I стадии подлежащих скринингу ЗНО до и после внедрения ДОГВН на основе данных АОКР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На проведение исследования было получено разрешение комитета по этике Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск) № 04/05–16 от 24.05.2016 г. На использование данных АОКР для научных исследований получено разрешение главного врача ГБУЗ Архангельской области Архангельского клинического онкологического диспансера 27.01.2012 г. Настоящее исследование выполняется в рамках государственного задания МЗ РФ № 056–00121–18–00 на 2018–2020 гг.

Архангельская область (АО) является крупнейшим субъектом Российской Федерации в европейской части России и крупнейшей областью (провинцией) в Европе, занимая территорию 589782 км². Численность населения по данным Росстата на 1 января 2019 г. составляла 1144119 человек [16]. В 2017 г. в АО было выявлено 5600 случаев ЗНО, грубый показатель заболеваемости составил 492 и 510, стандартизованный (ВОЗ, 2001) — 343 и 261 на 100 000 мужского и женского населения, соответственно [17].

Гипотеза исследования. Мы предположили, что с внедрением ДОГВН заболеваемость и доля ранних стадий, по крайней мере, при заболеваниях, подлежащих скринингу на первом ее этапе, должна увеличиться за счет дополнительного выявления клинически не проявляющихся опухолей в допол-

нение к тем, которые должны были быть выявлены в отсутствие скрининга в рамках ДОГВН.

Индексные ЗНО. Учитывая условия скрининга в рамках ДОГВН (табл. 1), в качестве индексных опухолей были отобраны *рак ободочной кишки (код международной классификации болезней 10 пересмотра C18), ректосигмоидного соединения, прямой кишки (C19, C2021), трахеи, бронхов и легкого (C33, C34), молочной железы (C50), шейки матки (C53), тела матки (C54), яичников (C56, C57), предстательной железы (C61), почки (C64).* Новообразования полости рта, кожи, щитовидной железы, лимфом, пищевода, желудка для ранней диагностики которых в приказе МЗ РФ № 124 н от 13.03.2019 г.

дополнительно в качестве обязательных процедур, отраженных в приложении к порядку проведения ДОГВН, введены осмотр полости рта, кожных покровов, пальпация щитовидной железы, лимфатических узлов и эзофагогастродуоденоскопия, в анализ не взяты в связи с недостаточным для оценки трендов сроком наблюдения.

Из базы данных АОКР были взяты анонимизированные данные обо всех случаях каждого из индексных ЗНО с 2000 по 2018 годы. Качество регистровых записей было проверено с помощью программы IACRcrTools Version 2.13 МАИР [18]. Каждый из сформированных по отдельным ЗНО файлов содержал переменные со сведениями о поле, дате

Таблица 1. Виды и условия скрининга ЗНО в рамках ДОГВН (1 этап), в соответствии с приказами МЗ РФ
Table 1. Types and conditions of ZNO screening within DOGVN (stage 1), in accordance with the orders of the Ministry of health of the Russian Federation

Скрининговые тесты (выявляемые ЗНО) / Screening tests (detected by ZNO)	Условия скрининга в рамках ДОГВН в соответствии с приказами МЗ РФ (возрастные группы, кратность) / Conditions for screening under DOWN in accordance with the orders of MOH of the RF (age, multiplicity)			
	№ 1006н [11], 2013-2014	№ 36ан [12], 2015-2017	№ 869н [13], 2018	№ 124н [14], 2019
Кал на скрытую кровь (рак ободочной и прямой кишки) / Fecal occult blood (cancer of the colon and rectum)	45-99 л., 1/3 г. / 45-99 y., 1/3 y.	48-75 л., ФИТ 1/3 г. / 48-75 y., ФИТ 1/3 y.	49-73 г., ФИТ 1/2 г. / 49-73 y., ФИТ 1/2 y.	18-75 л., ФИТ 1/1 г. / 18-75 y., ФИТ 1/1 y.
Флюорография легких (рак легкого) / Fluorography of the lungs (lung cancer)	21-99 л., 1/3 г. / 21-99 y., 1/3 y.	21-99 л., 1/3 г. / 21-99 y., 1/3 y.	21-99 л., 1/3 г. / 21-99 y., 1/3 y.	18-98 л., 1/2 г. / 18-98 y., 1/2 y.
Маммография обеих молочных желез (рак молочной железы) / Mammography of both mammary glands (breast cancer)	39-99 л., 1/3 г. / 39-99 y., 1/3 y.	39-75 л., 1/3 г. / 39-75 y., 1/3 y.	39-60 л., 1/3 г. / 39-60 y., 1/3 y.	40-74 г., 1/2 г. / 40-74 y., 1/2 y.
Мазок с шейки матки на цитологию (рак шейки матки) / A swab of the cervix for Cytology (cervical cancer)	21-99 л., 1/3 г. / 21-99 y., 1/3 y.	21-69 л., 1/3 г. / 21-69 y., 1/3 y.	39-60 л., 1/3 г. / 39-60 y., 1/3 y.	18-63 г., 1/3 г. / 18-63 y., 1/3 y.
ПСА в крови (рак предстательной железы) / PSA in the blood (prostate cancer)	51-99 л., 1/3 г. / 51-99 y., 1/3 y.	Не предусм. / Not provided.	В 45 и 51 год / In 45 and 51 y.	45-64 г., 1/6 л. / 45-64 y., 1/6 y.
УЗИ органов брюшной полости и малого таза (рак почки, тела матки, яичников) / Ultrasound of the abdominal cavity and pelvis (cancer of the kidney, uterus, ovaries)	39-99 л., 1/6 г. / 39-99 y., 1/6 y.	39-99 л., 1/6 г. / 39-99 y., 1/6 y.	Не предусм. / Not provided.	Не предусм. / Not provided.
Осмотр полости рта, кожных покровов, пальпация щитовидной железы, лимфатических узлов (ЗНО полости рта, кожи, щитовидной железы, лимфомы) / Examination of the oral cavity, skin, palpation of the thyroid gland, lymph nodes (ZNO oral cavity, skin, thyroid, lymphoma)	Не предусм. / Not provided.	Не предусм. / Not provided.	Не предусм. / Not provided.	18-99 л., 1/1 г. / 18-99 y., 1/1 y.
Эзофагогастродуоденоскопия (рак пищевода, желудка) / Esophagogastroduodenoscopy (cancer of the esophagus, stomach)	Не предусм. / Not provided.	Не предусм. / Not provided.	Не предусм. / Not provided.	в 45 лет однократно / Once In 45 years

Примечание: ЗНО=злокачественные новообразования, ДОГВН=диспансеризация отдельных групп взрослого населения, ФИТ=фекальный иммунохимический тест

Note: ZNO=malignant neoplasms, DOGVN=medical examination of certain groups of the adult population, fit=fecal immunochemical test

рождения, date установления диагноза, топографии и гистологическом типе опухоли, стадии в соответствии с классификацией по TNM. Стадии ЗНО были перекодированы по классификации UICC/AJCC TNM 7 версии (2009 г.).

Индикаторы и методы оценки. Сравнивали значения выбранных показателей в 2000–2012 и 2013–2018 гг. Период до введения ДОГВН разделили на два подпериода чтобы сделать сравниваемые временные интервалы приблизительно одинаковыми по длительности. Дополнительным аргументом в пользу такого разделения было то, что с 2006 г. начинал свое действие Национальный проект «Здоровье», в рамках которого в РФ увеличивалось фи-

нансирование первичного звена здравоохранения, что потенциально могло привести к улучшению активного выявления ЗНО и увеличению доли ранних стадий. В качестве измерения непосредственной эффективности скрининговых мероприятий в рамках ДОГВН, т.е. способности диагностического теста выявлять *дополнительные* случаи ЗНО, в соответствии с рекомендациями [15] были выбраны индикаторы, доступные в рамках эпидемиологического исследования 1) ежегодное число вновь выявленных опухолей, 2) заболеваемость (грубый и стандартизованный по возрасту показатель) и 3) пропорция ЗНО, выявленных в 1 стадии. Для расчета заболеваемости данные о численности населения

Таблица 2. Распределение среднегодового числа выявленных случаев, грубых, стандартизованных по возрасту (мировой стандарт ВОЗ, 2001) показателей заболеваемости и доли I стадии при индексных ЗНО в 2000-2005, 2006-2012 и 2013-2018 гг.

Table 2. Distribution of the average annual number of detected cases, rough, age-standardized (who world standard, 2001) indicators of morbidity and the proportion of stage I in index ZNO in 2000-2005, 2006-2012 and 2013-2018

Вид ЗНО (код МКБ 10) / Type ZNO (ICD code 10)	N	Среднегодовое число случаев / Average annual number of cases			Заболеваемость, грубый показатель / Incidence, crude incidence rate			Заболеваемость, стандартизованный показатель / Morbidity, a standardized indicator			Доля 1 стадии / Stage 1 part		
		1*	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
ободочной кишки (C18) / colon (C18)	6670	280	351	423	20.8	28.0	35.9	15.5	19.5	22.1	4.2	7.3	10.6
прямой кишки (C19-20) / rectum (C19-20)	4570	201	230	293	15.0	18.3	24.9	11.0	12.9	15.5	8.6	10.8	13.6
трахеи, бронхов и легкого (C33-34) / trachea, bronchi and lung (C33-34)	10926	576	546	608	42.8	43.5	51.6	32.8	31.1	32.0	16.9	12.2	12.3
молочной железы (C50)** / breast cancer (C50)**	8074	361	415	501	50.7	62.5	79.9	34.0	41.6	49.4	12.0	14.6	21.5
шейки матки (C53)** / of the cervix (C53)**	2441	101	125	160	14.2	18.9	25.6	7.5	15.9	20.9	26.1	39.4	43.4
тела матки (C54)** / uterine body (C54)**	2772	109	139	191	15.3	20.9	30.5	10.5	13.3	17.7	59.4	60.9	59.8
яичников (C56-57)** / ovaries (C56-57)**	2585	130	126	154	18.3	19.0	24.5	11.3	13.5	16.2	29.7	22.4	26.4
предстательной железы (C61)*** / prostate (C61)***	4330	103	213	370	16.3	36.5	67.1	18.6	37.4	57.1	4.5	5.3	10.1
почки (C64) / reins (C64)	3778	166	183	250	12.4	14.6	21.2	9.2	10.8	13.8	22.7	16.2	35.1

Примечание: ЗНО=злокачественное новообразование. *Цифрами 1, 2, 3 обозначены временные периоды 2000-2005, 2006-2012 и 2013-2018 гг.

На 100 000 женского населения. *На 100 000 мужского населения. Жирным шрифтом выделены значения, статистически значимо отличающиеся от таковых в предыдущем периоде

Note: EIT=a malignant neoplasm. *Figures 1, 2, 3 indicate the time periods 2000-2005, 2006-2012 and 2013-2018 **Per 100 000 female population.

***Per 100,000 male population. The values in bold are statistically significantly different from those in the previous period

АО и его половозрастному составу были получены в региональном бюро статистики Архангельскстат. Стандартизация по возрасту проводилась прямым методом с использованием Мирового стандарта ВОЗ 2001 г. [19].

Влияние других факторов, способных повлиять на выбранные нами критерии непосредственной эффективности скрининга, таких как возрастающее действие факторов риска ЗНО, а также общее улучшение диагностики в онкологии, повышение информированности населения о профилактике ЗНО и связанный с этим рост случаев альтернативного, оппортунистического скрининга считали постоянным и непрерывным. Для оценки изолированного влияния ДОГВН на избранные показатели применяли сегментированный анализ с помощью программы Joinpoint Regression Program Version 4.7.0.0, NCI, USA [20]. Интервенционное значение ДОГВН считали положительным в случае обнаружения изменения линейного тренда в период между 2012 и 2014 гг. Уровень значимости различий был принят, как $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Итоговая выборка включала 46146 случаев ЗНО, диагностированных в 2000–2018 гг. Динамика среднегодового числа новых случаев, грубых и стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости, а также доли I стадии отражена в табл. 2.

Ежегодное число новых случаев и грубые показатели заболеваемости при всех взятых для анализа ЗНО возрастали с 2000 по 2018 гг. В 2013–2018 гг. сравнительно с периодом 2006–2012 гг., этот прирост составлял 11,3–73,1% и 18,6–83,8%, соответственно, более всего — при раке предстательной железы. После стандартизации по возрасту установлено, что заболеваемость раком легкого оставалась стабильной при статистически значимом росте заболеваемости другими индексными опухолями на 13,2–52,8% в период после введения ДОГВН.

Характеризующий чувствительность скринингового теста для выявления ранней онкологической патологии показатель динамики доли I стадии не изменялся при раке легкого. После введения ДОГВН он значимо прирос на 45,6%, 25,7%, 47,4%, 9,9%, 18,0%, 88,4% и 116,8% при раке ободочной, прямой кишки, молочной железы, шейки матки, яичников, предстательной железы и почки, соответственно.

На рис. 1 представлены результаты сегментированного анализа динамики стандартизованной по возрасту заболеваемости при ЗНО с зарегистрированным статистически значимым приростом этого показателя.

Наиболее стабильными были модели без точек сопряжения при раке ободочной кишки, прямой кишки, молочной железы, шейки матки, яичников, почки: за период с 2000 по 2018 г. показатель стандартизованной по возрасту заболеваемости монотонно возрастал на 2,4%, 2,4%, 2,1%, 5,0%, 1,6% и 3,0% в год, соответственно. При раке предстательной железы заболеваемость после периодов роста на 5,9%, 22,5% и 1,9% в год (изломы линий линейных трендов, join points (JP) в 2005 и 2008 годах) с 2012 г. возрастает на 8,5% в год.

На рис. 2 представлены данные о динамике доли I стадии избранных для анализа ЗНО в 2000–2018 г.

Изменений тренда доли I стадии не выявлено при трех ЗНО: в 2000–2018 гг. этот показатель значимо возрастал на 6,0% в год, был стабилен (ежегодный прирост (ЕП) 0,1% в год) и незначимо снижался на 0,8% ежегодно при раке ободочной кишки, тела матки и яичников, соответственно. В наиболее стабильных регрессионных моделях с изменением линейного тренда пропорция I стадии среди вновь выявленных опухолей значимо возрастала с 8,7 до 16,3% (JP 2010 г., ЕП 7,5% в последнем сегменте), с 12,4% до 26,4% (JP 2011 г., ЕП 9,6%), с 34,7% до 53,7% (JP 2013 г., ЕП 9,6%), с 5,4% до 20,0% (JP 2014 г., ЕП 40,3%), с 12,8% до 49,0% (JP 2007 г., ЕП 13,4%) при раке прямой кишки, молочной железы, шейки матки, предстательной железы и почки, соответственно.

Сегментированный регрессионный анализ динамических рядов стандартизованной по возрасту заболеваемости и доли I стадии только для групп возрастного риска в соответствии с приказами по ДОГВН привел к результатам, сопоставимым с таковыми в общей популяции.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленной статье проведен популяционный анализ динамических рядов заболеваемости и доли I стадии при ЗНО, в отношении которых в программе первого этапа ДОГВН в Архангельской области проводились скрининговые тесты, направленные на профилактику и раннее выявление хронических неинфекционных заболеваний (состояний), являющихся основной причиной инвалидности и преждевременной смертности населения Российской Федерации [11]. Эти тесты имеют существенные отличия от их аналогов в популяционных программах скрининга в ряде стран. Более того, при ряде ЗНО, вошедших в программу первого этапа диспансеризации, в настоящее время не существует доказательств эффективного скрининга из исследований высокого качества. Мы предположили, что эффективность этих

тестов может проявляться в выявлении дополнительных ранних случаев ЗНО, что транслируется в повышение заболеваемости и увеличение доли I стадии.

В результате в период после введения ДОГВН обнаружен прирост ежегодного числа случаев, грубого показателя заболеваемости при всех индексных ЗНО и стандартизованного — при всех ЗНО за исключением рака легкого. Стандартизованная

по возрасту заболеваемость в период 2013–2018 гг. значимо возросла при раке ободочной, прямой кишки, раке молочной железы, шейки матки, предстательной железы, почки. Однако эти показатели возрастали монотонно при большинстве видов рака, изменение линейного тренда стандартизованного показателя заболеваемости обнаружено только при раке предстательной железы (с 2012 г.).

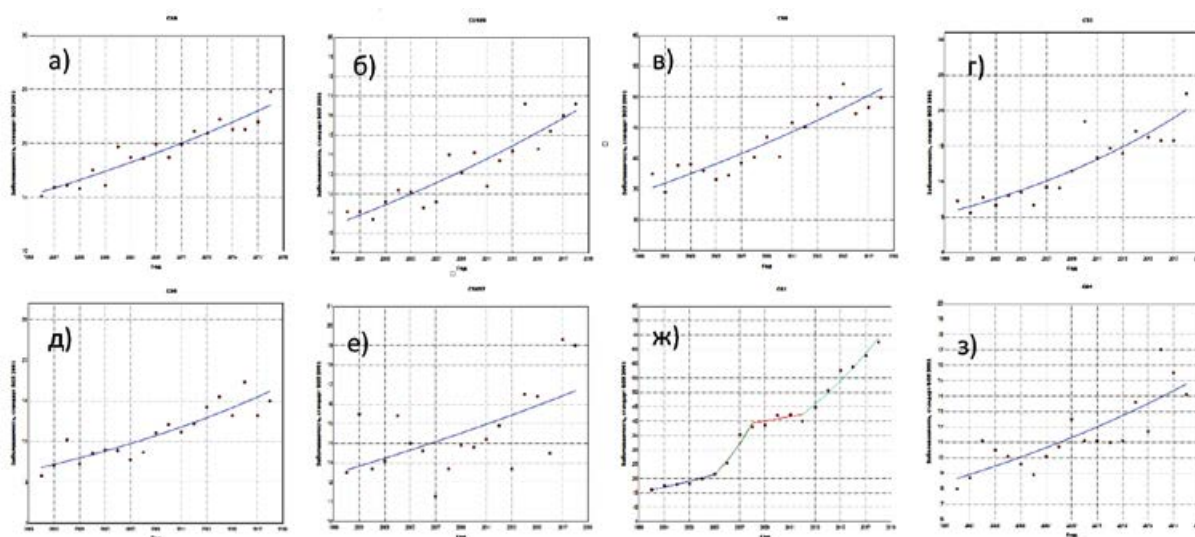


Рис. 1. Динамика стандартизованных по возрасту (мировой стандарт ВОЗ, 2001) показателей заболеваемости ЗНО а) ободочной кишки, б) ректосигмоидного соединения и прямой кишки, в) молочной железы, г) шейки матки, д) тела матки е) яичников, ж) предстательной железы, з) почки в 2000-2018 гг. Данные АОКР. Сегментированная регрессия. Joinpoint v. 4.7.0.0

Fig. 1. Dynamics of age-standardized (who world standard, 2001) indicators of ZNO incidence of а) colon, б) rectosigmoid compound and rectum, в) breast, г) cervix, д) uterine body е) ovaries, ж) prostate, з) kidney in 2000-2018. AOKR Data. Segmented regression. Joinpoint V. 4.7.0.0

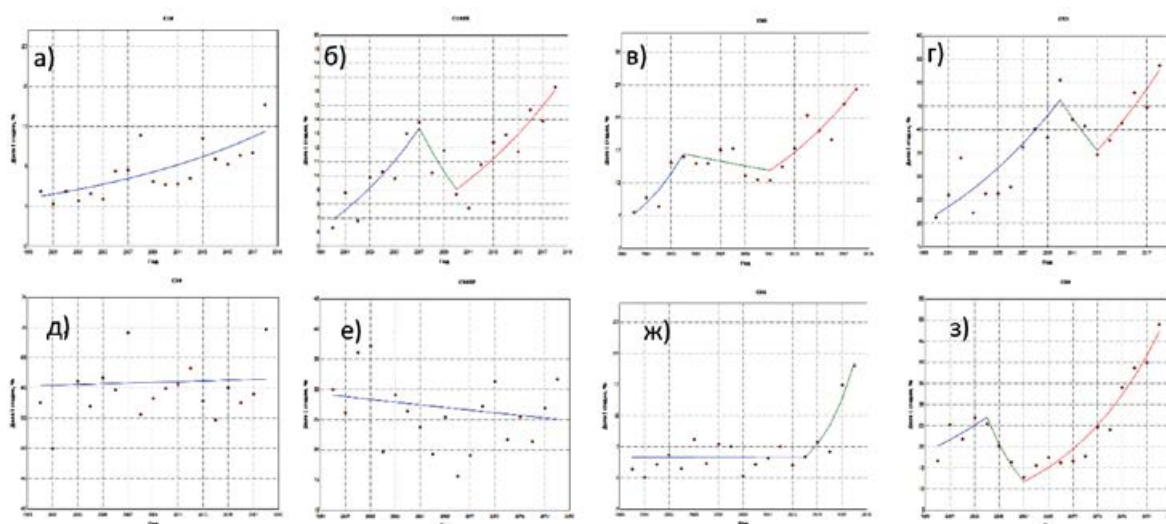


Рис. 2. Динамика доли I стадии при ЗНО а) ободочной кишки, б) ректосигмоидного соединения и прямой кишки, в) молочной железы, г) шейки матки, д) тела матки е) яичников, ж) предстательной железы, з) почки в 2000-2018 гг. Данные АОКР. Сегментированная регрессия. Joinpoint v. 4.7.0.0

Fig. 2. Dynamics of the proportion of stage I in ESRD а) colon, б) rectosigmoid junction and rectum, в) breast, г) cervix, д) uterine body е) ovaries, ж) prostate, з) kidney in 2000-2018. data AOKR. Segmented regression. Joinpoint V. 4.7.0.0

Точки излома возрастающего тренда доли I стадии при раке молочной железы, шейки матки и предстательной железы были обнаружены в 2011–2014 гг., что можно связать с введением ДОГВН. При раке прямой кишки и почки точки пересечения трендов зарегистрированы задолго до введения ДОГВН (в 2010 и 2007 гг., соответственно), поэтому возрастание ранних стадий при этих ЗНО можно связывать с диспансеризацией с осторожностью. Для отдельных видов ЗНО полученные результаты могут быть интерпретированы следующим образом.

Рак ободочной и прямой кишки. Фекальный иммунохимический тест используется в качестве первого диагностического выбора для скрининга колоректального рака в большинстве стран [21]. При этом показано, что при ежегодном обследовании с помощью ФИТ уменьшается риск развития колоректального риска и смерти от него, причем этот эффект сопоставим с таковым после колоноскопии [22, 23]. Тренды заболеваемости и доли I стадии при этих ЗНО не изменились после введения ДОГВН, что может быть связано с меньшей кратностью теста: проведение анализа на скрытую кровь (с 2015 г. — методом ФИТ) до 2019 года осуществлялось раз в три года. Другой возможной причиной может быть сравнительно консервативное референсное значение нормы — 0–50 нг гемоглобина в 1 мл кала. Снижение этого порога может повлечь за собой учащение ложно-отрицательных результатов и увеличение частоты применения колоноскопии на 2 этапе диспансеризации. Значения между 20 и 30 мг/г рекомендованы в ситуациях, когда система здравоохранения может обеспечить проведение эндоскопического исследования примерно 5% (ожидаемая частота положительного теста) обследованного населения возрастной группы риска 50–74 года [24]. В новых правилах скрининга [11] проведение ФИТ в рамках ДОГВН ежегодное, поэтому в дальнейшем необходим повторный анализ диагностической чувствительности и общей эффективности этого теста.

Рак легкого. Флюорография легких на первом этапе ДОГВН не приводит к улучшению ранней диагностики рака легкого. Данные рандомизированных исследований также не показали преимущества этого диагностического теста перед его отсутствием даже в группах риска — среди курильщиков и бывших курильщиков в возрасте 55 лет и старше [25, 26]. Новый скрининговый подход, связанный с использованием низкодозной компьютерной томографии, показал большую чувствительность к выявлению раннего рака легкого и преимущество в выживаемости по сравнению с рентгенографией в исследованиях NLST [27] в США и NELSON [28] в Европе. В связи

с этим требуются взвешенное обсуждение необходимости столь широкого применения флюорографии в качестве метода скрининга рака легкого в России и возможности внедрения низкодозной КТ взамен.

Рак молочной железы. В нашем эпидемиологическом анализе показано, что после введения маммографии женскому населению в возрасте 39–40 лет и старше в рамках ДОГВН значимо увеличилась заболеваемость и возросла доля ранних стадий. Частота выявления «раннего» рака является признанным измерением качества скрининга [29, 30]. При этом зарегистрированная в 2018 г. доля опухолей в I стадии 26,4% существенно уступает пропорции «ранних» опухолей в странах с длительно существующими программами скрининга: так, в Новой Зеландии она составляет 43,3% [31], в США (без учета рака *in situ*) — 48,0% [32].

Такие различия могут быть связаны с существенно более длительными промежутками между скрининговыми исследованиями для целевой популяции: в России в 2013–2018 гг. маммографию с возраста 39 лет проводили раз в три года. Между тем, Miglioretti et al. в своем эпидемиологическом исследовании показали, что даже при увеличении скрининговых интервалов с одного до двух лет у женщин в пременопаузе возрастает риск обнаружения запущенных форм РМЖ [33]. В соответствии с новым порядком ДОГВН, маммографические исследования женщинам в возрастном интервале 40–74 г. проводятся раз в два года [11]. Как следствие, в ближайшие годы можно ожидать дальнейшего увеличения пропорции ранних стадий.

Рак шейки матки. При этом ЗНО скрининг является признанной моделью снижения смертности — этот эффект, наряду со снижением числа инвазивных опухолей и увеличением пропорции раннего рака наблюдался в ряде стран [34, 35]. В настоящем исследовании нами выявлено влияние ДОГВН: при неизменном возрастающем тренде заболеваемости зарегистрировано увеличение доли I стадии после 2013 г. Ранее в регистровом исследовании из Архангельска было показано, что в рамках преимущественно оппортунистического скрининга в период с 2005 по 2016 гг. в I стадии рак шейки матки был выявлен у 51,3% больных сравнительно с 36,7% у больных, самостоятельно обратившихся за помощью после возникновения симптомов [36]. На фоне значительного повышения уровня заболеваемости в нашем популяционном исследовании 2018 г. доля I стадии составила 53,7% уже среди всех выявленных случаев рака шейки матки.

Рак тела матки, рак яичников. Ультразвуковое исследование малого таза, направленное на выявление ранних форм рака матки и рака яичников,

применялось в рамках ДОГВН в 2013–2017 гг. [8, 9]. В нашем исследовании, на фоне увеличения числа выявленных случаев и стандартизованной по возрасту заболеваемости, не было выявлено изменения тренда доли I стадии. Таким образом, этот тест следует признать нечувствительным для выявления ранних форм этих ЗНО. С 2018 г. УЗИ органов малого таза при ДОГВН не применяется [10, 11]. В целом, для популяции умеренного риска в настоящее время нет доказательств эффективности скрининга ни рака тела матки [37], ни рака яичников [38].

Рак предстательной железы. Определение ПСА в сыворотке крови раз в три года, начиная с возраста 51 год, осуществлялось согласно приказу МЗ № 1006 н в 2013–2014 гг. [8], в последующем этот тест не применяли в 2015–2017 гг. [9], переходили на его определение в возрасте 45 и 51 г. в 2018 г. [10], и, наконец, в настоящее время в рамках ДОГВН его применяют раз в шесть лет в возрасте 45–64 г. [11]. В результате, в период действия ДОГВН было зарегистрировано возрастание трендов стандартизованной заболеваемости и доли I стадии, что, несомненно, является откликом на диспансеризацию. Эффективность определения ПСА в роли скрининга должна быть оценена расчетами смертности и выживаемости. В целом, после периода скепсиса по отношению к ПСА тестированию, основанного на большом количестве случаев гипердиагностики [39], в США и Европе этот тест снова рекомендуется для возрастных групп 55–69 лет [40, 41], приводит к небольшому, но воспроизводимому снижению смертности.

Рак почки. В нашем исследовании зарегистрирован монотонный в период с 2000 по 2018 гг. прирост стандартизованной по возрасту заболеваемости и возрастающий с 2006 г. прирост доли I стадии. Маловероятно, что этот прирост связан с ДОГВН несмотря на то, что с 2013 по 2017 гг. в ее рамках было предусмотрено УЗИ забрюшинного пространства раз в шесть лет для населения 39 лет и старше. Причиной роста числа ранних стадий является, скорее всего, оппортунистический скрининг, увеличение доступности методов визуализации, таких как УЗИ, МРТ, КТ в общелечебной сети. Значительное число случаев рака почки являются медленно прогрессирующими, поэтому зарегистрированный в нашем исследовании результат необязательно может привести к снижению смертности и увеличению выживаемости, необходим дополнительный анализ. Подобный эффект зарегистрирован и в других странах [42].

Ограничения. Эффективность скрининга можно надежно оценить только в рамках рандомизированного исследования. Экологические исследования, использующие данные раковых регистров, не содержат отдельных данных о заболеваемости

пациентов, проходивших и не проходивших скрининг, не содержат данных о факторах риска ЗНО, за исключением возраста [43, 44]. Однако целью нашего исследования была только оценка чувствительности скринингового диагностического теста для выявления ранних форм ЗНО, что вполне доступно в эпидемиологическом исследовании на основе данных ракового регистра.

Другим ограничением нашего исследования является относительная нестабильность эпидемиологических данных при сравнительно редко встречающихся ЗНО. Из выбранных для анализа индексных опухолей к таким можно отнести рак прямой кишки, шейки, тела матки, яичников, почки. Небольшие изменения в числе ежегодно выявляемой патологии в популяции АО, составляющей чуть более 1 млн., могут привести к существенным вариациям отдельных показателей заболеваемости. Однако метод сегментированной регрессии нечувствителен к подобным вариациям, а берет в расчет общую тенденцию.

Наконец, даже увеличение доли I стадии рака в скрининговой программе далеко не всегда приводит к снижению смертности из-за эффекта гипердиагностики — выявления несмертельных медленно прогрессирующих форм рака, лечение которых может быть связано даже с большим риском смерти, чем просто наблюдение. Эффект гипердиагностики описан при скрининге рака предстательной железы, молочной железы, щитовидной железы, почки [42, 45–47]. По этой причине необходим дополнительный анализ смертности и выживаемости при ЗНО, при которых в данном анализе был зарегистрирован этот эффект.

Необходимо также учитывать, что в России, как и в ряде других стран, растет число случаев неорганизованного, оппортунистического скрининга, когда для профилактики и ранней диагностики рака население самостоятельно или по рекомендации врача проходит диагностические тесты. Характерным примером оппортунистического скрининга является проект «Белая роза», созданный фондом социально-культурных инициатив в 2010 году и бесплатно предлагающий услуги по маммографии и гинекологическому обследованию. В Архангельской области такие центры открыты в двух крупнейших городах — Архангельске и Северодвинске, ежегодный объем обследования (в том числе в группах возрастного риска) — до 10 000 человек. Трудно оценить влияние этого проекта на результаты, полученные в настоящем исследовании, однако его нельзя исключить, поскольку, например, возрастающее изменение тренда доли I стадии рака молочной железы было зарегистрировано еще в 2011 г., до введения ДОГВН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем популяционном исследовании выявлено увеличение числа новых случаев, уровень заболеваемости и доли случаев подлежащих скринингу ЗНО в I стадии в период после введе-

ния ДОГВН, однако значимое изменение трендов произошло только при раке молочной железы, предстательной железы и почки. Требуется популяционный анализ смертности и выживаемости для оценки эффективности ДОГВН в роли скрининга.

Список литературы

1. WHO [Internet]. Доступно по: <http://www.who.int/gho/database/en/>. Дата обращения 01.07.2019.
2. Смертность населения по основным классам и отдельным причинам смерти в 2018 году. Федеральная служба государственной статистики. Доступно по: http://www.gks.ru/bgd/regl/b18_106/Main.htm. Дата обращения 01.07.2019.
3. О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2012 г. № 598. Доступно по: <http://kremlin.ru/acts/bank/35262>. Дата обращения 01.07.2019.
4. О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204. Доступно по: <http://kremlin.ru/acts/bank/43027>. Дата обращения 01.07.2019.
5. WHO Screening for various cancers [Internet]. Доступно по: <http://www.who.int/cancer/detection/variouscancer/en/>. Дата обращения 01.07.2019.
6. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2018: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018; 68(4):297–316. DOI: 10.3322/caac.21446
7. Choi KS, Jun JK, Suh M, Park B, Noh DK, Song SH, et al. Effect of endoscopy screening on stage at gastric cancer diagnosis: results of the National Cancer Screening Programme in Korea. *Br J Cancer*. 2015 Feb 3; 112(3):608–612. DOI: 10.1038/bjc.2014.608
8. Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 декабря 2012 г. № 1006 н. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70255634/>. Дата обращения 01.07.2019.
9. Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 февраля 2015 г. № 36 ан. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70783132/>. Дата обращения 01.07.2019.
10. Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26 октября 2017 г. № 869 н. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71730314/>. Дата обращения 01.07.2019.
11. Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. № 124 н. Доступно по: <https://www.garant.ru/hotlaw/federal/1270605/>. Дата обращения 01.07.2019.
12. Вальков М. Ю., Карпунов А. А., Коулман М. П., Аллемани К., Панкратьева А. Ю., Потехина Е. Ф., и др. Популяционный раковый регистр как ресурс для науки и практического здравоохранения. *Экология Человека*. 2017; (5):54–62.
13. Vaktskjold A, Lebedintseva JA, Korotov DS, Tkatsjov AV, Pod-

- jakova TS, Lund E. Cancer incidence in Arkhangelskaja Oblast in northwestern Russia. *The Arkhangelsk Cancer Registry. BMC Cancer*. 2005 Jul 19; 5:82. DOI: 10.1186/1471-2407-5-82
14. Allemani C, Matsuda T, Carlo VD, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*. 2018 Mar 17; 391(10125):1023–1075. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3
15. Hakama M, Coleman MP, Alexe D-M, Auvinen A. Cancer screening: Evidence and practice in Europe 2008. *European Journal of Cancer*. 2008 Jul 1; 44(10):1404–1413. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.02.013
16. Архангельская область. Википедия. Доступно по: https://en.wikipedia.org/wiki/Arkhangelsk_Oblast. Дата обращения 01.07.2019.
17. Ferlay J, Burkhard C, Whelan S, Parkin DM. Check and Conversion Programs for Cancer Registries (IARC/IACR Tools for Cancer Registries). Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2005; 42.
18. Злокачественные новообразования в России в 2016 году. Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г. В. М., 2018. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2016.pdf. Дата обращения 01.07.2019.
19. Ahmad, OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R. Age standardization of rates: a new world standard GPE discussion paper series. WHO: 2001. Available at: <https://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf>. Дата обращения 01.07.2019.
20. Joinpoint Regression Program, Version 4.7.0.0. February, 2019; Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute.
21. Logan RFA, Patnick J, Nickerson C, Coleman L, Rutter MD, Wagner C von. Outcomes of the Bowel Cancer Screening Programme (BCSP) in England after the first 1 million tests. *Gut*. 2012 Oct 1; 61(10):1439–1446. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300843
22. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, Lanás A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. *World Journal of Gastroenterology*. 2017 May 28; 23(20):3632–3642. DOI: 10.3748/wjg.v23.i20.3632
23. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013 Sep 19; 369(12):1106–1114. DOI: 10.1056/NEJMoa1300720
24. Hamza S, Dancourt V, Lejeune C, Bidan JM, Lepage C, Faivre J. Diagnostic yield of a one sample immunochemical test at different cut-off values in an organised screening programme for colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2013 Aug; 49(12):2727–2733. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.03.023
25. Manser RL, Irving LB, Byrnes G, Abramson MJ, Stone CA, Campbell DA. Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Thorax*. 2003 Sep; 58(9):784–789. DOI: 10.1136/thorax.58.9.784
26. Strauss GM, Dominioni L. Chest X-ray screening for lung can-

- cer: overdiagnosis, endpoints, and randomized population trials. *J Surg Oncol.* 2013; 108(5):294–300. DOI: 10.1002/jso.23396.
27. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011 Aug 4; 365(5):395–409. DOI: 10.1056/NEJMoa1102873
28. International Association for the Study of Lung Cancer. NELSON Study Shows CT Screening for Nodule Volume Management Reduces Lung Cancer Mortality by 26 Percent in Men [press release]. Aurora, CO: International Association for the Study of Lung Cancer; 2018.
29. NHS Breast Screening Programme: Annual Review 2012. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes, 2012.
30. Tabár L, Yen AM-F, Wu WY-Y, Chen SL-S, Chiu SY-H, Fann JC-Y, et al. Insights from the breast cancer screening trials: how screening affects the natural history of breast cancer and implications for evaluating service screening programs. *Breast J.* 2015 Feb; 21(1):13–20. DOI: 10.1111/tbj.12354
31. Seneviratne S, Lawrenson R, Harvey V, Ramsaroop R, Elwood M, Scott N, et al. Stage of breast cancer at diagnosis in New Zealand: impacts of socio-demographic factors, breast cancer screening and biology. *BMC Cancer.* 2016 Feb 19; 16(1):129. DOI: 10.1186/s12885-016-2177-5
32. Iqbal J, Ginsburg O, Rochon PA, Sun P, Narod SA. Differences in Breast Cancer Stage at Diagnosis and Cancer-Specific Survival by Race and Ethnicity in the United States. *JAMA.* 2015 Jan 13; 313(2):165–173. DOI: 10.1001/jama.2014.17322
33. Miglioretti DL, Zhu W, Kerlikowske K, Sprague BL, Onega T, Buist DSM, et al. Breast Tumor Prognostic Characteristics and Biennial vs Annual Mammography, Age, and Menopausal Status. *JAMA Oncol.* 2015 Nov 1; 1(8):1069–1077. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.3084
34. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, et al. HPV Screening for Cervical Cancer in Rural India. *New England Journal of Medicine.* 2009 Apr 2; 360(14):1385–1394. DOI: 10.1056/NEJMoa0808516
35. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2013 May 24; 2:35. DOI: 10.1186/2046-4053-2-35
36. Roik EE, Nieboer E, Odland JØ, et al. Do cervical cancer patients diagnosed with opportunistic screening live longer? An Arkhangelsk Cancer Registry study. *Int J Environ Res Public Health.* 2017 Nov 26; 14(12):1500. DOI: 10.3390/ijerph14121500
37. Santaballa A, Matias-Guiu X, Redondo A, Carballo N, Gil M, Gómez C, et al. SEOM clinical guidelines for endometrial cancer (2017). *Clin Transl Oncol.* 2018 Jan 1; 20(1):29–37. DOI: 10.1007/s12094-017-1809-9
38. Mathieu KB, Bedi DG, Thrower SL, Qayyum A, Bast RC. Screening for ovarian cancer: imaging challenges and opportunities for improvement. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2018; 51(3):293–303. DOI: 10.1002/uog.17557
39. Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010 Apr; 60(2):70–98. DOI: 10.3322/caac.20066
40. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018 May 8; 319(18):1901–2191 DOI: 10.1001/jama.2018.3710
41. Lindberg A, Talala K, Kujala P, Stenman U-H, Taari K, Kilpeläinen TP, et al. Bias-corrected estimates of effects of PSA screening decisions on the risk of prostate cancer diagnosis and death: Analysis of the Finnish randomized study of screening for prostate cancer. *International Journal of Cancer.* 2019; 145(3):632–638. DOI: 10.1002/ijc.32129
42. Znaor A, Laversanne M, Bray F. Less overdiagnosis of kidney cancer? an age-period-cohort analysis of incidence trends in 16 populations worldwide. *International Journal of Cancer.* 2017; 141(5):925–932. DOI: 10.1002/ijc.30799
43. Njor S, Nyström L, Moss S, Paci E, Broeders M, Segnan N, et al. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen.* 2012; 19(1):33–41. DOI: 10.1258/jms.2012.012080
44. Broeders MJM, Allgood P, Duffy SW, Hofvind S, Nagtegaal ID, Paci E, et al. The impact of mammography screening programmes on incidence of advanced breast cancer in Europe: a literature review. *BMC Cancer.* 2018 Sep 3; 18(1):860. DOI: 10.1186/s12885-018-4666-1
45. Wu WY-Y, Törnberg S, Elfström KM, Liu X, Nyström L, Jonsen H. Overdiagnosis in the population-based organized breast cancer screening program estimated by a non-homogeneous multi-state model: a cohort study using individual data with long-term follow-up. *Breast Cancer Research.* 2018 Dec 17; 20(1):153. DOI: 10.1186/s13058-018-1082-z
46. Etzioni R, Gulati R. Recognizing the Limitations of Cancer Overdiagnosis Studies: A First Step Towards Overcoming Them. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Mar; 108(3). DOI: 10.1093/jnci/djv345
47. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med.* 2016; 375(7):614–617. DOI: 10.1056/NEJMp1604412

References

- World Health Organization [Internet]. Available from: <http://www.who.int/gho/database/en/>. Accessed 01.07.2019
- Mortality by main classes and specific causes of death in 2018. Federal State Statistics Service. Available at: http://www.gks.ru/bgd/regl/b18_106/Main.htm. Accessed 01.07.2019. (In Russian).
- On improving public policy in the field of healthcare. Decree of the President of the Russian Federation of 05.07.2012 No. 598. Available at: <http://kremlin.ru/acts/bank/35262>. Accessed 01.07.2019. (In Russian).
- On the national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period until 2024. Decree of the President of the Russian Federation of 05/07/2018, No. 204 Available at: <http://kremlin.ru/acts/bank/43027>. Accessed 01.07.2019. (In Russian).
- WHO Screening for various cancers [Internet]. Available at: <http://www.who.int/cancer/detection/variouscancer/en/>. Accessed 01.07.2019.
- Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2018: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2018; 68(4):297–316. DOI: 10.3322/caac.21446
- Choi KS, Jun JK, Suh M, Park B, Noh DK, Song SH, et al. Effect of endoscopy screening on stage at gastric cancer diagnosis: results of the National Cancer Screening Programme in Korea. *Br J Cancer.* 2015 Feb 3; 112(3):608–612. DOI: 10.1038/bjc.2014.608
- On approval of the procedure for conducting medical examination of certain groups of the adult population. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 3, 2012 No. 1006n. Available at: <https://www.garant.ru/prod->

- ucts/ipo/prime/doc/70255634/. Accessed 01.07.2019. (In Russian).
9. On approval of the procedure for conducting medical examination of certain groups of the adult population. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated February 3, 2015 No. 36an Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70783132/>. Accessed 01.07.2019. (In Russian).
10. On approval of the procedure for conducting medical examination of certain groups of the adult population. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of October 26, 2017 No. 869 н Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71730314/>. Accessed 01.07.2019. (In Russian).
11. On approval of the procedure for conducting preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 13, 2019 N 124 н. Available at: <https://www.garant.ru/hotlaw/federal/1270605/>. Accessed 01.07.2019. (In Russian).
12. Valkov MJ, Karpunov AA, Coleman MP, Allemani K, Pankratieva AJ, Potekhin EF, et al. The population-based cancer registry as a resource for research and practical healthcare. *Human Ecology*. 2017; (5):54–62.
13. Vaktskjold A, Lebedintseva JA, Korotov DS, Tkatsjov AV, Podjakova TS, Lund E. Cancer incidence in Arkhangelskaja Oblast in northwestern Russia. The Arkhangelsk Cancer Registry. *BMC Cancer*. 2005 Jul 19; 5:82. DOI: 10.1186/1471–2407–5-82
14. Allemani C, Matsuda T, Carlo VD, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37513025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*. 2018 Mar 17; 391(10125):1023–1075. DOI: 10.1016/S0140–6736(17)33326–3
15. Hakama M, Coleman MP, Alexe D-M, Auvinen A. Cancer screening: Evidence and practice in Europe 2008. *European Journal of Cancer*. 2008 Jul 1; 44(10):1404–1413. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.02.013
16. Arkhangelsk region. Wikipedia. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Arkhangelsk_Oblast. Accessed 01.07.2019. (In Russian).
17. Check and conversion programs for cancer registries (IARC/IA-CR Tools for Cancer Registries) J. Ferlay, C. Burkhard, S. Whelon, D. M. Parkin IARC Technical Report No. 42 Lyon, 2005.
18. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Ed by Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Moscow, 2018. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2016.pdf. Accessed 01.07.2019. (In Russian).
19. Ahmad, OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R. Age standardization of rates: a new world standard GPE discussion paper series. WHO: 2001. Available at: <https://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf>. Accessed 01.07.2019.
20. Joinpoint Regression Program, Version 4.7.0.0. February, 2019; Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute.
21. Logan RFA, Patnick J, Nickerson C, Coleman L, Rutter MD, Wagner C von. Outcomes of the Bowel Cancer Screening Programme (BCSP) in England after the first 1 million tests. *Gut*. 2012 Oct 1; 61(10):1439–1446. DOI: 10.1136/gutjnl-2011–300843
22. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, Lanás A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. *World Journal of Gastroenterology*. 2017 May 28; 23(20):3632–3642. DOI: 10.3748/wjg.v23.i20.3632
23. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013 Sep 19; 369(12):1106–1114. DOI: 10.1056/NEJMoa1300720
24. Hamza S, Dancourt V, Lejeune C, Bidan JM, Lepage C, Faivre J. Diagnostic yield of a one sample immunochemical test at different cut-off values in an organised screening programme for colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2013 Aug; 49(12):2727–2733. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.03.023
25. Manser RL, Irving LB, Byrnes G, Abramson MJ, Stone CA, Campbell DA. Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Thorax*. 2003 Sep; 58(9):784–789. DOI: 10.1136/thorax.58.9.784
26. Strauss GM, Dominioni L. Chest X-ray screening for lung cancer: overdiagnosis, endpoints, and randomized population trials. *J Surg Oncol*. 2013; 108(5):294–300. DOI: 10.1002/jso.23396.
27. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011 Aug 4; 365(5):395–409. DOI: 10.1056/NEJMoa1102873
28. International Association for the Study of Lung Cancer. NELSON Study Shows CT Screening for Nodule Volume Management Reduces Lung Cancer Mortality by 26 Percent in Men [press release]. Aurora, CO: International Association for the Study of Lung Cancer; 2018.
29. NHS Breast Screening Programme: Annual Review 2012. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes, 2012.
30. Tabár L, Yen AM-F, Wu WY-Y, Chen SL-S, Chiu SY-H, Fann JC-Y, et al. Insights from the breast cancer screening trials: how screening affects the natural history of breast cancer and implications for evaluating service screening programs. *Breast J*. 2015 Feb; 21(1):13–20. DOI: 10.1111/tbj.12354
31. Seneviratne S, Lawrenson R, Harvey V, Ramsaroop R, Elwood M, Scott N, et al. Stage of breast cancer at diagnosis in New Zealand: impacts of socio-demographic factors, breast cancer screening and biology. *BMC Cancer*. 2016 Feb 19; 16(1):129. DOI: 10.1186/s12885–016–2177–5
32. Iqbal J, Ginsburg O, Rochon PA, Sun P, Narod SA. Differences in Breast Cancer Stage at Diagnosis and Cancer-Specific Survival by Race and Ethnicity in the United States. *JAMA*. 2015 Jan 13; 313(2):165–173. DOI: 10.1001/jama.2014.17322
33. Miglioretti DL, Zhu W, Kerlikowske K, Sprague BL, Onega T, Buist DSM, et al. Breast Tumor Prognostic Characteristics and Biennial vs Annual Mammography, Age, and Menopausal Status. *JAMA Oncol*. 2015 Nov 1; 1(8):1069–1077. DOI: 10.1001/jama-oncol.2015.3084
34. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, et al. HPV Screening for Cervical Cancer in Rural India. *New England Journal of Medicine*. 2009 Apr 2; 360(14):1385–94. DOI: 10.1056/NEJMoa0808516
35. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2013 May 24; 2:35. DOI: 10.1186/2046–4053–2-35
36. Roik EE, Nieboer E, Odland JØ, et al. Do cervical cancer patients diagnosed with opportunistic screening live longer? An Arkhangelsk Cancer Registry study. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Nov 26; 14(12):1500. DOI: 10.3390/ijerph14121500
37. Santaballa A, Matías-Guiu X, Redondo A, Carballo N, Gil M, Gómez C, et al. SEOM clinical guidelines for endometrial cancer (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018 Jan 1; 20(1):29–37. DOI: 10.1007/s12094–017–1809–9
38. Mathieu KB, Bedi DG, Thrower SL, Qayyum A, Bast RC. Screening for ovarian cancer: imaging challenges and opportunities for improvement. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2018; 51(3):293–303. DOI: 10.1002/uog.17557

39. Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010 Apr; 60(2):70–98. DOI: 10.3322/caac.20066
40. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018 May 8; 319(18):1901–2191 DOI: 10.1001/jama.2018.3710
41. Lindberg A, Talala K, Kujala P, Stenman U-H, Taari K, Kilpeläinen TP, et al. Bias-corrected estimates of effects of PSA screening decisions on the risk of prostate cancer diagnosis and death: Analysis of the Finnish randomized study of screening for prostate cancer. *International Journal of Cancer.* 2019; 145(3):632–638. DOI: 10.1002/ijc.32129
42. Znaor A, Laversanne M, Bray F. Less overdiagnosis of kidney cancer? an age-period-cohort analysis of incidence trends in 16 populations worldwide. *International Journal of Cancer.* 2017; 141(5):925–932. DOI: 10.1002/ijc.30799
43. Njor S, Nyström L, Moss S, Paci E, Broeders M, Segnan N, et al. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen.* 2012; 19(1):33–41. DOI: 10.1258/jms.2012.012080
44. Broeders MJM, Allgood P, Duffy SW, Hofvind S, Nagtegaal ID, Paci E, et al. The impact of mammography screening programmes on incidence of advanced breast cancer in Europe: a literature review. *BMC Cancer.* 2018 Sep 3; 18(1):860. DOI: 10.1186/s12885-018-4666-1
45. Wu WY-Y, Törnberg S, Elfström KM, Liu X, Nyström L, Jonsen H. Overdiagnosis in the population-based organized breast cancer screening program estimated by a non-homogeneous multi-state model: a cohort study using individual data with long-term follow-up. *Breast Cancer Research.* 2018 Dec 17; 20(1):153. DOI: 10.1186/s13058-018-1082-z
46. Etzioni R, Gulati R. Recognizing the Limitations of Cancer Overdiagnosis Studies: A First Step Towards Overcoming Them. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Mar; 108(3). DOI: 10.1093/jnci/djv345
47. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med.* 2016; 375(7):614–617. DOI: 10.1056/NEJMp1604412

Информация об авторах:

Валькова Людмила Евгеньевна, ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Левит Михаил Львович, д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач торакального отделения ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»

Мерабишвили Вахтанг Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий научной лабораторией онкологической статистики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель научно-методического Совета по развитию информационных систем онкологической службы Северо-Западного региона России

Панкратьева Александра Юрьевна, главный врач ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»

Дубовиченко Дарья Михайловна, врач-онколог отделения химиотерапии ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», ассистент кафедры клинической онкологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Агаева Анна Викторовна, заведующая патологоанатомическим отделением ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»

Рыжов Антон Юрьевич, Национальный онко-регистр Украины, Национальный институт рака

Потехина Елена Федоровна, руководитель организационно-методического отдела ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»

Вальков Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач отделения радиотерапии ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»

Information about authors:

Ludmila E. Valkova, assistant of the department of radiology, radiotherapy and oncology Northern State Medical University

Mikhail L. Levit, MD, PhD, DSc, professor of the department of radiology, radiotherapy and oncology Northern State Medical University, doctor of thoracic department Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital

Vakhtang M. Merabishvili, MD, PhD, DSc, professor, head of the scientific laboratory of cancer statistics N.N.Petrov Research Institute of Oncology, chairman of the scientific and methodological Council for the development of information systems of the oncology service of the North-West region of Russia

Aleksandra Yu. Pankrateva, head physician Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital

Daria M. Dubovichenko, oncologist of the department of chemotherapy Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital, assistant of the department of clinical oncology Northern State Medical University

Anna V. Agaeva, head of the pathology department Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital

Anton Yu. Ryzhov, National cancer registry of Ukraine, National cancer Institute

Elena F. Potekhina, head of organizational and methodological department Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital

Mikhail Yu. Valkov, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of radiology, radiotherapy and oncology Northern State Medical University, radiotherapy doctor Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital



ЮБИЛЕЙ

СИДОРЕНКО ЮРИЙ СЕРГЕЕВИЧ

АКАДЕМИК РАН

ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ПРОФЕССОР

ЗАСЛУЖЕННЫЙ ДЕЯТЕЛЬ НАУКИ РФ

ЛАУРЕАТ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПРЕМИИ РСФСР

В ОБЛАСТИ НАУКИ И ТЕХНИКИ

ЗАСЛУЖЕННЫЙ ИЗОБРЕТАТЕЛЬ РСФСР

ЛАУРЕАТ ПРЕМИИ ИМ. И. И. МЕЧНИКОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

Награжден: орденом «Знак Почета», орденом Дружбы,
медалью Министерства здравоохранения Российской Федерации
«За заслуги перед отечественным здравоохранением».

Сидоренко Ю. С. — известный ученый-онкогинеколог и специалист в области клинической онкологии и патофизиологии, автор более 800 научных работ, в том числе 30 монографий, имеет 398 авторских свидетельств и патентов на изобретения.

Юрий Сергеевич родился 8 ноября 1939 г. в городе Херсоне. После окончания Ужгородского государственного университета в период с 1968 по 1972 гг. работал в различных лечебных учреждениях Закарпатской области и в г. Новочеркасске Ростовской области. С 1972 г. — клинический ординатор, затем аспирант Ростовского научно-исследовательского онкологического института. В 1978 г. Сидоренко Ю. С. защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Эндолимфатическая полихимиотерапия в лечении рака шейки матки». В период времени с 1979 г. по 1982 г. Юрий Сергеевич занимал должность главного врача городской больницы № 20 г. Ростова-на-Дону.

С марта 1982 г. по август 2010 г. был директором Ростовского научно-исследовательского онкологического института. В 1988 г. Сидоренко Ю. С. защитил докторскую диссертацию на тему: «Некоторые аспекты диагностики, лечения и диспансеризации онкогинекологических больных». В настоящее время Юрий Сергеевич является научным руководителем отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России.

В период с 1986 по 2001 гг. на базе института были проведены: III Всероссийский съезд онкологов (1986), совещание директоров научно-исследовательских институтов онкологии и радиологии СССР (1989), IV (1995) и VI (2005) съезды онкологов России, Пленум правления научного онкологического общества (1999) и II Всероссийский съезд детских онкологов (2001).

Научные исследования, проводимые академиком Сидоренко Ю. С., включали разработку новых, нетра-

диционных подходов к комплексному лечению злокачественных заболеваний, в частности, химиотерапии на аутобиообразователях: аутогемохимиотерапии, аутолимфохимиотерапии, гомогемохимиотерапии и гомолимфохимиотерапии, эндолимфатической химиотерапии, внутрибрюшинной перманентной и внутритканевой химиотерапии. Применение этих биологических компонентов в то время позволило повысить эффективность химиотерапии. За данный цикл работ академик Ю. С. Сидоренко удостоен Премии им. И. И. Мечникова по физиологии Российской академии наук (2008 г.).

Ю. С. Сидоренко внедрена оригинальная система скрининга рака при неманифестированной форме и предложен ряд органосохраняющих и функционально-щадящих операций, за разработку которых автор удостоен Государственной премии РСФСР. Академик Ю. С. Сидоренко создал модель оригинального популяционного скрининга рака, основанную на психологическом принципе самоформирования групп повышенного онкологического риска с помощью самонаблюдения и самоконтроля.

В 1997 г. Ю. С. Сидоренко был избран в состав Российской академии медицинских наук в качестве члена-корреспондента РАМН, в 1999 г. — академиком РАМН, с 2006 г. — академиком РАН.

Юрий Сергеевич — человек энциклопедических знаний и эрудиции. Он является тонким ценителем и знатоком живописи, литературы и национальной культуры страны. Юрий Сергеевич Сидоренко отличается целостным жизненным восприятием, в нем сочетаются утонченная интеллигентность и широкая образованность, доброжелательность и самоотдача учителя, интуиция и опыт практического врача-хирурга, фундаментальные знания и тонкое научное прогнозирование ученого-естествоиспытателя, мудрость и уверенность организатора.

**КОЛЛЕКТИВ СОТРУДНИКОВ РОСТОВСКОГО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА
СЕРДЕЧНО ПОЗДРАВЛЯЕТ ЮРИЯ СЕРГЕЕВИЧА С ЮБИЛЕЕМ!**

**МЫ ОТ ВСЕЙ ДУШИ ЖЕЛАЕМ ЕМУ СЧАСТЬЯ, КРЕПКОГО ЗДОРОВЬЯ, ТВОРЧЕСКОГО ДОЛГОЛЕТИЯ,
ЛЮБВИ БЛИЗКИХ И РОДНЫХ!**

ПЛАН НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ФГБУ «НМИЦ РАДИОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ НА 2020 г.

Даты проведения	Название мероприятия	Организатор
ФЕВРАЛЬ		
1 февраля	Научно-практическая конференция, г. Москва	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
13 – 15 февраля, 3 дня	Moscow Breast Meeting г. Москва	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
15, 22 февраля	Конгресс: I конгресс ассоциации организаторов здравоохранения в онкологии, г. Рязань	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
МАРТ		
13 – 14 марта	Школа онкологов и радиологов	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Март, 2 дня	Всероссийская акция (скрининговая программа)	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
АПРЕЛЬ		
2 – 3 апреля	III Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Севастопольские онкологические чтения», г. Севастополь	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
23 – 25 апреля	XI Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
МАЙ		
14 – 16 мая	IV национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов», г. Москва	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
22 – 23 мая	Школа онкологов и радиологов, г. Ставрополь	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
29 – 30 мая	Съезд онкологов Сибири, г. Новосибирск	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
ИЮНЬ		
6 июня	Конференция онкологов Московской области, г. Москва	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Июнь, 2 дня	Межрегиональная научно-практическая конференция «Герценовские чтения», г. Киров	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
ИЮЛЬ		
9 – 10 июля	Онкологический форум, г. Саратов	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
СЕНТЯБРЬ		
17 – 23 сентября, 7 дней	Школа ESTRO. Четвертый конгресс РАТРО в рамках третьего международного форума онкологии и радиотерапии, г. Москва	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
25 сентября	V Международные чтения памяти академика А.Ф. Цыба (в рамках III Международного Форума онкологии и радиологии), г. Обнинск	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
21 – 25 сентября, 5 дней	III Международный Форум онкологии и радиологии, г. Москва	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
ОКТАБРЬ		
8 – 9 октября	V Межрегиональная научнопрактическая конференция приуроченная 75-летию Областного клинического онкологического диспансера Саратовской области, г. Саратов	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
9 – 10 октября	Съезд онкологов Урала, г. Екатеринбург	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
17 октября	Съезд онкологов Московской области, г. Москва	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
22 – 23 октября	1-й Национальный междисциплинарный конгресс, г. Москва	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
30 – 31 октября	Школа онкологов и радиологов, г. Нижний Новгород	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
НОЯБРЬ		
6 – 7 ноября	Съезд онкологов Юга, г. Ростов-на-Дону	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
26 – 27 ноября, 2 дня	X всероссийская научно-практическая конференция «Современные аспекты гематологии и гепатологии», г. Москва	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России



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.
- Статьи, оформленные не в соответствии с данными правилами, не принимаются и не рецензируются.
- Статьи направлять через online форму на сайте журнала 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 электронные источники — название сайта, электронный адрес цитируемого источника, дата обращения.

Если у статьи есть официальный перевод названия, его нужно вставить вместо транслитерации!

7. Иллюстративный материал. Все таблицы и рисунки должны быть пронумерованы и иметь название. Ссылки на иллюстративный материал приво-

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.

Адрес редакции
«Исследования и практика в медицине»
125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

203

ДЛЯ ТЕРАПИИ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВКЛЮЧАЯ MRSA и ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫЕ ШТАММЫ¹

ДВОЙНОЙ БАКТЕРИЦИДНЫЙ ЭФФЕКТ

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата ВИБАТИВ® (VIBATIV®)



ВИБАТИВ®
телаванцин 1 раз в сутки

Регистрационное удостоверение: ЛП-003046

Международное непатентованное название (МНН): Телаванцин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-гликопептид

Показания к применению. Телаванцин показан для лечения: осложненных инфекций кожи и мягких тканей; нозокомиальной пневмонии (включая ИВЛ-ассоциированную пневмонию).

Противопоказания: повышенная чувствительность к телаванцину или любому вспомогательному веществу; острая почечная недостаточность; терминальная стадия почечной недостаточности; одновременное внутривенное введение нефракционированного гепарина натрия, так как активированное частичное тромбопластиновое время продлевается от 0 до 18 часов после введения телаванцина; детский возраст до 18 лет; беременность; период грудного вскармливания.

С осторожностью: • при нарушении функции почек: пациенты с почечной недостаточностью при КК менее 50 мл/мин и более 10 мл/мин, пациенты, получающие сопутствующую терапию нефротоксичными лекарственными препаратами, пациенты с сопутствующими заболеваниями, часто сопровождающимися нарушением функции почек (сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь и т.д.); • удлинение интервала QT: следует применять препарат с осторожностью у пациентов с нарушениями внутрисердечной проводимости. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов, принимающих другие лекарственные средства, удлиняющие интервал QT; • препарат телаванцин следует использовать с осторожностью у пациентов с известной гиперчувствительностью к ванкомицину.

Способ применения и дозы. Препарат телаванцин вводится внутривенно капельно. Взрослым пациентам препарат назначается в дозе 10 мг/кг путем внутривенной инфузии продолжительностью не менее 60 минут каждые 24 часа. У пациентов с нарушением почечной функции требуется коррекция дозы. На основании проведенных клинических исследований рекомендуется следующая продолжительность терапии телаванцином: осложненные инфекции кожи и мягких тканей – от 7 до 14 дней; нозокомиальная пневмония (включая ИВЛ-ассоциированную пневмонию) – длительность терапии от 7 до 21 дня.

Побочное действие. Самыми часто сообщаемыми нежелательными побочными реакциями, связанными с приемом препарата (возникавшими у >1 % пациентов), были грибковые инфекции, бессонница, дисгевзия, головная боль, головокружение, тошнота, запор, диарея, рвота, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, зуд, сыпь, острая почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в крови, отклонения со стороны мочи (пенистая моча), усталость и озноб.

Условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности. 4 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек. По рецепту.

Данный материал является специализированным изданием для медицинских работников, не является инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и ни в коей мере её не заменяет. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Вибатив.

По вопросам, связанным с развитием нежелательных побочных реакций и других проблем с безопасностью лекарственного препарата ВИБАТИВ® просьба обращаться в отдел безопасности лекарственных средств АО «Р-Фарм»: Тел. +7 (495) 956-79-37, доб. 1126, 1506, Факс +7 (495) 956-79-38, E-mail: safety@rpharm.ru

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

АО «Р-Фарм», 123154, Российская Федерация, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, корп. 1

Тел. +7 (495) 956-79-37, факс +7 (495) 956-79-38, E-mail: info@rpharm.ru

Производитель: Хоспира Инк. 1776 Норт Сентенниал Драйв, МакФерсон, Канзас 67460-1247, США

Hospira Inc. 1776 North Centennial Drive, McPherson, KS 67460-1247, USA

Литература:

1. А. В. Дехнич и соавт.: «Телаванцин - новый препарат против полирезистентных грамположительных возбудителей. Клинические и микробиологические аспекты в вопросах и ответах.»

КМАХ 2015; 17; №2; 127 - 145

2. М. Р. Лидбеттер, С. М. Адамс, Б. Баззини и соавт.: «Гидрофобные деривативы ванкомицина с улучшенными ADME свойствами: открытие телаванцина (TD-6424).» Журнал «Японские антибиотики» (Токио)

2004, Май, 57(5); 326-336



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья



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

Всегда есть способ изменить жизнь к лучшему!

Дайте шанс на жизнь
большому числу пациентов
с ОПДИВО®

ОПДИВО®
(ниволумаб)

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК (МОНО)



УРОТЕЛИАЛЬНЫЙ РАК (МОНО)



КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ
РАК (МОНО+КОМБО)



РАК ЖЕЛУДКА
ИЛИ ПИЩЕВОДНО-
ЖЕЛУДОЧНОГО
ПЕРЕХОДА
(МОНО)



1-Я ЛИНИЯ ТЕРАПИИ
ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО
РАКА (МОНО)



НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ
РАК ЛЁГКОГО (МОНО)



2-Я ЛИНИЯ ТЕРАПИИ
ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО
РАКА (КОМБО)



МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ
РАК ЛЁГКОГО (МОНО)



ЛИМФОМА ХОДЖКИНА (МОНО)



РАК ГОЛОВЫ И ШЕИ (МОНО)

МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ МЕЛАНОМА (МОНО И КОМБО)
АДЬОВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ (МОНО)

Теперь
14 показаний

МОНО –
монотерапия
ниволумабом
КОМБО –
комбинация
ниволумаб+
ипилимумаб

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ОПДИВО® 1

ОПДИВО® Рег. номер: ЛП-004026. Торговое наименование: ОПДИВО®. МНН: ниволумаб (nivolumab). Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Состав: 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит активное вещество: ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. Механизм действия: ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). Показания: В качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве адьювантной терапии пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве монотерапии местнораспространённой или метастатической мелкоклеточной карциномы лёгкого (НМРЛ) у взрослых после предшествующей химиотерапии; в качестве монотерапии метастатической мелкоклеточной карциномы лёгкого (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии; в комбинации с ипилимумабом для распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака лёгкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (ЛХ) у взрослых после предшествующей ауто-ТСК; в комбинации с ипилимумабом для распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака лёгкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (ЛХ) у взрослых после предшествующей ауто-ТСК; в комбинации с ипилимумабом для метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов; в качестве монотерапии распространённого или рецидивирующего рака желудка или пищевода-желудочного перехода после 2-х и более линий системной терапии. Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; беременность и период грудного вскармливания. Лекарственные взаимодействия: ввиду того, что антитела не подвергаются метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, ингибирование или индукция этих ферментов при совместном применении с другими лекарственными препаратами не оказывают влияние на фармакокинетику ниволумаба. Способ применения и дозы: Препарат ОПДИВО® вводят в виде 60- или 30-мин внутривенной инфузии. Лечение

должно продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. В адьювантном режиме при терапии пациентов с меланомой лечение должно продолжаться до развития рецидива заболевания или непереносимой токсичности, максимально до 1 года. Неоперабельная или метастатическая меланома: – в качестве монотерапии – ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом – ОПДИВО® в дозе 1 мг/кг с последующим в/в введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 недели после последнего совместного введения или в дозе 480 мг через 6 недель после последнего совместного введения. Адьювантная терапия пациентов с меланомой, местнораспространённой или метастатической немелкоклеточной карциномы лёгкого, рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина, рецидивирующей или метастатической плоскоклеточной карциномы головы и шеи, местнораспространённой неоперабельной или метастатической уротелиальной карциномы, гепатоцеллюлярной карциномы, рака желудка или пищевода-желудочного перехода: ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Распространённый почечно-клеточный рак: в качестве монотерапии – ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический мелкоклеточный рак лёгкого, метастатический колоректальный рак: в качестве монотерапии – ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели; метастатический колоректальный рак: в комбинации с ипилимумабом – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели. Побочные действия: чаще всего отмечались иммуноопосредованные побочные реакции. Большинство таких побочных реакций, включая тяжёлые, купировались при помощи соответствующей терапии или путем отмены препарата. Форма выпуска: концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 10 мл или 4 мл во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I, герметично закрытый бутылочной пробой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. Срок годности: 2 года. Владелец РУ: Бристол-Майерс Сквибб Компани, США.

Информацию о нежелательных явлениях следует сообщать в компанию Бристол-Майерс Сквибб по тел.: +7 495 755 92 67, +7 800 555 00 23, факс +7 495 755 92 67, safety_russia@bms.com

1 Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-004026-19.09.19